



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 183

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/07/2017

PAR

**Mlle. Jihane FARAHAT**

Née le 27 avril 1991

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES :

Tumeur-Ovaire-Granulosa-Adulte-Juvenile.

---

### JURY

**Mr. H.ASMOUKI**

Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique

PRÉSIDENT

**Mr. A.SOUMMANI**

Professeur de gynécologie-obstétrique

RAPPORTEUR

**Mr. L .BOUKHANNI**

Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique

**Mr. K.HAROU**

Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique

JUGES

**Mr. B.FAKHIR**

Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

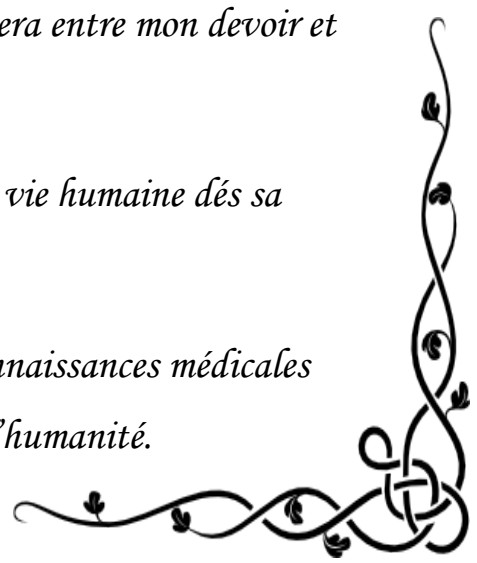
*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي إني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



---

*LISTE DES*

*PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato-orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie

ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- ptisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- ptisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



---

*DÉDICACES*



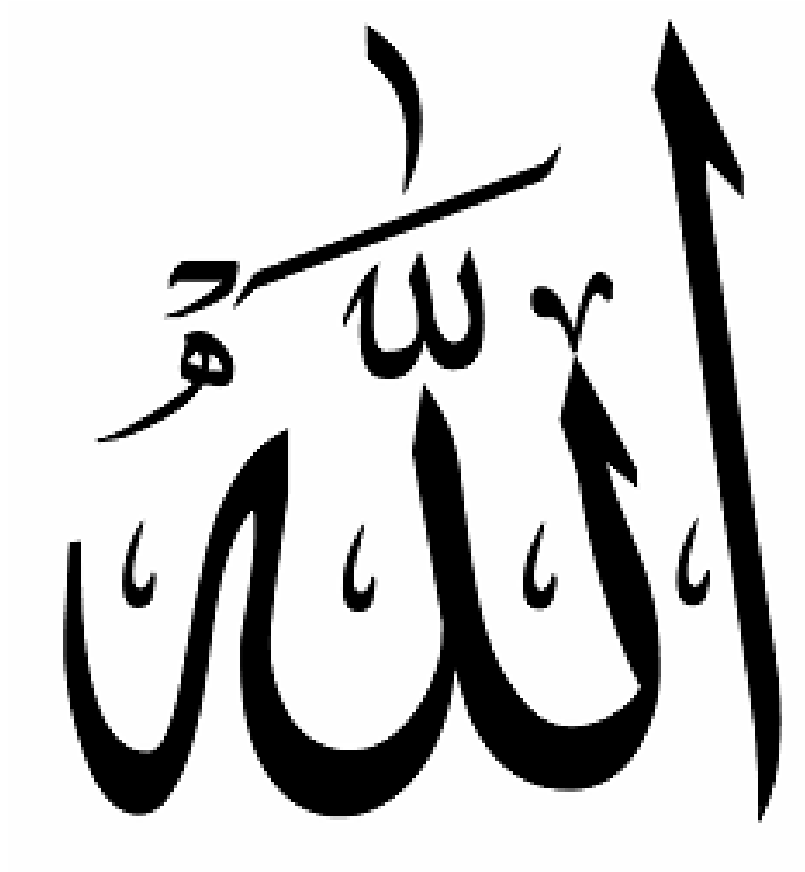
*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 



*Louange à Dieu tout puissant,  
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



***A MA TRÈS CHÈRE MÈRE,***

*Tu nous appris le pardon et l'amour du prochain. Ce travail est le résultat d'un chapelet de prières, de bénédictions et d'innombrables sacrifices.*

*Tu as toujours été là pour nous, même quand ce n'était pas nécessaire.*

*Tu nous as choyés, rassurés et réconfortés.*

*Ton assistance et ton affection ne nous ont jamais fait défaut.*

*Ta grande générosité, ta patience et ta disponibilité font de toi une femme exceptionnelle.*

*Mère, nous voici arrivé à ce jour tant attendu par vous tous et pour lequel tu m'as beaucoup bousculée.*

*Que ce modeste travail soit source de satisfaction et de réconfort pour tout ce que tu as enduré et pour tous tes efforts indéfectibles.*

***A MON CHÈRE PÈRE,***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculquée. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé et bonheur pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin....*



***A MES CHÈRES FRÈRES AYMANE ET MOUAD,***

*Vous m'avez soutenue et comblée tout au long de mon parcours. Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puisse nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

***A mes très chères amies FADOUA, YOUSRA, MARIAME,  
SOUKAINA, HABIBA, CHAIMAE, ILHAM***

*Merci pour les bons moments passés ensemble. Que chacun trouve ici l'expression de mon profond attachement. Puisse Allah nos assister dans nos projets et guider nos pas dans la futur vie professionnelle active. Amen.*

***A LA FAMILLE FARAHAT et LA FAMILLE GHOURAIDI,***

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

***A MES AMIES ET COLLEGUES,***

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*



*A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE, SECONDAIRE ET DE LA  
FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même que  
ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation, mon  
instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procure santé,  
bonheur et longue vie.*

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHÈRES  
ET QUE JE N'AI PU CITER*



*REMERCIEMENTS*



**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :**

**Pr. A.SOUMMANI**

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqués et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservés un accueil aimable et bienveillant. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :**

**Pr.H.ASMOUKI**

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. L.BOUKHANNI**

*De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Nous sommes toujours impressionnées par vos qualités humaines et professionnelles. Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire part de notre jury.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. K.HAROU**

*Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de notre grand respect.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. B. FAKHIR**

*Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

**Bhcg** : Béta Hormone Chorionique Gonadotrope.

**CGP** : cellules germinales primordiales.

**Chp** : champs.

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.

**DS** : Déviation standard.

**FIGO** : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

**FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante.

**GnRH** : Gonadotropin-releasing hormone.

**Gy** : gray.

**Hb** : hémoglobine.

**L** : vertèbre lombaire.

**LH** : luteinizing hormone.

**LHRH** : Luteinizing-hormone-releasing hormone.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.



*PLAN*



<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>3</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>12</b>
<b>I. EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>13</b>
1. AGE.....	13
2. PARITE.....	14
3. ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX.....	14
<b>II. CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE .....	15
2. EXAMEN CLINIQUE.....	16
<b>III. PARACLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
<b>IV. TRAITEMENT .....</b>	<b>18</b>
<b>V. ANATOMO-PATHOLOGIE.....</b>	<b>20</b>
<b>VI. EVOLUTION .....</b>	<b>20</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>22</b>
<b>I. HISTORIQUE .....</b>	<b>23</b>
<b>II. DEFINITION .....</b>	<b>23</b>
<b>III. RAPPEL.....</b>	<b>24</b>
1. RAPPEL ANATOMIQUE .....	24
2. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE.....	28
3. RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	32
4. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	36
<b>IV. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
1. FREQUENCE.....	39
2. ÂGE .....	40
3. FACTEURS DE RISQUE.....	41
<b>V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....</b>	<b>45</b>
<b>VI. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....</b>	<b>49</b>
<b>VII. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE.....</b>	<b>56</b>
<b>VIII. PRISE EN CHARGE.....</b>	<b>61</b>
<b>IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....</b>	<b>74</b>
<b>X. SURVEILLANCE.....</b>	<b>78</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>93</b>



---

*INTRODUCTION*



---

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Les tumeurs de la granulosa sont des néoplasies ovariennes rares naissant au dépend du mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire, elles représentent 0,6 à 3 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5 % des tumeurs malignes de l'ovaire. Elles sont les plus fréquentes des tumeurs stromales [1].

On distingue deux types : le type adulte (TGA) qui survient le plus souvent entre 40 et 70 ans et est le plus fréquent et le type juvénile (TGJ), ce dernier se distingue par un âge de survenu relativement plus jeune, un aspect morphologique différent comportant des signes histologiques de malignité plus prononcés et un risque plus élevé de récurrence [2,3].

Cliniquement la tumeur se manifeste par un syndrome tumoral avec distension abdominale douloureuse, un syndrome endocrinien lié à une hyperoestrogénie donnant une pseudo-puberté précoce iso sexuelle dans les formes juvéniles [4].

Leur diagnostic est anatomopathologique reposant essentiellement sur des données morphologiques.

L'apport de la tomodensitométrie est limité par rapport à l'échographie, alors que l'imagerie par résonance magnétique couplée à la biologie permet, par son approche tissulaire, de suspecter le diagnostic.

L'évaluation du pronostic par le taux de décès est légitime pour les tumeurs qui ont un grand potentiel de malignité et qui ont une évolution rapidement fatale. Ce critère paraît inapproprié en cas de tumeurs qui ont un potentiel de malignité modéré comme le cas des TGO.

Nous rapportons 10 cas de TGO colligés au Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU MOHAMMED VI durant 5 années, allant de janvier 2012 à Décembre 2016.

Le but de ce travail est d'étudier les particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de ces tumeurs par rapport à l'ensemble des tumeurs de l'ovaire.



---

*PATIENS ET  
MÉTHODES*



## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 5 ans, allant de janvier 2012 à décembre 2016, menée au service de gynécologie-obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Dix cas de TGO ont été répertoriés.

Les patientes nous ont été adressées pour des symptômes variables. Notre étude s'est basée sur l'analyse:

- Du profil épidémiologique des patientes: l'âge moyen, la parité, le statut hormonal;
- Des circonstances de découverte
- De la sémiologie clinique particulière et les spécificités para cliniques de ces tumeurs ;
- De leur stadification selon la classification de la FIGO ;
- Du traitement instauré en fonction de chaque stade ;
- De leur histologie ;
- De leur évolution et des récives.

Les observations médicales des patientes ont été recueillies des dossiers à partir des archives du service.

### Les objectifs de notre étude sont:

- Mettre le point sur la difficulté du diagnostic clinique, paraclinique, histologique et thérapeutique que pose ce type de tumeurs.
- Etablir un protocole thérapeutique selon les données de la littérature.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	âge	parité	ATCD gynéco-obstétricaux et statut hormonal
1 <sup>ère</sup>	90ans	Multipare G4P4	-Ménopausée -Sœur décédée par un néo du sein
2 <sup>ème</sup>	18ans	Nulligeste	- Sans particularité
3 <sup>ème</sup>	70ans	Multipare G3P3	-Ménopausée -Cholécystectomie il y'a 12ans
4 <sup>ème</sup>	45ans	Multipare G3P2	-En activité génitale -CO pris pendant 8 ans
5 <sup>ème</sup>	82ans	Multipare G5P3	-Ménopausée -Opérée il y'a un an pour tumeur de la granulosa de l'ovaire
6 <sup>ème</sup>	37ans	Paucipare G1P1	-En activité génitale -CO depuis 5ans
7 <sup>ème</sup>	48ans	Multipare G2P2	-Ménopausée -CO prise pendant 1an
8 <sup>ème</sup>	21ans	Nullipare	- Sans particularité
9 <sup>ème</sup>	42ans	Nullipare	- Préménopausée
10 <sup>ème</sup>	18ans	Nullipare	- En activité génitale -sous CO

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	Délai de consultation	Circonstances de découverte
1 <sup>ère</sup>	16mois	-Métrorragies -Distension abdominale
2 <sup>ème</sup>	8mois	-Ménorragie puis aménorrhée secondaire -Douleurs pelviennes
3 <sup>ème</sup>	1an 3mois	-Métrorragies -Douleurs hypogastriques -Dysurie
4 <sup>ème</sup>	6mois	-Douleurs abdomino-pelviennes à type de pesanteur -Distension abdominale
5 <sup>ème</sup>	5mois	-Douleurs pelviennes subaiguës
6 <sup>ème</sup>	7mois	-Douleurs pelviennes chroniques _Distention abdominale
7 <sup>ème</sup>	6mois	-Métrorragies -Douleurs pelviennes latéralisées
8 <sup>ème</sup>	6mois	-Douleurs pelviennes chroniques -Hirsutisme -Amaigrissement
9 <sup>ème</sup>	12mois	-Douleurs pelviennes chroniques -Distension abdominale -Constipation chronique
10 <sup>ème</sup>	3mois	-Douleurs pelviennes subaiguës -Hirsutisme

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	Examen clinique
1 <sup>ère</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pâleur cutanéomuqueuse</li> <li>-Sensibilité abdominale diffuse</li> <li>-Masse latéro-utérine gauche d'environ 10cm</li> <li>-Comblement du cul de sac vaginal gauche</li> </ul>
2 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilité de la fosse iliaque droite</li> <li>-Masse abdomino-pelvienne d'environ 7cm</li> </ul>
3 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masse pelvienne d'environ 12cm latéralisée à droite arrivant à l'ombilic avec sillon de séparation avec l'utérus.</li> </ul>
4 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ascite de moyenne abondance</li> <li>-Masse pelvienne droite de 10cm</li> <li>-Sensibilité diffuse</li> </ul>
5 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ombilic déplié avec cicatrice médiane sous ombilicale</li> <li>-Abdomen distendu avec matité déclive.</li> <li>-volumineuse masse pelvienne médiane de 25cm.</li> </ul>
6 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilité de la fosse iliaque gauche</li> <li>-Masse latéro-utérine gauche d'environ 10cm</li> </ul>
7 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Abdomen distendu</li> <li>-Comblement du CDS de Douglas et des CDS vaginaux latéraux</li> </ul>
8 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Excès de pilosité (hypogastre, membres inférieurs, visage)</li> <li>-Masse latéro-utérine droite de grande taille (20cm)</li> </ul>
9 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Masse latéro utérine gauche d'environ 10cm mobile par rapport au 2 plans, rénitente</li> <li>-Abdomen distendu</li> </ul>
10 <sup>ème</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pilosité excessive au niveau des membres inférieurs et du visage</li> <li>-présence d'une masse hypogastrique latéralisée à droite, d'environ 15cm/10cm, mal limitée, indolore, ferme et mobile.</li> <li>-raucité de la voix.</li> </ul>

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	Echographie pelvienne
1 <sup>ère</sup>	-Masse abdomino-pelvienne de 12cm, à parois épaissies hétérogène et multi-kystique sans végétations endokystiques ou exokystiques, associée à un épanchement péritonéal de faible abondance évoquant une origine tumorale ovarienne.
2 <sup>ème</sup>	-Masse ovarienne droite solido-kystique cloisonnée et hétérogène. Sa taille est d'environ 10cm/08cm. Il n'existe pas de végétations endokystiques ou exokystiques. Une ascite de faible abondance a été retrouvée.
3 <sup>ème</sup>	-Masse ovarienne poly-kystique hétérogène d'environ 13,5cm/12cm/9cm avec végétations endokystiques.
4 <sup>ème</sup>	-masse ovarienne mesurant 12cm/12cm/7cm, solido-kystique multi loculée, avec une composante charnue, cloisons et foyers kystiques -Ovaire gauche non vu -Ascite de moyenne abondance
5 <sup>ème</sup>	-Présence d'une énorme masse kystique hétérogène abdomino-pelvienne sans végétations endo ni exokystiques -Absence d'épanchement au niveau du douglas
6 <sup>ème</sup>	-Présence en latéro utérin gauche d'une image de 10cm/6cm homogène à paroi régulière -Epanchement minime
7 <sup>ème</sup>	-Image latéro utérine droite homogène d'environ 15cm/10cm présentant des calcifications péri vasculaire -Les 2 ovaires non vus -Ascite de faible abondance
8 <sup>ème</sup>	-Masse polypoïde à parois épaissies d'environ 25cm/15cm solido kystique hétérogène sans végétations endo ni exokystiques.
9 <sup>ème</sup>	-Masse latéro utérine poly-kystiques hétérogène polypoïde sans végétations endo ni exokystiques. -Epanchement minime
10 <sup>ème</sup>	-Masse ovarienne solido-kystique cloisonnée et hétérogène. d'environ 15cm/10cm. Il n'existe pas de végétations endokystiques ou exokystiques. Une ascite de faible abondance a été retrouvée.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	TDM abdomino-pelvienne	Marqueurs tumoraux
1 <sup>ère</sup>	<p>-Volumineuse formation abdomino-pelvienne latéralisée à gauche mesurant 80x120mm. Ses contours sont polylobés. Elle est multi cloisonnée, à double composante liquidienne et tissulaire. La portion tissulaire ainsi que les cloisons se rehaussent de façon intense après l'injection du produit de contraste.</p> <p>-Il n'existe pas d'adénopathies pelviennes et lombo-aortiques.</p> <p>Il n'y a pas des adénopathies profondes. Un épanchement péritonéal de faible abondance a été retrouvé.</p>	Non faits
2 <sup>ème</sup>	<p>-Masse solido kystique, abdomino-pelvienne très probablement d'origine ovarienne droite, bien limité multiloculée, contenant des cloisons rehaussées après contraste mesurent 100x80x80 mm.</p>	Ca125 : 98,6 U/ml
3 <sup>ème</sup>	<p>-Volumineuse masse abdomino-pelvienne latéralisée à droite poly kystique, comporte de fines cloisons et des végétations endokystiques rehaussées par PC. mesurent 135/120/90 mm.</p>	Non faits
4 <sup>ème</sup>	<p>-Masse solido kystique, bien limité multi loculée, présentant une composante à prédominance liquidienne et une composante tissulaire nodulaire rehaussée par PC; mesurent 120x100x60 mm.</p> <p>-Ascite libre de moyenne abondance</p>	Non faits
5 <sup>ème</sup>	Non faite	Non faits
6 <sup>ème</sup>	Non faite	Non faits
7 <sup>ème</sup>	<p>-Kyste ovarien de 13X10cm hypodense grossièrement homogène bien limité, pratiquement non modifié par le produit de contraste</p> <p>-Ascite cloisonnée</p> <p>-Absence d'ADP</p>	Non faits
8 <sup>ème</sup>	<p>-Processus tumoral pelvien mesurant 250mm, solidokystique présentant de fines calcifications, rehaussées de façon hétérogène en faveur d'une tumeur ovarienne</p> <p>-Une ascite abondante libre</p>	Ca125: 19,8 U/ml
9 <sup>ème</sup>	Non faite	Non faits
10 <sup>ème</sup>	<p>-Processus abdomino-pelvien latéralisé à droite mesurant 100x150mm. Ses contours sont polylobés. Elle est multi cloisonnée.</p> <p>- L'utérus est de taille et de morphologie normale. La vessie a des contours réguliers. Il n'existe pas d'adénopathies pelviennes et lombo-aortiques. Le foie est homogène, sa taille est normale et ses contours sont réguliers. Il n'y a pas des adénopathies profondes.</p> <p>Un épanchement péritonéal de faible abondance a été retrouvé.</p>	Ca125: 29,2 U/ml

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	Geste chirurgical initial	Résultat anatomo-pathologique
1 <sup>ère</sup>	ACHE	Aspect morphologique en faveur d'une tumeur ovarienne de la granulosa sans rupture capsulaire et sans atteinte de la trompe sous jacente. Elle est associée à une hyperplasie glandulaire et régulière de l'endomètre et à une cervicite chronique sans caractère particulier avec une annexe droite libre. La cytologie a ramené du matériel inflammatoire sans cellules suspectes.
2 <sup>ème</sup>	Kystectomie droite	Aspect morphologique évoquant une tumeur ovarienne de la granulosa de type juvénile. La cytologie a ramené du matériel hématique discrètement inflammatoire avec présence de quelques cellules atypiques.
3 <sup>ème</sup>	Hystérectomie totale+annexectomie bilatérale	Aspect morphologique en faveur d'une tumeur ovarienne de la granulosa de type adulte sans rupture capsulaire. La trompe sous jacente est intacte. Le reste du corps utérin et l'autre annexe sont indemnes. Elle est associée à un polype glandulo kystique de l'endomètre sans caractère particulier.
4 <sup>ème</sup>	Annexectomie droite+omentectomie+ Liquide d'ascite	Aspect morphologique en faveur d'une tumeur ovarienne de la granulosa adulte. Le tissu épiploïque est indemne sans localisation tumorale. La cytologie renferme des cellules mésothéliales dystrophiques sans cellules suspectes.
5 <sup>ème</sup>	Exérèse tumorale	Prolifération tumorale infiltrant le parenchyme ovarien et dont l'aspect peut cadrer avec une tumeur ovarienne de la granulosa. La cytologie n'objective pas de cellules atypiques.
6 <sup>ème</sup>	Annexectomie gauche+biopsie de l'ovaire droit+ biopsie de l'épiploon	Aspect morphologique évoquant en premier lieu une tumeur de la granulosa de type adulte. Le péritoine est discrètement inflammatoire chronique. La cytologie péritonéale renferme quelques cellules atypiques.
7 <sup>ème</sup>	Kystectomie droite	Prolifération tumorale largement remaniée et nécrosée dont l'aspect morphologique évoque en premier lieu une tumeur ovarienne de la granulosa de type adulte. Aspect immuno-histochimique orientant vers une tumeur de la granulosa de type adulte.
8 <sup>ème</sup>	Annexectomie droite	Prolifération tumorale évoquant en premier lieu une tumeur ovarienne de la granulosa sans rupture capsulaire avec une trompe sous jacente indemne. Aspect immuno-histochimique compatible avec une tumeur de la granulosa juvénile.
9 <sup>ème</sup>	Annexectomie gauche	Prolifération tumorale dont l'aspect morphologique est en faveur d'une tumeur ovarienne de la granulosa de type adulte. La cytologie est inflammatoire, sans cellules épithéliales intactes ou suspectes.
10 <sup>ème</sup>	Annexectomie droite+ponction d'ascite	Prolifération tumorale évoquant une TGO de type juvénile. Il n'est pas observé de rupture capsulaire ni d'atteinte de la trompe sous jacente.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Patientes	Stade	Reprise chirurgicale	évolution
1 <sup>ère</sup>	la	-	Décédée
2 <sup>ème</sup>	lc	-Annexectomie droite -Omentectomie	Bonne évolution avec recul de 10mois
3 <sup>ème</sup>	la	-Omentectomie	Bonne évolution avec recul de 6mois
4 <sup>ème</sup>	la	-	Bonne évolution avec recul de 24mois
5 <sup>ème</sup>	la	-ACHE	Décédée
6 <sup>ème</sup>	lc	-Omentectomie	Perdue de vue
7 <sup>ème</sup>	la	-Annexectomie -omentectomie	Bonne évolution avec recul de 20mois
8 <sup>ème</sup>	la	-	Bonne évolution avec recul de 7mois
9 <sup>ème</sup>	la	Hystérectomie totale annexectomie droite omentectomie	Bonne évolution avec recul de 15mois
10 <sup>ème</sup>	la	-	Bonne évolution avec recul de 8mois



---

*RESULTATS*

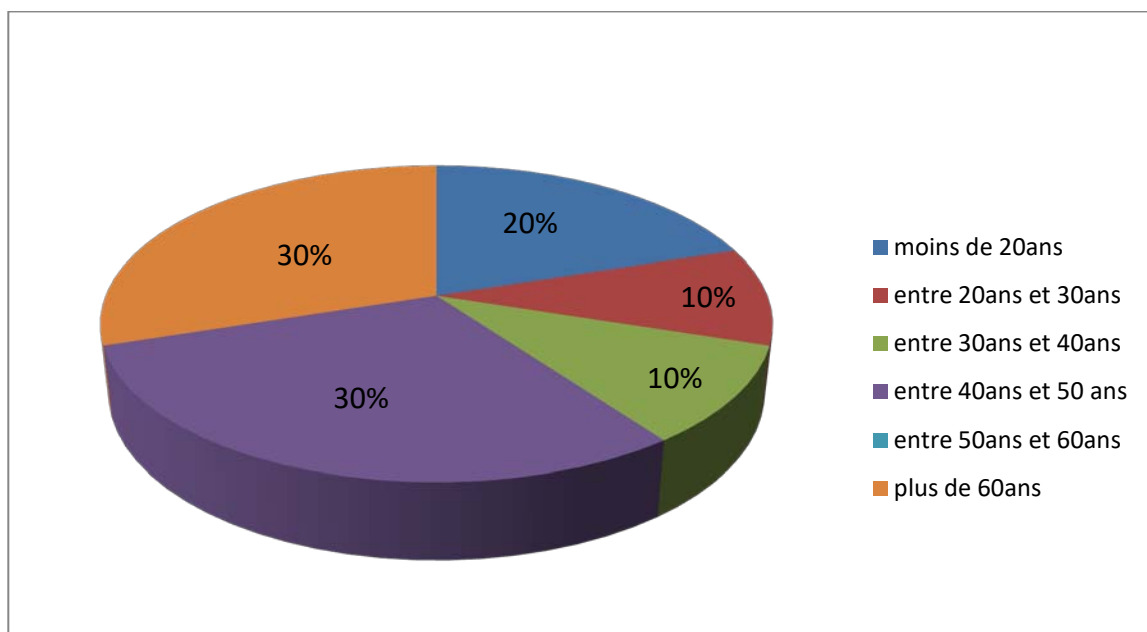


---

## I. EPIDEMIOLOGIE :

### 1. AGE:

- L'âge de nos patientes se situe entre 18 et 90ans
- Sept patientes ont une tumeur de type adulte et trois ont une tumeur de type juvénile.
- L'âge moyen de la survenue de la tumeur de granulosa de l'ovaire est de 47,1ans.
- L'âge moyen de la survenue de la forme adulte, dans notre étude, est de 59,1ans.
- L'âge moyen de la survenue de la forme juvénile, dans notre étude, est de 19 ans.
- Le pic de fréquence se situe entre 40 et 50ans et plus de 60ans.
- Sept de nos patientes avaient un âge inférieur à 50ans et trois patientes avaient un âge supérieur à 50ans.



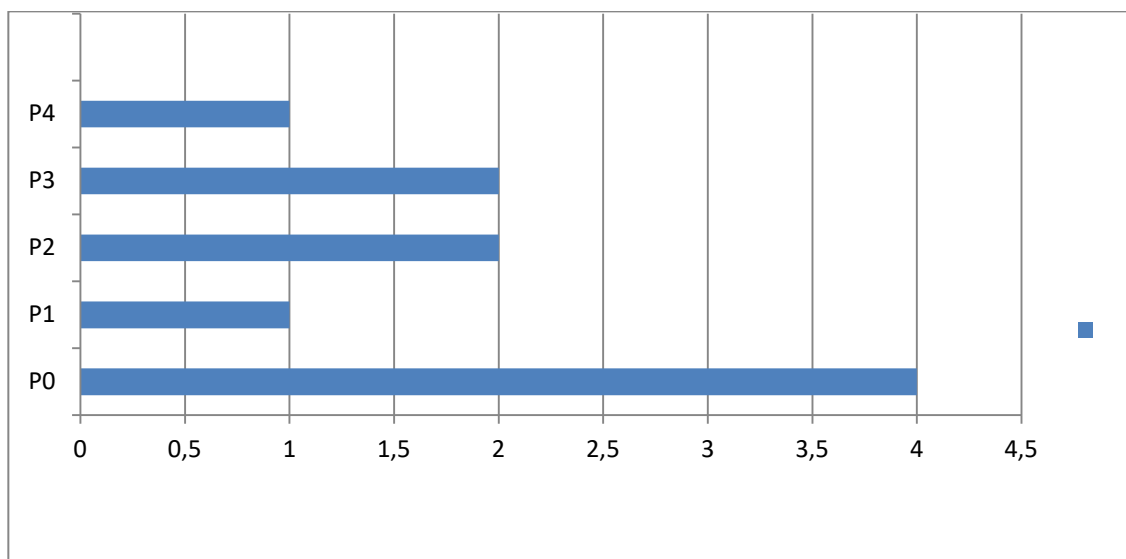
**FIGURE 1:Répartition des patientes selon la tranche âge.**

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 2. PARITE:

- Cinq de nos patientes étaient des multipares (soit 50%)
- Quatre de nos patientes étaient des nullipares (soit 40%)
- Une patiente était paucipare (soit 10%)



**FIGURE 2: Répartition des patientes selon leur parité**

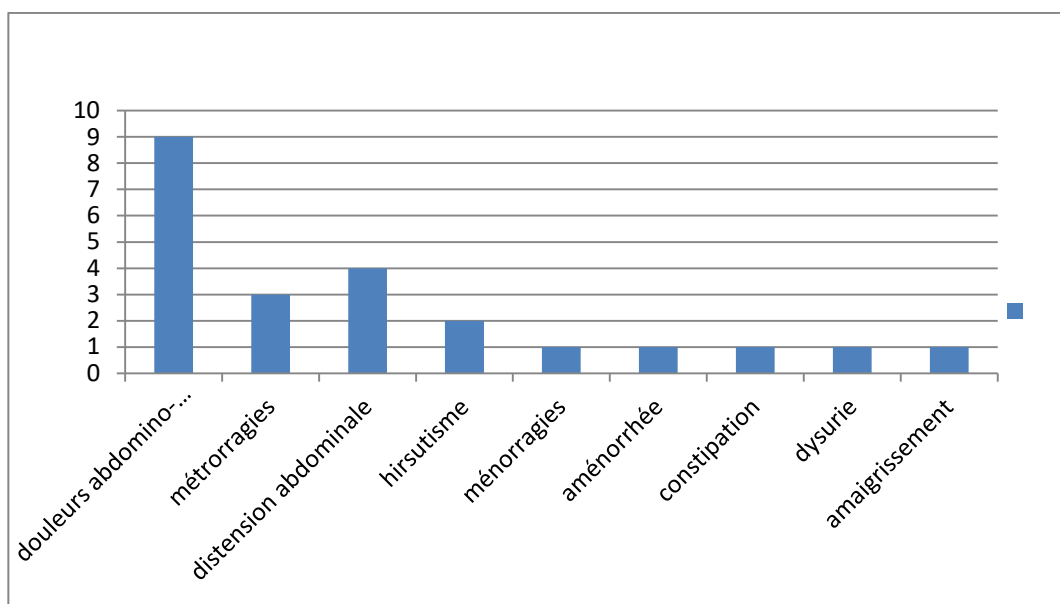
### 3. Antécédents gynéco-obstétricaux:

- Quatre de nos patientes étaient sous contraception hormonale pour des durées variables.
- Une patiente a une sœur décédée par un néo du sein.
- Une patiente a un antécédent de tumeur de la granulosa de l'ovaire.
- Pas de notion de prise d'inducteur de l'ovulation.
- Quatre patientes sont en ménopause, une en préménopause, trois patientes en période d'activité génitale, et deux patientes dont le profil est imprécis.

## II. Clinique:

### 1. Circonstances de découverte :

- ❖ Le délai de consultation de nos patientes était en moyenne de 8,4 mois.
- ❖ Neuf de nos patientes avaient des douleurs abdomino-pelviennes.
- ❖ Trois patientes (soit 30%) avaient des métrorragies et une patiente avait des ménorragies puis une aménorrhée.
- ❖ Quatre patientes présentaient une distension abdominale.
- ❖ Une patiente avait un signe digestif à type de constipation (évoluant de puis 6 mois)
- ❖ Une patiente avait une notion de signes urinaires associés à type de dysurie.
- ❖ Deux patientes ont présenté un hirsutisme à degrés différents.
- ❖ Une patiente avait une notion d'amaigrissement chiffré à 6Kg.



**FIGURE 3: Circonstances de découverte des tumeurs de la granulosa de l'ovaire chez nos patientes.**

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 2. Examen clinique:

#### ✚ Taille de la masse pelvienne:

- Neuf patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables, dont deux étaient de taille importante.
- La taille des masses palpées a varié entre 7cm et 25cm avec une moyenne de taille à 13,3 cm:

✚ Taille < 10 cm chez 1 patiente soit 10%

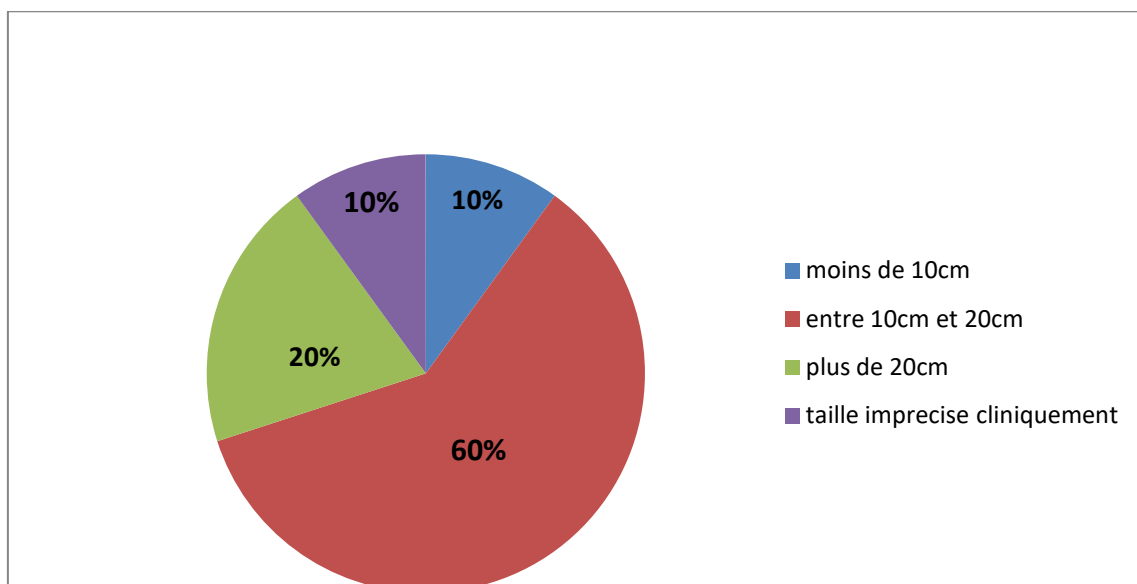
✚ Taille entre 10cm et 20cm chez 6 patientes soit 60%

✚ Taille >20cm chez 2 patientes soit 20%

✚ Taille difficile à apprécier vu la distension abdominale chez 1 patiente soit 10%

✓ Des signes de virilisation ont été retrouvés chez deux patientes dont la forme de la tumeur est juvénile.

✓ Une ascite a été cliniquement retrouvée chez 2 patientes (soit 20%)



**FIGURE 4: Taille des masses pelviennes de nos patientes**

### III. Paraclinique:

L'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez toutes les patientes. Elle a permis de rattacher la masse pelvienne à son origine annexielle chez 9 (90%) de nos patientes. La taille des masses a été précisée chez 8 patientes, avec une taille moyenne de 140mm; variable entre 100mm et 250mm. Les critères de malignités retrouvées ont été résumés dans le tableau ci-dessous (tableau I)

- Sept patientes ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique (soit 70%). Un aspect suspect de malignité a été retrouvé chez 6 patientes:
  - ✚ Aspect hétérogène
  - ✚ Aspect solido kystique
  - ✚ Caractère multiloculée
  - ✚ Présence de cloisons, de bourgeons charnus ou de calcifications
  - ✚ Rehaussement après injection de produit de contraste.
- Aucune patiente n'a bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique.
- La radiographie thoracique a été réalisée chez toutes les patientes.
- Les marqueurs tumoraux ont été demandés chez trois patientes (la forme juvénile). Le taux du CA125 était élevé chez deux patientes et bas chez une patiente.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

**Tableau I : critère de malignité échographique dans notre étude**

Critères de malignité à l'échographie	Nombre de patientes
Parois épaissie	1
Végétations	1
Localisation bilatéral	0
Calcification	2
Epanchement péritonéale	6
-de grande/moyenne abondance	(1)
-lame d'épanchement	(5)

### IV. Traitement :

#### 1. Traitement chirurgical :

##### a) Voie d'abord:

- Deux patientes ont bénéficié d'une exploration coelioscopique initiale avec la décision per opératoire de convertir en laparotomie.
- La nécessité d'une laparoconversion était jugée devant la manipulation du kyste difficile vu ses multiples adhérences chez une patiente.
- Les huit autres patientes ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice d'emblée.

##### b) Cytologie péritonéale :

- La cytologie péritonéale a été réalisée chez toutes les patientes.

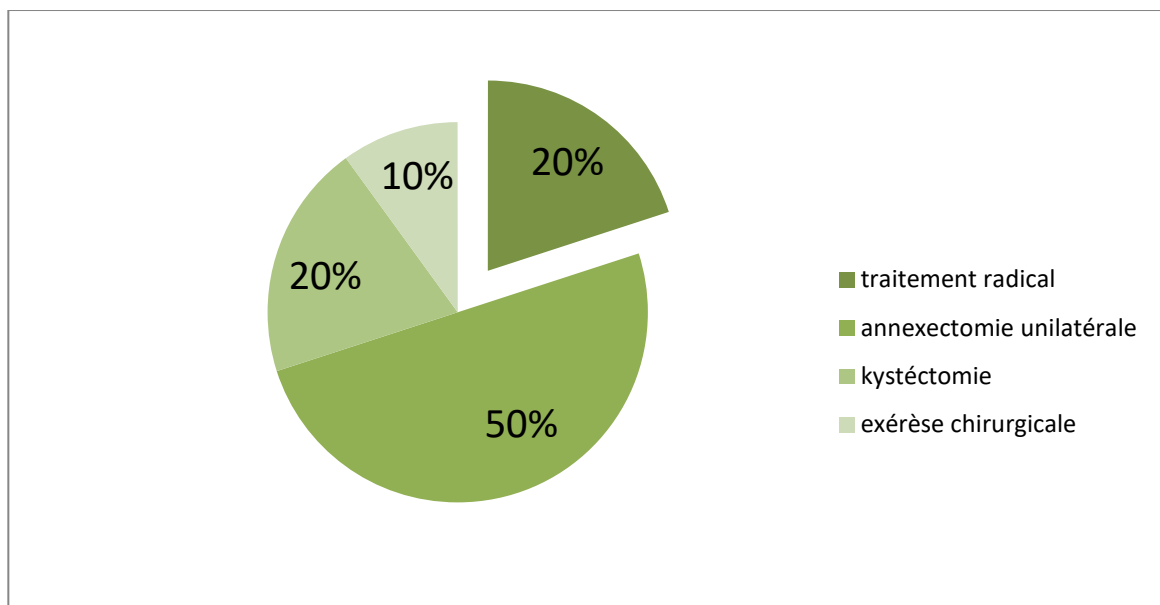
##### c) Acte chirurgical :

- Le traitement radical a été adopté chez 2 patientes (soit 20%) :
  - ✓ une patiente a bénéficié d'une hystérectomie totale sans conservation annexielle complétée par une omentectomie et un prélèvement ganglionnaire iliaque.
  - ✓ Une patiente d'une omento-colpo-hystérectomie élargie.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- La chirurgie conservatrice est adoptée chez huit patientes :
  - Cinq patientes ont bénéficié d'une annexectomie unilatérale dont le traitement d'une patiente a été complété par une omentectomie, et une par une hystérectomie totale et annexectomie controlatérale.
  - Deux patientes ont bénéficié d'une kystectomie complétée par une omentectomie et une annexectomie.
  - une patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale puis un traitement radical en deuxième lieu (HTCA)
- Les suites opératoires ont été simples pour toutes nos patientes.
- Aucun traitement adjuvant n'a été proposé après le staff multidisciplinaire.



**FIGURE 5: Traitement chirurgical initial de nos patientes**

**V. Anatomo-pathologie:**

- L'étude anatomo-pathologique a confirmé l'aspect morphologique d'une tumeur ovarienne de la granulosa de type adulte chez Sept patientes (soit 70%) et de type juvénile chez trois patientes (soit 30%).
- Toutes les pièces ne présentaient pas d'effraction capsulaire ni d'atteinte des structures sous jacentes.
- La cytologie a ramené du matériel inflammatoire chez 5patientes, la présence de cellules atypiques chez deux patientes et de cellules mésothéliales chez une patiente.
- Une patiente a présenté une hyperplasie glandulaire et régulière de l'endomètre et à une cervicite chronique.
- Une pièce a présenté un polype glandulo kystique de l'endomètre sans caractère particulier.

Deux patientes ont bénéficié d'une étude immuno-histochimique confirmant le diagnostic.

**VI. Evolution :**

- L'évolution de six cas était favorable. Le recul (tableau II) des patientes est variable.
- Une patiente a été perdue de vue et deux patientes sont décédées.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

**Tableau II : le recul dans notre série**

Patientes	Recul
1	Décédée
2	10mois
3	6mois
4	24mois
5	Décédée
6	Perdue de vue
7	20mois
8	7mois
9	15mois
10	8mois



---

*DISCUSSION*



---

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### **I. Historique :**

Les tumeurs de la granulosa ont été décrites pour la première fois en 1855 par Rokitansky [2], par leur aspect proche de celui des cellules de la granulosa du follicule ovarien.

Leur histoire naturelle n'est rapportée au sein de la littérature qu'à travers de courtes séries. Au 19<sup>ème</sup> siècle, c'est Von Kahlden qui, en 1895, individualise les tumeurs des cellules de la granulosa, des sarcomes et des carcinomes ovariens [5]. En 1901, Schorder parle de «folliculome» pour dénommer une tumeur qui imite les cellules de la granulosa avec des rosettes folliculoïdes. Ce n'est qu'en 1914 que VonWerdt pub lie sa première série de six cas et que la dénomination de tumeur de la granulosa est adoptée. En 1977, Scully et al. Subdivisent les tumeurs de la granulosa de l'ovaire en tumeurs adultes et juvéniles [5].

### **II. Définition :**

Les TGO naissent à partir des cordons sexuels et du stroma. Elles sont caractérisées par l'existence d'un contingent important de cellules issues de la granulosa [10].

Les tumeurs ovariennes des cordons sexuels et du stroma sont principalement les tumeurs de la granulosa, les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (androblastomes) ainsi que d'autres tumeurs rares comme les gynandroblastomes et les tumeurs à cellules stéroïdiennes [11].

Elles représentent environ 8% des tumeurs ovariennes et se développent aux dépens de cellules appartenant au tissu de soutien des ovaires.

Ces cellules participent à la fonction hormonale ovarienne, ce qui explique les dysfonctionnements hormonaux associés à ces cancers. Ces tumeurs affectent des patientes de tout âge. On distingue deux types histologiques : la forme adulte et la forme juvénile [10].

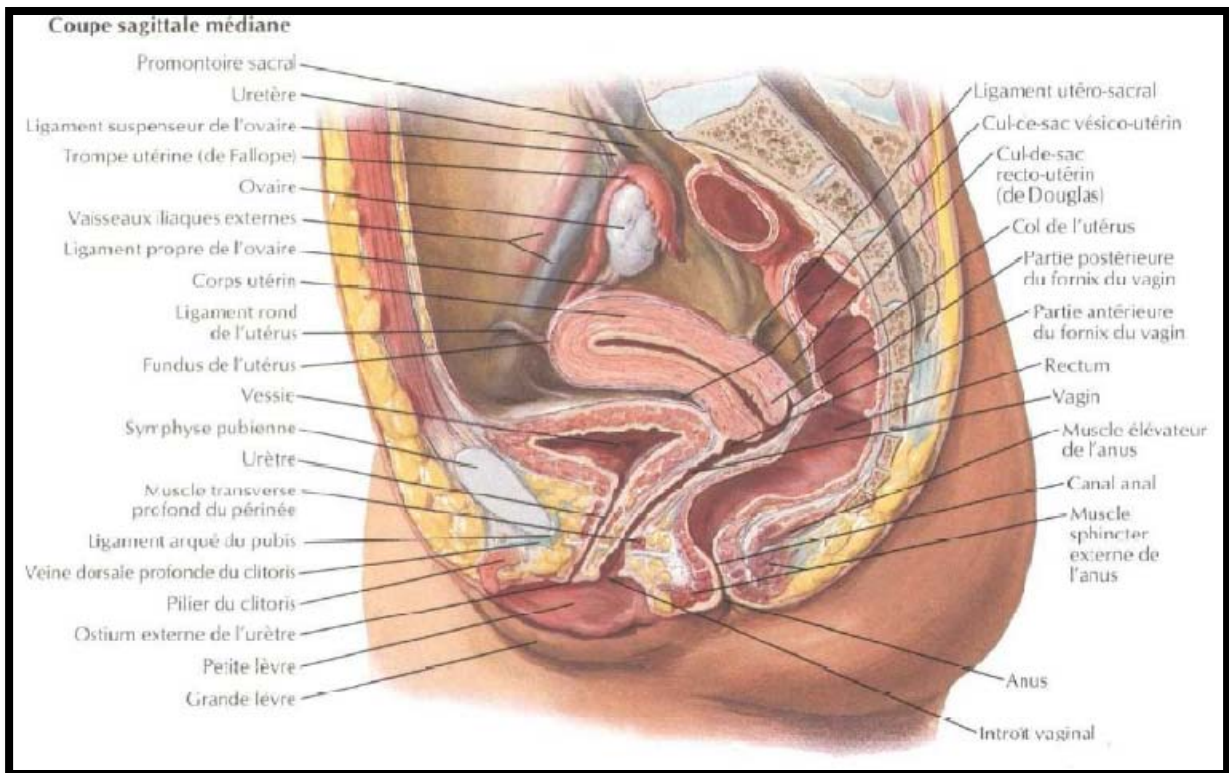
### III. Rappel :

#### 1. RAPPEL ANATOMIQUE :

Les ovaires ou gonades féminines sont 2 glandes paires et symétriques. [6]

##### 1.1 Localisation :

Les deux ovaires droit et gauche, sont placés dans la cavité pelvienne dans une fossette latéro-utérine en arrière du ligament large contre la paroi latérale du pelvis, ils sont extra-péritonéaux.



**Figure 6: Appareil génital. Coupe sagittale médiane du bassin [6]**

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 1.2 Aspect général et dimensions :

Avant la puberté : l'ovaire est lamellaire à la naissance, il prend une forme ovale après la 2<sup>ème</sup> année.

A la période d'activité génitale : l'ovaire atteint ses dimensions maximales : Longueur : 3,5cm, largeur : 2cm, épaisseur : 1cm, poids : 8 à 10 g, Il est aplati en amande et présente 2 faces, latérale et médiale séparées par : 2 bords : bord libre (bord postérieur), et bord mésovarique (bord antérieur) présentant le hile ; 2 extrémités : tubaire (supérieure) et utérine (inférieure).

De couleur blanc nacré, il est parcouru par des sillons correspondant aux cicatrices consécutives à la rupture des follicules ovariens, de plus en surface apparaissent les saillies des follicules ovariens en évolution. [2]

Après la ménopause l'ovaire involue, il diminue de volume et sa surface devient lisse.

### 1.3 Moyen de fixation:

Le ligament propre de l'ovaire (ligament utéro-ovarien) : unit l'extrémité inférieure de l'ovaire à la corne utérine.

Le ligament suspenseur de l'ovaire (ligament lombo-ovarien) : naît dans la région lombaire au niveau de L2, il se divise à sa terminaison en deux

Faisceaux :

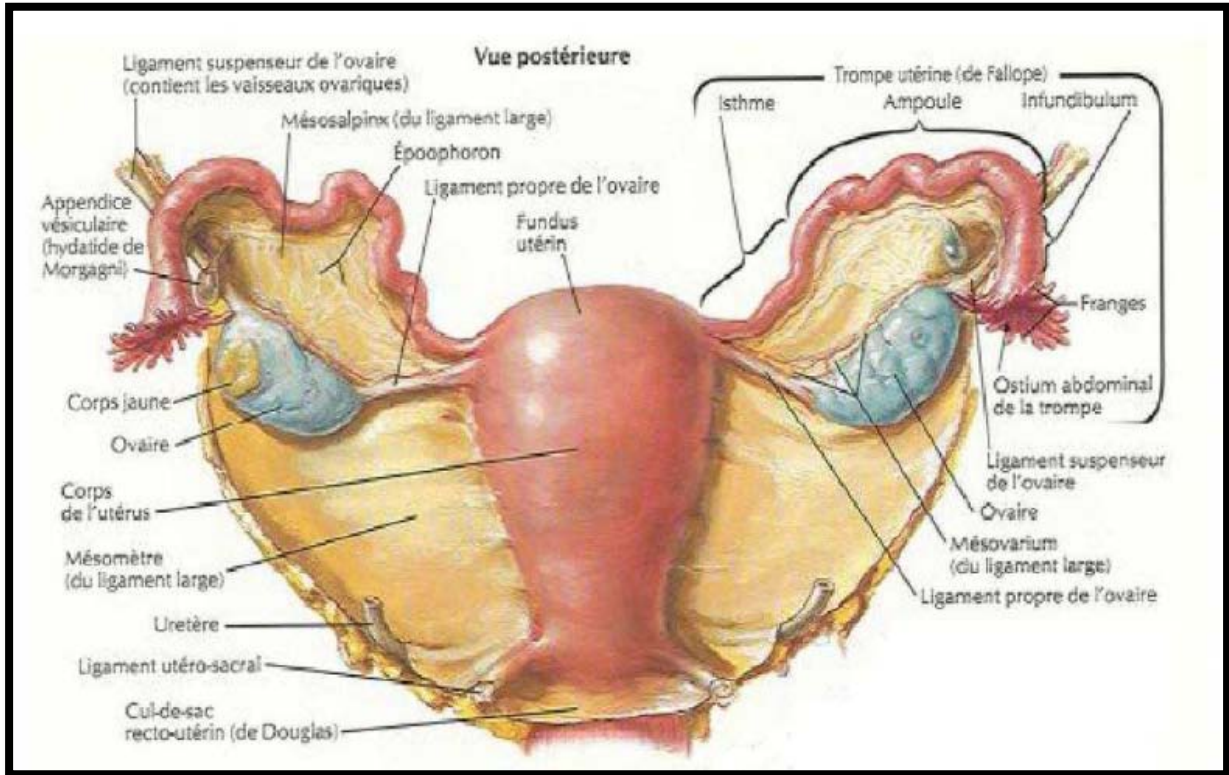
Ovarien : dirigé vers l'extrémité supérieure et le bord mésovarique de l'ovaire.

Tubaire : dirigé vers l'infundibulum (pavillon) de la trompe.

Le ligament tubo-ovarien : unit l'extrémité supérieure de l'ovaire à l'infundibulum de la trompe.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

Le mésovarium : méso de l'ovaire, il se fixe au pourtour du hile de l'ovaire selon la ligne limitant du péritoine (ligne de farre), et contient les pédicules vasculo-nerveux de l'ovaire. [6]



**Figure 7 : Vue postérieure de l'utérus et des annexes montrant les moyens de fixité ligamentaire de l'ovaire.**

### 1.4 Rapports :

- FACE LATÉRALE : Répond à la paroi pelvienne, formée par l'os coxal recouvert du muscle obturateur interne, sur cette paroi cheminent les constituants vasculo-nerveux suivants : les branches antérieures de l'artère iliaque interne, les vaisseaux iliaques externes, le nerf obturateur, l'uretère, les vaisseaux ovariens.
- FACE MÉDIANE : Elle est en rapport avec : la trompe utérine, le mésosalpinx, le ligament propre de l'ovaire, l'utérus.
- BORD MESOVARIQUE (antérieur) : Il répond au ligament large.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- BORD LIBRE (postérieur) : Situé 2cm en avant de l'articulation sacro-iliaque et répond à l'uretère par l'intermédiaire du péritoine. Dans la cavité péritonéale il répond aux anses grêles, le caecum et l'appendice à droite, le colon sigmoïde à gauche.
- EXTREMITÉ SUPÉRIEURE : Recouverte par la trompe utérine et le mésosalpinx, elle est en rapport avec l'intestin grêle.
- EXTREMITÉ INFÉRIEURE : Située 1 à 2cm au-dessus du plancher pelvien, elle peut être perceptible par le toucher pelvien. [6]

### 1.5 Vaisseaux et nerfs:

#### LES ARTÈRES : [2,6]

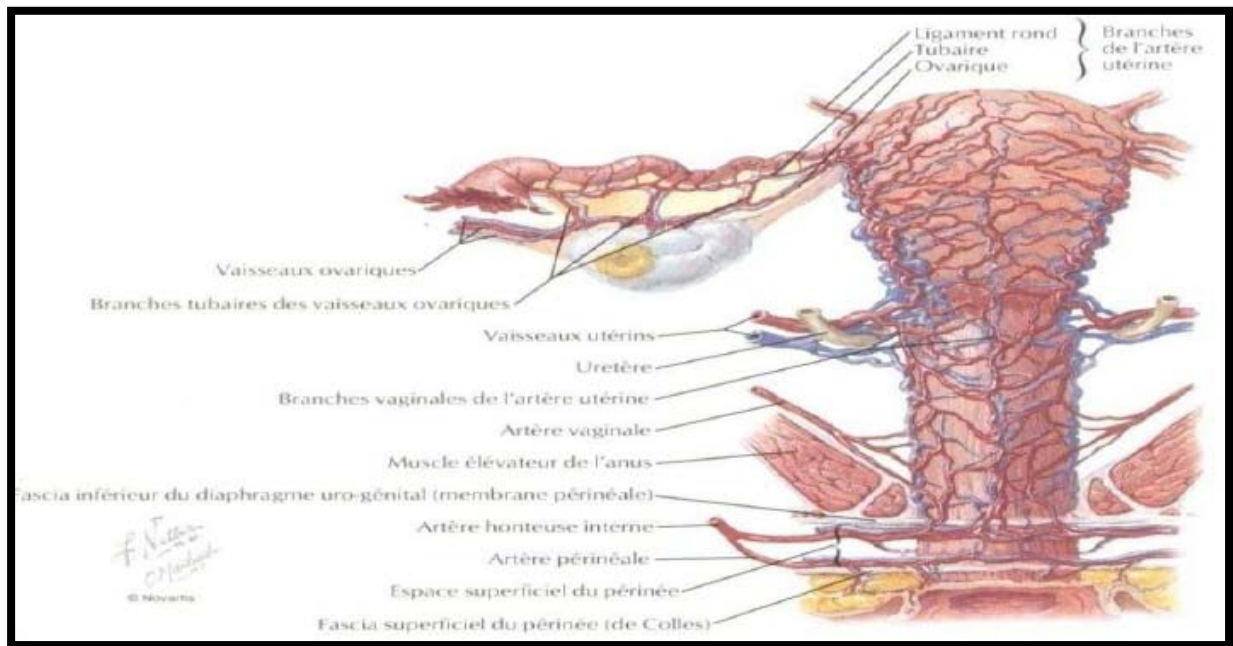
- ✓ l'artère ovarique : naît de l'aorte au niveau de L2, se divise en atteignant l'ovaire en deux ovarique et tubaire.
- ✓ l'artère utérine : se termine au niveau de la corne utérine en donnant 3rameaux : le rameau du fond utérin, le rameau ovarique, le rameau tubaire.

Au total, ces deux artères se partagent de façon variable la vascularisation artérielle de l'ovaire.

- ✓ LES VEINES : constituent un plexus veineux d'où partent les veines utérines et ovarique.
- ✓ LES LYMPHATIQUES : gagnent les nœuds lymphatiques latéroaortiques, et iliaques externes.
- ✓ LES NERFS : proviennent du plexus inter mésentérique (plexus ovarique) satellite de l'artère ovarique.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---



**Figure 8:vascularisation de l'ovaire [6]**

### **2. Rappel embryologique :**

L'embryogénèse ovarienne fait intervenir deux types des cellules : la lignée germinale, constituée des cellules germinales primordiales (CGP) qui évolueront en ovogonies puis en ovocytes, et la lignée somatique qui donnera les cellules folliculaires (granulosa et thèques) ainsi que le stroma ovarien.

Cette dualité s'explique par l'origine embryologique différente de ces lignées, la lignée somatique ayant pour origine les constituants cellulaires de la crête génitale, tandis que la lignée germinale est constituée par des cellules issues de l'ectoderme primaire (épiblaste) qui coloniseront la crête génitale [7].

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 2.1 Stade indifférencié :

#### 2.1-1 Cellules germinales primordiales :

Au 19<sup>ème</sup> jour du développement, l'embryon humain est constitué d'un disque embryonnaire tri-germinatif et d'un ensemble d'annexes. La paroi interne de la vésicule vitelline émet un petit diverticule, l'allantoïde, qui se développe au sein du pédicule embryonnaire. Les CGP, appelées aussi gonocytes, sont de grosses cellules à noyau volumineux [8].

#### 2.1-2 Migration des cellules germinales :

C'est de cette zone que les CGP partent, vers la 6<sup>ème</sup> semaine, pour entamer une migration qui les conduira à coloniser le territoire gonadique. D'abord observées dans l'endoderme de l'intestin postérieur, puis dans le mésentère dorsal. Elles achèvent leur migration lorsqu'elles atteignent le territoire gonadique, appelé crêtes génitales [8].

#### 2.1-3 Crêtes génitales :

Les crêtes génitales se forment par prolifération de l'épithélium cœlomique et condensation du mésenchyme sous-jacent, sur la face ventrale des mésonéphros, reins embryonnaires, qui, en régressant, donneraient naissance à la vascularisation et au stroma ovarien. C'est à ce stade, que les CGP colonisent les crêtes génitales [7].

#### 2.1-4 Gonades indifférenciées :

La pénétration des CGP dans la crête génitale induit sa transformation en une gonade indifférenciée qui évolue de façon identique dans les deux sexes. Des bourgeons de forme irrégulière apparaissent puis s'enfoncent dans le mésenchyme. Ce sont les cordons sexuels primitifs qui renferment deux catégories de cellules : les volumineuses CGP et les petites cellules mésenchymateuses. Ils restent en connexion avec l'épithélium cœlomique et, s'anastomosent

## **Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)**

---

pour former un réseau de tubes pleins, le rete. Le mode d'édification des gonades et l'origine des cellules somatiques sont encore discutés. L'aspect indifférencié persiste jusqu'à la 8ème semaine de développement [2].

### **2.2 Différenciation ovarienne :**

Chez la femelle, on ne connaît pas de gène déclenchant la différenciation ovarienne, qui n'intervient qu'à partir de la 8ème semaine (le mâle à la 7ème semaine), mais un gène pourrait jouer un rôle d'anti-différenciation testiculaire en réprimant la synthèse des androgènes par la gonade indifférenciée [8].

### **2.3 Cordons sexuels secondaires :**

La différenciation ovarienne est caractérisée par une seconde poussée de cordons dans le cortex : les cordons sexuels secondaires (ou cordons de Pflüger) à l'intérieur desquels vont migrer les CGP. Les cordons primaires se trouvent refoulés au centre de la gonade où ils constituent les cordons médullaires qui se fragmenteront en amas irréguliers, puis dégèneront, laissant place à un tissu conjonctif lâche, dans lequel se développent de nombreux vaisseaux sanguins [8].

### **2.4 Multiplication des ovogonies :**

Dans les cordons, on retrouve de volumineuses cellules à cytoplasme clair, les ovogonies, qui ne sont rien d'autres que les CGP. De forme arrondie ou ovoïde, les ovogonies possèdent un gros noyau ; leur cytoplasme contient des mitochondries de grande taille mais peu de réticulum endoplasmique. Les ovogonies sont liées par des ponts cytoplasmiques qui permettent la synchronisation des mitoses [8].

## **Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)**

---

### **2.5 Entrée en prophase de la première division méiotique :**

Lorsqu'elles entrent en méiose, les ovogonies deviennent des ovocytes. Ce processus est un événement précoce qui intervient vers la 10<sup>ème</sup> ou 11<sup>ème</sup> semaine, juste après leur entrée en phase de multiplication intense. Croissance exponentielle du nombre d'ovogonies et entrée en méiose se produisent de façon simultanée. L'ovocyte s'entoure de cellules aplaties, précurseurs des cellules de la granulosa. Il est alors appelé follicule primordial [7].

### **2.6 Apparition des follicules primordiaux :**

À la 16<sup>ème</sup> semaine, l'ovaire a un aspect morphologique évoquant celui de l'ovaire postnatal.

Il est composé du hile, de la médulla centrale constituée de divers tissus et enfin du cortex périphérique contenant les cordons corticaux à l'aspect trabéculaire.

Progressivement, le nombre de follicules primordiaux augmente. L'apparition de follicules intermédiaires présentant un mélange de cellules de la granulosa aplaties et cuboïdales est suivie par celle des petits follicules primaires à une couche de cellules de la granulosa cuboïdales et petit ovocyte, dont le diamètre est proche de celui des follicules primordiaux [7,8].

### **2.7 Atrésie des cellules germinales :**

Des 7 millions de cellules germinales présentes au 5<sup>ème</sup> mois de grossesse, il n'en restera plus que 2 millions à la naissance, la moitié d'entre elles n'ayant pas encore évolué en follicules primordiaux. Ce ne sont pas les follicules primordiaux qui dégèrent le plus, mais les ovogonies.

En effet, à 34 semaines de la grossesse, le nombre de follicules primordiaux est d'environ 680 000; il reste stable au moins jusqu'à 8 mois après la naissance [8].

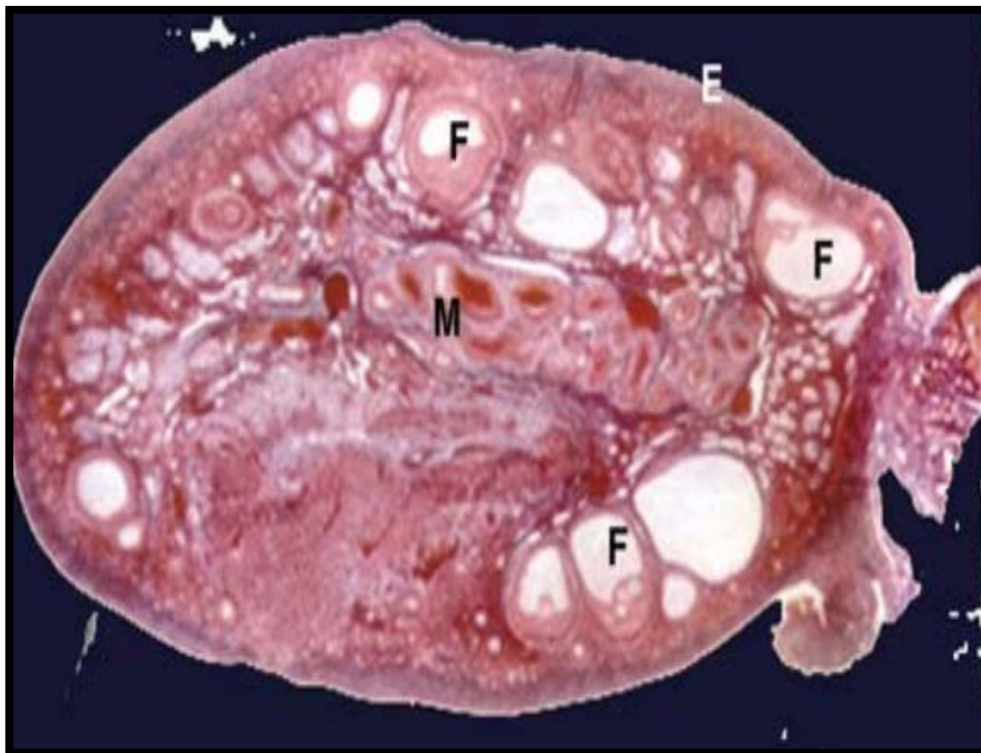
### 3. RAPPEL HISTOLOGIQUE :

On distingue à l'ovaire deux zones: une zone périphérique qui est la corticale et une zone centrale la médullaire.

Le péritoine ne recouvre pas l'ovaire. La surface de l'ovaire est recouverte par un épithélium appelé EPITHELIUM OVARIQUE.

L'ovaire comporte essentiellement quatre parties : [8].

- ❖ L'Epithélium Ovarique
- ❖ La Corticale
- ❖ Le Stroma
- ❖ La Médullaire



**Figure 9 : Coupe histologique d'un ovaire qui montre les trois couches fondamentales. E : épithélium de surface ; F : follicules ; M : mésenchyme.**

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 3.1 L'épithélium ovarique :

Il enveloppe l'ovaire. Il se continue avec le péritoine au niveau du hile selon une ligne sinueuse appelée LIGNE DE FARRE WALDERYER. Polymorphe, il est formé d'une assise de cellules cubiques, parfois cylindriques ciliées ou endothélioformes. Sous l'épithélium, le Stroma Ovarique sous-jacent se condense en une lame conjonctive c'est l'ALBUGINEE [7]. Le rôle de cet épithélium est un rôle de protection.

### 3.2 La corticale :

Elle est blanche, ferme, constituée d'un stroma dans lequel on rencontre dans un ordre dispersé de multiples organites. Les organites sont les follicules de DEGRAAF et les structures qui en dérivent. Ainsi on y distingue deux groupes d'appareils : l'un folliculaire, l'autre progestatif.

#### a) L'appareil folliculaire :

Tissu noble de l'ovaire, il est constitué par les follicules qui sont à des stades évolutifs différents dans l'ovaire :

Les follicules primordiaux : ils sont jeunes, 50 à 80 µm diamètre, formés d'un ovocyte de 1<sup>er</sup> ordre d'une assise cellulaire épithéliale, d'une vitrée qui est l'ébauche de la membrane de Slavjanski.

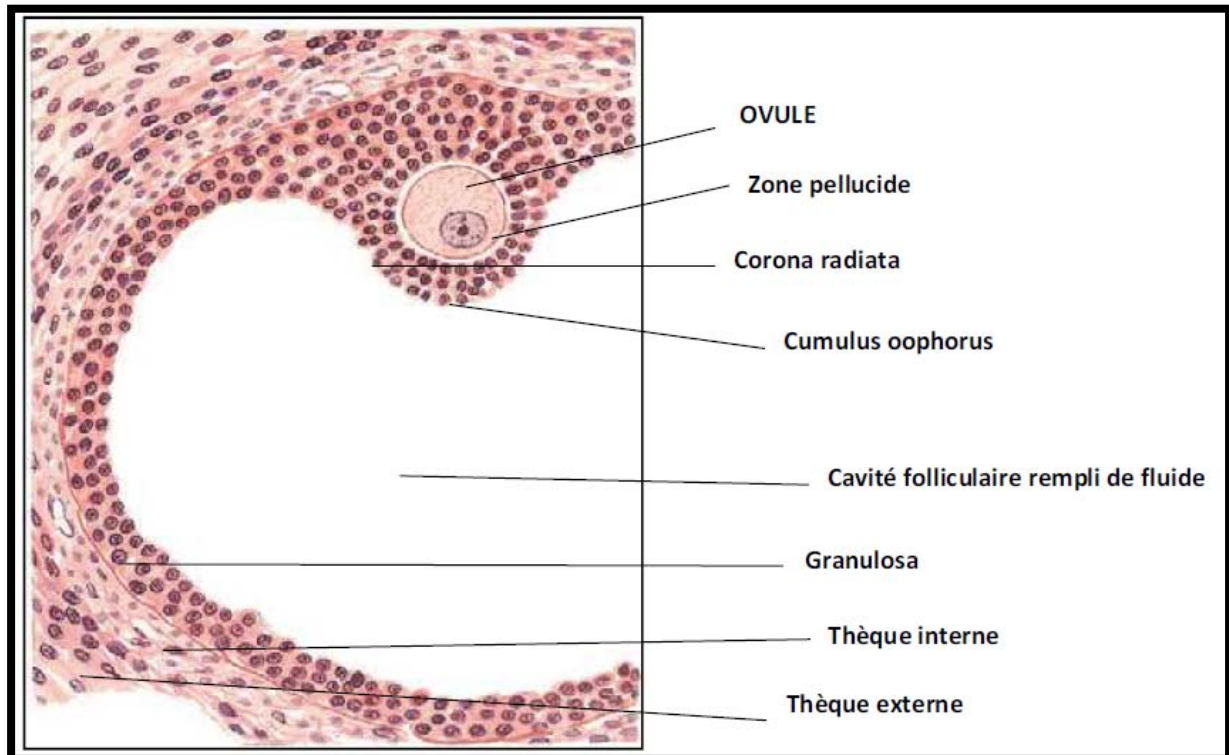
Les follicules évolutifs ou gamétogenèse : ils comprennent les follicules primaires ou follicules en voie de croissance, les follicules secondaires plus volumineux, et les follicules murs. Seuls 300 à 400 follicules primordiaux subissent le cycle complet de la maturation à partir de la puberté.

Les follicules involutifs : La majorité des follicules dégénère et meurt. Ils entraînent la présence d'organites nouveaux dans l'ovaire. Les follicules primordiaux et primaires

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

disparaissent par histolyse totale sans laisser de traces durables ce sont des Follicules Dégénératifs. Les autres, selon leur morphologie et leur mode de dégénérescence, se transforment en follicules atresiques (ou follicules déformés), FOLLICULES KYSTIQUES (souvent siège d'hémorragie intra cavitaire), FOLLICULES PLISSES (follicules rompus, vides et rides). [8,9]



**Figure 10: follicule en développement**

### b) L'appareil progestatif :

Après l'ovulation, le follicule déhiscent donne naissance à un organe spécial nommé CORPS JAUNE. On l'appellera corps progestatif (ou Menstruel) durant la période où il prépare la gestation, CORPS Jaune gestatif (ou gravidique) durant la grossesse.

L'appareil progestatif évolue successivement en :

- *Corps progestatif jeune* : forme quelques heures après l'ovulation.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- *Corps progestatif mûr* : qui est un organite sphéroïdal de 20mm de diamètre une dizaine de jours après la ponte et qui comprend trois parties: le coagulum central (masse fibreuse avec une couche périphérique vascularisée) la couche glandulaire dérivée de la granulosa et de la thèque interne ; la membrane externe fortement vascularisée dérivée de la thèque externe.
- *Corps progestatif involué* : L'involution commence vers le 25<sup>e</sup> ou le 26<sup>e</sup> jour d'un cycle menstruel de 28 jours. La dégénérescence se fait par lyse rapide et totale de toute la masse du corps. Le plus souvent l'involution donne naissance soit au corps lipoïde (charge de grasse et imprègne de lutéine) ou corps jaune vrai de Malpighi, soit au corps fibrohyalin dit de

RABL. Au stade ultime on a le corpus Albicans de MALPIGHI.

### 3.3 Le stroma :

Il est presque uniquement forme d'éléments cellulaires fusiformes groupés en faisceaux et enchevêtrés. Ce sont essentiellement des cellules conjonctives jeunes, des polyblastes qui entretiennent la RENOVATION du contingent cellulaire en constant remaniement du fait de l'évolution des follicules. Se glissent entre les cellules :

- ❖ De fines fibres collagènes
- ❖ Des vaisseaux sanguins clairsemés
- ❖ Des lymphatiques uniquement au moment de la formation du follicule mur
- ❖ Parfois des îlots nécrotiques et calcifiés, plus souvent sclérotiques.

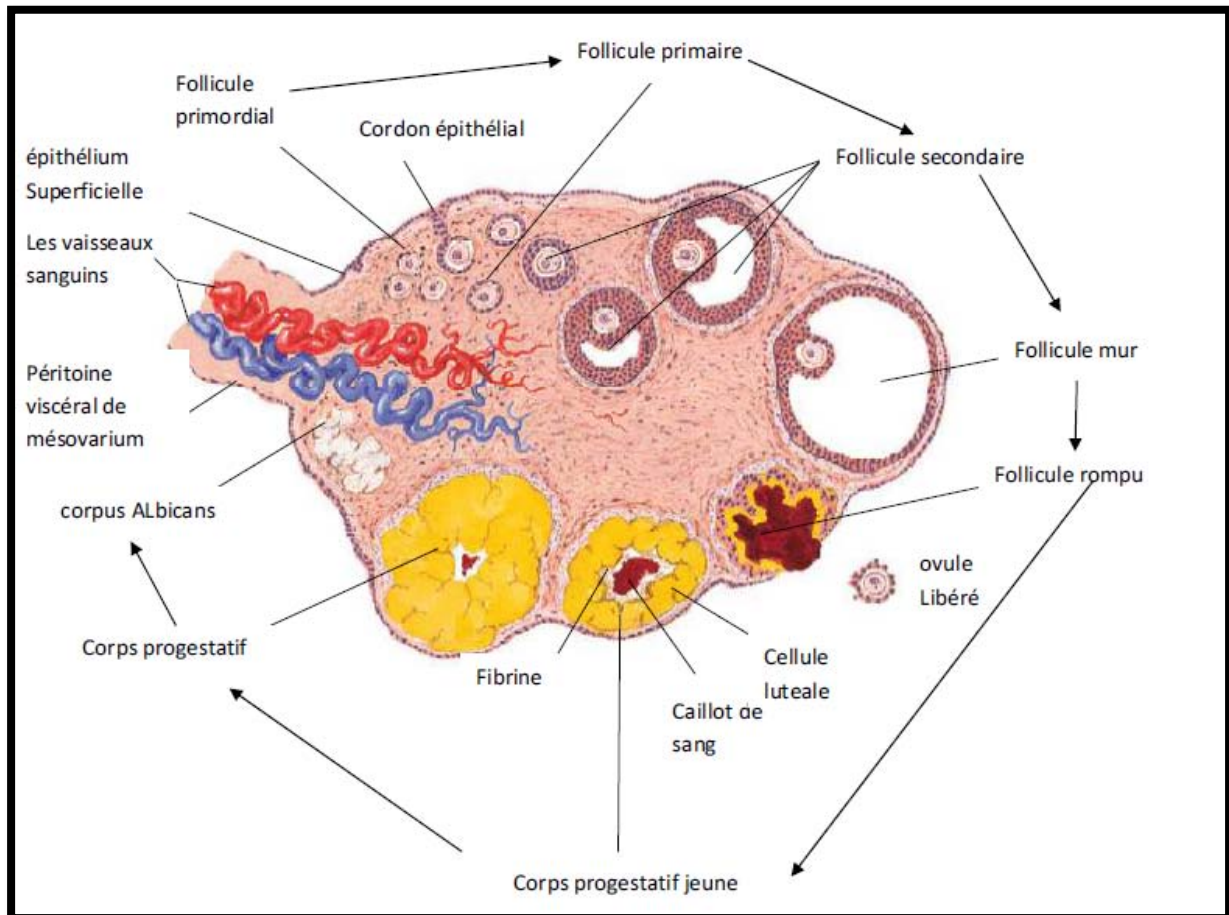
### 3.4 La médullaire :

- ✓ Molle, rouge, spongieuse, très vascularisée, elle a une importance physiologique moins grande. Au milieu de fibres élastiques, conjonctives et musculaires lisses, on trouve
- ✓ Quelques reliquats Embryonnaires (le Rete ovarien, les débris de cordons médullaires)

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- ✓ Des vaisseaux : les ramifications des artères ovariennes, un système veineux un réseau lymphatique riche et stable ; Des filets nerveux.



**Figure 11:Étapes de l'ovule et le follicule**

### 4. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

L'ovaire a une double fonction :

- exocrine : maturation et émission cyclique de l'ovocyte. – endocrine : imprégnation hormonale oestro-progestative de l'appareil génital féminin sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculo-stimulante [FSH] et l'hormone lutéinisante [LH]).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 4.1 Fonction exocrine des ovaires: ovogénèse :

L'ovogénèse est longue et discontinue. Elle se déroule en partie dans l'ovaire (région corticale) mais se poursuit à l'extérieur de cette glande elle commence au cours du développement fœtal

Les étapes de l'ovogénèse sont: [2]

- Multiplication : les ovogonies se multiplient au sein de l'ovaire jusqu'au 7<sup>ème</sup> mois du développement fœtal. Au début du 7<sup>ème</sup> mois in utero, on en distingue 7 millions d'ovogonies. C'est alors que débute une phase de dégénérescence, qui réduit fortement la réserve de cellules germinales de l'ovaire. De ce fait, il n'y a plus que 1 à 2 millions de cellules sexuelles dans les ovaires à la naissance, 300 000 chez la petite fille de sept ans, quelques dizaines de milliers au moment de la puberté.
- Accroissement : débute dans le follicule primordial et s'achève dans le follicule mûr. Au 7<sup>ème</sup> mois du développement, Les ovogonies entrent en phase S, répliquent leur ADN nucléaire, puis s'engagent dans une phase dite de préméiose, correspondant à la prophase de 1<sup>ère</sup> division de méiose. Les cellules entrent dans une phase d'accroissement lent (petit accroissement), leur aspect se modifie, on ne parle plus alors d'ovogonies mais d'ovocytes I. Les ovocytes I bloqués en prophase de première division de méiose, constituent une "réserve" de cellules sexuelles qui n'est pas renouvelée. Ils demeurent dans cet état très particulier jusqu'au début de la phase de maturation. [9]
- Maturation: A la puberté et au début de chaque cycle ovarien un groupe d'une quinzaine d'ovocytes I s'engage dans une phase d'accroissement rapide. En général un seul d'entre eux parvient toutefois au terme de cette évolution, atteignant en moins de 14 jours (au milieu du cycle) un diamètre de 130µm à 140 µm. Cet ovocyte est alors prêt à subir la maturation (méiose). [8]

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Deux à trois heures après la fin de la première division de méiose se produit la ponte ovulaire, ou ovulation. C'est donc un ovocyte II qui est émis par l'ovaire (en général les ovaires fonctionnent alternativement d'un cycle à l'autre).

Cet ovocyte II a déjà engagé sa deuxième division de méiose; au moment de l'ovulation il est bloqué en métaphase de deuxième division de méiose. C'est l'activation éventuelle par un spermatozoïde qui lui permettra d'achever la méiose. La formation du corps jaune débute juste au moment de la rupture folliculaire tandis que Les autres follicules évoluent vers l'atrésie avec arrêt de la prolifération cellulaire.

### 4.2 Fonction endocrine des ovaires :

L'ovaire humain secrète trois types d'hormones stéroïdes : les hormones œstrogènes, progestatives et androgènes.

Divers types de cellules ovariennes capables de synthétiser des stéroïdes ont alors été identifiées :

- Cellules interstitielles du stroma
- Cellules lutéales du corps jaune

La fonction stéroïdienne de l'ovaire est sous le contrôle de l'antéhypophyse.

Les deux hormones peptidiques FSH ET LH assurent au cours de chaque cycle le développement, la maturation et la sécrétion du follicule, la rupture du follicule, la formation, le maintien et la sécrétion du corps jaune et enfin la sécrétion du stroma.

Les cellules ovariennes présentent vis-à-vis de ces stimulines hormonales une réceptivité inégale qui varie au cours du cycle et qui est principalement conditionnée par la présence des récepteurs spécifiques correspondants. [7,9]

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Les organes cibles des stéroïdes ovariens sont essentiellement l'endomètre, le col utérin, le vagin, et les glandes mammaires.

### IV. Epidémiologie:

#### 1. Fréquence :

Les TGO sont des néoplasies ovariennes rares, mais sont les plus fréquentes des tumeurs sécrétantes. Elles représentent 0,6 à 3 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes de celui-ci [2]. On distingue deux entités anatomo-cliniques différentes : la tumeur de la granulosa "adulte" et la tumeur de la granulosa "juvénile". Le type adulte reste le plus fréquent.

La forme "juvénile" survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans ; avec un maximum de fréquence qui se situe entre 0 et 10 ans à 44 %.

La forme "adulte" survient généralement après l'âge de 30 ans et dans 70 % des cas après la ménopause [7].

Dans notre série, sept patientes ont une tumeur de la granulosa de type adulte (soit 70%) et trois patientes ont une tumeur de type juvénile (soit 30%).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 2. Âge :

**TABLEAU COMPARATIF III: l'âge moyen de la survenue de la TGO dans la littérature.**

Auteur	Période d'étude	Nombre de cas	Age moyen
REBSTOCK (5)	1995-2012	17	49 (35-81).
ELLOUZE (2)	1994-2003	15	45 (20-70).
BRANDON-LUKE (6)	1998-2013	2680	53 (45-63)
BOYCE (106)	1988-2008	72	43 (21-58)
FOX (107)	1948-1973	92	49,8 (8m-88)
Notre série	2012-2016	10	47,1(18-90)

#### 2.1 Tumeur de la granulosa adulte:

Les formes adultes sont plus fréquentes, elles représentent 95 % des cas, elles surviennent en période péri et post-ménopausique avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans [2, 12, 13, 14].

#### 2.2 Tumeur de la granulosa juvénile:

La forme juvénile des tumeurs de la granulosa est diagnostiquée chez des patientes de moins de 20 ans dans 80 % des cas et moins de dix ans dans 50 % des cas, ce qui justifie son appellation [15].

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Dans une série de 16 cas de tumeur de la granulosa juvénile, l'âge moyen de survenue de cette forme est de 5 ans avec un intervalle de 6 mois et 17,5ans [16].

Dans une autre série de 40 patientes, l'âge moyen de survenue était 7,5 ans (de 7 mois à 21 ans). Cependant, des tumeurs de type adulte peuvent être trouvées chez les enfants (cas le plus précoce rapporté : six ans) [15]

L'âge moyen du diagnostic des tumeurs de la granulosa juvéniles est bimodal et survient le plus souvent de 8 à 9 ans et de 13 à 17 ans.

Elles peuvent exceptionnellement survenir au sein du testicule de nouveau-né, mais n'ont jamais été rapportées chez des hommes adultes [15].

Dans notre série 3 patientes sur 10 présentent une tumeur de type juvénile, l'âge moyen est 19ans.

### 3. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire, y compris les TGO, sont principalement d'ordre gynécologique et obstétrical. Toute situation qui diminue l'ovulation est protectrice [18].

#### 3.1 Parité:

En général, la multiparité réduit le risque de 15 à 20%, tandis que la nulliparité et une première grossesse tardive augmentent le risque du cancer de l'ovaire [18].

En ce qui concerne les TGO, la multiparité semble représenter un facteur de risque.

Dans la grande série de FOX [107] portant sur 92 cas, 57 patientes étaient des multipares et 27 étaient nullipares. PIURA et al [18] relèvent, dans une série de 18 cas, que 11.1% sont nullipares alors que 88.9% ont eu au moins un enfant au moment du diagnostic, avec une parité

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

moyenne de 3.44 (1 - 7 enfants). Dans une autre étude portant sur 45 cas, UYGUN et al (20) rapportent que 11 cas (24%) parmi 45 étaient nullipares et 34 cas (76.9%) étaient multipares. Dans notre série 5 patientes sont multipares, 4 sont nullipares et une patiente est paucipare.

**TABLEAU COMPARATIF IV: La parité chez les patientes ayant une TGO dans la littérature.**

Auteur	Nulliparité (%)	Multiparité (%)
REBSTOCK(5)	21%	79%
PIURA et al (18)	11.1%	88.9%
BRANDON-LUKE (6)	13.7%	86.3%
UYGUN et al (19)	24%	76%
FOX (107)	39%	61%
Notre série	40%	60%

### 3.2 Statut hormonal :

Le statut hormonal des patientes est variable dans la littérature [2].

25 % des formes adultes surviennent chez des femmes ménopausées pour Norris [20], contre 67 % pour Bjorkholm [21]. Les tumeurs de type juvéniles surviennent en général en pré pubertaire. Une étude de SHARONY (22) portant sur 29 patientes: 17 (soit 59%) sont en post ménopause au moment du diagnostic, et 12 (soit 41%) en préménopause. Dans une autre série de 65 cas, SEHOULI (10) rapporte que 55.4% des patientes sont ménopausées, 41.5% sont en pré ménopause et 3.1% sont en pré pubertaire. FOX (107) rapporte dans son étude que 45 patientes sont en post-ménopause, 31 en préménopause, 5 en pré-pubertaire, 4 en ménopause et 7 non connues.

La possibilité de survenue de la tumeur de la granulosa avant l'âge de la puberté est reconnue par la majorité des auteurs (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Dans l'étude de KALFA et al (14) portant sur les tumeurs juvéniles, l'âge moyen de survenue était de 7ans et demi (pré pubère).

Le rôle de la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause est aussi incriminé (18).

Dans notre série, quatre de nos patientes sont ménopausées, une en préménopause, trois patientes sont en activité génitale et deux patientes dont le profil est inconnu.

### **3.3 Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux :**

L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation semblent présenter un facteur de risque des tumeurs de la granulosa. Bats (17) rapporte dans son étude sur les cancers de l'ovaire un rôle défavorable de l'infertilité et de ses thérapeutiques médicales tout comme la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause. WILLEMSSEN (30), à travers une étude sur 12 patientes ayant développé une tumeur de la granulosa alors qu'elles étaient sous gonadotrophines et citrate de clomifène, a soulevé l'hypothèse incriminant le traitement des infertilités par stimulation ovarienne dans la genèse de ce genre de tumeurs. Ceci n'a jamais été confirmé.

L'utilisation d'une contraception orale, combinant œstrogène et progestatif, réduit le risque de cancer de l'ovaire en général ; toutefois, l'effet protecteur de la pilule contraceptive n'est pas significatif lorsque les patientes sont comparées à la population générale (13).

Aucune de nos patientes n'était sous inducteurs de l'ovulation et quatre patientes étaient sous contraception orale pour des durées variables.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 3.4 - Prédilection héréditaire :

Auparavant, aucune prédisposition héréditaire n'est retrouvée dans le cas des tumeurs de la granulosa (31). Il existait peu de connaissance concernant la pathogénèse de ces tumeurs.

Dernièrement, STEVENSA (32) a publié un cas familial de tumeur de la granulosa survenu chez la mère et chez la fille ; mais l'auteur a conclu à une probable coïncidence et non pas une transmission génétique. Récemment, une mutation du gène FOXL2 est incriminée (33, 34).

Cette découverte est très importante et aura certainement des implications sur le diagnostic de ces tumeurs et sur une éventuelle thérapie ciblée (34).

### 3.5 Tamoxifène :

L'utilisation de la tamoxifène a été associée à un risque accru de développer des tumeurs gynécologiques tel le carcinome endométtrial. La constatation de son association avec les TGO, en rapport probablement avec ses effets ostrogéniques, a motivé un travail mené au service d'oncologie de Rabat (35).

L'aboutissement est que cette association est inhabituelle et que le tamoxifène ne présente aucun facteur de risque pour développer ce type de tumeur.

Au total, la multiparité semble être un facteur de risque des TGO. La forme adulte survient surtout après la ménopause et la forme juvénile survient en pré-pubertaire.

Actuellement, la pathogénèse de cette tumeur commence à s'éclaircir par la découverte de la mutation du gène FOXL2.

## V. Anatomie pathologique :

La classification histologique de l'OMS (36) des tumeurs ovariennes est la plus adaptée.

Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques qui existent entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal.

### **Tumeurs épithéliales communes :**

- Les tumeurs séreuses
- Les tumeurs mucineuses
- Les tumeurs endométrioïdes
- Les adénocarcinomes à cellules claires
- Les tumeurs de Brenner
- Les tumeurs mixtes épithéliales
- Les carcinomes indifférenciés

### **Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels :**

- ❖ Les tumeurs de la granulosa et stromales
  - A. Tumeurs de la granulosa
  - B. Tumeur du groupe fibro-thécal
- ❖ Les tumeurs de Sertoli-Leydig
- ❖ Tumeur des cordons avec tubules annelés
- ❖ Gynandroblastome

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### Tumeurs germinales :

- ❖ Le dysgerminome
  - La tumeur du sinus endodermique
- ❖ Le carcinome embryonnaire
- ❖ Le polyembryome
- ❖ Le choriocarcinome
- ❖ Le tératome immature
- ❖ Le tératome mature
- ❖ Le tératome monodermique
  - A.goitre ovarien
  - B.carcinoïde
- ❖ Les tumeurs germinales mixtes
- ❖ Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

### 1. Macroscopie :

Les tumeurs de la granulosa réalisent des lésions de taille et d'aspect polymorphes, dont le diamètre moyen est estimé à 12 cm (38, 39, 40, 41, 19, 30) avec des extrêmes allant de 1 à 30 cm (41).

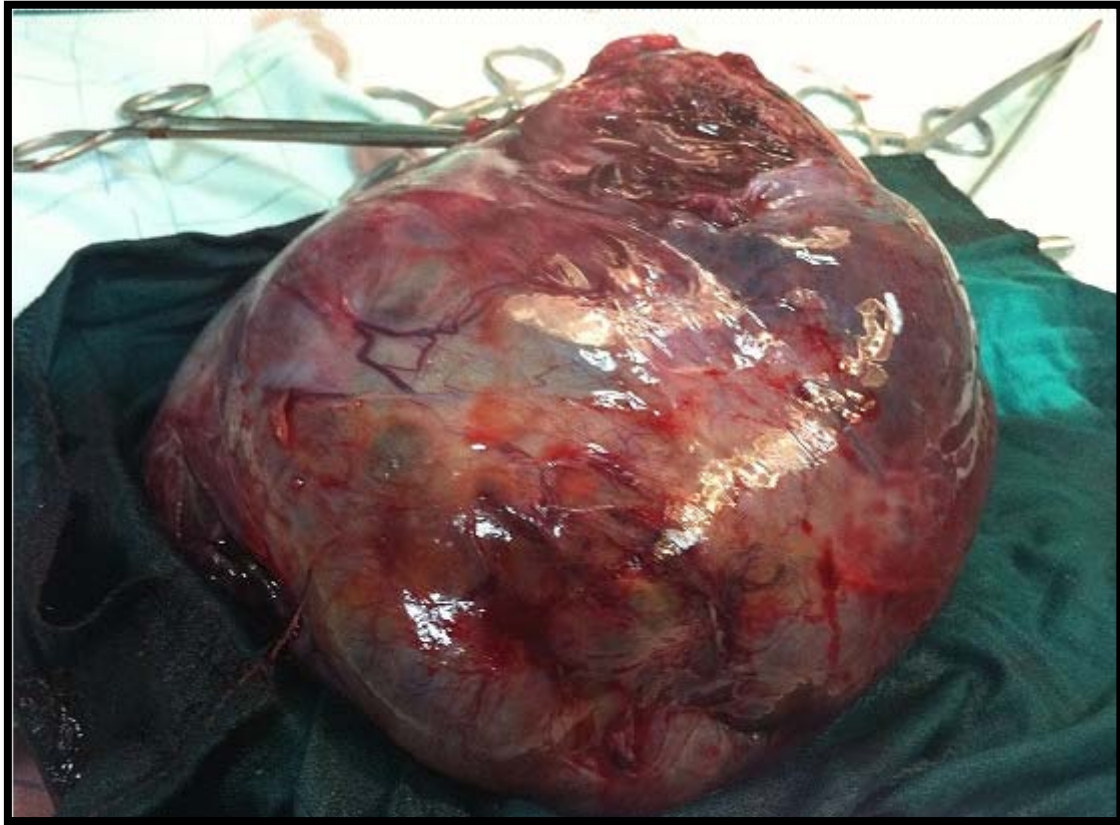
Il s'agit le plus souvent d'une tumeur solidokystique (2, 41), de couleur grise, blanche ou jaunâtre, comportant des cavités remplies de sang (2, 42, 43) (figure 12). Les formes adultes sont souvent unilatérales (2).

FOX (107), dans sa série a trouvé 7 cas de tumeur bilatérale et tous les autres (90) avaient une tumeur unilatérale. Seulement 12 étaient de taille inférieure à 5cm. La taille moyenne est

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

12cm. Il y avait 30 tumeurs solides, 46 solido-kystiques et 8 kystiques. 67 tumeurs étaient limitées à l'ovaire et 4 étaient étendues en dehors du pelvis.



**Figure 12 : vue macroscopique d'une tumeur juvénile de la granulosa de l'ovaire (Ahmed Azahouani *et al.*. Pan African Medical Journal.2015)**

### 2. Microscopie :

Le diagnostic est histologique. Il diffère selon qu'il s'agisse du type adulte ou juvénile.

#### 2.1 Tumeur de la granulosa adulte:

L'aspect est celui de grain à café du noyau avec sa rainure centrale. On note la présence des corps de Call-Exner caractéristiques des formes adultes. L'agencement cellulaire est variable, l'aspect micro folliculaire est le plus fréquent.

Les aspects macrofolliculaires, trabéculaires et lutéinisés sont plus rares (2).

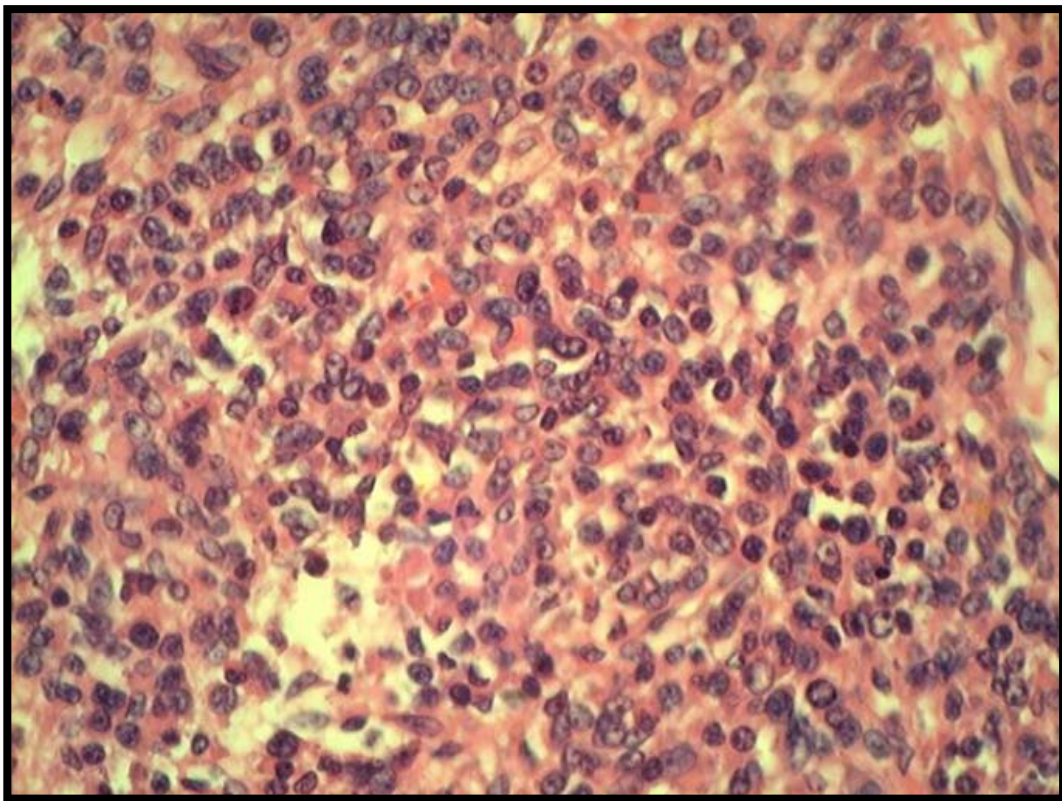
## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 2.2 Tumeur de la granulosa juvénile :

L'examen microscopique relève typiquement une prédominance de plages solides avec des formations folliculaires focalisées. Cependant, dans certains cas, un contingent uniformément folliculaire peut être rencontré.

Les follicules sont de tailles et de formes variables, mais sont réguliers, ronds ou ovales. On reconnaît rarement des corps de Call- Exner ou des macrofollicules. Les deux traits cytologiques caractéristiques des cellules néoplasiques de la granulosa juvénile qui permettent de les distinguer des cellules de la granulosa adulte sont le noyau généralement rond et hyperchromatique rarement fendu, et la présence constante en quantité variable, d'un cytoplasme éosinophile ou vacuolisé (7).



**Figure 13 : aspect microscopique d'une tumeur de la granulosa juvénile.**

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

L'étude histologique des TGO peut être confondue avec une grande variété des tumeurs ovariennes. L'étude immunohistochimique avec l'inhibine et la calrétinine (44) peut être utile au diagnostic. L'inhibine est un marqueur tumoral sensible mais il existe des cas de faux négatif.

### VI. Diagnostic clinique :

#### 1. Circonstances de découverte:

Les circonstances cliniques de découverte varient selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile. Le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien sont les circonstances majeures de découverte.

##### 1.1 **Tumeurs de la granulosa adulte :**

###### a) Syndrome tumoral :

Il est commun à toutes les tumeurs ovariennes.

- ***Douleurs abdominales :***

Elles sont le motif de consultation principale dans 36.8% des cas selon CHUA (45) et 62% des cas selon UYGUN (19), elles peuvent être chroniques à type de pesanteur pelvienne, ou aiguë occasionnées par la rupture de la tumeur avec hémopéritoine dans 15% des cas ou secondaire à une torsion (46). Dans la série de FOX (107), portant sur 92 cas, la douleur abdominale est fréquente.

6 de nos patientes qui ont une tumeur de la granulosa de l'ovaire type adulte avaient des douleurs abdomino-pelviennes.

- ***Masse abdomino-pelvienne :***

Les TGO se manifestent par un syndrome de distension abdominale, soit d'origine tumorale soit d'origine ascitique dont la constatation constitue le plus souvent une signification péjorative.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Dans l'étude de UYGUN (19) portant sur 45 cas, la masse abdomino pelvienne a été trouvée chez 23 cas, soit 51% des cas. Dans une autre étude sur 37 patientes, LAUSZUS (40) rapporte 11 cas (30%) présentant une masse pelvienne. Dix de nos patientes avaient une masse pelvienne palpable cliniquement.

### b) Syndrome endocrinien :

Le syndrome endocrinien est essentiellement lié à l'hypersécrétion des œstrogènes.

Les manifestations les plus fréquentes selon Lansac et Bonnamy (47) sont les troubles du cycle menstruel : oligoménorrhée, aménorrhée secondaire associée de façon inhabituelle à une glaire abondante et filante (4 à 16 % des séries), ou des ménométrorragies (40 à 60 % des séries).

Ce syndrome est atténué pendant la grossesse. Après la ménopause, l'hyperœstrogénie est plus facile à diagnostiquer car il existe une trophicité anormale du vagin, une glaire abondante et filante, une augmentation du volume de l'utérus, une tension des seins associée à des ménométrorragies dans 75 à 77% des cas. FOX (107) dans sa série a noté la prédominance des métrorragies en post ménopause, les ménorragies ou des troubles du cycle en préménopause et 3 patientes avaient une aménorrhée secondaire.

En cas de sécrétion androgénique, les signes cliniques seront dominés par un hirsutisme, une raucité de la voix, une hypertrophie clitoridienne et une acné (4).

Dans notre série, trois patientes avaient un trouble endocrinien dont deux avaient des métrorragies post-ménopausiques. Quatre patientes ne présentaient pas de syndrome endocrinien.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 1.2 Tumeurs de la granulosa juvénile :

#### a) Syndrome tumoral :

D'après l'étude de Kalfa et al. (14), l'inconfort abdominal et une masse palpable dans la partie inférieure de l'abdomen peuvent révéler la maladie. C'est l'augmentation du volume de l'abdomen qui alerte l'enfant ou ses parents.

Cette masse peut être à l'origine de troubles fonctionnels par la compression des voies urinaires (douleurs lombaires, coliques néphrétiques, infections urinaires), de l'intestin (constipation, syndrome occlusif incomplet), voire une détresse respiratoire.

Dans 10 % des cas, le tableau clinique peut être aigu pseudo chirurgical et peut se compliquer d'une rupture intrapéritonéale ou d'une ischémie aigue par une torsion de l'ovaire.

Nos patientes ayant la forme juvénile ont toutes rapporté une masse abdominale.

#### b) Syndrome endocrinien :

Les symptômes endocriniens sont les plus fréquents selon Kalfa (15). Cliniquement, selon une étude faite par Kdous et al. (7), il s'agit dans 70% des cas d'un tableau d'hyperoestrogénie avec une pseudopuberté précoce isosexuelle lors qu'elle survient chez l'enfant impubère. Le terme « pseudopuberté » est justifié par l'absence d'ovulation et de corps jaune, contrairement à la puberté isosexuelle d'origine hypophysaire.

Dans l'étude de FOX (14), il existe 2 cas de puberté précoce sur les 5 cas prépubères. Après la puberté, les tumeurs peuvent générer des irrégularités menstruelles, une aménorrhée secondaire, une galactorrhée et plus rarement des signes de virilisation (48).

Deux sur trois de nos patientes avaient des signes de virilisation dont une présentait une aménorrhée.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### c) Autres symptômes:

Une ascite est présente dans 10% des cas dans la littérature. Dans la série de KALFA (15), le liquide était citrin dans 17 cas et hémorragique dans 7 cas. La découverte peut aussi être fortuite au cours d'une cure d'une hernie inguinale ou devant des calcifications observées sur le cliché de l'abdomen sans préparation. La découverte anténatale au cours d'un dépistage d'un kyste de l'ovaire est exceptionnelle.

Le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien constituent la quasi-totalité des circonstances de découverte des tumeurs de la granulosa. Ces deux syndromes sont dominés respectivement par la masse pelvienne et les métrorragies.

## 2. Données de l'examen physique :

L'examen physique repose sur l'inspection, la palpation, la percussion abdominale et les touchers pelviens (50).

### Il précise :

- Les caractéristiques de la masse : volume, consistance, rapport avec les organes de voisinage, sensibilité, mobilité.

On note souvent une distension abdominale qui peut être due au développement abdomino-pelvien de la masse tumorale elle-même ou due à l'ascite dont la matité est nette dans les flancs et concave vers le haut (50).

- L'existence d'un sillon entre la masse et l'utérus au toucher vaginal, la mobilisation.
- Le toucher rectal évalue les rapports de la masse avec le rectum, son enclavement éventuel dans le cul de sac de Douglas.
- L'existence de nodules de carcinose péritonéale;

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- On recherche également un ganglion de Troisier, une hépatomégalie métastatique et des signes cliniques en faveur d'hyperandrogénie ou d'hyperoestrogénie.
- L'examen sous spéculum élimine la présence d'une lésion cervicale, de leucorrhées et des métrorragies (49).
- L'évaluation de l'état général de la patiente est importante.

Dans les stades précoces, il s'agit d'une masse latéro-utérine uni ou bilatérale, perçue à travers le cul-de-sac vaginal. Elle est bien limitée, arrondie, rénitente, séparée de l'utérus par un sillon et peut être mobilisée indépendamment sans faire bouger l'utérus.

Aux stades avancés, il existe une prolifération tumorale qui envahit progressivement le petit bassin, fixant la tumeur à l'utérus et colonisant le cul-de-sac de Douglas. Les touchers pelviens perçoivent le pôle inférieur de ce bloc tumoral qui comble le pelvis plus qu'il ne l'infiltré.

On constate la présence d'une masse indurée irrégulière polylobée bloquée dans le petit bassin.

Le cul-de sac de Douglas est occupé par des nodules tumoraux, alors que, généralement, les paramètres ne sont pas infiltrés (48, 32, 52).

Dans la grande série de FOX (107) portant sur 92 cas, 58 cas avaient une masse palpable, 5 cas avaient un utérus augmenté de taille, 9 cas avaient une ascite.

### **3. Associations particulières :**

Plusieurs associations avec des pathologies plus générales ont été rapportées. Elles conditionnent la conduite thérapeutique et le pronostic. Elles doivent, par conséquent, être recherchées systématiquement.

#### **3.1 Hyperplasie glandulokystique de l'endomètre :**

La biopsie de l'endomètre est indiquée devant des métrorragies associées à une tumeur ovarienne oestrogéno-sécrétante. Elle peut révéler une hyperplasie dans 4 à 30 % des cas ou un adénocarcinome dans 5 à 35 % des cas selon Ellouze et al (2).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Dans la littérature, cette association est fréquemment retrouvée :

- 50% des cas selon GAVIN (40),
- 52% des cas selon PAUTIER (38),
- 61,5% des cas selon PIURA (19),

Elle est remarquée quelque soit l'âge de la patiente.

Une de nos patientes présente un endomètre de type prolifératif.

### 3.2 Adénocarcinome de l'endomètre :

Une étude réalisée par Ben yacoub (53) portant sur une tumeur de la granulosa de l'ovaire d'apparition synchrone avec un adénocarcinome de l'endomètre chez une patiente âgée de 72 ans rapporte que c'est une association rare contrairement à l'association de la tumeur ovarienne avec un carcinome endométrioïde qui est plus fréquente dans la littérature. Elle représente 8% dans l'étude de PAUTIER (38), 7.7% des cas selon PIURA (19) et 10% pour GAVIN (40).

Il faut toujours rechercher un adénocarcinome endométrial lors de la découverte d'une tumeur de la granulosa afin de définir une stratégie thérapeutique qui prend en compte l'association éventuelle des deux cancers (54).

### 3.3 Maladie d'Ollier :

La maladie d'Ollier est une variété de chondrodysplasie caractérisée par le développement de multiples chondromes à l'intérieur de l'os. La seule association connue de cette affection est celle des tumeurs ovariennes (granulosa et thécomes) (54).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 3.4 Syndrome de Demons-Meigs

C'est une entité anatomo-clinique rare, caractérisée par l'association d'un épanchement péritonéal et/ou pleural et une tumeur ovarienne, initialement limitée au fibrome ovarien et actuellement étendu à toutes les tumeurs ovariennes bénignes, voire malignes.

Son incidence chez les patientes porteuses d'une tumeur de la granulosa est évaluée entre 4% et 5% (56).

### 3.5 Syndrome de Mafucci :

Il s'agit de dysplasies mésodermiques non héréditaires (4) associées non exceptionnellement à des tumeurs de l'ovaire soit de type thécome soit de type tumeurs de la granulosa juvénile.

### 3.6 Association avec la grossesse:

L'association de la grossesse avec les cancers invasifs et les tumeurs borderline de l'ovaire est rare (58). Elle pose un problème diagnostique et thérapeutique.

## CHEZ L'ENFANT

Dans la série de Kalfa (14), on a constaté une accélération de la vitesse de croissance staturale (avec un poids supérieur à 2 D.S. dans 12 cas d'une série de 40) chez les enfants qui portent une TGO. Une avance de l'âge osseux peut aussi apparaître (24 % des cas de la même série), le plus souvent modérée.

Ces symptômes résultent de la sécrétion d'estrogènes par les cellules néoplasiques, indépendante du niveau de GnRH et de gonadotrophines.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Les autres pathologies associées sont des anomalies dysplasiques (microcéphalie, asymétrie faciale, syndrome de Potter) et trois cas de caryotypes anormaux avec une ambiguïté sexuelle sont décrits (15).

## VII. Diagnostic paraclinique :

### 1. Imagerie

#### 1.1 Echographie :

L'échographie abdominopelvienne et endovaginale est l'examen radiologique de première intention à effectuer devant toute tumeur ovarienne (18).

Elle donne des arguments évocateurs de malignité, parmi lesquels le diamètre maximal de la lésion et de la composante solide, la présence d'ascite, la présence de flux dans la projection papillaire, l'irrégularité de la paroi interne du kyste et enfin la richesse de la vascularisation.

Elle permet de localiser et de préciser le volume et le contenu solide et/ou kystique de la tumeur (7). Elle permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale (18), de mesurer l'hypertrophie de l'endomètre (7) et de rechercher une atteinte hépatique(18).

Elle met en évidence une tumeur bien encapsulée, de taille moyenne de 12cm (19, 40), de structure hétérogène, avec une coexistence de plage échogène et anéchogène (kyste), en général dépourvue de végétations endo ou exokystiques (32, 52). Les kystes éventuels ont un contenu hémorragique (l'hémopéritoine par rupture est une circonstance de découverte classique).

La vascularisation ovarienne est évaluée par vélocimétrie doppler à codage couleurs. Elle est de type malin : existence d'une néovascularisation et la diminution de l'index de pulsatilité (< 0.5) dû à l'existence de shunts et de fistules artério-veineuses intra-tumorales (23, 40, 51).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Elle permet également de mesurer l'hyperplasie de l'endomètre, reflet de l'hyperoestrogénie (> 5mm selon GAVIN (39)).

Enfin, elle permet de suivre l'évolution des lésions ou leur réapparition (fig.10).

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie.

### 1.2 Tomodensitométrie (TDM) :

L'examen scanographique n'apporte en général que peu de renseignements complémentaires dans le diagnostic de la tumeur par rapport à l'échographie. Cependant, il trouve sa place dans le bilan d'extension préalable à l'intervention, notamment dans l'évaluation des rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, surtout une compression extrinsèque sur les voies excrétrices urinaires. Elle a un rôle fondamental dans la surveillance postopératoire (51).

### 1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM peut être intéressante pour l'exploration pelvienne au même titre que l'échographie réalisée par voie endovaginale

Elle montre des aspects très divers (8) tels que des masses solides, des tumeurs fibro-hémorragiques, des lésions multiloculaires kystiques ou encore des formations entièrement kystiques. A l'inverse des tumeurs épithéliales, il n'existe pas de projection papillaire intrakystique et la tumeur est confinée à l'ovaire.

Des anomalies utérines (augmentation de la taille utérine, épaissement endométrial, hémorragie) peuvent être associées, en rapport avec l'hyperoestrogénie.

L'intérêt essentiel de cet examen réside dans le bilan d'extension local et abdominal et dans la surveillance à distance après le traitement.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 1.4 Radiographie du thorax :

Dans le cadre du bilan d'extension, une radiographie thoracique doit être demandée systématiquement pour la détection des métastases pleuropulmonaires (58).

#### 1.4-1 Marqueurs tumoraux:

L'activité hormonale de la tumeur de la granulosa permet d'utiliser une variété de marqueurs tumoraux, pour l'orientation diagnostique et la surveillance post-opératoire.

### 1.5 Inhibine :

L'inhibine est une glycoprotéine produite au niveau ovarien par les cellules de la granulosa, sous forme de dimère, formée de 2 sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ . Elle joue un rôle dans la régulation de la sécrétion de la FSH hypophysaire en inhibant sa synthèse et sa sécrétion (40).

Le premier auteur à avoir suggéré l'utilisation de l'inhibine comme marqueur tumoral des TGO est LAPPOHN (59). Dans son étude, il montre que chez les patientes ménopausées traitées par hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale pour une tumeur de la granulosa de l'ovaire, en cas de résidu tumoral ou de récurrence tumorale, le niveau sérique d'inhibine s'élève de 5 à 20 mois avant l'apparition des signes cliniques de récurrence, et le taux sérique de la FSH est anormalement bas.

Ainsi, il existe une corrélation significative entre le taux élevé d'inhibine et l'effondrement de celui de FSH. Ce phénomène serait expliqué par la production autonome d'inhibine par les cellules tumorales de la granulosa.

Après l'exérèse chirurgicale de la récurrence, les deux valeurs redeviennent normales, ce qui suggère que l'inhibine peut être utilisée comme un marqueur tumoral. Cette observation a été confirmée par plusieurs autres études (32, 38, 60, 61). Mais l'inhibine n'est pas un marqueur spécifique des TGO, car elle est également augmentée dans d'autres types de tumeurs

## **Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)**

---

ovariennes ou non : le carcinome mucineux (82%), la pathologie ovarienne bénigne (27%) et le cancer colique (62).

Donc, elle ne peut pas être utilisée, à elle seule, en préopératoire pour orienter le diagnostic ; en revanche, les différentes études rapportées semblent montrer l'intérêt du dosage sérique de l'inhibine pour la surveillance des patientes ménopausées, car on connaît la longue durée d'évolution des tumeurs de la granulosa avec des rechutes parfois très tardives.

### **1.6 Calrétinine :**

Très récemment, selon l'étude de Yousefy (45), la calrétinine peut aider au diagnostic. A l'immunohistochimie, la coloration est diffuse et cohérente pour la calrétinine comparée avec la coloration variable pour l'inhibine. Elle permet de différencier les TGO des carcinomes indifférenciés. C'est le marqueur le plus sensible: 100% versus 73,9% pour l'inhibine. Ce dernier est un marqueur sensible mais il existe des faux négatifs. Ces résultats ont été identiques aux autres études menées sur la calrétinine.

L'étude immunohistochimique est donc importante pour le diagnostic différentiel avec d'autres lésions néoplasiques.

### **1.7 Hormone antimüllérienne (AMH) :**

L'AMH est synthétisée par les cellules de Sertoli pendant la vie fœtale mais également après et durant toute la vie. Après la naissance, l'AMH est synthétisée par les cellules de la granulosa de l'ovaire (63). REY et al. (64) la considèrent comme marqueur tumoral des tumeurs de la granulosa.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Chez le nouveau-né, le taux d'AMH se situe autour de 0.66ng/ml puis il croît jusqu'au pic de la puberté (4.7ng/ml) et diminue à l'âge adulte à 0.9ng/ml. Après la ménopause, l'AMH est indétectable. LANE (65) propose l'utilisation de l'AMH comme marqueur tumoral des tumeurs de la granulosa, car 76% des patientes porteuses de cette tumeur avaient un taux élevé avant l'intervention chirurgicale. Contrairement à l'inhibine, l'AMH est sécrétée uniquement au niveau des tissus gonadiques et des tumeurs d'origine ovarienne. Elle serait un marqueur plus spécifique que l'inhibine ou l'œstradiol.

Elle pourrait être utilisée en association avec l'œstradiol et l'inhibine dans la surveillance des patientes (66). Pour l'instant, le dosage de l'AMH n'est pas réalisé en routine mais uniquement dans le cadre de protocole de recherche. Dans l'avenir, son dosage préopératoire sera un élément d'orientation supplémentaire en faveur d'une tumeur de la granulosa.

### 1.8 -œstradiol :

L'œstradiol a été identifié comme l'une des substances sécrétée par les TGO. Il est responsable des signes cliniques d'hyperoestrogénie. Il peut être considéré comme un marqueur tumoral s'il atteint des taux élevés (67, 68).

Le taux d'œstradiol peut être utilisé pour dépister les récurrences mais seulement 60% de ces tumeurs sont sécrétantes (65). Chez la femme non ménopausée traitée par annexectomie unilatérale pour une tumeur de la granulosa, le taux d'œstrogène varie en fonction du cycle.

Chez la femme traitée par annexectomie bilatérale, la mise en place d'un traitement hormonal substitutif rend impossible l'utilisation de l'œstradiol comme marqueur tumoral. Ainsi, bien que l'œstradiol soit utile au suivi et l'évolution de la maladie, il n'est pas suffisamment sensible pour servir de marqueur tumoral fiable (67).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 1.9 Follicule regulatory protein (FRP) :

Il est sécrété par les cellules de la granulosa. Des taux élevés ont été détectés chez certaines patientes présentant des tumeurs de la granulosa (67, 69). L'importance clinique de ce marqueur n'est pas encore connue.

### 1.10 Autres marqueurs tumoraux:

Il existe d'autres marqueurs tumoraux qui orientent vers l'origine tumorale ovarienne mais qui ne sont pas spécifiques des TGO. On note parmi ces marqueurs: la vimentine (1, 4), le CD99 (1) et le CA125 (8, 70, 71).

Dans notre série, les marqueurs tumoraux ont été demandés chez quatre patientes (la forme juvénile et une forme adulte). Le taux du CA125 était élevé chez deux patientes et bas chez deux patientes.

## VIII. Prise en charge:

La plupart des auteurs insistent sur la chirurgie comme un traitement de base. La radiothérapie et la chimiothérapie demeurent un sujet de controverse. Le but du traitement est d'éradiquer la maladie, d'assurer une survie et de conserver la fertilité à chaque fois que cela est possible.

### 1. Moyens thérapeutiques:

#### 1.1 Chirurgie :

Dans la mesure où 70% (9) des patientes présentent un stade I des tumeurs, la chirurgie représente l'arme thérapeutique la plus importante. Son rôle est essentiel mais aucune recommandation précise ne peut être donnée quant à ses modalités: l'exérèse de toutes les lésions présentes reste la base du traitement.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

La chirurgie a deux finalités : l'exérèse tumorale et l'évaluation de l'extension néoplasique, à savoir la stadification, afin de déterminer quelles patientes sont susceptibles d'avoir des récurrences (67, 32).

### a- Voie d'abord :

La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane sous ombilicale dépassant l'ombilic vers le haut de 2 à 3cm. On n'hésitera pas à l'élargir en incision xypho-pubienne pour permettre l'exposition du haut de l'abdomen et du pelvis, si les conditions locales l'imposent (40).

Elle a deux buts :

- exploratoire (50) car elle fait partie intégrante du bilan diagnostique et du bilan d'extension; l'intervention permet donc une stadification de la tumeur selon la classification FIGO ;
- thérapeutique (50) avec pour objectif une cytoréduction maximale en cas de tumeur maligne. La voie coelioscopique peut être choisie par une équipe expérimentée à la condition de réaliser une évaluation exhaustive (18).
- Dans notre série, 8 patientes ont bénéficié d'une laparotomie d'emblée et 2 patientes d'une coelioscopie puis laparoconversion.

### b- Exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale constitue la première étape essentielle du bilan d'extension de la maladie (18). Elle vise à inspecter de façon systématique l'ensemble de la cavité abdominale.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Elle débute par :

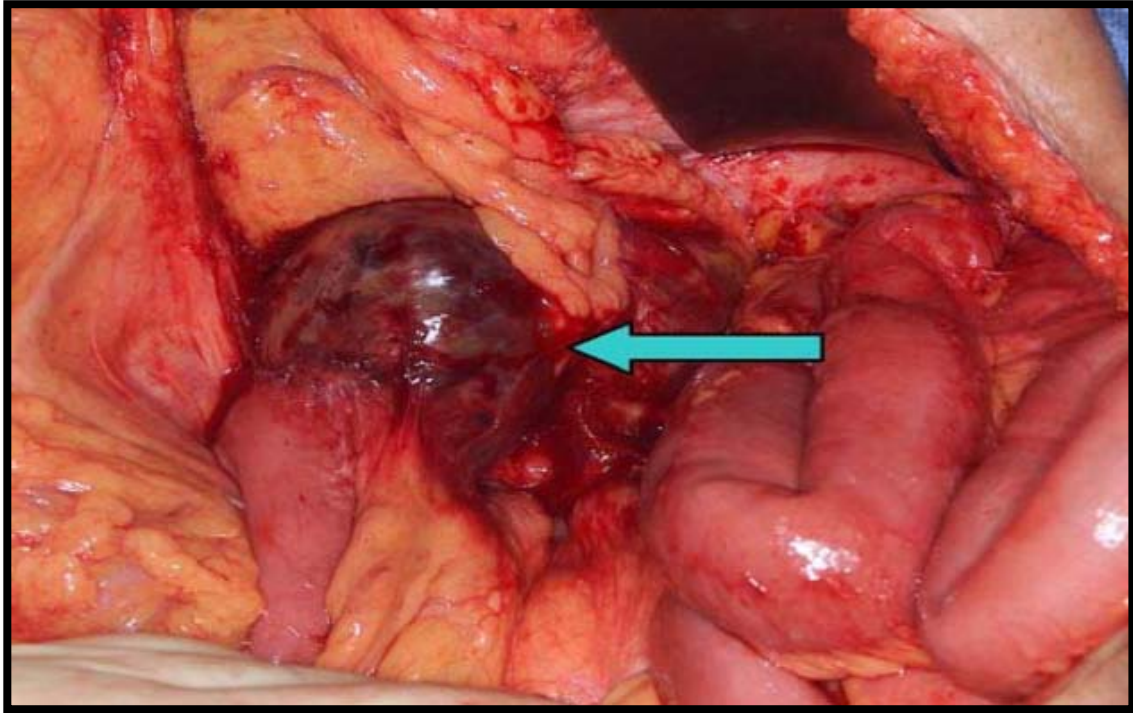
- exploration des coupes sous diaphragmatiques droite et gauche et de la capsule de Glisson, un prélèvement cytologique sous les coupes diaphragmatiques après avoir frotté doucement avec une compresse, et une biopsie de tout nodule suspect ;
- palpation attentive du parenchyme hépatique et de la région cœliaque ;
- exploration de l'ensemble du péritoine pariétal (gouttière pariéto-coliques cul de-sac vésico-utérin, cul-de-sac de Douglas, péritoine pelvien latéral) et du péritoine viscéral (déroulement de l'ensemble de l'iléon, étude des mésos). Tout nodule suspect est biopsié ;
- exploration de l'épiploon (celui-ci sera réséqué) ;
- évaluation de l'extension de la tumeur ovarienne à l'ovaire controlatéral, l'utérus, les trompes ;
- évaluation des ganglions mésentériques et prélèvement des ganglions suspects;
- palpation des ganglions lombo-aortiques et pelviens (biopsie des ganglions suspects).

En cas d'exploration abdomino-pelvienne négative, des biopsies péritonéales sont faites systématiquement au niveau des gouttières pariéto-coliques, du péritoine vésico-utérin, du Douglas, des coupes sous diaphragmatiques et du mésentère (15 à 20 biopsies sont ainsi réalisées).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Ces biopsies systématiques permettent de mettre en évidence des extensions intrapéritonéales microscopiques dans 20 % des cas des tumeurs apparemment limitées. Elles convertissent ainsi les stades I ou II en stade III.



**Figure 14 : tumeur de la granulosa récurrente avec des métastases intestinales et mésentériques (70).**

### c- Cytologie :

La dissémination des cellules tumorales peut être infraclinique et peut être présente uniquement au niveau du liquide intrapéritonéal.

L'analyse de ce liquide est donc systématique.

En absence d'épanchement, 100 ml de la solution saline doit être inculquée dans le bassin et dans les gouttières pariétocoliques, le liquide d'irrigation doit être aspiré et renvoyé pour un examen cytologique (72).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### d- Exérèse chirurgicale :

Elle doit être la plus complète possible.

Chirurgie conservatrice: dans les stades précoces (Ia) une chirurgie conservatrice est souvent réalisée pour préserver un désir de grossesse (9) ainsi que pour les enfants. Une simple ovariectomie ou annexectomie unilatérale, peut être envisagée.

En effet, des grossesses ont pu être menées à terme après un traitement conservateur.

Bien que les tumeurs bilatérales soient rares, une biopsie de l'ovaire controlatéral peut se concevoir en cas de lésions suspectes. En effet, l'association à d'autres pathologies ovariennes de l'ovaire controlatéral a été décrite (67).

Le geste doit être le plus atraumatique possible pour éviter les adhérences postopératoires source de stérilité (40, 72).

Compte tenu de l'association fréquente avec une hyperplasie endométriale, voire un adénocarcinome endométrial, un curetage utérin doit être réalisé avant la chirurgie.

Cette attitude thérapeutique fait encore actuellement l'objet de controverses. Dans la série de Pautier et al. (38) portant sur les tumeurs adultes de la granulosa, parmi les stades Ia, neuf patientes ont bénéficié d'un geste chirurgical radical et n'ont pas récidivé. A contrario, les six patientes pour qui une chirurgie conservatrice est réalisée ont rechuté. Aussi, cette équipe préconise une chirurgie agressive même pour les stades Ia, Une attitude plus modérée est souvent la règle, notamment en pédiatrie et trois données (15) motivent cette conduite :

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- Le jeune âge des patientes avec le souci d'un traitement conservateur pour la fertilité future ;
- la relative rareté de la bilatéralité de la tumeur ;
- la survie à cinq ans de 92 % pour les stades I.

La chirurgie conservatrice de première intention est adoptée pour huit patientes dont cinq patientes ont bénéficié d'une annexectomie unilatérale, deux patientes ont bénéficié d'une kystectomie et une patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale.

### Chirurgie radicale:

Pour les patientes qui ne désirent pas des grossesses et les patientes ménopausées, on préconise la chirurgie de réduction tumorale classique. Elle repose sur une hystérectomie totale sans conservation annexielle. Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum (1):

- une cytologie péritonéale ;
- des biopsies péritonéales multifocales, incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques ;
- une omentectomie infracolique (72) ;
- une résection maximale de toutes les masses tumorales intrapéritonéales.
- une lymphadénectomie rétropéritonéale lombo-aortique et pelvienne.
- une appendicectomie.

Dans notre série le traitement radical a été adopté chez 2 patientes sur dix dont une a bénéficié d'une hystérectomie totale sans conservation annexielle et une patiente d'une omento-colpo-hystérectomie élargie.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 1.2 Curage ganglionnaire:

La pratique d'un curage ganglionnaire, comme dans un adénocarcinome ovarien, n'est pas conseillé, étant donné l'envahissement peu fréquent des ganglions. L'attitude à adopter reste probablement encore à déterminer (15).

### 1.3 Radiothérapie :

La radiothérapie a été utilisée soit comme traitement adjuvant, soit en cas de récurrence tumorale (67, 74, 75, 76, 77). Toutefois, il n'existe aucune étude randomisée qui définit le rôle de la radiothérapie dans le traitement des tumeurs de la granulosa (78, 9, 77).

Les tumeurs de la granulosa sont radiosensibles. Cependant, le volume à irradier n'est pas déterminé. Les doses d'irradiation ne sont pas précises et aucune donnée sur la survie après la radiothérapie n'est disponible (79, 9).

La radiosensibilité des tumeurs de la granulosa est attestée par les réponses observées en situation palliative (20), mais les durées de réponse sont brèves ou non rapportées. En effet, SAMANT et al. (80) rapportent 3 cas où la radiothérapie a permis une réduction de 85 à 90% de la taille tumorale avec une durée de réponse comprise entre 5 et 21 mois.

Dans l'étude de PANKRATZ et al. (75, 62), 61 patientes ont reçu une radiothérapie après la chirurgie. La dose administrée variait dans l'abdomen de 2000 Gy à 3000 Gy, et dans le bassin de 3000 Gy à 5000Gy. Les auteurs ont conclu que le groupe de patientes traitées par la radiothérapie avaient une amélioration de la survie par rapport à celles qui n'ont pas reçu de radiothérapie.

Dans le cadre des récurrences localisées, la littérature mentionne le recours à la radiothérapie. Cependant, peu de données sont disponibles.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

ZALOUDECK (81) et YOUNG (82) rapportent leur expérience : 4 patientes sont traitées par radiothérapie et décèdent ; une réponse objective en territoire irradié avait été obtenue pour l'une d'entre elles.

Les séquelles digestives et pelviennes (tissus mous et osseux), constatées surtout chez les enfants, ne peuvent qu'inciter la prudence (30). Ainsi ZALOUDECK et NORRIS (81) limitent son utilisation au traitement de récidives localisées. SCHWARTZ et SMITH (83), d'après leur expérience, n'y ont recours que dans les cas de résidus tumoraux post-chirurgicaux inférieurs à 2cm et en cas de rupture tumorale.

Son importance mérite d'être rediscutée.

### 1.4 -Chimiothérapie :

Les TGO sont potentiellement chimiosensibles (67). Le rôle de la chimiothérapie est très significatif dans le traitement des stades avancés, ainsi que celui des récidives (41); mais la mortalité reste néanmoins importante. Elle est également indiquée dans les formes inextirpables et les formes métastatiques.

Le protocole de référence utilisé actuellement

(42, 58, 84) associe le cisplatine, la bléomycine et la vinblastine (PVB) parfois remplacée par l'étoposide (BEP) afin de diminuer la toxicité (85). Les taux de réponse objective obtenus se situent autour de 83% dans l'étude de GERSHENSON (85), avec une durée de réponse de 80 mois. Selon RAY COQUARD (79), les résultats de l'association BEP chez 75 patientes de stade II et au-delà, entraînent une survie globale à 5 ans de 69% ce qui justifie le choix de la chimiothérapie pour le traitement des patientes atteintes de tumeurs de la granulosa de l'adulte, mais aussi de type juvénile (16).

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Bien que la chimiothérapie à base de cisplatine soit clairement active, l'efficacité des agents plus récents comme la gemcitabine et l'oxaliplatine n'est pas connue. Seul le paclitaxel a été utilisé chez une femme ayant une récurrence de tumeur de la granulosa avec une réponse spectaculaire (86). Le potentiel d'activité du paclitaxel a été confirmé par l'étude des BROWNA et al (87). Il semble que la réponse objective soit plus longue lorsqu'il s'agit d'une forme avancée de la maladie, plutôt qu'une récurrence (42). Du fait du faible nombre de patientes et du suivi trop court, on ne peut pas tirer de conclusion sur le bénéfice en terme de survie globale.

Cependant, il semble exister une amélioration de la survie (42, 84).

La polychimiothérapie n'empêche pas la survenue de nouvelles récurrences (88, 85, 89, 90) malgré une toxicité importante (4 décès toxique ont été enregistrés (88, 89, 90)). Toutes les patientes traitées par la chimiothérapie dans l'étude de COLOMBO (88) ont présenté une toxicité hématologique.

Dans la littérature (88, 70), on constate que la réponse à une deuxième ligne de chimiothérapie pour récurrence tumorale ou progression de la maladie est très faible et les patientes décèdent en quelques mois.

Les remarques qui ont trait à la chimiothérapie de l'adulte valent pour la prise en charge de l'enfant (38, 69) même si les exemples sont moins nombreux dans la littérature, en particulier en ce qui concerne le protocole de référence.

### **1.5 Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie à base de Mégestrol et des agonistes de la LHRH a permis d'observer une certaine réponse (1). Les récurrences des tumeurs de la granulosa ont également été gérées par hormonothérapie, mais l'expérience est limitée.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

SCHWARTZ et al. (91, 92) ont signalé la présence de récepteurs d'œstrogènes et de progestérone, la récurrence tumorale a été traitée par progestatifs oraux. La patiente a été stabilisée pendant 10 mois, puis elle a été de nouveau stabilisée sur tamoxifen (91, 67). Dans la série de MALIK et SLAVIN (93), deux patientes ont été traitées par de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone avec rémission complète. Martinelliet al. (94) ont rapporté une réponse partielle chez une femme âgée ayant une tumeur de la granulosa avec une métastase pulmonaire récidivant après la chimiothérapie, traitée pendant 20 mois par l'acétate de Mégestrol. De même, FISHMAN et al. (95) ont rapporté dans une série de 6 patientes traitées par chimiothérapie cytotoxique à l'acétate de leuprolide. Parmi les 5 patientes évaluables, 2 patientes traitées sur une durée entre 3 et 11 mois ont eu une réponse partielle. Les 3 autres patientes ont présenté une maladie stable. Le taux de réponse objectif était de 40 %. La cessation de la progression de la maladie a été notée chez les 5 patientes évaluables. La 6ème patiente dont la maladie n'a pu être évaluée a été traitée avec de l'acétate de leuprolide et n'avait aucun signe clinique de la maladie pendant 24 mois.

Aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté, en revanche d'autres auteurs n'ont trouvé aucun avantage de l'utilisation de ces agents dans le cadre d'une maladie récurrente.

### 1.6 Antiangiogénèse :

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire ont tendance à échapper à la chimiothérapie. Tao et al. (96) ont évalué l'efficacité clinique du Bevacizumab avec ou sans chimiothérapie concomitante à partir de 8 observations. 7 patientes avaient des tumeurs de la granulosa de type adulte et une patiente avait une tumeur de la granulosa juvénile. Toutes les patientes ont eu une récurrence et avait été précédemment traitées par une chimiothérapie cytotoxique. Une patiente avait une réponse clinique complète à Bevacizumab, 2 patientes ont présenté une réponse partielle, 2 patientes avaient une maladie stable et la maladie a progressé chez 3 patientes.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Ainsi le taux de réponse est de 38% et le taux de bénéfice clinique est de 63%. La médiane de survie sans progression était de 7,2 mois et la survie globale n'a pas été atteinte après une période médiane de suivi de 23,6 mois après le début de l'administration du Bevacizumab.

La surexpression du VEGF (vascular endothelial growth factor) et la densité des microvaisseaux ont été associées à un mauvais pronostic, mais l'échantillon était trop petit pour calculer la signification statistique.

Sur la base de cette étude, une autre étude prospective a été initiée en utilisant le Bevacizumab en monothérapie chez les patientes en rechute.

Aucune patiente dans notre série n'a été mise sous traitement complémentaire.

### 1.7 Thérapie ciblée :

Récemment, deux études (34, 35) ont donné des perspectives pour une thérapie ciblée dans le traitement des TGO. Sa cible moléculaire est une mutation du gène FOXL2 qui explique la pathogénèse de ces tumeurs. Cette découverte est très importante et aura certainement des implications sur le diagnostic de ces tumeurs et sur une nouvelle thérapie.

#### 1.7-1 Stratégie thérapeutique :

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont :

- ✚ l'âge de la patiente ;
- ✚ l'état général de la patiente;
- ✚ le stade d'extension de la tumeur ;
- ✚ -le type histologique de la tumeur: adulte ou juvénile ;
- ✚ et enfin, le désir de conception.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 1.8 Indications du traitement chirurgical :

- **Stades précoces (stades Ia, Ib, Ic) :**

Un traitement radical est indiqué (18) et une chirurgie conservatrice peut être proposée chez la femme désirant une grossesse, en cas de stade IA, grade 1, chez une patiente parfaitement compliant à la surveillance.

- **stades avancés (stades II, III, IV) :**

Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale initiale est complète (18), avec un résidu nul. L'exérèse et la stadification complètes sont idéalement réalisées par voie d'abord médiane. Elles comportent une annexectomie bilatérale avec exérèse complète des pédicules lombo-ovariens, une hystérectomie totale avec fermeture vaginale, une omentectomie complète infragastrique et une appendicectomie. Des exérèses complémentaires (tube digestif, péritoine, rate...) peuvent être pratiquées afin d'obtenir un résidu nul. Si l'intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est recommandée.

### 1.9 Indications du traitement complémentaire :

- **Stades précoces (Ia, Ib, Ic, IIa) :**

Les stades Ia grade 1 ne relèvent pas d'un traitement complémentaire (18). Pour les autres stades, en cas de stadification complète, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être proposée lorsqu'il existe des facteurs pronostiques péjoratifs (grade 3, ou stade Ic). En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs pronostiques défavorables.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- **Stades avancés (IIb, IIc, III et IV) :**

Pour les stades IIb et IIc sans résidu macroscopique, il convient de réaliser une chimiothérapie à base de sels de platine (21). En cas de stade III et IV, ou dans le cas de résidu macroscopique, les patientes doivent bénéficier d'un minimum de 6 cures de chimiothérapie associant Carboplatine et Paclitaxel. Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez des patientes atteintes de cancer stades III clairement informées. Lorsque l'état de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel, une monochimiothérapie par sel de platine peut être discutée.

Au terme du traitement complémentaire initial et en cas de rémission complète clinique, biologique, et radiologique, une surveillance étroite doit être instaurée. Une chimiothérapie d'entretien peut être proposée. En l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique, plusieurs alternatives sont proposées : poursuite de la chimiothérapie, nouvelle intervention chirurgicale, chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) dans le cadre de protocoles d'évaluation ou encore la discussion d'une pause thérapeutique (18).

## **IX. Evolution et pronostic :**

### **1. Evolution :**

L'évolution des tumeurs de la granulosa adultes est lente et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans (42, 40).

La fréquence de ces récurrences dépend du stade de la maladie. Elle est évaluée à 9 % dans les stades I et à 30 % dans les stades avancés (42). Elles surviennent préférentiellement sur un mode locorégional (97, 10, 30). Dans la littérature, la survie des patientes est excellente car le plus souvent il s'agit de stades précoces. Dans la série de FREITAG (98), la survie globale à 5 ans est de 86% et la survie spécifique de 90,7% (mais 83,7% des patientes sont au stade I de la maladie).

Ces récurrences sont plus fréquentes dans les formes juvéniles.

Bien qu'une majorité des enfants présente des symptômes typiques à un stade précoce de l'évolution de la maladie et que le pronostic soit le plus souvent favorable, des récurrences locales péritonéales, voire disséminées, existent (15).

Dans notre série, l'évolution était favorable chez sept patientes avec un recul variable. Deux patientes sont décédées et une patiente a été perdue de vue.

### **2. Facteurs pronostiques :**

Différents facteurs conditionnent le pronostic. Une série ancienne et historique de 92 cas (14) a assuré un suivi complet de 75 patientes. Elle a établi les principaux facteurs pronostics des TGO.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### 2.1 Stade tumoral :

Le stade est un des rares facteurs qui fait l'objet d'un consensus. Selon l'étude menée par KALFA (15), la médiane de survie pour les stades III et IV est de cinq ans, alors qu'elle est supérieure à 25 ans pour les stades I. Un stade avancé serait plus souvent impliqué dans la survenue de récurrence et serait prédictif d'une tumeur hautement proliférative. Ainsi, quatre des six patientes, avec une récurrence, présentaient une extension tumorale extraovarienne d'emblée.

SEHOULI (10), dans une étude sur 65 cas, a comparé les taux de survie des patientes, au stade précoce (I de FIGO) et au stade avancé (II à IV de FIGO) de la maladie (tableau V).

**Tableau V : Taux de survie après 5 ans et 10 ans selon SEHOULI (10)**

Stade FIGO	Nombres de patientes	Taux de survie après 5 ans (%)	Taux de survie après 10 ans (%)
I	52	97	85
II	5	75	75
III	6	40	20
IV	2	5	0

La survie moyenne estimée était de 113 mois pour les tumeurs de stade I et de 67 mois pour les tumeurs de stade avancé.

Ainsi le stade tumoral est un facteur pronostic important. Dans notre série, le diagnostic a été porté à un stade précoce. Toutes nos patientes présentaient un stade Ia.

### 2.2 Rupture capsulaire :

Elle a été également suggérée comme facteur pronostic important dans la tumeur de la granulosa de l'ovaire, avec une série rapportant un taux de survie de 85,8% à 25ans pour les patientes ayant un stade Ia, contre 60% pour celles atteintes d'une tumeur au stade Ic (99). Bien

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

que d'autres études présentent leurs observations relatives à la présence de la rupture tumorale comme un facteur pronostique, peu d'études évaluent directement sa signification pronostique

(42, 4, 10, 32). La rupture capsulaire, qu'elle soit spontanée ou pendant la chirurgie, est un élément de mauvais pronostic. Aucune étude histologique n'a révélé une rupture capsulaire chez nos patientes.

### 2.3 Taille tumorale :

La taille tumorale est un facteur pronostic important. Les patientes ayant une tumeur mesurant 5cm ou moins ont une meilleure survie que celles ayant une tumeur de plus de 5cm indépendamment du stade (14, 67, 100, 101). Selon RUDIGOZ (102), la survie à 10 ans est de :

- ❖ 100% pour les tumeurs de moins de 5cm ;
- ❖ 37% pour les tumeurs dont la taille est comprise entre 5cm et 15cm ;
- ❖ 33% pour les tumeurs encore plus volumineuses.

Les progrès de l'imagerie médicale et un meilleur suivi clinique permettant des diagnostics plus précoces devraient entraîner dans le futur une diminution du diamètre tumoral moyen lors du diagnostic.

### 2.4 Nombre de mitoses :

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostic reconnu et il existe une relation inversement proportionnelle entre son taux élevé et la survie, quel que soit le stade considéré (14, 103), ou seulement pour les stades II à IV. Ainsi, dans la littérature, le nombre de mitoses est plus important dans les récives précoces. Dans la série de MALMSTROM (103), s'il y a moins de 4 mitoses pour 10 champs à fort grossissement, la survie à 5 ans est de 100%, alors que dans le groupe ayant un nombre de mitoses supérieur ou égal à 10 pour 10 champs, la survie la plus importante est de 4 ans. BJOKHOLM (99) retrouve aussi que les tumeurs présentant un nombre élevé de mitoses ont un pronostic plus mauvais. Cependant, la plupart des tumeurs

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

présentant un index mitotique élevé sont aussi de stade plus élevé que celles ayant un index mitotique bas.

### 2.5 Ascite :

La présence de l'ascite est aussi reconnue comme un facteur de mauvais pronostic selon l'étude réalisée par EL IDRISSEI et al (7).

Dans notre série 7 patientes sur 10 présentaient une ascite, l'étude du prélèvement n'a pas révélé d'anomalies.

### 2.6 Chez l'enfant :

Un âge inférieur à dix ans serait associé à un meilleur pronostic, mais les avis diffèrent sur ce point.

Dans l'expérience de KALFA et al. (14), parmi les sept enfants ayant présenté une récurrence de la tumeur, cinq étaient âgés de plus de dix ans.

Le pronostic chez l'enfant reste cependant excellent (7) dans la majorité des cas, malgré le risque de récurrence à long terme. La survie des patients à un stade la varie suivant les séries de 83 à 98 %. Cependant, la méconnaissance des signes endocriniens révélateurs des tumeurs de la granulosa est associée à un essaimage péritonéal plus fréquent et ainsi à un risque de récurrence plus élevé.

La même étude de KALFA (14) a pu déterminer que la précocité du diagnostic était un élément significatif du pronostic: le retard diagnostique (11 cas, huit pré- et trois postpubertaires) est associé à un risque élevé d'essaimage péritonéal préopératoire ou

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

peropératoire (70 % FIGO stade IC ou IIC ;  $p < 0,05$ ). Le retard diagnostique variait de trois à 11 mois.

Dans la série de FOX (107), d'autres facteurs pronostics ont été établis notamment l'âge de la patiente. Un âge supérieur à 40 ans est de mauvais pronostic. Une localisation extraovarienne, la bilatéralité et une tumeur solide sont tous des facteurs de mauvais pronostic.

### X. Surveillance :

Les récurrences sont habituelles, allant de 5 à 5,5 % (18) même dans les stades précoces. Il convient donc de réaliser une surveillance régulière.

Le rythme de surveillance est de tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les six mois jusqu'à la cinquième année. Elle devient ensuite annuelle, à vie.

En plus d'un suivi clinique, les marqueurs biologiques peuvent jouer un rôle important dans le cadre du suivi. Deux marqueurs sériques sont utiles dans la surveillance du traitement : œstradiol et l'inhibine (60, 62, 65, 89, 104, 61).

Chez la femme jeune, souhaitant préserver sa fertilité, traitée pour une tumeur au stade la par annexectomie seule :

- Consultation à 1 mois post-opératoire avec examen clinique, et dosage des marqueurs élevés avant la chirurgie (œstradiol, FSH, AMH, Inhibine, CA125);
- puis une consultation tous les 4 mois pendant 1 an avec examen clinique et dosage des marqueurs jusqu'à leur normalisation ;
- puis une consultation tous les 6 mois pendant 4ans avec un examen clinique ;
- puis une consultation annuelle à long terme, pendant au moins 20 ans ;

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- En cas de signes d'appel, une échographie abdomino-pelvienne par voie sus-pubienne et transvaginale associée à un dosage des marqueurs sériques initialement élevés est réalisée.
- Chez la femme en activité génitale ne souhaitant plus d'enfants ou la femme ménopausée traitée par hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale : Le traitement chirurgical optimal comportant des exérèses larges, source d'importantes modifications anatomiques, un bilan par tomodensitométrie abdomino-pelvienne post-opératoire sera réalisé 4 mois après l'intervention. Il servira de référence lors des contrôles ultérieurs.

Consultation à 1 mois post-opératoire avec examen clinique, et dosage des marqueurs élevés avant la chirurgie (Œstradiol, FSH, Inhibine, AMH) ;

- consultation à 4 mois avec un examen clinique, dosage des marqueurs jusqu'à négativation et scanner abdomino-pelvien ;
- puis examen clinique tous les 6 mois pendant 4 ans ;
- puis une consultation annuelle à long terme, pendant au moins 20 ans ;
- En cas de signe d'appel, une tomodensitométrie abdominopelvienne associée à un dosage des marqueurs sériques initialement élevés est réalisée.



*CONCLUSION*



## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

La tumeur de la granulosa est une tumeur maligne rare mais à laquelle il faut savoir penser devant une tumeur ovarienne.

Elle peut survenir à tous les âges, avec une prédominance à l'âge adulte (en post-ménopause).

Elle se caractérise par ses particularités clinique par la fréquence élevée des signes d'hyperoestrogénie faisant de la tumeur de la granulosa, la tumeur endocrine la plus fréquente de l'ovaire et par ses particularités anatomopathologiques par la fréquence des stades localisés et l'association à d'autres lésions histologiques à type d'hyperplasie glandulokystique de l'utérus qui peut aller jusqu'à la dégénérescence.

Actuellement, le traitement repose sur la chirurgie, qu'il s'agisse d'une intervention initiale ou pour les récives.

De la qualité du traitement dépend en grande partie l'évolution tumorale.

Les thérapeutiques adjuvantes et la stratégie à adopter lors des récives itératives demeurent un sujet de controverse en cours d'évaluation.

Le pronostic reste relativement favorable. Il dépend plus du stade de la tumeur que du type histologique.



*RESUMES*



### RESUME

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs malignes appartenant au groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma.

La présente étude nous a permis, en s'aidant des données de la littérature, une analyse des particularités de ces tumeurs par rapport aux tumeurs épithéliales à propos de 10 cas.

7 patientes avaient une tumeur de type adulte (l'âge moyen est de la survenue est de 59,1ans) et 3 patientes ont une tumeur de type juvénile (l'âge moyen est de la survenue est de 19 ans).

Elles se voient à tout âge mais surtout après la ménopause. Dans notre série 4 patientes sur 7 sont ménopausées (forme adulte).

Le diagnostic clinique est basé essentiellement sur le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien. 6 patientes ont présenté un syndrome endocrinien et 9 patientes avaient une masse abdominale cliniquement palpables, 9 patientes avaient des douleurs pelviennes à degrés divers.

Sur le plan anatomopathologique on distingue deux formes histologiques : une forme juvénile et une forme adulte qui est la plus fréquente (95% des tumeurs de la granulosa).

L'échographie et les dosages hormonaux sont d'une grande importance diagnostique.

La chirurgie occupe une place très importante dans la prise en charge initiale et des récidives.

La place de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvante et l'hormonothérapie est actuellement mal définie.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

Le pronostic est, dans l'ensemble, relativement favorable et doit être amélioré par un diagnostic précoce, un traitement correcte et un suivi post-thérapeutique régulier, faisant appel au dosage hormonal et à l'échographie. Dans notre série l'évolution était favorable pour 7 patientes avec un recul moyen de 13 mois. 2 patientes sont décédées et une est perdue de vue.

Mots clés :

Tumeur, granulosa, ovaire, juvénile, adulte.

### ABSTRACT

Granulosa cell tumors are malignant tumors that belong to the tumors of the sexual cords and the stroma.

This study permitted us to analyze the granulosa tumors of 10 cases based on the data of the literature. 7 patients had adult type (mean age of onset is 59,1 years) and 3 patients had a tumor type juvenile (mean age of onset is 19 years).

They are noticed in all the ages but particularly after the menopause. In our series 4 of 7 patients are postmenopausal (type adult)

The clinical diagnosis is dominated by the tumoral syndrome and the endocrinal syndrome. 6 patients showed an endocrine syndrome and 9 patients had an abdominal mass clinically palpable and 9 patients had pelvic pain.

About the pathological aspect, we distinguish two histological forms: a juvenile form and adult form that is the most frequent (95% of the granulosa tumors).

The ultrasonography and hormonal dosages help a lot in diagnosis.

The surgery is the selected treatment for the initial management and recidivisms. The place of the chemotherapy and the adjuvant radiotherapy and the hormonotherapy is badly defined now.

The prognosis is on the whole relatively favourable and must be improved by a precocious diagnosis; a correct treatment and a regular post-therapeutic supervision are based on the hormonal dosages and the ultrasonography. In our series the outcome was positive for 7 patients with a mean of 13 months. 2 patients died and 1 patient was lost sight of.

Key words: granulosa cell tumors, ovary, juvenile, adulte.

## ملخص

ملخص تعد الأورام الحبيبية أوراما خبيثة تنتم إلى مجموعة أورام الحبال الجنسية السدى. مكنت هذه الدراسة, بالاعتماد على معطيات النصوص, من تحليل الأورام الحبيبية بصدد 10 حالات. 7 حالات كانت تعاني من الورم البالغ متوسط السن كان 59.1 سنة و 3 حالات كانت تعاني من الورم الشاب تبلغ 19 سنة. تلاحظ في جميع الأعمار لكن بصفة خاصة بعد الإياس. 4 حالات كانت قد بلغت سن اليأس. التشخيص السريري  $\text{E}^{\text{H}}$  غالبا بالمتلازمة الورمية متلازمة الغدد الصم. ثلاث حالات كانت تعاني من متلازمة الغدد الصم وخمس حالات تعاني من أورام آلام بطنية. على المستوى التشريحي المرضي نميز بين نوعين نسيجين: شكل شاب شكل بالغ هو الأكثر ترددا (59 % بين الأورام الحبيبية). إن تخطيط الصدى قياس الهرمونات تساعد كثيرا التشخيص. تحتل الجراحة مكانة خاصة للتكفل الأولي بالمرضى لنكسات أما المعالجة الكيميائية المعالجة بالأشعة المساعدة المعالجة الهرمونية فمكانتها مازالت غير محددة في الوقت الراهن. إن المآل في المجموع ملائم نسبيا ينبغي أن يتحسن اعتمادا على التشخيص المبكر والعلاج الجيد المراقبة المنتظمة بعد العلاج اعتمادا على تخطيط الصدى قياس الهرمونات. كان المآل في دراستنا جيدا بالنسبة لأربع حالات في مدة معاينة متوسطها 22 شهرا. الكلمات الأساسية: أورام حبيبية, مبيض, شاب, بالغ.



*ANNEXES*





## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- Kc extra gynécologique :

3) Toxiques :

-Prise médicamenteuse :

-Tabac :

-Autres toxiques :

4) Chirurgicaux :

-Césarienne :

-Acte chirurgical gynécologique :

-Acte chirurgical non gynécologique :

**B) Familiaux :**

-Tare familiale : HTA Diabète Cardiopathie Autres

-Kc gynécologique

-Kc non gynécologique

► **La clinique**

**A) Signes cliniques :**

- Forme asymptomatique

- Syndrome hémorragique :

- Ménorragies

- Métorragies

- Ménométrorragies

- Syndrome douloureux :

\_ Douleur pelvienne

- Dyspareunie

\_ Syndrome tumoral :

\_ Distension abdominale

\_ Masse

\_ Ascite

\_ Syndrome obstructif : \_ AMG :

\_ Signes urinaires :

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

- \_ Syndrome endocrinien :
  - \_ Aménorrhée :
  - \_ Troubles du cycle :
  - \_ Hirsutisme :
  - \_ Hypertrophie clitoridienne :

### **B) Examen clinique :**

- Etat général :      -conservé :                      -altéré :
- Normal
- \_ Sensibilité pelvienne
- Masse pelvienne
- TV : -Utérus augmenté de taille :                      -hypertrophie endomètre :
- Sensibilité utérine :
- Consistance dure :
- Autres :

### **► Para clinique :**

#### **a) Echographie :**

- Hypertrophie de l'endomètre :
- Tumeur :      - Taille :
- Structure :
- Contours :
- Végétations :
- Non visualisée :
- Ovaire controlatérale :
- Écho Doppler :

#### **b) TDM :**

#### **c) I R M :**

#### **d) Radio thorax :**

#### **e) Marqueurs tumoraux :**

#### **f) Anatomie pathologique :**

- Type histologique :
- Macroscopie :
- Microscopie :

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

-TNM :

### ► moyens thérapeutiques :

#### a) Chirurgie :

- \_ Voie d'abord :
- \_ Exploration chirurgicale :
- \_ Cytologie :
- \_ Exérèse :
- \_ Indication opératoire :
- \_ Suites post opératoires :

#### b) Curage ganglionnaire :

#### c) Radiothérapie :

#### d) Chimiothérapie :

#### e) Hormonothérapie :

#### f) Thérapie ciblée :

#### g) Antiangiogénèse :

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

### ► Suivi :

#### CLASSIFICATION DE LA FIGO

#### DES TUMEURS OVARIENNES:

(FIGO : Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)

STADE I : tumeur limitée à l'ovaire.

Ia : atteinte d'un ovaire avec capsule intacte.

Ib : atteinte de 2 ovaires avec capsule intacte.

Ic : rupture capsulaire ou cytologie péritonéale positive.

STADE II :

Tumeur étendue au pelvis.

Ila : utérus et/ou trompes atteints.

Ilb : atteinte d'autres organes pelviens.

Ilc : Ila et /ou Ilb avec une cytologie péritonéale positive.

STADE III :

métastases péritonéales (le foie est exclu) et/ou métastases ganglionnaire rétropéritonéales.

STADE IV :

métastases à distance.



---

***BIBLIOGRAPHIE***



---

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

1. **Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V.**  
*Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature.*  
*Bull Cancer 2009; 87 : 709-14.*
2. **S. Ellouze , S. Krichen-Makni , K. Trabelsi , L. Ayadi , A. Sellami , A. Khabir , et al.**  
*Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique,*  
*CHU Habib-Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU*  
*Hédi-Chaker, Sfax, Tunisie 2006.*
3. **Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, Konishi I, Fujii S, et al.**  
*Sex cord-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World health organisation*  
*classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female*  
*genital organs. Lyon: IARC Press 2011: p. 146-61.*
4. **Z Sando, ER Mayemi, E Dina Bell, PA Atangana, JM Mendimi Nkodo, A Ndoumba, et al**  
*Granulosa cells tumors: a report of two cases. Service d'anatomie pathologique du*  
*laboratoire du Centre Pasteur du Cameroun.*  
*Health Sci. Dis: Vol 16 (2) April - May - June 2015. Available at [www.hsd-fmsb.org](http://www.hsd-fmsb.org).*
5. **L.-E. Rebstock a,\* , L. Leufflen a, A. Leroux b, V. Harter c, J.-L. Verhaeghe a, F. Marchal a,d**  
*Granulosa cell tumor of the ovary: Retrospective study of 17 cases*  
*Departement de chirurgie oncologique, institut de cancerologie de Lorraine, CRAN, UMR 7039, universite*  
*de Lorraine, CNRS, 6, avenue de Bourgogne, CS 30519, 54519 Vandoeuvre-le`s-Nancy*  
*cedex, France 2013.*
6. **Brandon-Luke L. Seagle , Phoebe Ann, Sharlay Butler, Shohreh Shahabi**  
*Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study*  
*Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Prentice Women's Hospital,*  
*Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, United States 2017*
- 7.
8. **Kdous M, Hachicha R, Gamoudi A.**  
*Pseudo-puberté précoce isosexuelle révélant une tumeur de la granulosa juvénile chez*  
*une petite fille de six ans.*  
*Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2004; 32: 311-4.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

9. **Bazot M, Nassar J, Jonard S, Rocourt N, Robert Y.**  
*Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. Encyclopédie Médico-chirurgicale 2004; 34: 600-10.*
10. **El idrissi F, Ounejma S, Zeraiidi N, Barhmi RS, Fadli A, Achour M et al.**  
*TUMEUR DE GRANULOSA DE L'OVAIRE A PROPOS D'UN CAS. Médecine du Maghreb 1999;76:21-7.*
11. **Gougeon A.**  
*Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. Encyclopédie Médico-chirurgicale 2008; 10: 26-30.*
12. **Bats A, Larousserie F, Le Frère Belda, Metzger U.**  
*Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009; 37: 627-32.*
13. **Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D.**  
*Granulosa cell tumor of the ovary : 10 Years follow-up data of 65 patients. Anticancer Research 2004; 24: 1223-9.*
14. **Fujimoto T, Sakuraji N, Okuyama K, et al.**  
*Histopathological prognostic factors of the adult granulosa cell tumors of the ovary. Act Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 1069-74.*
15. **Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, Pienkowski C.**  
*Tumeurs juvéniles de la granulosa : expression clinique et moléculaire. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009; 37: 33-44.*
16. **Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U.**  
*Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol 1997; 65: 447-52.*
17. **LA marka A, Volpe A.**  
*Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

**18. Bats A, Barranger E.**

*Mise au point sur les cancers de l'ovaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2008; 37 :64-8.*

**19. Piura B, Nemet D, Yanai-inbar I, Cohen Y, Glezerman.**

*Granulosa cell tumor of the ovary: A study of 18 cases. J Surg Oncology 1994, 55: 71-7.*

**20. Uygun K, Aydiner A, Saip P, Kocark Z, et al.**

*Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol. Oncol 2003; 88: 400-3.*

**21. Norris HJ, Taylor HB.**

*Prognosis of granulosa-theca cell tumors of the ovary. Cancer 1968; 21: 255-63.*

**22. Bjorkholm E, Pettersson F.**

*Granulosa and theca-cell tumors; the clinical picture and long term outcome for the radium-hemnet series. Acta Obstet Gynecol Scand 1980; 59: 361-5.*

**23. Sharony R, Aviram R, Fishman A, Altaras M, Beyth Y, Tepper.**

*Granulosa cell tumors of the ovary: Do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? Int J Gynecol Cancer 2001; 11: 229-33.*

**24. Fink D, Kubik-Huch RA, Wildermuth S.**

*Juvenile granulosa cell tumor. Abdom Imaging 2001; 26: 550-552.*

**25. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U.**

*Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol 1997; 65: 447-52.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

26. Kdous M, Hachacha R, Gamoudi A, et al.  
*Juvenil granulosa cell tumor of the ovary. A case report.*  
*Tunis Med* 2006; 84: 305–8.
27. Martin PM, Cuisinier J.  
*Anatomie pathologique et biologie cellulaire des cancers de l'ovaire.*  
*Rev Prat* 1997; 47: 1187–93.
28. Merras-Salmio L, Vettenranta K, Mottonen M, Heikinheimo M.  
*Ovarian granulosa cell tumors in childhood.*  
*Pediatric Hematology and Oncology* 2002; 19: 145–56.
29. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B.  
*Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors in Children and Adolescents.*  
*Journal of Clinical Oncology* 2013; 21: 2357–63.
30. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, et al.  
*Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases.*  
*J Clin Oncol* 1988; 6: 990–5.
31. Willemsen W, Kruitwagen R.  
*Ovarien stimulation and granulosa cell tumor.*  
*Lancet* 1993; 341: 986–8.
32. Shumer ST, Canistra SA.  
*Granulosa cell tumor of the ovary.*  
*J Clinical Oncol* 2003; 21: 1180–9.
33. Stevens A, Brown J, Zander S, Bevers W, M David.  
*Adult granulosa cell tumors of the ovary in two first-degree relatives.*  
*Gynecologic Oncology* 2005; 58: 502–5.
34. Sohrab P, Köbel M, Senz J.  
*Mutation of FOXL2 in Granulosa-Cell Tumors of the Ovary.*  
*N Engl J Med* 2009; 360: 2719–29.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

35. Köbel M, Blake Gilks C and Huntsman G.  
*Adult-Type Granulosa Cell Tumors and FOXL2 Mutation.*  
*Cancer Res 2009; 69: 9160-2.*
36. Abahssain H, Kairouani M, Gherman R, M'Rabti H.  
*Granulosa cell tumor of the ovary and antecedent of adjuvant tamoxifen use for breast cancer.*  
*World Journal of Surgical Oncology 2010; 8: 67-9.*
37. Tavassoli FA, Mooney E.  
*World health organisation classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs.*  
*Lyon: IARC Press 2003:146-61.*
38. Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P et al.  
*Adult granulosa cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases.*  
*Int J Gynecol Cancer 1997; 7: 58-65.*
39. Stuart GCE, Dawson LM.  
*Update on granulosa cell tumours of the ovary.*  
*Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15: 33-7.*
40. Gavin CE, Stuart, Lesa M, Dawson.  
*Update on granulosa cell tumors of the ovary.*  
*Gynec Oncol Path 2003; 15: 33-7.*
41. Lauszus FF, Petersen AC, Greinsen J, Jakobsen A.  
*Granulosa cell tumor of the ovary: A population-based study of 37 women with stage I disease.*  
*Gynecol Oncol 2001; 81: 456-60.*
42. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V.  
*Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature.*  
*Bull Cancer 2000; 87: 709-14.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

**43. Treilleux I.**

*Les différents types histologiques des cancers ovariens. Les cancers ovariens, collection oncologie pratique.*

*Edition Springer-Verlag, Paris 2006: 73-97.*

**44. Gittleman AM, Price AP, Coren C, Akhtar M, Donovan V, Kartz DS.**

*Radiology-pathology conference juvenile granulose cell tumor.*

*Clin Imaging 2003; 27 : 221-4.*

**45. Yousefi Z, Sharifi N, Sadatmand F, Shaid S.**

*Granulosa Cell - Stromal Tumors: An Immunohistochemical Study Including Comparison of Calretinin and Inhibin.*

*Iranian Journal of Pathology 2009; 4: 172-6.*

**46. Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH.**

*A Clinical Review of Granulosa Cell Tumours of the Ovary Cases in KKH.*

*Singapore Med J 2000; 42: 203-7.*

**47. Disaia PJ, Creasman WT.**

*Clin Gynecol Oncol 4 th Ed, Mosby, St-Louis, USA. 1993.*

**48. Lansac J, Bonnamy L.**

*Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire.*

*Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2000.*

**49. Brisse H, Samacki S, Orbach D, Neuenschwander S.**

*Les tumeurs de l'ovaire (en dehors de la période néonatale).*

*Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (SFIPP) février 2005.*

**50. Rouzier R, Legoff S.**

*Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes.*

*EMC 2007; 3: 1217-30.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

**51. Juncker L, Blondon J, Gayffier A.**

*Diagnostic des cancers de l'ovaire.*

*Rev Prat 1997; 47: 1194-8.*

**52. Sun Ho Kim, Seung Hyup Kim.**

*Granulosa cell tumor of the ovary: Common findings and unusual appearances on CT and MR.*

*J Computer Assisted Tomography 2002; 26: 756-61.*

**53. Ben yacoub L, Trabelsi A, Rammeh S, Hmissa S, Yacoubi M, Mokni M.**

*Tumeur de la granulosa de l'ovaire et un adénocarcinome de l'endomètre d'apparition synchrone.*

*Imagerie de la Femme 2007; 17: 197-200.*

**54. Rabban T, Gupta D, Zaloudek CJ, Chen LM.**

*Synchronous ovarian granulosa cell tumor and uterine serous carcinoma: A rare association of a high-risk endometrial cancer with an estrogenic ovarian tumor.*

*Gynecologic Oncology 2006; 103: 1164-8.*

**55. Legall C, Bouvier R, Chppuis JP, Hermier M.**

*Maladie d'Ollier et tumeur de la granulosa ovarienne de type juvénile.*

*Arch Fr Pédiatr 1991; 48: 115-8.*

**56. Sfar E, Ben ammar S, Mahjub S, ZIN S, Kchir N.**

*Caractéristiques anatomo-clinique des tumeurs fibrothécales de l'ovaire.*

*Rev Fr Gynécol Obstet 1994; 89: 315-21.*

**57. Marret H, Lhommé C, Lécuru F.**

*Recommandations pour la prise en charge d'un cancer de l'ovaire pendant la grossesse.*

*Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2009; 37: 752-63.*

**58. Spencer HW, Mullings AM, Char G, Carpenter R.**

*Granulosa-theca cell tumour of the ovaries a late metastasizing tumour.*

*West Indian Med J 1999; 48: 33-5.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

59. Lappohn RL, Burger HG, Bouma J.

*Inhibin as a marker for granulosa cell tumors.*  
*N Engl J Med 1989; 321: 790-3.*

60. Ala-Fossi SL, Aine R, Punnonen R, Maenpaa J.

*Is potential to produce inhibins related to prognosis in ovarian granulosa cell tumors?*  
*Eur J Gynec Oncol 2000; 21: 187-9.*

61. Yamashita K, Yamoto M, Shikone T.

*Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord stromal tumors.*  
*Am J Obstet gynecol 1997; 177: 1450-7.*

62. David L, Henry G.

*Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors.*  
*The new england journal of medicine 1993; 329: 21-6.*

63. Ueno S, Takahachi M, Manganaro T.F.

*Cellular localisation of mullerian inhibiting substance in the developing rat ovary.*  
*Endocrinology 1989; 124: 1000-6.*

64. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N.

*Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol.*  
*Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 958-65.*

65. Lane AH, Lee MM, Fuller AF.

*Diagnostic utility of müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors.*  
*Gynecol Oncol 1999; 73: 51-5.*

66. La Marca A, Volpe A.

*Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? Clinical Endocrinology 2006; 64: 603-10.*

**67. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A.**

*Granulosa cell tumor of the ovary.*  
*Cancer Treatment Review 2008; 34: 1-12.*

**68. Kaye SB, Davies E.**

*Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker.*  
*Gynecol Oncol 1986; 24: 261-4.*

**69. Rodgers KE, Marks JF, Ellefson DD, Yanagihara DL, Tonetta SA, Vasilev SA.**

*Follicle regulatory protein: a novel marker for granulosa cell cancer patients.*  
*Gynecol Oncol 1990; 37: 381-7.*

**70. Abu Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y.**

*Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary.*  
*Gynecologic Oncology 2006; 103: 31-4.*

**71. Mayr D, Kaltz-Wittmer C, Arbogast S, Amann G, Aust DE.**

*Characteristic Pattern of Genetic Aberrations in Ovarian Granulosa Cell Tumors.*  
*Mod Pathol 2001; 15: 951-7.*

**72. Pomel C, Provencher D, Dauplat J.**

*Traitement chirurgical des formes précoces. Cancer de l'ovaire, Dauplat et Guastalla.*  
*Edition Arnette Blackwell, Paris 1996: 249-63.*

**73. Vesco KK, Carney, Michael E.**

*Granulosa cell tumor of the ovary: extensive late recurrence after initial occult microscopic disease.*  
*Obstet Gynecol may 2002; 99: 888-91.*

**74. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton PJ, Blake P.**

*Granulosa cell tumours of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease.*  
*Clin Oncol 1998; 10: 242-5.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

75. Pankratze, Boyes DA, White GW, Galliford BW, Fairey RN, Benedet JL  
*Granulosa cell tumors. A clinical review of 61 cases.*  
*Obstet Gynecol* 1978; 52: 18-23.
76. Margolin KA, Pak HY, Esensten ML, Doroshow H.  
*Hepatic Metastasis in Granulosa Cell Tumor of the Ovary.*  
*Cancer* 1985; 56: 691-5.
77. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ.  
*Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary.* *Gynecol Oncol*, 1999; 73: 35-41.
78. Guastalla J, Torrès R.  
*Surveillance et stratégie de traitement des rechutes de tumeurs de l'ovaire.*  
*EMC.* 2001.
79. Coquard RI, Binon P, Blay JY.  
*Traitement des tumeurs rares de l'ovaire. Expérience de l'observatoire francophone des tumeurs malignes rares de l'ovaire. Les cancers ovariens, Guastalla JP,*  
*Edition Springer Paris 2006; 670: 501-12.*
80. Samant EC, Feng MF, Hopkins L, Senterman M.  
*Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response.*  
*Gynecol Oncol* 2006; 102: 406-10.
81. Zaloudek C, Norris HJ,  
*Granulosa tumors of the ovary in children: a clinical and pathologic study of 32 cases.*  
*Am J Surg Pathol* 1982; 6: 503-12.
82. Young RH, Scully RE, Dickerson GR.  
*Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: A clinicopathological analysis of 125 cases.*  
*Am J Surg Pathol* 1984; 8: 575-96.

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

**83. Schwartz P.E, Smith J.P.**

*Treatment of ovarian stromal tumors.*

*Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 402-11.*

**84. Uygun K, Aydiner A, Saip P, Basaran M.**

*Granulosa Cell tumor of the ovary, Retrospective analyse of 45 cases.*

*Am J Clin Oncol Oct 2003; 26, 517-21.*

**85. Gershenson DM, Morris M, Burke TW.**

*Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposid and cisplatin.*

*Obstet Gynecol 1996; 87: 527-31.*

**86. Tresukosol D, Kudelka AP, Edwards CL, Charnsangavej C, Narboni N.**

*Recurrent ovarian granulosa cell tumor: a case report of a dramatic response to Taxol.*

*Int J Gynecol Oncol 1995; 5: 156-9.*

**87. Browna J, Shvartsmana HS, Deaversb MT, Ramondettaa LM, Thomas W.**

*Burkea et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors.*

*Gynecologic Oncology 2005; 97: 489-96.*

**88. Colombo N, Sessa C, Landoni F.**

*Cisplatin, Vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in metastasis granulosa cell tumor of the ovary.*

*Obstet Gynecol 1986; 67: 265-8.*

**89. Pautier P, Bidart JM, Lallou N.**

*Intérêt de l'inhibine comme marqueur tumoral dans les tumeurs de la granulosa.*

*Bull Cancer 1995; 8: 557-60.*

**90. Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S.**

*Cisplatinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary.*

*Gynecol Oncol 1990; 36: 317-20.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

91. Schwartz PE, Maclusky N, Sakamoto H, Eisenfel D.  
*Steroidreceptor proteins in nonepi thelial malignancies of the ovary.*  
*Gynecol Oncol 1983; 15: 305-15.*
92. Schwartz PE, Maclusky N, Naftolin F, Eisenfel A.  
*Tamoxifen induced increase in cytosol progesterin receptor levels in a case of metastatic endometrial cancer.*  
*Gynecol Oncol 1983; 16: 41-8.*
93. Malik STA, Slevin ML.  
*Medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced granulosa cell tumours of the ovary – a new therapeutic approach?*  
*Br. J. Cancer 1991; 63: 410-1.*
94. Martinelli G, Peccatori F, Ullrich B, Ghielmini M, Roggero E, Goldhirsch A.  
*Clinical manifestation of severe hyperammonaemia in patients with multiple myeloma.*  
*Annals of Oncology 1997; 8: 811-3.*
95. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman AL, Kaplan AL. *Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor.*  
*J Reprod Med 1996; 4: 393-6.*
96. Tao X, Sood AK, Deavers TM, Schmeler KM, Nick AM, Coleman RL.  
*Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors.*  
*Gynecologic Oncology 2009; 114: 431-6.*
97. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE.  
*Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary.*  
*Cancer 1997; 79: 1951-5.*
98. Freitag P, Janousek M, Jancarkova N.  
*Granulosa cell tumor clinical group and literature review.*  
*Ceska Gynecol 2000; 65: 163-6.*

## Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire (10 cas)

---

99. Brigitte E, Miller M, Jim Y.  
*Prognostic Factors in Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary.*  
*CANCER* May 1997; 79: 10.
100. Evans RD, Gaffey TA, Malkasian JR GD, Annegers JF.  
*Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors.*  
*Obstet Gynecol* 1980; 55: 231-8.
101. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB.  
*Granulosa cell tumors of the ovary.*  
*A clinicopathological study of 118 cases with longterm follow-up. Gynecol Oncol* 1979;  
7: 136-52.
102. Rudigoz R.C, Gaucherand P, Bancel B.  
*Les tumeurs de la granulosa ovarienne.*  
*Lyon Chir* 1992; 88: 32-5.
103. Malmstrom H, Hogberg T, Riseberg B, et al.  
Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome.  
*Gynecol Oncol* 1994; 52: 50-5.
104. Shumer ST, Canistra SA.  
*Granulosa cell tumor of the ovary. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer  
Database study*
105. Brandon-Luke L. Seagle , Phoebe Ann, Sharlay Butler, Shohreh Shahabi  
*Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Prentice  
Women's Hospital, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL,  
United States 2017*
106. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, M'Rabti H, El Ghissassi I, Errihani H.  
*Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire. Bull Cancer* 2014 ; 101 : 93-101.
107. Boyce EA, Costaggini I, VitonisVA, Feltmate C, Muto M, Berkowitz R et al.  
*The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case-control study.*  
*Gynecologic Oncology* 2009; 115: 221-5.

108. Fox H, Agkawamb K, Langlemyd A.

*A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 92 CASES OF GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY WITH SPECIAL REFERENCE TO THE FACTORS INFLUENCING PROGNOSIS. Cancer 1975; 35: 231-41.*

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون اختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

## الأورام الحبيبية للمبيض ( 10 حالات )

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017 / 07 / 06  
من طرف

**الآنسة : جهان فرحات**

المزداة في 27 ابريل 1991 بمراكش .

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

**أورام حبيبية – مبيض - شاب بالغ**

### اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

**ح.أسموكي**

أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد

**ع.سماني**

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

**ل.بخاني**

أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد

**ك.هارو**

أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد

**ب.فاخر**

أستاذة مبرزة في أمراض النساء و التوليد

السيد :

السيد:

السيد:

السيد:

السيدة: