



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

Année 2023

Thèse N° 454

Profil épidémiologique clinique et thérapeutique des tumeurs de la granulosa de l'ovaire

Expérience du service de gynécologie obstétrique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 /12 /2023

PAR

Mlle. **Chaimaa WAZZI**

Née Le 27 juillet 1998 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Épidémiologie – Tumeurs – Granulosa – Ovaire

JURY

Mr.	H. ASMOUKI Professeur de Gynécologie-Obstétrique	PRESIDENT
Mme.	A. BASSIR Professeur de Gynécologie-Obstétrique	RAPPORTEUR
Mme.	B. FAKHIR Professeur de Gynécologie Obstétrique	} JUGES
Mr.	A. FAKHRI Professeur de Histologie-embryologie cytogénétique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ

عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّْ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً

تَرْضَاهُ وَأُوْخِلَنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ.

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



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.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*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 doyenne à la Recherche et la Coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique

38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation

64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie

90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation

116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie

141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie

166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie

191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie

218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Raby	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie

244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



DEDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que*



Je dédie cette thèse...

اللَّهُ

*Le Tout puissant, Clément et Miséricordieux de m'avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire de mener à bout ce travail.
J'implore Dieu afin qu'il me guide sur le droit chemin tout en m'accordant son aide, du recours et de l'assistance.*

À MA PLUS BELLE RAISON DE VIVRE,

À MES TRÈS CHERS PARENTS, rayons lumineux de ma vie, aucune dédicace ne pourra jamais rendre pleinement hommage à l'ampleur de mon amour, de ma gratitude et de ma reconnaissance profonde.

Ce travail n'est que le fruit des innombrables efforts que vous avez déployés, des longues années de sacrifices consentis avec une générosité sans limites.

Je vous remercie du fond du cœur de m'avoir soutenu et guidé tout au long de ces années, de m'avoir inculqué des principes et des valeurs en or, et de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur, et vous accorder une longue et heureuse vie.

À ma chère mère Zahra FATH

À la plus douce et merveilleuse des mamans. En toi, je vois la mère parfaite, toujours prête à se sacrifier pour le bonheur de ses enfants. Ton amour inconditionnel et ta sollicitude à mes yeux sont des joyaux précieux qui marqueront mon existence éternellement.

Maman, je te remercie du fond du cœur d'être toujours à mes côtés, de me supporter et de m'encourager. Tes prières, comme des ailes invisibles, ont été un grand soutien tout au long de mes études, me propulsant vers la réussite.

Cette thèse, que je t'offre avec amour, est un témoignage de ma gratitude infinie envers toi, une façon de te dire à quel point je t'aime.

Je prie le bon Dieu pour qu'il te guérisse et te bénisse, comblant ta vie de bonheur et de sérénité.

À mon très cher père Brahim WAZZI

Tu es mon phare, mon héros, et mon ultime exemple. Tu incarnes la droiture, la générosité, l'homme à qui je dois absolument tout. J'espère être à la hauteur de l'éducation exemplaire que tu m'as prodiguée et à ne jamais te décevoir.

Tu as cru en moi, tu m'as protégé, tu as travaillé avec intégrité pour ma sécurité, et tu m'as aimé inconditionnellement.

Depuis ma tendre enfance, tu es mon plus fort repère, un être unique, le meilleur des papas. Il n'y a pas assez de mots pour décrire combien tu comptes pour moi. Il faut être un homme spécial pour être à la fois père et papa.

J'espère sincèrement que ce modeste travail sera à la hauteur de tes attentes et te rendra fier.

Je te promets que ce n'est que le début d'une série d'accomplissements que je te dédie déjà de tout cœur. Je t'aime papa.

À ma précieuse sœur Oumaïma WAZZI, notre future médecin ...

Cette dédicace est un hommage à ta persévérance remarquable et à ton parcours exceptionnel. Je suis extrêmement fière de toi. Que Dieu t'accorde une longue vie emplie de joie et te guide pour devenir la chirurgienne renommée que tu es destinée à devenir.

Cette thèse, empreinte de tout mon amour, t'est dédiée avec mes vœux sincères de santé, réussite et bonheur.

Qu'Allah te préserve. Ma petite sœur, je t'aime infiniment.

À mon cher oncle Dr. Kamal FATH

Guide précieux de ma vie, ta bienveillance inébranlable m'a soutenu à travers les épreuves. Ta gentillesse et ta générosité ont laissé une empreinte indélébile, et je ne saurais te remercier assez pour ton aide précieuse.

Ton soutien est un pilier inestimable dans ma vie, et je t'en suis profondément reconnaissante.

À la mémoire de mes grands-parents paternels et maternel

J'aurais tant aimé que vous soyez là auprès de nous. Vous êtes toujours dans mon esprit et mon cœur. Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et de vous accueillir dans son saint paradis.

*À mes oncles et tantes, cousins et cousines, aux membres de ma famille,
Petits et grands*

Que ce travail soit l'expression de mon respect et mes sentiments les plus distingués, Je prie Dieu de vous prodiguer santé et prospérité.

À ma chère amie d'enfance Rania BAABOU

Seules les amitiés sincères résistent à la distance. Chacune de nos rencontres, aussi rares et courtes soient-elles, fait naître en moi une joie profonde, une sérénité apaisante et une énergie positive. En hommage aux moments merveilleux que nous avons partagés et au lien solide qui nous unit, je te dédie ce travail. Que notre amitié et fraternité soient éternelles.

Au plus beau cadeau que la médecine m'a offert, ma deuxième famille

Ikram TAJI, Zineb WAHBI, Oumaïma TAMAA, Kaoutar ZAKZI

Vous êtes la lumière dans chaque moment sombre de cette aventure médicale. Vos encouragements et votre présence ont infusé de la signification à ce parcours. Cette réussite est dédiée à chacune de vous, témoignant de ma gratitude infinie. Que notre amitié persiste au-delà de ces années d'études, demeurant aussi solide que les liens que nous avons tissés. Merci d'avoir enrichi mon parcours médical de votre soutien inébranlable. Merci d'être à mes côtés dans les moments pénibles. Vous êtes les meilleures.

À mes très chers amis : Samia Zaabar, M'hammed Taoubane, Youness Taïti, Wael Touhrach, Alia Tafali

Trouver les mots justes et sincères pour exprimer l'étendue de mon affection et de mes pensées est une tâche délicate. Vous êtes bien plus que des amis, vous êtes des frères, des sœurs, des compagnons sur qui je peux toujours compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments inoubliables que nous avons partagés, je vous dédie ce travail et Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité demeure éternelle.

À Dr EL Mehdi et tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.



REMERCIEMENTS



*À Notre Maître et Président de thèse professeur H. ASMOUKI
Professeur de Gynécologie Obstétrique au CHU MOHAMMED IV de
Marrakech*

*Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de
présider ce travail de thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi
que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre
haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*À notre maître et rapporteur de thèse professeur A. BASSIR
Professeur de Gynécologie Obstétrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

*C'est un privilège et un grand honneur que vous m'avez fait en me
confiant ce travail. Merci pour le temps que vous m'avez accordé malgré vos
nombreuses responsabilités. Votre parcours professionnel, votre compétence
incontestable, vos qualités humaines et surtout votre modestie font de vous un
grand professeur et nous inspirent une grande admiration et haute
considération. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*À notre maître et juge de thèse professeur B. FAKHIR
Professeur de Gynécologie Obstétrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, chère maître, en nos sentiments les plus respectueux.

*À notre maître et juge de thèse professeur A. FAKHRI
Professeur d'histologie-embryologie cytogénétique au CHU Mohammed VI
de Marrakech*

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre simplicité avec laquelle vous m'avez accueilli. Votre présence constitue pour moi un grand honneur. Par votre enseignement brillant et précieux, je garderai les meilleurs souvenirs. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Je vous remercie de votre gentillesse. Qu'il me soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

*À tous les enseignants de la FMPM
Avec notre reconnaissance et notre haute considération.*



ABBREVIATIONS



Liste des Abréviations

AMH	: Hormone anti-müllérienne.
ARN	: Acide ribonucléique.
Bcl-2	: B-cell lymphoma-2.
BRCA1	: BReast-Cancer 1.
BRCA2	: BReast-Cancer 2.
CA 125	: Carbohydrate antigen.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
C-myc	: C-myelocytomatosis oncogene product.
ERBB	: Erythroblastic oncogene B.
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FOXL2	: Forkhead box L2.
FSH	: Hormone Folliculo-Stimulante.
GnRH	: Gonadotrophin Releasing Hormone.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
IHC	: Immunohistochimie.
LHRH	: Luteinizing-hormone-releasing hormone.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
P53	: Tumor protein 53.
RCP	: Réunions de Concertation Pluridisciplinaire.
TDM	: Tomodensitométrie.
TGO	: Tumeur de la granulosa de l'ovaire.
PDC	: Produit de contraste.
LH	: Luteinizing hormone.
DS	: Déviation standard.
BEP	: Bléomycine étoposide cisplatine.
Carbo-pacli	: Carboplatine-Paclitaxel.
TGJ	: Tumeur de la granulosa juvénile.
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvienne.
HTSCA	: Hystérectomie totale sans conservation annexielle.
DFS	: Disease free survival.
aGCT	: Tumeur à cellules de la granulosa adulte.
MAP	: Masse abdomino-pelvienne.
AI	: Aromatase inhibitor.
EP	: Étoposide.
CT	: Chimiothérapie.



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTES ET METHODES	3
I. Type de l'étude :	4
II. Critères d'inclusion :	4
III. Critères d'exclusion :	4
IV. Collecte de données :	4
V. Variables étudiées :	5
RESULTATS	6
I. Épidémiologie :	7
1. Fréquence :	7
2. Age :	8
3. Profil hormonal :	9
4. Antécédents gynéco-obstétricaux :	10
II. Diagnostic clinique :	11
1. Circonstances de découverte :	11
2. Examen clinique :	13
III. Diagnostic paraclinique :	15
1. Imagerie:	15
2. Marqueurs tumoraux :	18
IV. Données thérapeutiques :	18
1. Traitement chirurgical :	18
2. Chimiothérapie :	21
3. Chirurgie de « second look » :	21
V. Anato-mo-pathologie :	22
1. Type histologique :	22
2. Taille tumorale :	22
3. Association à une pathologie de l'endomètre ou du col :	23
4. Prélèvements du liquide péritonéal :	24
5. Aspects architecturaux :	24
6. Index mitotique :	25
7. Immunohistochimie :	26
8. Classification de FIGO :	26
VI. Évolution :	27
1. Récidive :	28
2. Progression :	29
DISCUSSION	30
I. Définition :	31
II. Rappels :	31
1. Rappel anatomique :	31
2. Rappel histologique :	37

3. Rappel embryologique :	40
4. Rappel physiologique :	42
5. Classification :	45
III. Épidémiologie :	50
1. Fréquence :	50
2. Age :	51
3. Les facteurs de risque :	52
IV. Anatomo-pathologie :	55
1. Macroscopie :	55
2. Microscopie :	57
3. Immunohistochimie :	60
4. Biologie moléculaire :	61
V. Diagnostic clinique :	62
1. Circonstances de découverte :	62
2. Examen clinique :	66
3. Associations particulières :	67
VI. Diagnostic paraclinique :	70
1. Imagerie :	71
2. Marqueurs tumoraux :	78
VII. Diagnostic différentiel :	81
VIII. Prise en charge :	82
1. Moyens thérapeutiques:	82
2. Stratégie thérapeutique :	95
IX. Évolution et pronostic :	101
1. Évolution:	101
2. Facteurs pronostiques :	102
X. Surveillance :	107
CONCLUSION	109
ANNEXES	111
RESUMES	118
BIBLIOGRAPHIE	124



INTRODUCTION



Les tumeurs de la granulosa ovariennes (TGO) sont des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire. Elles sont assez rares, mais sont les plus fréquentes des tumeurs sécrétantes(1).

Elles représentent 0.6 à 3% de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes de celui-ci(2).

Il en existe deux sous-types de tumeurs de la granulosa de l'ovaire, qui se distinguent par leurs caractéristiques épidémiologiques, histologiques et pronostiques(3).

La forme adulte est la plus courante, elle affecte généralement des patientes plus âgées, son évolution est souvent silencieuse, et semble avoir un pronostic plus favorable. Cependant, elle comporte un risque de récurrence qui peut survenir plusieurs années après la chirurgie d'exérèse. En revanche, la forme juvénile est plus fréquente chez des individus plus jeunes et se caractérise par une agressivité accrue(3).

Sur le plan clinique, cette tumeur se manifeste par un syndrome tumoral et un syndrome endocrinien.

L'exérèse chirurgicale complète est la pierre angulaire du traitement, en particulier pour les patientes atteintes d'un stade précoce de la maladie. Dans les cas où des facteurs de mauvais pronostic sont présents ou lorsqu'il s'agit de stades avancés, la chimiothérapie à base de sels de platine est préconisée(4).

Le pronostic des TGO reste variable et dépend de plusieurs paramètres.

Malgré de nombreuses publications, la progression naturelle de ces tumeurs demeure ambiguë, et le degré de malignité suscite encore des débats.

Nous rapportons une étude rétrospective couvrant une période de 10 ans, de janvier 2012 à décembre 2021, au cours de laquelle nous avons recueilli des données sur 20 cas de tumeurs de la granulosa traitées au service de Gynécologie-Obstétrique de l'hôpital mère-enfant, CHU MOHAMMED IV de Marrakech.

Le but de ce travail est:

- ✚ Analyser les aspects épidémiologiques des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.
- ✚ Étudier leurs caractéristiques cliniques et paracliniques.
- ✚ Détailler les approches thérapeutiques et suivre leur évolution.



PATIENTES

ET METHODES



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 10 ans, allant de janvier 2012 à décembre 2021, menée au service de Gynécologie-Obstétrique de l'hôpital mère-enfant, CHU MOHAMMED IV de Marrakech. Nous avons recensé 20 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire.

II. Critères d'inclusion :

Tumeurs de la granulosa de l'ovaire prouvées histologiquement.

III. Critères d'exclusion :

Les patientes ayant des tumeurs ovariennes autres que celles de la granulosa et celles sans preuve histologique.

IV. Collecte de données :

Les sources de nos observations se sont avérées variées et complètes pour garantir une analyse approfondie des données médicales des patientes.

Nous avons examiné en détail les dossiers médicaux du service de Gynécologie-Obstétrique et du service d'oncologie médicale, ce qui nous a permis de rassembler des informations cruciales sur l'historique médical de chaque patiente.

Les appels téléphoniques effectués aux patientes ou à leurs proches ont fourni des informations essentielles pour le suivi et l'évolution de leur état de santé.

Cette combinaison de sources nous a permis de constituer une base de données complète et fiable pour notre analyse médicale.

V. Variables étudiées :

Notre étude s'est basée sur l'analyse des éléments suivants :

- ❖ Le profil épidémiologique des patientes, incluant l'âge moyen, la parité, le statut hormonal et les antécédents gynéco-obstétricaux.
- ❖ Les circonstances de découverte.
- ❖ De la sémiologie clinique particulière et les spécificités paracliniques de ces tumeurs.
- ❖ Les modalités de traitement mises en place en fonction de chaque stade.
- ❖ L'histologie.
- ❖ L'évolution des patientes et la survenue de récives.



RESULTATS



I. Épidémiologie :

1. Fréquence :

Entre Janvier 2012 et décembre 2021, 20 patientes ont été diagnostiquées pour une tumeur de la granulosa de l'ovaire au sein du service de Gynécologie-Obstétrique de l'hôpital mère-enfant, CHU Mohammed VI de Marrakech.

La fréquence annuelle des nouveaux cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire était variable d'une année à l'autre. Le nombre annuel moyen de cas est de 2 au cours de la période étudiée.

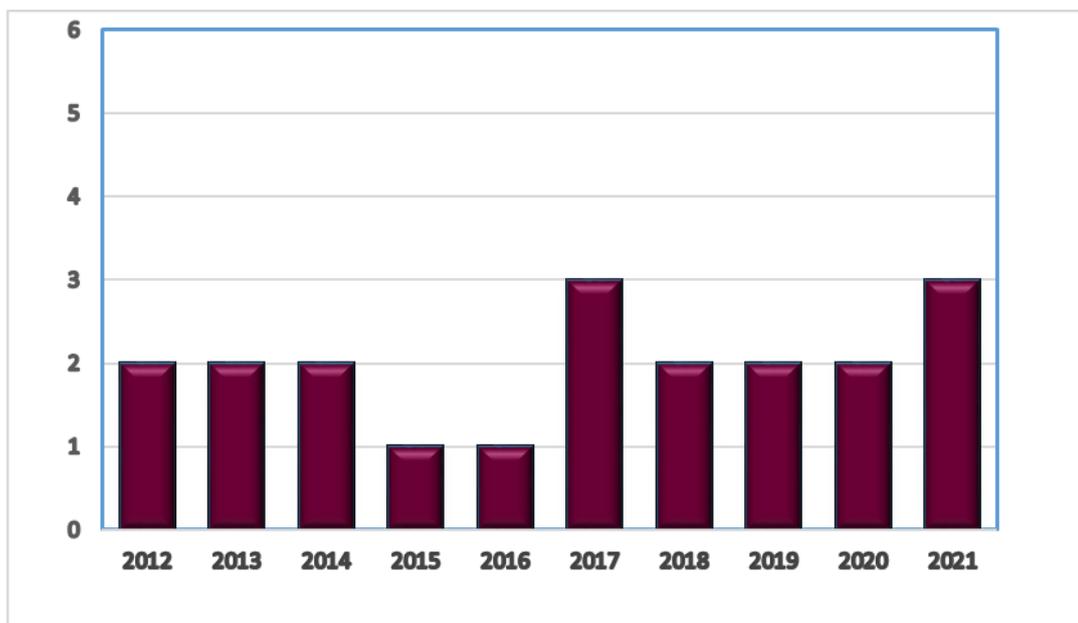


Figure1 : le nombre de cas selon les années.

2. Age :

- ❖ L'âge de nos patientes allait de 16 à 73ans.
- ❖ Dix-huit patientes avaient une tumeur de type adulte et deux avaient une tumeur de type juvénile.
- ❖ L'âge moyen de la survenue de la tumeur de la granulosa de l'ovaire dans notre série était de 47,3ans.
- ❖ Le pic de fréquence s'est situé entre 40 et 50ans.
- ❖ 12 de nos patientes avaient un âge inférieur à 50ans tandis que 8 patientes avaient un âge supérieur à 50 ans.

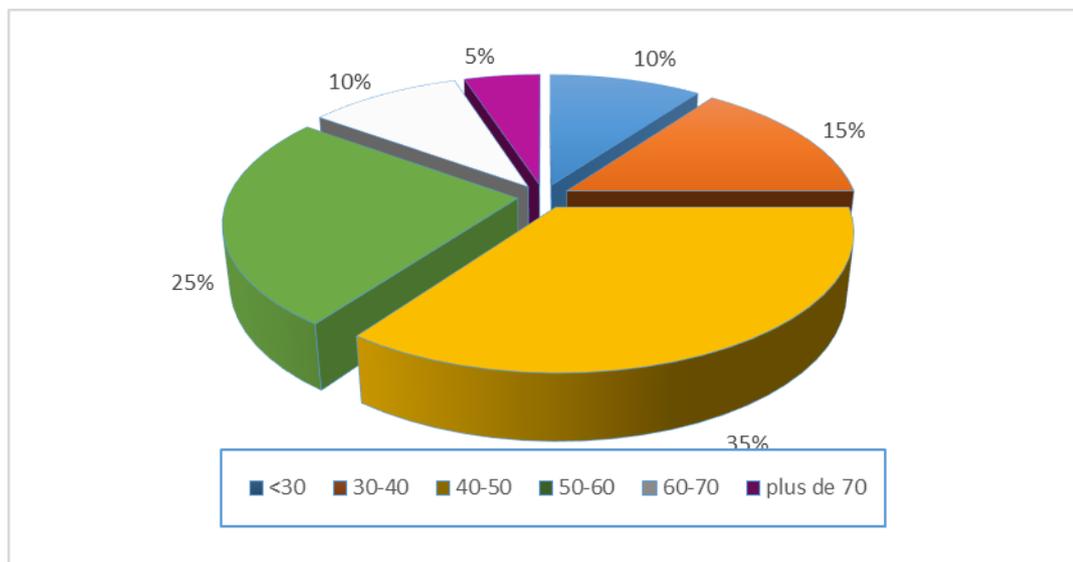


Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

3. Profil hormonal :

- ❖ Le statut hormonal des patientes a présenté une variation avec 8 patientes (soit 40%) en période d'activité génitale, tandis que 12 patientes (soit 60%) étaient ménopausées.
- ❖ Il y'avait une seule patiente qui a connu une ménopause précoce à l'âge de 28 ans.
- ❖ Aucun cas de pré-puberté n'a été identifié au cours de notre étude.

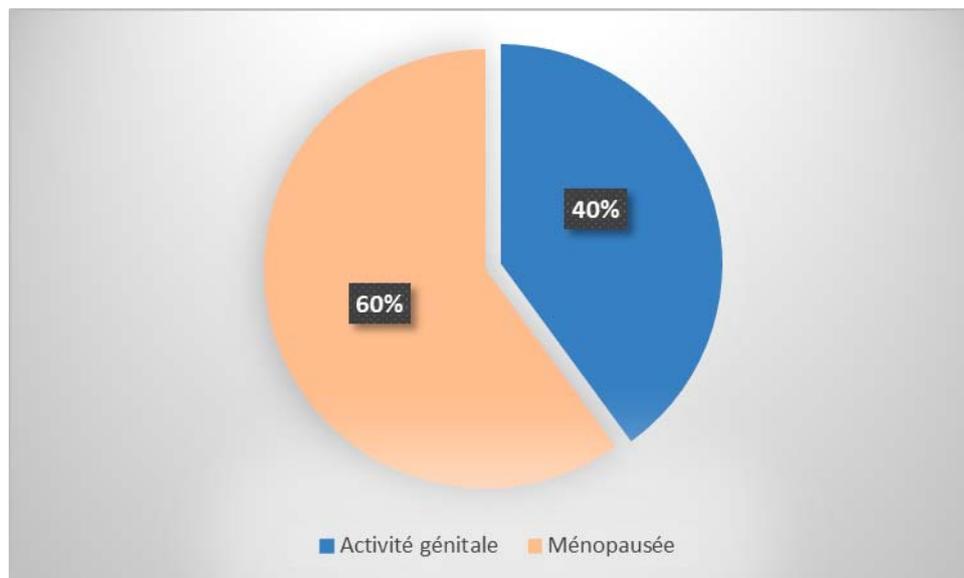


Figure 3 : Répartition des patientes en fonction du statut hormonal.

4. Antécédents gynéco-obstétricaux :

4.1. Antécédents obstétricaux :

a. Age de ménarche :

- ❖ L'âge moyen des ménarches chez nos patientes était de 11.63 ans avec des extrêmes de 10 ans à 15 ans.

b. Parité :

- ❖ 2 des patientes étaient des paucipares soit 10%.
- ❖ 6 de nos patientes étaient des nullipares soit 30%.
- ❖ 12 patientes étaient multipares soit 60% ; Parmi lesquelles une patiente avait 4 fausses couches précoces.

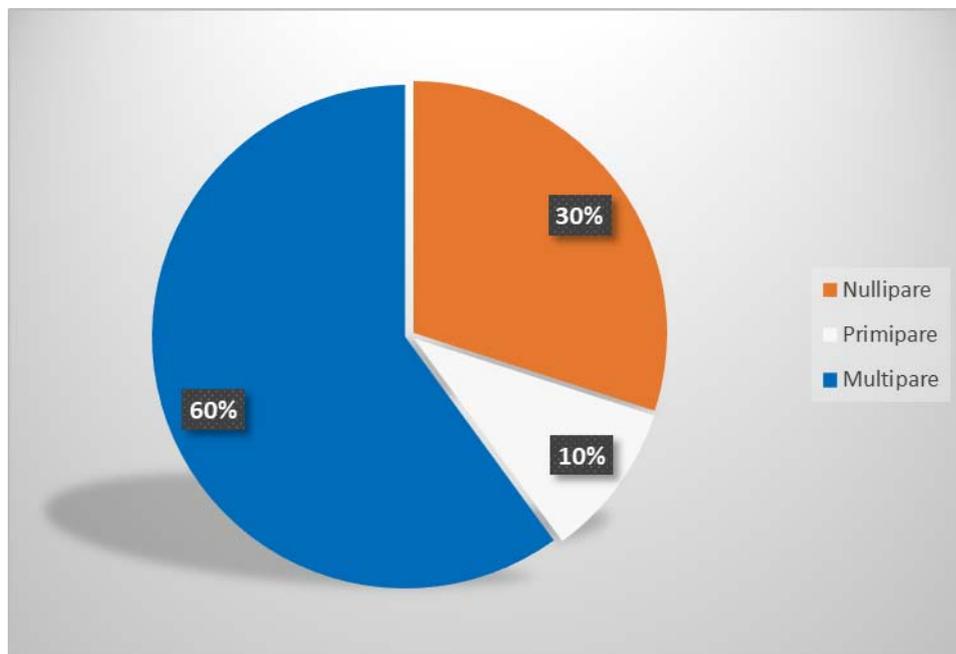


Figure 4 : Répartition des patientes selon leur parité.

4.2. Antécédents gynécologiques :

a. Contraception ou inducteur de l'ovulation :

- ❖ 6 de nos patientes étaient sous contraception hormonale pendant des périodes variables.
- ❖ Pas de notion de prise d'inducteur de l'ovulation.

b. Antécédents de chirurgie gynécologique :

- ❖ Une patiente avait un antécédent de tumeur de la granulosa de l'ovaire opérée en 2015.

4.3. Antécédents familiaux :

- ❖ 2 patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein chez leurs sœurs à l'âge des 50 ans.

II. Diagnostic clinique :

1. Circonstances de découverte :

- ❖ Le délai de consultation de nos patientes était en moyenne de 9.5 mois.

1.1 Tumeur de la granulosa adulte :

- ❖ Les circonstances de découverte de la forme adulte étaient par ordre de fréquence :
 - Les douleurs abdomino-pelviennes ont été observées chez 12 patientes, soit 66.66% des cas.
 - Une masse abdomino-pelvienne a été constatée chez 10 patientes, soit 55.55%.
 - La distension abdominale a été relevée chez 6 patientes, équivalant à 33.33%.
 - Les métrorragies ont été identifiées chez 5 patientes, soit 27.77%.

- Les ménorragies ainsi que l'altération de l'état général ont été notées chez 2 patientes, ce qui représentait 11.11% des cas.
- Deux patientes ont présenté des signes digestifs, notamment une constipation, ce qui représentait 11.11%.
- Enfin, les ménométrorragies, l'aménorrhée et l'infertilité ont été relevées chez une patiente, ce qui équivaut à 5.55% des cas.

Tableau I : Circonstances de découverte des tumeurs de la granulosa de l'ovaire chez nos patientes.

Circonstances de découverte	Nombre de cas
Douleurs abdomino-pelviennes	12
Masse abdomino-pelvienne	10
Distension abdominale	6
Métrorragies	5
Ménorragies	2
Constipation	2
AEG	2
Aménorrhée	1
Ménométrorragie	1
Infertilité I	1

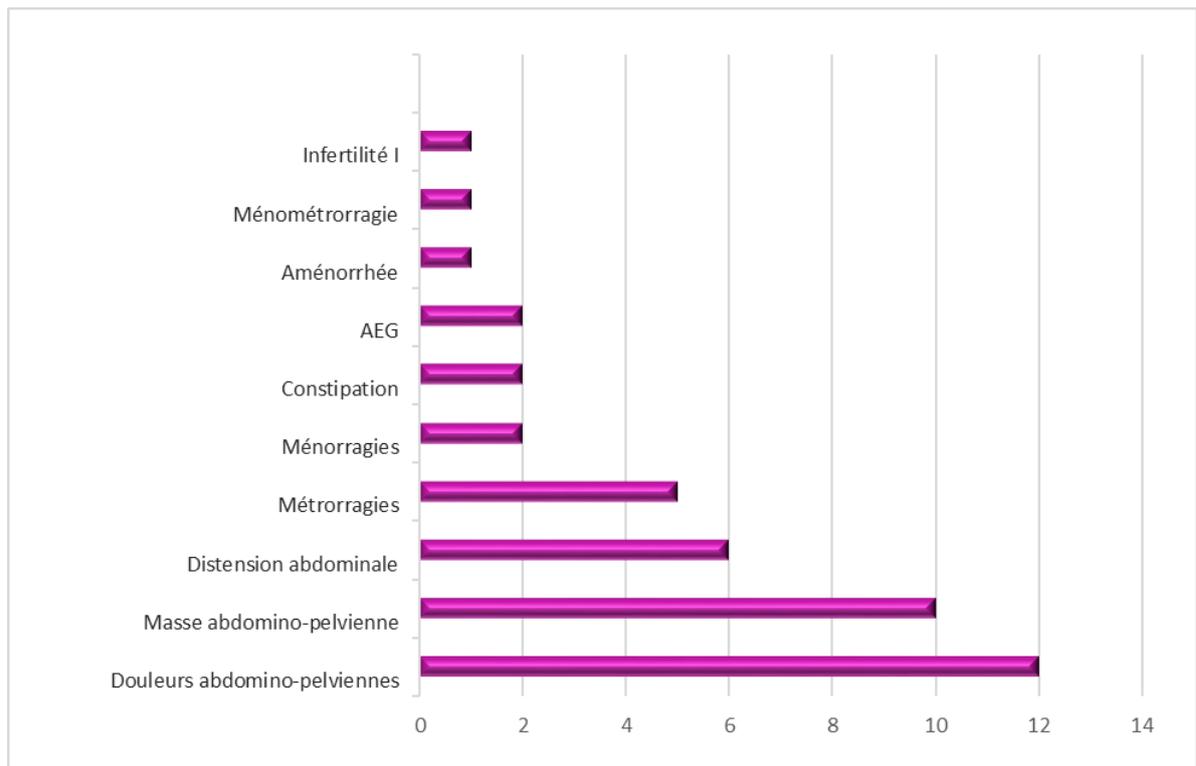


Figure 5: Répartition des malades en fonction des circonstances de découverte.

1. 2 Tumeur de la granulosa juvénile:

- La forme juvénile s'est révélée chez l'une des patientes par une distension abdominale associée à une altération de l'état général.
- En revanche, chez l'autre patiente, elle a été identifiée par une douleur pelvienne chronique et une masse abdominale.
- Dans les deux cas, les patientes présentaient des signes de virilisation.

2. Examen clinique :

- ❖ La taille de la masse palpée a été précisée chez 9 patientes, avec une moyenne de 15.44cm et des variations allant de 6 à 30 cm.
- ❖ Une patiente avait une masse arrivant à l'ombilic.

- ❖ Concernant la taille tumorale :
 - ✚ Trois patientes avaient des masses inférieures à 10cm.
 - ✚ Cinq patientes présentaient des masses entre 10 à 20 cm.
 - ✚ Une patiente avait une masse dépassant les 20 cm.

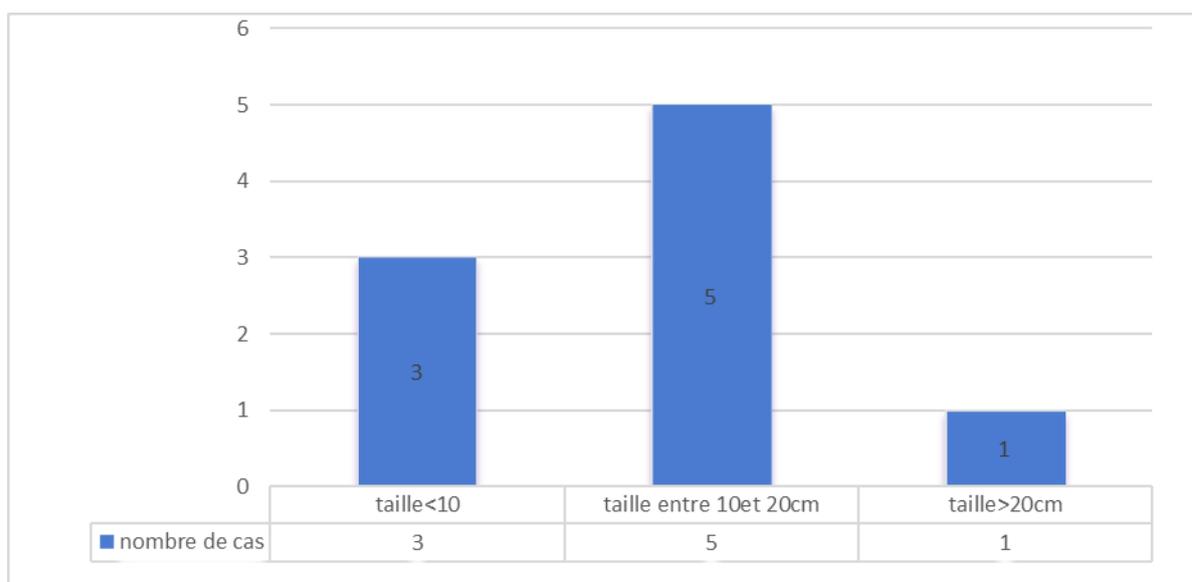


Figure 6 : Taille des masses de nos patientes.

- ❖ Lors de l'examen clinique de nos patientes, nous avons identifié les signes physiques qui sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II : les signes physiques observés chez nos patientes

Les signes physiques	Nombre de patientes	Pourcentage
Masse abdomino-pelvienne	13	65%
Sensibilité abdominale	10	50%
Distension abdominale	8	40%
Ascite	2	10%
Paleur	1	5%
Hypertrichose	2	10%

- ❖ 2 de nos patientes ne présentaient aucune anomalie à l'examen clinique.
- ❖ L'examen sous spéculum était normal chez toutes nos patientes.

III. Diagnostic paraclinique :

1. Imagerie:

- ❖ Le compte rendu échographique a été trouvé chez dix-neuf de nos patientes.
- ❖ La tomodensitométrie a été réalisée chez quinze patientes.
- ❖ Trois patientes ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique.
- ❖ Quinze patientes ont bénéficié d'une radiographie thoracique standard.

Tableau III : Répartition des patientes en fonction des examens radiologiques réalisés.

Imagerie	Nombre de patientes	Pourcentage
Échographie abdomino-pelvienne	19	95%
TDM abdomino-pelvienne	15	75%
IRM pelvienne	3	15%
Radiographie thoracique standard	15	75%

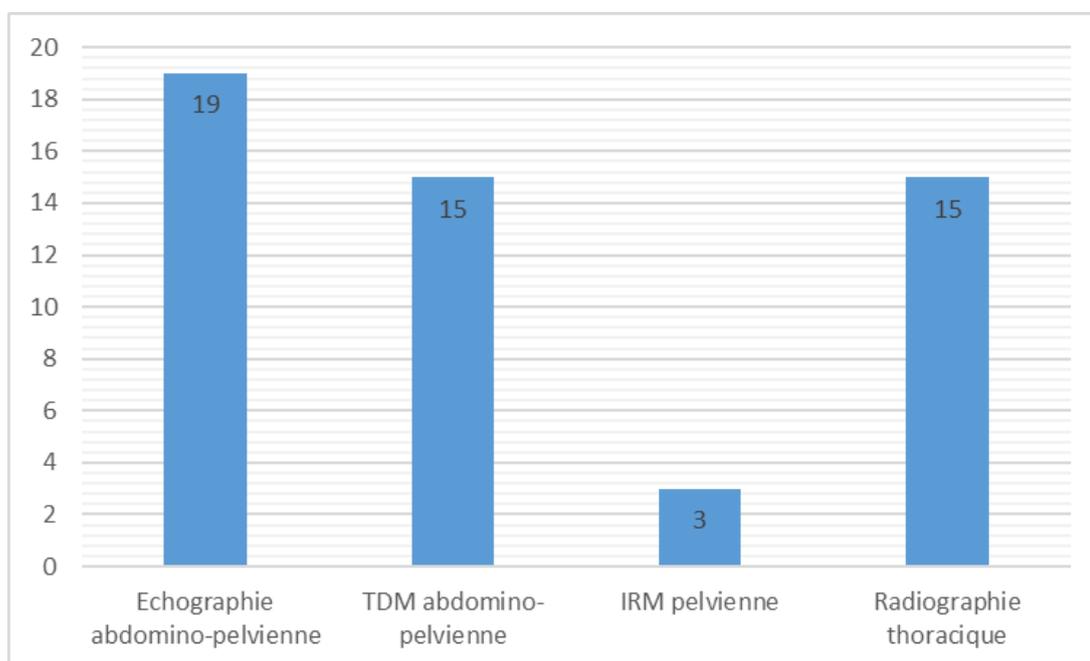


Figure 7 : les examens radiologiques réalisés chez nos patientes.

1.1. Échographie abdomino-pelvienne :

L'échographie abdomino-pelvienne a permis d'attribuer la masse pelvienne à sa source annexielle chez 18 patientes soit 90% :

- ❖ 11 de nos patientes avaient une masse ovarienne droite.
- ❖ 7 de nos patientes avaient une masse ovarienne gauche.

Tableau IV : Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.

Localisation	Nombre de patientes
Ovaire droit	11
Ovaire gauche	7

La taille tumorale a été précisée chez 16 patientes, avec une moyenne de 13.78 cm et des extrêmes de 5 cm et 30 cm.

Tableau V : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale.

La taille tumorale	Nombre de patientes
Taille <10 cm	6
Taille entre 10 cm et 20 cm	6
Taille ≥20 cm	4

Les critères échographiques retrouvés chez nos patientes ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Les critères échographiques dans notre série.

Critères échographiques		Nombre de patientes
Structure	Solido-kystique	11
	Kystique	7
	Solide	1
Paroi épaisse		2
Végétations		4
Masse multiloculaire		1
Cloisons prenant le doppler		4
Épanchement péritonéale		7

1.2. TDM et IRM :

12 patientes présentaient un aspect suspect de malignité :

- ❖ Aspect solido-kystique
- ❖ Aspect hétérogène
- ❖ Rehaussement après injection de produit de contraste
- ❖ Caractère multiloculé
- ❖ Des calcifications
- ❖ Et la présence de cloisons.

♣ Classification O-RADS:

La classification O-RADS n'était pas précisée dans les comptes rendus d'IRM des patientes.

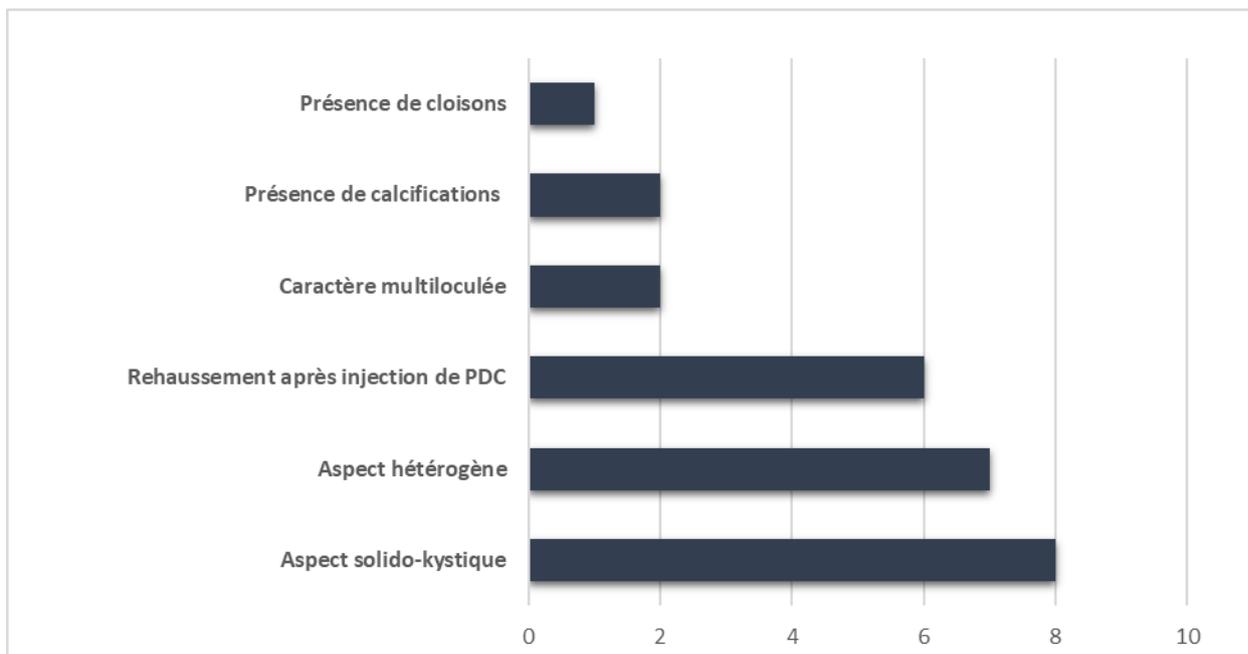


Figure 8 : les critères de malignité identifiées chez nos patientes à la TDM et L'IRM.

2. Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux ont été demandés chez 13 patientes, et les résultats ont été répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII : Résultats des marqueurs tumoraux dosés chez nos patientes.

MARQUEURS TUMORAUX	NOMBRE DE PATIENTES	POURCENTAGE	RESULTATS	
			NEGATIF	POSITIF
CA125	10	50%	7	3
Œstradiol	5	25%	5	0
Inhibine	3	15%	1	2
Hormone anti-müllérienne	1	5%	1	0

IV. Données thérapeutiques :

1. Traitement chirurgical :

1.1 Voie d'abord :

19 de nos patientes ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice d'emblée soit 95%, tandis qu'une coelioscopie a été effectuée chez une seule patiente.

1.2 Exploration chirurgicale :

➤ Masses ovariennes :

La localisation des masses ovariennes explorées était exclusivement unilatérale (soit 100%).

➤ Ascite :

Deux de nos patientes avaient un liquide d'ascite jaune citrin de faible abondance (soit 10%).

Une patiente avait un liquide d'ascite jaune citrin de grande abondance (soit 5%).

➤ **Carcinose péritonéale :**

Deux de nos patientes présentaient une carcinose péritonéale (soit 10%).

➤ **Métastases :**

Des métastases locorégionales et à distance ont été observées chez 2 patientes (soit 10%) :

- ❖ Une des patientes avait une masse épiploïque et rétropéritonéale adhérente au cæcum.
- ❖ L'autre patiente présentait un envahissement de l'épiploon, du sigmoïde et du colon gauche jusqu'à la loge hépatique.

1.3 Cytologie péritonéale :

La cytologie péritonéale a été réalisée chez 11 patientes (soit 55%).

1.4 Examen extemporané :

Aucune des patientes n'a bénéficié d'un examen extemporané.

1.5 La chirurgie radicale :

- 14 patientes ont reçu un traitement radical (soit 70%), parmi lesquelles 6 patientes ont bénéficié d'une totalisation après un traitement conservateur.
- Le traitement radical effectué consistait en :
 - ❖ Une hystérectomie totale sans conservation annexielle
 - ❖ Une omentectomie infracolique
 - ❖ Des biopsies pariétales et péritonéales
- 1 patiente a bénéficié d'une HTSCA + omentectomie + biopsies péritonéales + appendicectomie.

1.6 La chirurgie conservatrice :

La chirurgie conservatrice était adoptée chez cinq patientes présentant un stade Ia (soit 25%) :

- ❖ Quatre patientes ont bénéficié d'une annexectomie unilatérale et une omentectomie.
- ❖ Une seule patiente a bénéficié d'une kystectomie.

La décision d'opter pour une chirurgie conservatrice a été prise en tenant compte du jeune âge de deux patientes, respectivement 16 ans et 21 ans. Les autres étaient nullipares et exprimaient le désir de grossesse.

1.7 La cytoréduction :

La cytoréduction a été réalisée chez une seule patiente avec un stade avancé (soit 5%), et qui a consisté en :

- ❖ Annexectomie unilatérale
- ❖ Résection de plusieurs tumeurs pariétales, ovarienne et épiploïque (hystérectomie était difficile à cause de l'envahissement du rectum).

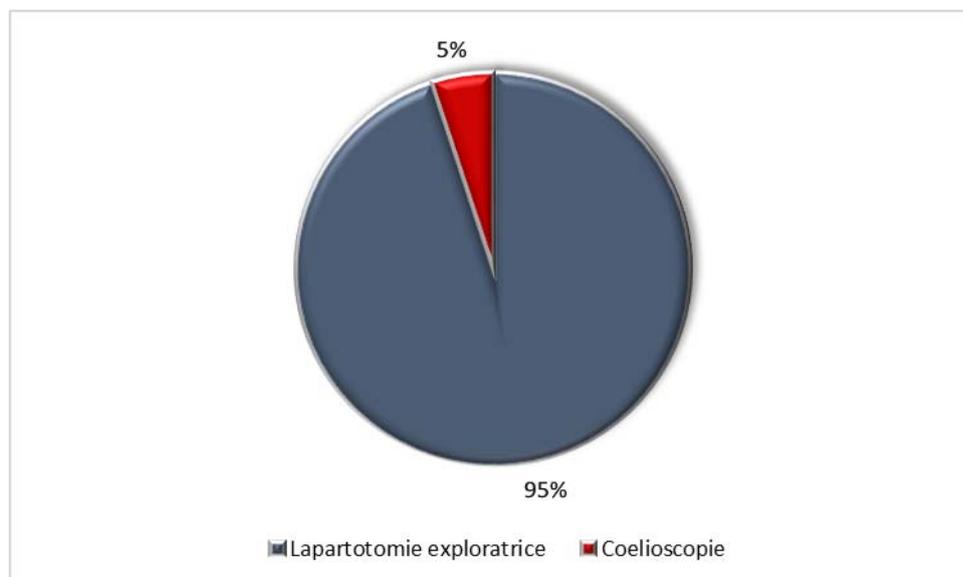


Figure 9 : Répartition des patientes selon la voie d'abord chirurgicale.

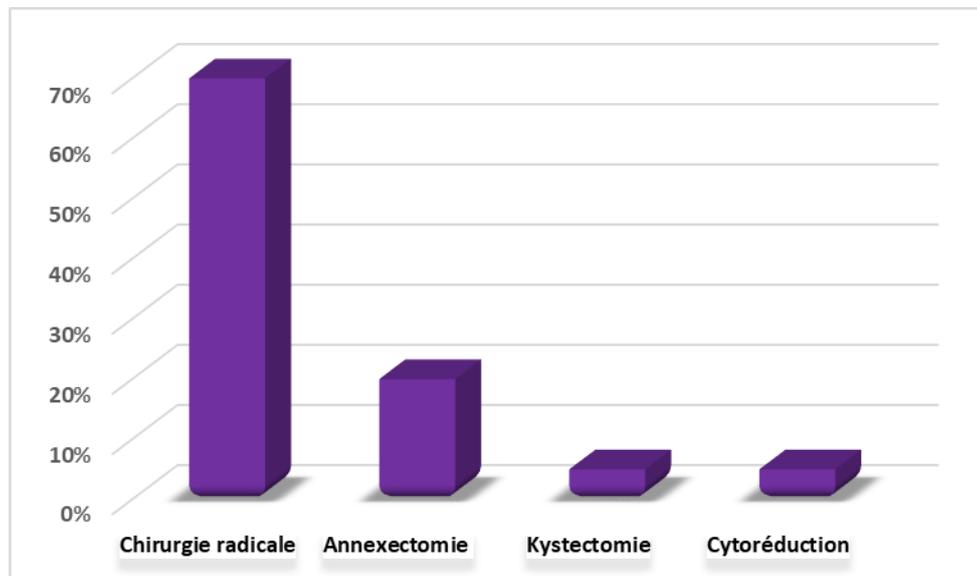


Figure 10 : Répartition des patientes en fonction du traitement chirurgical.

2. Chimiothérapie :

4 de nos patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante (soit 20%) :

- ✚ 3 patientes ont bénéficié du protocole BEP (soit 75%), dont 2 ont reçu 4 cures, tandis qu'une patiente en a reçu trois.
- ✚ Une patiente a reçu une chimiothérapie à base de 4 cures du protocole Carboplatine-Paclitaxel (soit 25%) en raison de l'indisponibilité du BEP.

3. Chirurgie de « second look » :

Une cytoréduction a été réalisée chez la patiente avec un stade avancé, après 4 cycles du protocole BEP, et qui a consistait en :

- ✚ Une annexectomie droite et une réduction tumorale (hystérectomie non réalisable vu la carcinose péritonéale).

V. Anatomo-pathologie :

1. Type histologique :

Dix-huit patientes présentaient une tumeur de la granulosa de type adulte et deux patientes présentaient une tumeur de la granulosa de type juvénile.

Tableau VIII: Répartition des patientes en fonction du type histologique.

Type histologique	Nombre de patientes	Pourcentage
Tumeur de la granulosa adulte	18	90%
Tumeur de la granulosa juvénile	2	10%

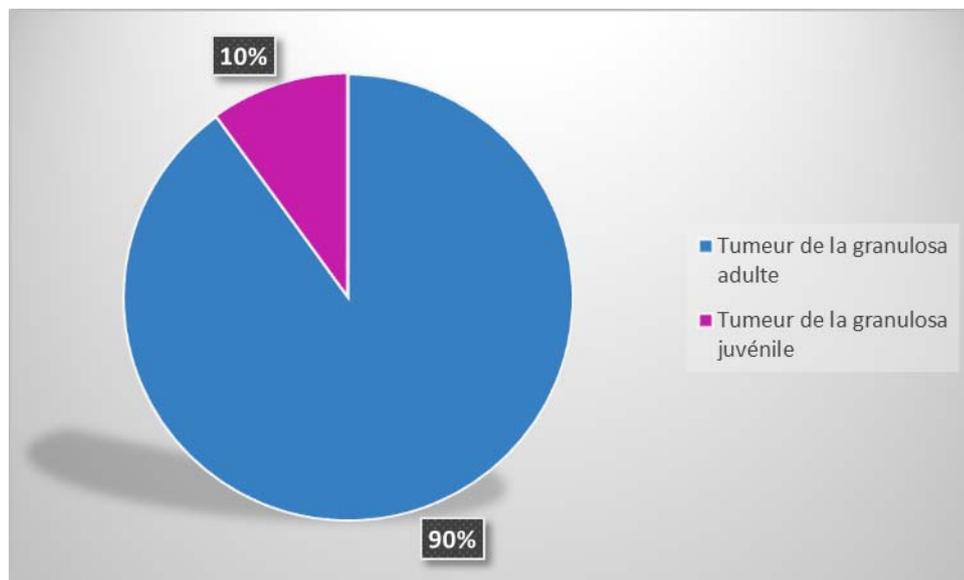


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction du type histologique.

2. Taille tumorale :

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire chez nos patientes présentaient des diamètres variés, allant de 3,5 cm à 32 cm, avec une moyenne de 14,85 cm les deux types confondus.

La taille tumorale était :

- ✚ Inférieure ou égale à 5 cm chez trois patientes, soit 15%.
- ✚ Entre 5cm et 10 cm chez trois patientes, soit 15%.
- ✚ Supérieure ou égale à 10 cm chez quatorze patientes, soit 70%.

Tableau IX : Répartition des patientes selon la taille tumorale

Taille de la tumeur	Nombre de patientes	Pourcentage
≤5cm	3	15%
5cm-10cm	3	15%
≥10cm	14	70%

3. Association à une pathologie de l'endomètre ou du col :

Aucune patiente n'a bénéficié d'une biopsie de l'endomètre.

Sept patientes présentaient une pathologie endométriale dans les pièces d'hystérectomie, comprenant :

- ✚ Des léiomyomes utérins sans signes de malignité chez deux patientes.
- ✚ Un polype endométrial chez deux patientes.
- ✚ Une hyperplasie endométriale simple chez trois patientes.

Cette analyse a également révélé des anomalies cervicales, notamment :

- ✚ Une cervicite chronique non spécifique chez quatre patientes.
- ✚ Un polype endocervical bénin identifié chez une seule patiente.

Tableau X : Répartition des patientes en fonction de l'association aux pathologies de l'endomètre.

Pathologies de l'endomètre	Nombre de patientes	Pourcentage
Léiomyome utérin	2	10%
Polype endométrial	2	10%
Hyperplasie endométriale simple	3	15%
Absence d'anomalies	7	35%

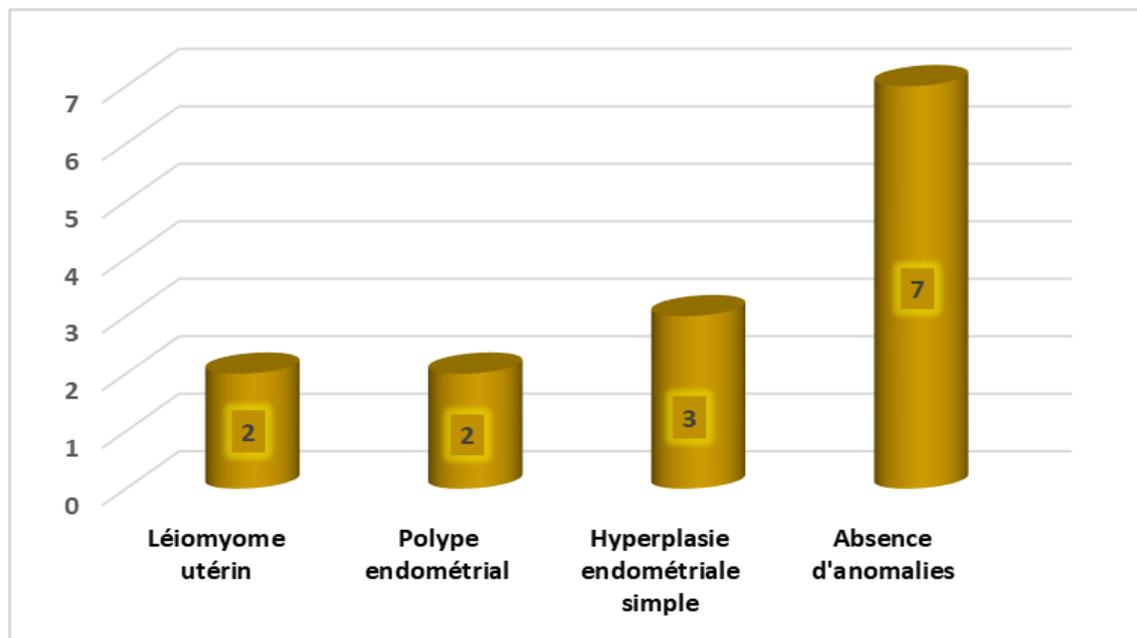


Figure 12 : Répartition des patientes selon l'association aux pathologies endométriales.

4. Prélèvements du liquide péritonéal :

Des prélèvements du liquide péritonéal ont été réalisés chez 11 patientes, soit 55% :

- ✚ La cytologie a ramené du matériel inflammatoire chez 2 patiente (18,18%).
- ✚ La présence d'amas de cellules tumorales chez 3 patientes (27,27%).
- ✚ Un liquide hématique chez une seule patiente (9,09%).
- ✚ Des cellules mésothéliales dystrophiques chez une patiente (9,09%).

5. Aspects architecturaux :

L'aspect architectural de la prolifération tumorale a été décrit chez 10 patientes, soit 50% de nos patientes.

Tableau XI : Répartition des patientes en fonction de l'aspect architectural.

	Micro Folliculaire	Micro folliculaire Trabéculaire et insulaire	Micro Folliculaire cordonale et diffuse	Diffuse	Micro macro folliculaire et trabéculaire	Trabéculaire
Nombre de patientes	1	1	1	5	1	1
Pourcentage	10%	10%	10%	50%	10%	10%

6. Index mitotique :

L'index mitotique a été estimé chez 13 patientes, soit 65%:

- Index mitotique inférieur à 2 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez 6 patientes, soit 46,15%.
- Index mitotique entre 2 et 5 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez 6 patientes, soit 46,15%.
- Index mitotique supérieur à 5 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez une seule patiente, soit 7,69%.

7. Immunohistochimie :

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 13 patientes, soit 65%.

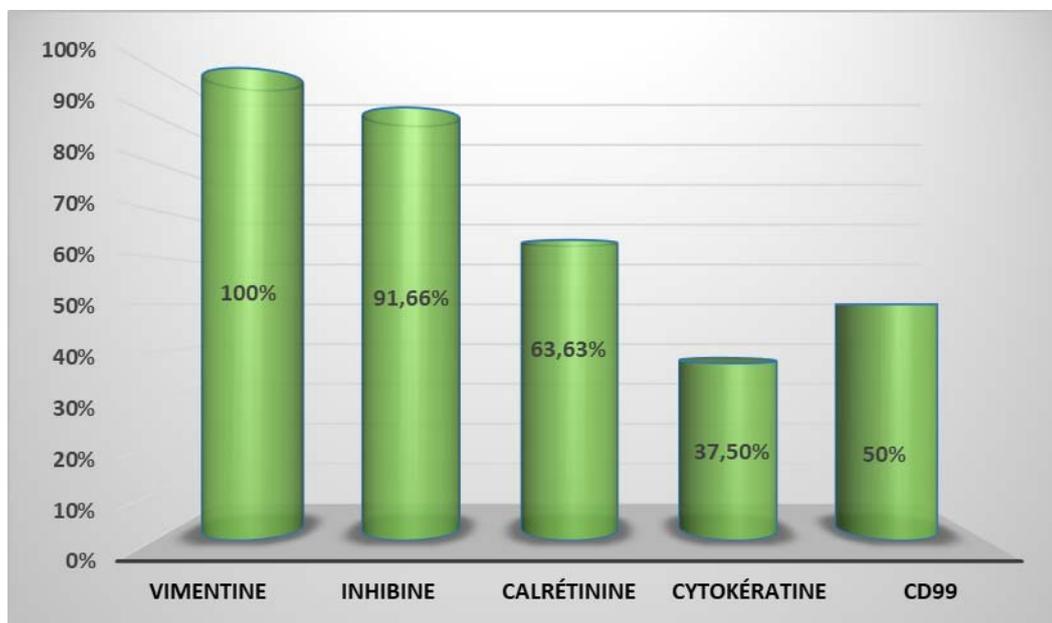


Figure 13 : Répartition des patientes en fonction des résultats immunohistochimiques.

8. Classification de FIGO :

La répartition des patientes en fonction du stade tumoral est présentée de manière concise dans le tableau ci-dessous.

Tableau XII : Répartition des patientes en fonction de la classification FIGO.

	Stade Ia	Stade Ic	Stade IIIa	Stade IIIb
Nombre de cas	16	2	1	1
Pourcentage	80%	10%	5%	5%

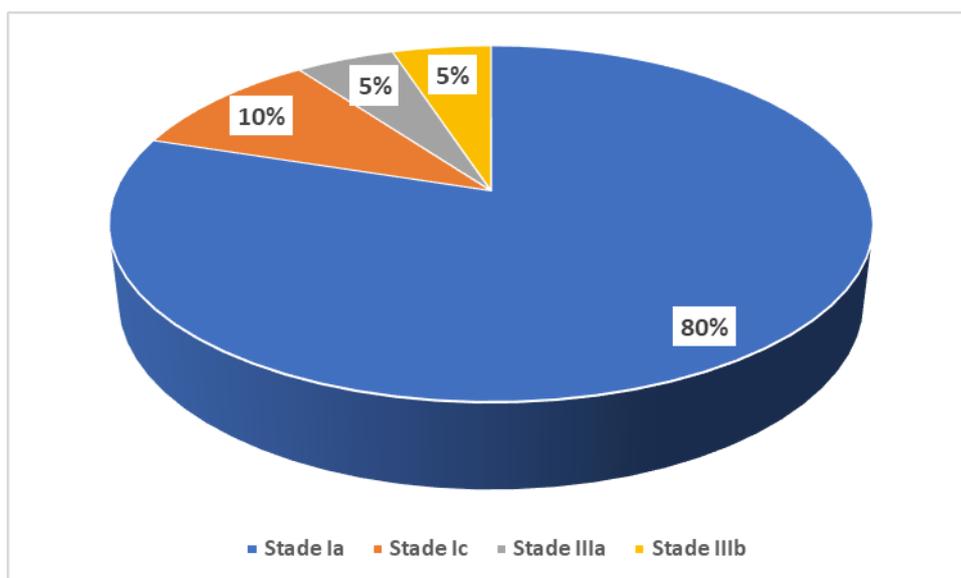


Figure 14 : Répartition des patientes en fonction de la classification FIGO.

VI. Évolution :

- L'évolution des patientes dans notre série était variable.
- La surveillance a été réalisée au moyen de l'examen clinique, des marqueurs tumoraux (CA125, Inhibine B) et de l'imagerie (TDM-TAP).
- Le recul est d'une médiane de 55,85 mois, avec des extrêmes allant de 7 mois à 102 mois.

Tableau XIII: Résultats de l'évolution de nos patientes.

Évolution	Nombre de patientes	Pourcentage
Vivante	15	75%
Progression	1	5%
Récidive	4	20%
Perdue de vue	3	15%
Décès	2	10%

1. Récidive :

- ❖ 4 patientes ont récidivé, soit 20% après un délai moyen de 53.5 mois.

Tableau XIV : Description des caractères thérapeutiques des patientes présentant une rechute.

Patientes	Stade initial	Traitement initial	Site de rechute	Traitement instauré	Évolution
1	la	Chirurgie radicale.	Péritoine + ganglionnaire(cervicale, médiastino-jugulo-carotidienne et coelio-mésentérique).	Chirurgie de cytoréduction + Chimiothérapie à base de 3 cycles de BEP + Hormonothérapie à base de létrozole.	Mauvaise tolérance (décédée)
2	la	Chirurgie radicale.	Cicatrice pariétale + Péritoine.	Chirurgie de cytoréduction + Chimiothérapie à base de 1 BEP et 2 cures de carbo-pacli.	Favorable
3	la	Chirurgie conservatrice (Annexectomie gauche).	Le péritoine + ovaire droit.	Chimiothérapie néo adjuvante à base de 10 cures de carbo-pacli + Chirurgie de cytoréduction + chimiothérapie adjuvante à base de 2 cycles de BEP.	Favorable
4	la	Chirurgie radicale.	Péritoine + métastases intestinales.	Chirurgie de cytoréduction + Chimiothérapie à base de 4 cures de BEP.	Favorable

2. Progression :

Une seule patiente a présenté une progression de la maladie soit 5% après un délai de 9.5 mois :

- ❖ Le traitement instauré était une chirurgie de cytoréduction et une hormonothérapie à base de tamoxifène.
- ❖ L'évolution était défavorable (décès).



DISCUSSION



I. Définition :

Les tumeurs de la granulosa ovariennes (TGO) sont des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire. Bien qu'elles soient relativement rares, elles sont les plus fréquentes parmi les tumeurs sécrétantes. Elles constituent entre 0,6 et 3 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes et représentent 5 % des tumeurs malignes de celui-ci. (2,5).

TGO ont été décrites pour la première fois par Rokitanski en 1855 (6).

Même en l'absence d'un consensus sur la pathogénèse de ces tumeurs, la plupart des chercheurs s'accordent à penser qu'elles ont leur origine dans le mésenchyme ovarien précoce, étant composées de cellules granulomateuses, de cellules thécales et de fibroblastes à divers degrés (7).

L'hyperœstrogénie observée chez les patientes atteintes de TGO est attribuable à la production tumorale d'œstrogènes, d'hormone anti-müllérienne et d'inhibine B. Selon les résultats histologiques, on distingue deux sous-types de TGO : une forme adulte (95 %) et une forme juvénile (5 %). La forme juvénile se manifeste principalement chez les jeunes femmes, présentant des caractéristiques plus marquées de malignité et un risque accru de récurrence(4,8).

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement, notamment chez les patientes avec un stade précoce.

La chimiothérapie et/ou la radiothérapie sont envisagées chez les patientes à un stade avancé ou en cas de récurrence non résécable (8).

II. Rappels :

1. Rappel anatomique :

Les ovaires sont deux glandes sexuelles amphicrines, paires et symétriques, qui forment, avec les trompes, les annexes de l'utérus.

1.1. Localisation :

L'ovaire est un organe intrapéritonéal situé dans le petit bassin, de chaque côté de l'utérus, en position postérieure au ligament large, le long de la paroi latérale du pelvis. Il se caractérise par un grand axe quasi vertical, oblique médialement et caudalement.

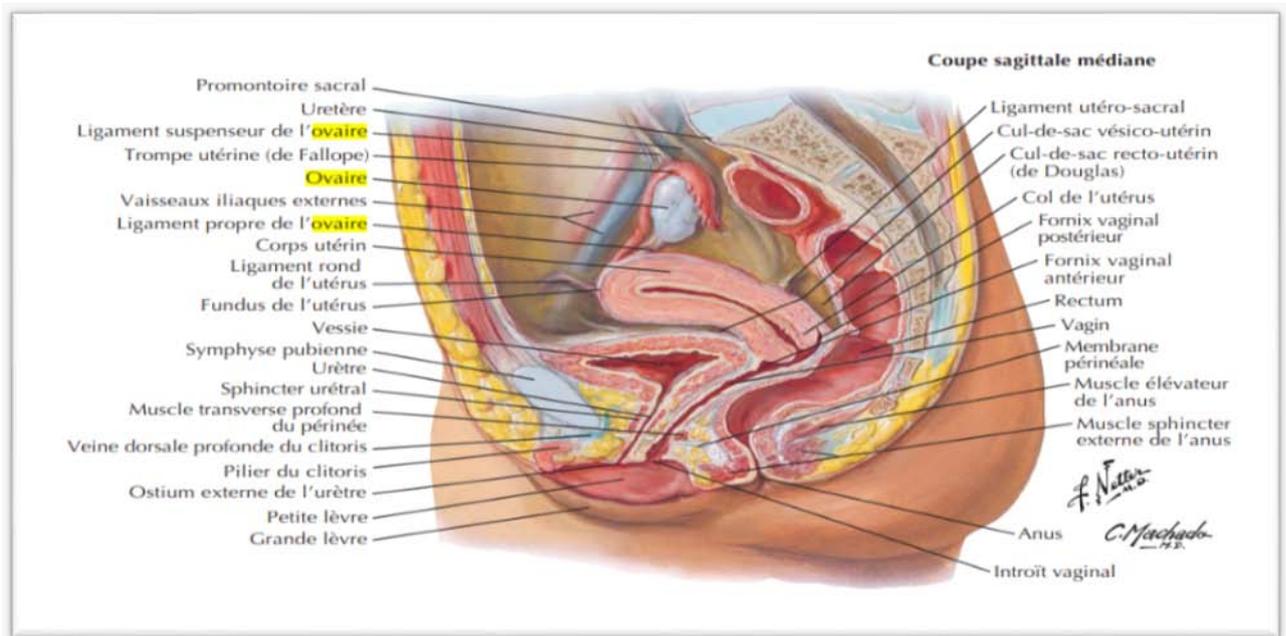


Figure 15 : Coupe sagittale médiane du bassin.(9)

1.2. Configuration externe et dimensions :(10)

D'une teinte blanc-rosée, l'ovaire adopte une forme ovoïde légèrement aplatie, exhibant une surface irrégulière et mamelonnée, marquée par des sillons qui témoignent des cicatrices résultant de la rupture des follicules ovariens.

Il se compose de deux faces distinctes, à savoir la face médiale et la face latérale, séparées par deux bords bien définis : le bord postérieur (libre) et le bord antérieur (mésovarique). De plus, il présente deux extrémités, à savoir l'extrémité tubaire (supérieure) et l'extrémité utérine (inférieure).

La taille de l'ovaire connaît une augmentation au cours de la phase pré-ovulatoire et pendant la grossesse, pour ensuite diminuer après la ménopause. Sa consistance est ferme, avec

un poids d'environ 6 à 8 grammes chez l'adulte, qui diminue à seulement 1 à 2 grammes après la ménopause. Ses dimensions moyennes se situent entre 2,5 et 5 centimètres en longueur, 1,5 à 3 centimètres en largeur, et 0,6 à 1,5 centimètres en épaisseur.

1.3. Moyens de fixité :

Les ovaires sont maintenus en place par trois ligaments principaux :(10)

- ✚ Ligament lombo-ovarique (Suspenseur de l'ovaire) : C'est le ligament le plus crucial, il accompagne les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire et se termine à l'extrémité tubaire de l'ovaire.
- ✚ Ligament utéro-ovarique (Ligament propre de l'ovaire) : S'étendant de la corne utérine au pôle utérin de l'ovaire.
- ✚ Ligament tubo-ovarien (Infundibulo-ovarique) : S'étirant de l'extrémité tubaire de l'ovaire au pavillon de la trompe.

De plus, le mésovarium joue un rôle important en reliant l'ovaire au feuillet postérieur du ligament large et en contenant le pédicule vasculo-nerveux de l'ovaire.

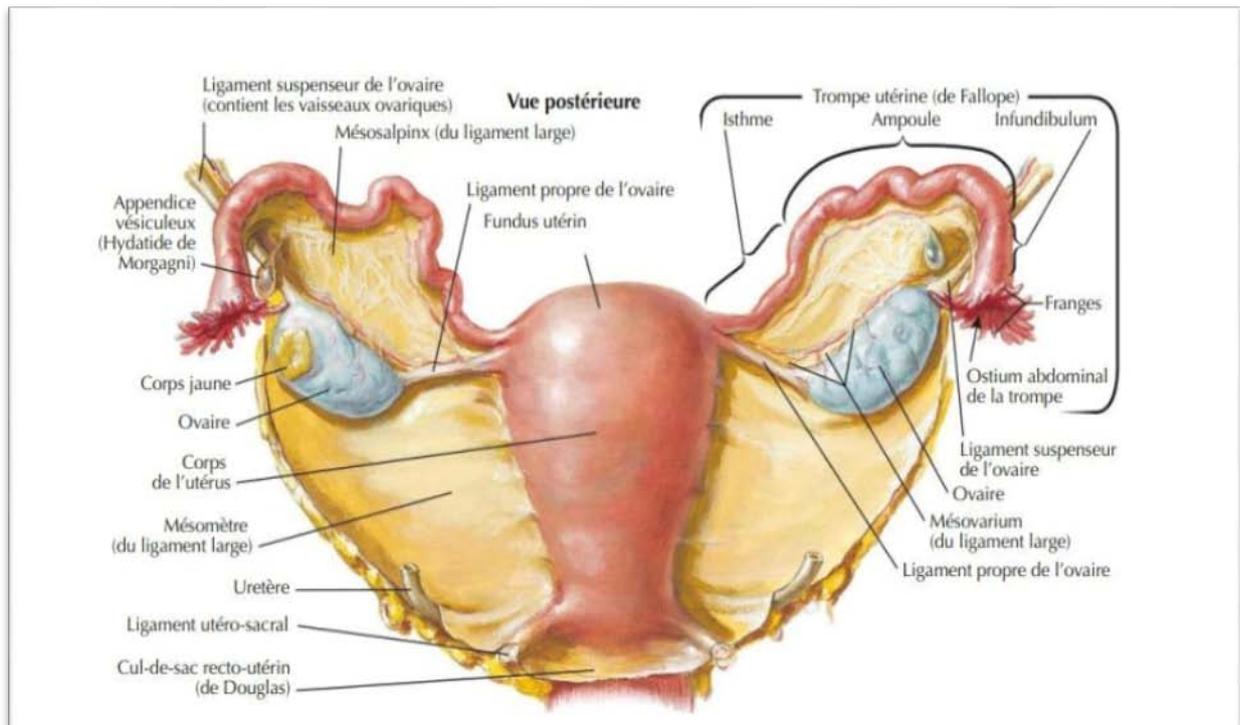


Figure 16 : Vue postérieure de l'utérus et des annexes montrant les moyens de fixité ligamentaires de l'ovaire. (9)

1.4. Rapport :(10)

L'ovaire, en tant qu'organe mobile, peut présenter une position variable dans la fossette para-utérine, et ses différentes faces et relations évoluent en fonction de la parité de la femme.

✚ Face latérale :

- ❖ Chez les nullipares, cette face correspond à la fosse ovarique, délimitée par :
 - En arrière : Les vaisseaux iliaques internes et l'uretère.
 - En avant : L'attache pelvienne du ligament large.
 - En haut : Les vaisseaux iliaques externes.
 - En bas : L'origine des artères ombilicales et utérines.

- ❖ Chez les multipares, cette face correspond à la fosse sus-ovarique, limitée par :
 - En arrière : Le sacrum.

- En avant : L'uretère et l'artère utérine.
- En bas : Le bord supérieur du muscle piriforme.

✚ Face médiale :

Souvent recouverte par le mésosalpinx, cette face répond à la trompe, au ligament utéro-ovarien et à l'utérus.

- En haut et en dedans : Les anses grêles et le grand omentum.
- À droite : Le cæcum et l'appendice.
- À gauche : Le colon sigmoïde.

Ces variations anatomiques dans la position de l'ovaire, influencées par la parité de la femme, doivent être prises en compte lors de l'examen gynécologique et de la chirurgie pelvienne.

1.5. Vaisseaux et nerfs :

Les vaisseaux sanguins et les nerfs sont localisés dans le mésovarium et atteignent l'ovaire par son bord mésovarique, formant ainsi un véritable hile vasculo-nerveux. La vascularisation artérielle est principalement assurée par deux artères majeures : l'artère ovarique et l'artère utérine. Cependant, dans plus de 95 % des cas, c'est l'artère ovarique qui joue un rôle prédominant dans la vascularisation de l'ovaire.

✚ **Artère ovarique :(10)**

Elle naît de la face antérieure de l'aorte au niveau de L2, descend obliquement en bas et en dehors, croise en avant l'uretère au niveau de L3 et se termine au pôle tubaire de l'ovaire en deux branches. Ces branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère utérine pour former les arcades artérielles infraovarique et infratubaire d'où naissent les rameaux ovariques et tubaires.

✚ Artère utérine :(10)

Elle naît en général du tronc antérieur de l'artère iliaque interne entre les artères ombilicale et vaginale. Très souvent, elle naît d'un tronc ombilico-utérin. Elle donne naissance à 3 rameaux : le rameau du fond utérin, le rameau tubaire et le rameau ovarique.

Les ovaires sont drainés par les veines ovariennes ; la veine ovarienne droite rejoint la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche rejoint la veine rénale gauche.

Le drainage lymphatique des ovaires gagne les nœuds lymphatiques latéroaortiques, et iliaques externes.

Les nerfs proviennent du plexus ovarique satellite de l'artère ovarique.

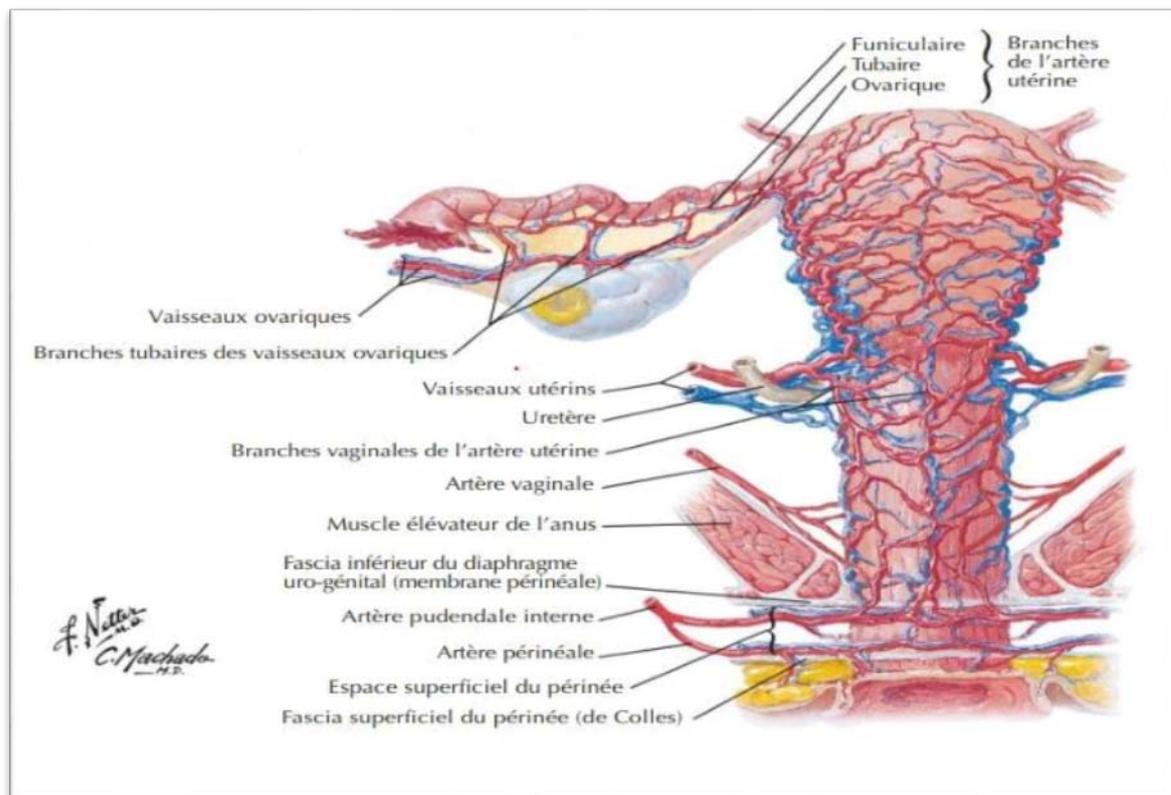


Figure 17: Vascolarisation de l'ovaire.(9)

2. Rappel histologique :

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

Sur le plan histologique, il est important de noter que le péritoine ne recouvre pas l'ovaire. La surface de l'ovaire est revêtue d'un épithélium connu sous le nom d'épithélium ovarique. L'ovaire est composé principalement de quatre parties distinctes, à savoir :(11)

- ✚ L'épithélium ovarique.
- ✚ La corticale.
- ✚ Le stroma.
- ✚ La médullaire.

2.1. Zone Médullaire :

C'est une masse de tissu conjonctif lâche, hautement vascularisée et innervée. On y trouve des vestiges embryonnaires et quelques îlots de cellules stéroïdiennes. La médulla peut subir une réduction de volume sous l'influence des grands follicules présents dans le cortex, ainsi que du corps jaune. Elle retrouve sa taille initiale lorsque ces structures régressent.(12)

2.2. Zone Corticale :

Le cortex ovarien est principalement constitué d'un tissu conjonctif dense, riche en fibroblastes, formant ce qu'on appelle le stroma ovarien. Il englobe à la fois les follicules de la réserve et les follicules en croissance. Une couche d'épithélium de surface le recouvre, composée de cellules cubiques, parfois ciliées, qui tapissent la surface de l'ovaire. Cette couche repose sur une structure fibreuse organisée en lamelles collagènes, superposée à une épaisseur variable appelée albuginée. Par analogie avec l'albuginée présente dans le testicule, cette albuginée est responsable de la couleur blanchâtre caractéristique de l'ovaire.(12)

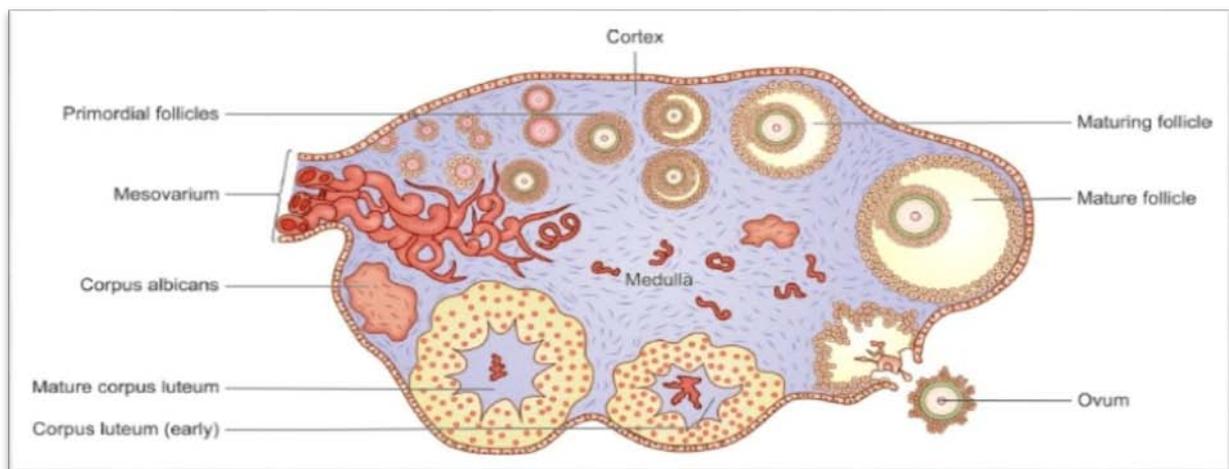


Figure 18 : Structure histologique de l'ovaire montrant des follicules à différents stades de développement (représentation schématique).(13)

2.3. Folliculogénèse :

Les follicules ovariens sont constitués d'un ovule en développement entouré de cellules folliculaires. Le développement et la maturation d'un follicule ovarien passe par plusieurs stades, et ce processus est appelé folliculogénèse.(13)

- **Le follicule primordial.**(13)

Est le plus primitif des follicules. Il est composé d'un ovocyte primaire entouré d'une seule couche de cellules aplaties appelées cellules folliculaires ou granulosa. Les follicules primordiaux sont les plus petits et les plus simples en structure, situés à la périphérie du cortex.

- **Le follicule primaire :**(14)

Il vient du développement du follicule primordial. Ce stade se repère par les cellules folliculaires qui deviennent plus cubiques et forment une couronne jointive, régulière tout autour de l'ovocyte qui a légèrement augmenté de taille. La zone pellucide se forme tout autour de l'ovocyte.

- Follicule secondaire :(14)

Il provient de l'évolution du follicule primaire sous l'effet de la FSH. Il se caractérise par plusieurs couches de cellules folliculaires entourant l'ovocyte. Les cellules folliculaires se différencient ; ce sont les cellules de la granulosa dont les noyaux sont bien contrastés autour de l'ovocyte. Autour de la granulosa, il y a des cellules de la thèque interne sécrétrices d'œstrogène.

- Follicule tertiaire ou cavitaire : (14)

Une cavité folliculaire où antrum se forme. Elle contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de la granulosa à la périphérie. L'ovocyte se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata.

Le liquide folliculaire contient les hormones œstrogènes sécrétées par les cellules de la granulosa et de la thèque interne. Sur le plan physiologique, chez la femme, un seul des 2 ou 3 follicules cavitaires va poursuivre une évolution rapide en 14 jours jusqu'au stade de follicule mûr de De Graaf.

- Follicule de Graaf :

Les cellules granulosa sont réarrangées, et désormais l'ovocyte primaire se trouve excentriquement entouré d'un petit groupe de cellules granulosa qui font saillie dans la cavité appelée cumulus oophorus. Les cellules granulosa qui attachent l'ovocyte à la paroi du follicule forment ce qu'on appelle le disque proligerus. La couche la plus interne du cumulus oophorus, directement adjacente à la zone pellucide, est appelée la corona radiata. (13)

À ce stade, le follicule atteint une taille significative, ce qui le rend observable à la surface de l'ovaire lors d'une cœlioscopie. Le follicule de De Graaf permettra l'expulsion de l'ovocyte à l'ovulation (le 14ème jour du cycle).(15)

- Corps jaune :(16)

Après l'ovulation, la paroi folliculaire rompue se métamorphose en corps jaune, une glande endocrine éphémère produisant principalement des progestérones résultant de la lutéinisation des cellules de la granulosa.

La cavité folliculaire antérieure se remplit d'un exsudat séro-fibrineux.

- Corpus albicans : (16)

Nodule fibreux composé d'une masse de collagène blanchâtre visible en macroscopie, d'où son appellation de "corps blanc". Il résulte de l'involution rapide du corps jaune sur quelques jours en l'absence de gestation. Cette structure persiste pendant de nombreux mois dans l'ovaire sous forme de cicatrices conjonctives, présentant des limites bien définies.

3. 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. (17)

Le développement de l'ovaire passe par différentes étapes : (18-20)

+ Gonocytes primordiaux :

Les gonocytes primordiaux apparaissent dès la 3ème semaine de développement embryonnaire dans le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant la paroi postérieure du lécithocèle.

+ Crêtes génitales :

Les crêtes génitales apparaissent dès la 4ème semaine de développement embryonnaire de chaque côté de la ligne médiane entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal. L'ensemble constitue le blastème somatique commun.

✦ **Migration des gonocytes primordiaux :**

À la 5ème et 6ème semaine de développement embryonnaire, les gonocytes primordiaux entreprennent une migration en direction des crêtes génitales. À ce stade, le blastème somatique commun subit une prolifération active, formant des cordons qui enveloppent progressivement les gonocytes primordiaux. Il devient alors impossible de distinguer la gonade mâle de la gonade femelle, marquant ainsi le stade de gonade indifférenciée.

Peu importe le sexe, les embryons présentent à ce stade deux ensembles de conduits génitaux appariés : les canaux de Wolff et les canaux de Müller. Chez les individus de sexe féminin, les canaux de Wolff régressent, laissant seulement quelques reliquats embryonnaires peu fonctionnels. Les canaux de Müller, quant à eux, évolueront pour former les trompes et l'utérus.

✦ **Différenciation sexuelle féminine :**

Elle est plus tardive que la différenciation du sexe masculin, qui est gouvernée par le gène SRY. En l'absence de ce gène, par défaut, la différenciation se fera dans le sens féminin (pas d'apparition des cellules de Sertoli). La différenciation s'opère en deux étapes :

- ✓ D'abord, la fragmentation des cordons sexuels primitifs au centre de la gonade provoquant leur dégénération. Ce phénomène sera à l'origine de la future zone médullaire de l'ovaire qui constituera un stroma,
- ✓ Ensuite, il se produit une émission à partir de l'épithélium germinatif d'une seconde vague de cordons sexuels, connus sous le nom de cordons sexuels corticaux. Ces derniers sont plus courts et massifs que leurs prédécesseurs, et ils demeurent dans la zone la plus superficielle du futur ovaire, appelée la zone corticale. Ces cordons entourent de manière systématique les amas de cellules germinales primordiales, qui évoluent alors en ovogonies.

✦ **Différentiation des ovogonies :**

Vers la 11ème semaine, le nombre d'ovogonies atteint entre 5 et 6 millions. Simultanément, les premiers follicules primordiaux font leur apparition : certains ovocytes proches de la médullaire s'entourent de cellules de granulosa formant une assise nourricière régulière et cubique. Les cellules de la granulosa, associées aux cellules de Sertoli, établissent une barrière protectrice autour des cellules germinales, déversant des sécrétions nourricières. Ces cellules produisent des substances telles que l'inhibine, l'activateur du plasminogène, les protéoglycanes, et l'hormone antimüllérienne.

Cependant, les cellules de Sertoli du testicule sécrètent tôt l'hormone anti-müllérienne (d'où l'involution des canaux de Müller), tandis que les cellules de la granulosa de l'ovaire sécrètent l'AMH (hormone anti-müllérienne) seulement après la naissance, dans les couches les plus internes du follicule antral.

4. Rappel physiologique :

L'ovaire a une double fonction :

- ✓ Exocrine : maturation et émission cyclique de l'ovocyte.
- ✓ Endocrine : imprégnation hormonale œstro-progestative de l'appareil génital féminin sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculostimulante [FSH] et l'hormone lutéinisante [LH]).(21)

4.1. Fonction exocrine des ovaires : ovogénèse(22)

L'ovogénèse représente le processus de formation des gamètes dans le sexe féminin, impliquant une série de modifications qui conduisent à la création des ovocytes à partir des cellules souches de la lignée germinale, appelées ovogonies. Ce processus s'étend en partie à la région corticale des ovaires et se poursuit au-delà de cet organe. Il englobe les phases de multiplication, de croissance et de maturation.

a. La phase de multiplication :

Cette étape se déroule exclusivement pendant la vie fœtale. Les ovogonies, petites cellules rondes et relativement dépourvues d'organites, diploïdes, subissent des mitoses successives dans la zone corticale de l'ovaire fœtal. Vers le début du septième mois, environ 7 millions d'ovogonies sont formées, suivies d'une phase de dégénérescence qui réduit significativement la réserve de cellules germinales ovarienne, laissant finalement entre 1 et 2 millions d'ovogonies à la naissance.

Les ovogonies génèrent des cellules de taille plus importante qui, après leur formation, s'entourent de cellules folliculaires et d'une membrane périphérique, constituant ainsi le follicule primordial. Ces cellules doublent leur capital d'ADN et initient la première division méiotique, qui reste bloquée au stade de la prophase I (phase de préméiose). L'ovocyte entre alors dans un état quiescent, où il peut demeurer pendant plusieurs années.

À la fin de cette phase de multiplication, un stock d'ovocytes I non renouvelables est présent, chacun contenu dans un follicule primordial.

b. Phase de croissance :

Phase très longue qui se caractérise par une augmentation significative de la taille de l'ovocyte I, qui atteint sa maturité uniquement lors de la maturation du follicule. Cette phase se distingue par des synthèses substantielles d'ARN et de protéines, jouant un rôle crucial lors de la fécondation et des premiers stades du développement embryonnaire.

À la naissance, les ovocytes présents dans les follicules sont tous bloqués au stade de la prophase I. La majorité d'entre eux subissent une dégénérescence au cours de l'enfance. Ceux qui échappent à cette dégénérescence restent en réserve sous cette forme jusqu'à la puberté.

En raison de l'inhibition de la méiose par un facteur sécrété par les cellules folliculaires, les ovocytes du premier ordre n'achèvent pas leur première division méiotique avant l'âge de la puberté.

c. Phase de maturation :

De la puberté à la ménopause, chaque mois lors de l'ovulation, l'ovocyte I achève la première division de la méiose, donnant ainsi naissance à un ovocyte II émis par l'ovaire. Ensuite, débute la deuxième division méiotique, mais le processus se bloque à la métaphase de la deuxième division, caractérisant une méiose incomplète :

- ❖ En l'absence de fécondation, l'ovocyte demeure à ce stade méiotique puis subit rapidement une dégénérescence.
- ❖ En cas de fécondation, l'activation par un spermatozoïde permet à l'ovocyte d'achever la méiose.

4.2. Fonction endocrine des ovaires :(22,23)

Sous la régulation des gonadotrophines hypophysaires, à savoir la FSH (hormone folliculostimulante) et la LH (hormone lutéinisante), l'ovaire produit trois types d'hormones stéroïdiennes synthétisées par différentes cellules ovariennes, notamment les cellules interstitielles du stroma et les cellules lutéales du corps jaune. Ces hormones comprennent les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

Ces substances agissent sur des organes cibles tels que l'endomètre, le col de l'utérus, le vagin et les glandes mammaires.

La sensibilité des cellules ovariennes aux gonadotrophines dépend de la présence de récepteurs spécifiques qui varient au cours du cycle menstruel. Par conséquent, les hormones peptidiques FSH et LH orchestrent le développement, la maturation et la sécrétion du follicule, la rupture folliculaire, la formation, le maintien et la sécrétion du corps jaune, ainsi que la sécrétion du stroma au cours de chaque cycle menstruel.

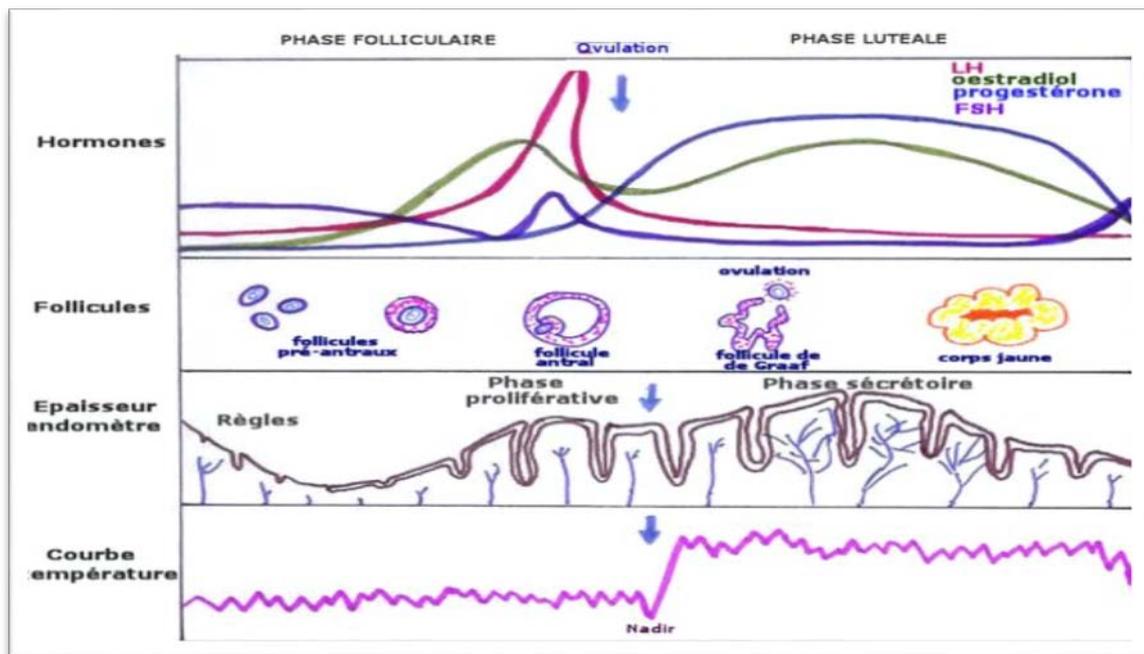


Figure 19 :Variation des hormones au cours du cycle ovarien.(24)

5. Classification :

5.1. Classification histologique (d'après OMS 2020) :(25)

a. Tumeurs séreuses :

- ❖ Cystadénome séreux.
- ❖ Tumeur séreuse borderline.
- ❖ Carcinome séreux de bas grade, non-invasif.
- ❖ Carcinome séreux de bas grade.
- ❖ Carcinome séreux de haut grade.

b. Tumeurs mucineuses :

- ❖ Cystadénome mucineux.
- ❖ Adénofibrome mucineux.

- ❖ Tumeur mucineuse borderline.
- ❖ Adénofibrome mucineux.

c. Tumeurs endométrioïdes :

- ❖ Cystadénome endométrioïde.
- ❖ Adénofibrome endométrioïde.
- ❖ Tumeur endométrioïde, borderline.
- ❖ Adénocarcinome endométrioïdes.

d. Tumeurs à cellules claires :

- ❖ Cystadénome à cellules claires.
- ❖ Cystadénofibrome à cellules claires.
- ❖ Tumeur à cellules claires borderline.
- ❖ Adénocarcinome à cellules claires.

e. Tumeurs séromucineuses :

- ❖ Cystadénome séromucineux.
- ❖ Adénofibrome séromucineux
- ❖ Tumeur séromucineuse borderline.

f. Tumeurs de Brenner :

- ❖ Tumeur de Brenner.
- ❖ Tumeur de Brenner borderline.
- ❖ Tumeur de Brenner maligne.

g. Autres carcinomes :

- ❖ Adénocarcinome pseudo mésonéphrique.

- ❖ Carcinome indifférencié.
- ❖ Carcinome dédifférencié.
- ❖ Carcinosarcome.
- ❖ Adénocarcinome à cellules mixtes.

h. Tumeurs méenchymales :

- ❖ Sarcome du stroma endométrioïde de bas grade.
- ❖ Sarcome du stroma endométrioïde de haut grade.
- ❖ Léiomyome.
- ❖ Léiomyosarcome.
- ❖ Tumeur des muscles lisses à potentiel malin incertain.
- ❖ Myxome.

i. Tumeurs mixtes épithéliales et méenchymales :

- ❖ Adénosarcome.

j. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels :

- ❖ Tumeurs stromales pures :
- ❖ Tumeurs des cordons sexuels purs :
 - Tumeur de la granulosa de type adulte.
 - Tumeur de la granulosa de type juvénile.
 - Tumeur à cellules de Sertoli.
 - Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires.
- ❖ Tumeurs mixtes du stroma et des cordons sexuels :

k. Tumeurs des cellules germinales:

- ❖ Tératome, bénin.

- ❖ Tératome immature.
- ❖ Dysgerminome.
- ❖ Tumeur du sac vitellin.
- ❖ Carcinome embryonnaire.
- ❖ Choriocarcinome.
- ❖ Tumeur mixte des cellules germinales.

l. Tumeurs diverses:

- ❖ Adénome du rete ovarii.
- ❖ Adénocarcinome du rete ovarii.
- ❖ Tumeur wolfienne.
- ❖ Néoplasie pseudopapillaire solide.
- ❖ Carcinome à petites cellules, de type hypercalcémiant.
- ❖ Tumeur de Wilms.

m. Lésions pseudo tumorales:

n. Tumeurs secondaires (métastatiques):

5.2. Classification FIGO et TNM :

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV ***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

Figure 20 : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives.(26)

*** : stade IC**

IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

**** : stade IIIA**

IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

✓IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm

✓IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm

IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies.

***** : stade IV** : cancer de l'ovaire avec métastases à distance

IVA : plèvre (cytologie positive)

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

III. Épidémiologie :

1. Fréquence :

Le cancer de l'ovaire présente une incidence moins élevée par rapport au cancer du sein et du col utérin.

À l'échelle mondiale, 225 500 nouveaux cas sont rapportés chaque année du cancer de l'ovaire, entraînant 140 200 décès spécifiques liés au cancer(27-29).

L'incidence et les taux de survie varient d'un pays à l'autre ; la Russie et le Royaume-Uni affichent les taux les plus élevés de cancer de l'ovaire, tandis que la Chine présente les taux les plus bas(29-31).

Aux États-Unis, 22 280 nouveaux cas sont rapportés annuellement, avec une prévision de 14 240 décès pour l'année 2016 (27).

Une incidence moins élevée du cancer de l'ovaire chez les femmes maghrébines par rapport à leurs homologues européennes ou américaines aux États-Unis.(32)

Les TGO sont des néoplasies ovariennes rares qui appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuel. Elles constituent plus de 70 % des tumeurs malignes de cette catégorie et environ 5 % de l'ensemble des cancers ovariens (33,34). Selon l'étude de LAUSZUS et al., l'incidence annuelle de ces tumeurs est estimée à 1,3 pour 100 000 femmes.(35)

Les formes adultes prédominent, constituant 95 % des cas (36). Elles se manifestent généralement pendant la période péri et post-ménopausique, avec un pic de fréquence observé aux alentours de 50 à 55 ans (35-37).

La forme juvénile, plus rare, représente environ 5 % des tumeurs de la granulosa. Elle se manifeste généralement en période prépubertaire, avec une fréquence maximale observée entre 0 et 10 ans, constituant 44 % des cas.(38)

Au cours de notre étude rétrospective couvrant une période de 10 ans, nous avons diagnostiqué 20 patientes atteintes de TGO. Parmi elles, 18 présentaient la forme adulte,

représentant ainsi 90 % des cas, tandis que deux patientes présentaient la forme juvénile, soit 10 % des cas. Ce qui concorde avec les données de la littérature, soulignant une fréquence nettement plus élevée de la forme adulte par rapport à la forme juvénile.

2. Age :

La moyenne d'âge dans les séries étrangères varie généralement entre 43 et 53 ans, ce qui concorde avec la moyenne d'âge observée dans notre étude qui est de 47,3 ans.

Tableau XV : l'âge moyen de la survenue de la TGO dans la littérature.

Auteur	Période d'étude	Nombre de cas	Age moyen
BOYCE(39)	1988-2008	72	43(21-58)
REBSTOCK(40)	1995-2012	17	49(35-81)
ELLOUZE(2)	1994-2003	15	46(20-70)
BRANDON-LUKE(41)	1998-2013	2680	53(45-63)
SUN(42)	1984-2010	176	46(7-83)
Notre série	2012-2021	20	47,3(16-73)

2.1 Tumeur de la granulosa adulte :

La forme adulte est la plus fréquente, survient généralement après l'âge de 30ans et dans 70 % des cas après la ménopause avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans(2,5,36,37,43).

Dans l'étude menée par BABAROVIC(44), qui portait sur 36 cas de TGO adulte, l'âge moyen au moment du diagnostic s'est établi à 54,5 ans, avec des variations allant de 24 à 84 ans.

La moyenne d'âge des patientes présentant la forme adulte dans notre série, qui est de 50,5 ans, est similaire à celle rapportée dans les séries étrangères.

2. 2 Tumeur de la granulosa juvénile :

La forme juvénile des TGO est généralement diagnostiquée chez des patientes de moins de 20 ans dans 80 % des cas, et même chez celles de moins de dix ans dans 50 % des cas, justifiant ainsi son appellation.(45)

L'âge moyen du diagnostic des TGJ présente une distribution bimodale, se situant le plus fréquemment entre 8-9 ans et 13-17 ans.(46)

Dans l'étude menée par YE (47) portant sur 7 cas de Tumeurs de la Granulosa juvéniles, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 18 ans, avec des extrêmes observés allant de 13 jours à 30 ans.

Dans l'étude menée par PARIKSHAA et al [36], qui portait sur 15 cas des TGJ, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 17 ans, avec des extrêmes variant de 9 mois à 42 ans.(48)

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).(45)

Dans notre série 2 patientes présentaient une tumeur de type juvénile avec un âge moyen de 18,5 ans.

3. Les 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.(49)

3.1. Statut hormonal :

Le statut hormonal des patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa de l'ovaire demeure variable dans la littérature.

Les séries de LAUSZUS (35), SHARONY (50), et de IMTINANE(51) mettent en évidence une prédominance des TGO chez les patientes ménopausées, ce qui concorde avec les résultats de

notre étude. Cependant, nos constatations divergent de celles de ELLOUZE (2), HUANG (52), ainsi que de AYHAN(53).

L'étude de KALFA (45) montre un pic de survenue de la tumeur de la granulosa juvénile en pré-puberté, avec un âge moyen de survenue à 7ans et demi.

Tableau XVI: Le statut hormonal des patientes atteintes de TGO.

Auteur	Nombre de cas	% des femmes ménopausées	% des femmes en période d'activité génitale
ELLOUZE(2)	16	31%	69%
HUANG(52)	30	36,6%	63,3%
AYHAN(53)	80	48,8%	51,2%
LAUSZUS(35)	37	64,8%	35,2%
SHARONY(50)	29	59%	41%
IMTINANE(51)	21	57,2%	42,8%
Notre série	20	60%	40%

3.2. Parité :

En général, la multiparité est associée à une réduction d'environ 15 à 20 % du risque, tandis que la nulliparité et la primiparité tardive sont corrélés à une augmentation du risque du cancer de l'ovaire.(49)

En ce qui concerne les tumeurs de la granulosa de l'ovaire, la multiparité semble constituer un facteur de risque, une constatation étayée par l'ensemble des séries examinées, et qui concorde avec les résultats de notre propre étude.

Tableau XVII : La parité des patientes atteintes de TGO dans la littérature.

Auteur	Nulliparité (%)	Multiparité (%)
HUANG(52)	23,33%	76,67%
PIURA et al(54)	11,1%	88,9%
UYGUN(55)	24%	76%
FOX(56)	29,35%	61,95%
Notre série	30%	70%

3.3. Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux :

L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation semblent représenter des facteurs de risque pour le développement des tumeurs de la granulosa.

BATS (49), dans son étude sur les cancers de l'ovaire, signale un impact négatif de l'infertilité et de ses traitements médicaux tout comme la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause.

Dans son étude portant sur une série de 16 cas, ELLOUZE(2) indique que 3 patientes étaient sous traitement par inducteurs de l'ovulation. WILLEMSSEN(57), dans le cadre d'une étude portant sur 12 patientes ayant développé une tumeur de la granulosa tout en étant sous traitement par gonadotrophines et citrate de clomifène, a émis l'hypothèse suggérant une possible implication du traitement de l'infertilité par stimulation ovarienne dans le développement de ce type de tumeurs. Cependant, cette hypothèse n'a jamais été formellement confirmée.

L'usage de contraceptifs oraux combinant œstrogène et progestatif diminue globalement le risque de cancer de l'ovaire. Cependant, cet effet protecteur n'apparaît pas significatif lorsqu'on compare les patientes à la population générale.(58)

Aucune de nos patientes n'était sous inducteurs de l'ovulation et six patientes étaient sous contraception orale.

3.4. Prédisposition héréditaire :

Auparavant, aucune prédisposition héréditaire n'a été identifiée dans le contexte des tumeurs de la granulosa.(59)

Dernièrement, STEVENSA (60) 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.

Une mutation faux-sens (c.C402G; p.C134W) dans le facteur de transcription FOXL2 a été

identifiée dans plus de 95 % des tumeurs de la granulosa adulte (aGCT)(61), et plus rarement (moins de 10 %), dans les tumeurs de la granulosa juvéniles. Elle n'est pas retrouvée dans les autres types de cancer de l'ovaire ni des autres organes.(62)

3.5. Prise de tamoxifène :

L'utilisation du tamoxifène a été liée à un risque accru de développer des tumeurs gynécologiques, telles que le carcinome endométrial.

La constatation de son association avec les TGO, probablement liée à ses effets oestrogéniques, a suscité une étude menée au service d'oncologie de Rabat (63). Les résultats indiquent que cette association est inhabituelle, et le tamoxifène ne semble pas augmenter le risque de développer ce type de tumeur.

Au total, la forme adulte des tumeurs de la granulosa se manifeste principalement après la ménopause, tandis que la forme juvénile apparaît en prépubertaire. De plus, la multiparité semble représenter un facteur de risque des TGO.

IV. Anatomicopathologie :

1. Macroscopie :

Les tumeurs de la granulosa se caractérisent par des lésions de taille et d'aspect polymorphes, avec un diamètre moyen estimé à 12 cm et des extrêmes allant de 1 à 30 cm. Les formes adultes sont généralement unilatérales (1,2,64). Ces observations concordent avec nos résultats, où le diamètre moyen était de 14,85 cm, variant de 3,5 à 32 cm, avec une localisation unilatérale chez toutes nos patientes.

Une étude menée par ADHIKARI et al a révélé une corrélation significative entre les aspects radiologiques et macroscopiques en termes de taille tumorale et de composante solide ou kystique.(65)

La TGO présente généralement une composante solide accompagnée d'un aspect multikystique, souvent encapsulé. Lors de la section, la tumeur se distingue par sa teinte jaunâtre ou grisâtre, avec des zones d'hémorragie et de nécrose.(66)

Des études antérieures ont associé les TGO dépassant les 10 à 15 cm à un risque accru de récurrence et à un pronostic moins favorable (67). Cependant, des séries alternatives suggèrent que la taille tumorale pourrait ne pas présenter de corrélation significative avec le pronostic lorsqu'elle est ajustée en fonction du stade.



Figure .21 :Tumeur solide lobulée de couleur jaune-orange avec des kystes focaux dus à des hémorragies.(47)

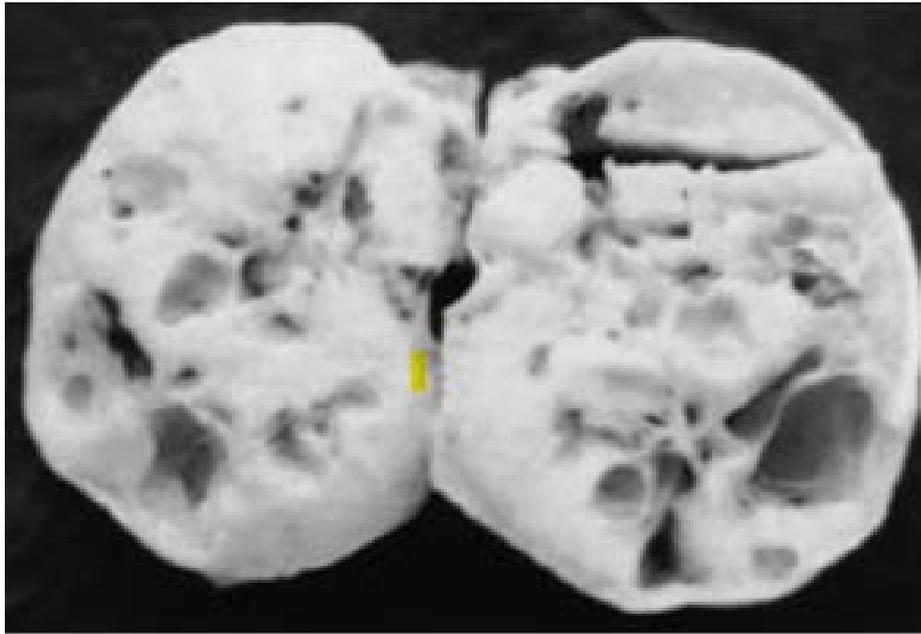


Figure.22: aspect macroscopique d'une tumeur de la granulosa adulte solido-kystique.(5)

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 :

Les cellules tumorales présentent une similitude avec les cellules normales de la granulosa, étant petites, rondes, cubiques, ou fusiformes avec un cytoplasme pâle et mal délimité. Les noyaux sont généralement ronds ou ovales, affichant une chromatine fine et un nucléole unique de petite taille. Des incisures longitudinales, caractéristiques des tumeurs de la granulosa adulte, sont présentes dans la plupart des noyaux. Parfois, ces noyaux peuvent prendre un aspect « en grains de café »(66). L'index mitotique est habituellement modéré, n'excédant pas une à deux mitoses pour dix champs au fort grossissement.

Différents aspects architecturaux ont été décrits. À l'étude histologique d'ELLOUZE(2), l'agencement microfolliculaire prédominait (53 % des cas), avec des atypies légères dans les trois cas de tumeurs de la granulosa adulte, dont deux présentaient une effraction capsulaire.

Le diagnostic des TGO repose sur des critères histologiques, tels que l'aspect en grains de café du noyau avec sa rainure centrale et l'image des corps de Call-Exner caractéristiques des formes adultes. L'agencement cellulaire est variable, l'aspect microfolliculaire étant le plus fréquent, tandis que les autres aspects sont rares.(68)

- ✚ Les aspects architecturaux sont souvent associés et généralement sans valeur pronostique : L'architecture microfolliculaire : Caractérisé par de nombreuses cavités ressemblant aux corps de Call-Exner, séparées par des cellules de la granulosa bien différenciées.(69-71)
- ✚ L'architecture macrofolliculaire : Composé d'un grand kyste ou d'une collection de kystes de grande taille, chacun recouvert d'une seule couche de cellules de la granulosa bien différenciées.(70)
- ✚ L'architecture trabéculaire : Comporte une trame conjonctive avec parfois des pseudo-tubes ou des pseudo-glandes aux noyaux périphériques et au cytoplasme central abondant.
- ✚ L'architecture insulaire : comporte des nids circonscrits et des îlots de cellules de la granulosa, bordés de stroma de type fibrome ou thécome, avec fréquemment la présence de corps de Call-Exner.
- ✚ L'architecture solide et diffus : Les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières.

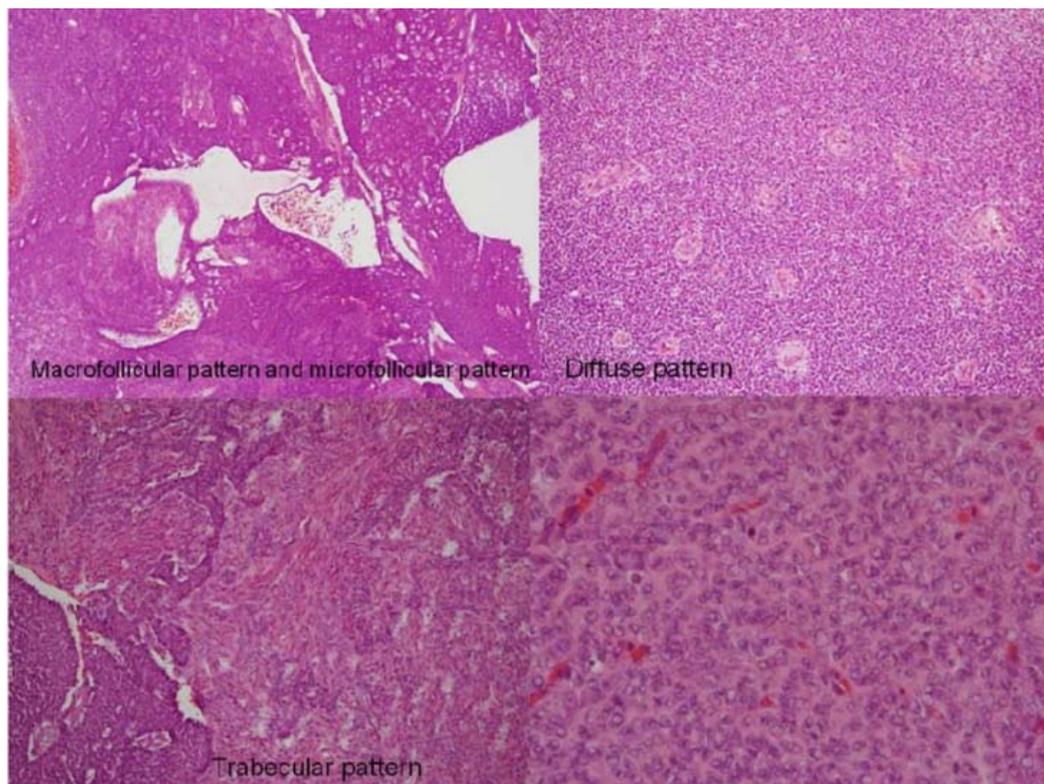


Figure.23 : Sous la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, la tumeur révèle des cellules de petite taille, de forme ronde à ovale, présentant divers schémas de distribution, notamment des motifs macrofolliculaires, microfolliculaires, diffus et trabéculaires. Les cellules tumorales exhibent également un cytoplasme peu abondant avec un noyau évoquant la forme d'un grain de café.(72)

2.2. Tumeur de la granulosa juvénile :

Les TGJ présentent peu de similitudes morphologiques avec leurs homologues adultes, bien que leurs apparences macroscopiques puissent être similaires, présentant généralement une composante solido-kystique avec de nombreuses zones d'hémorragie.

Au niveau microscopique, ces tumeurs se caractérisent par des plages denses de cellules à noyau non incisuré, hyperchromatique et souvent en mitose. Des rares follicules immatures sécrétant du mucus sont observés. La lutéinisation est fréquente(35).

Les follicules, bien que variables en taille et en forme, sont généralement réguliers, ronds ou ovales. On reconnaît rarement des corps de Call- Exner ou des macros follicules. 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 hyper chromatique rarement fendu, et la présence constante en quantité variable, d'un cytoplasme éosinophile ou vacuolisé (35).

En résumé, l'architecture des TGJ est souvent lobulée, faite de plages cellulaires creusées de cavités pseudo folliculaires, les corps de Call-Exner sont rares et la lutéinisation est fréquente. Le noyau est franchement atypique dans 10 à 15 % des cas, non rainuré, souvent en mitose.(2)

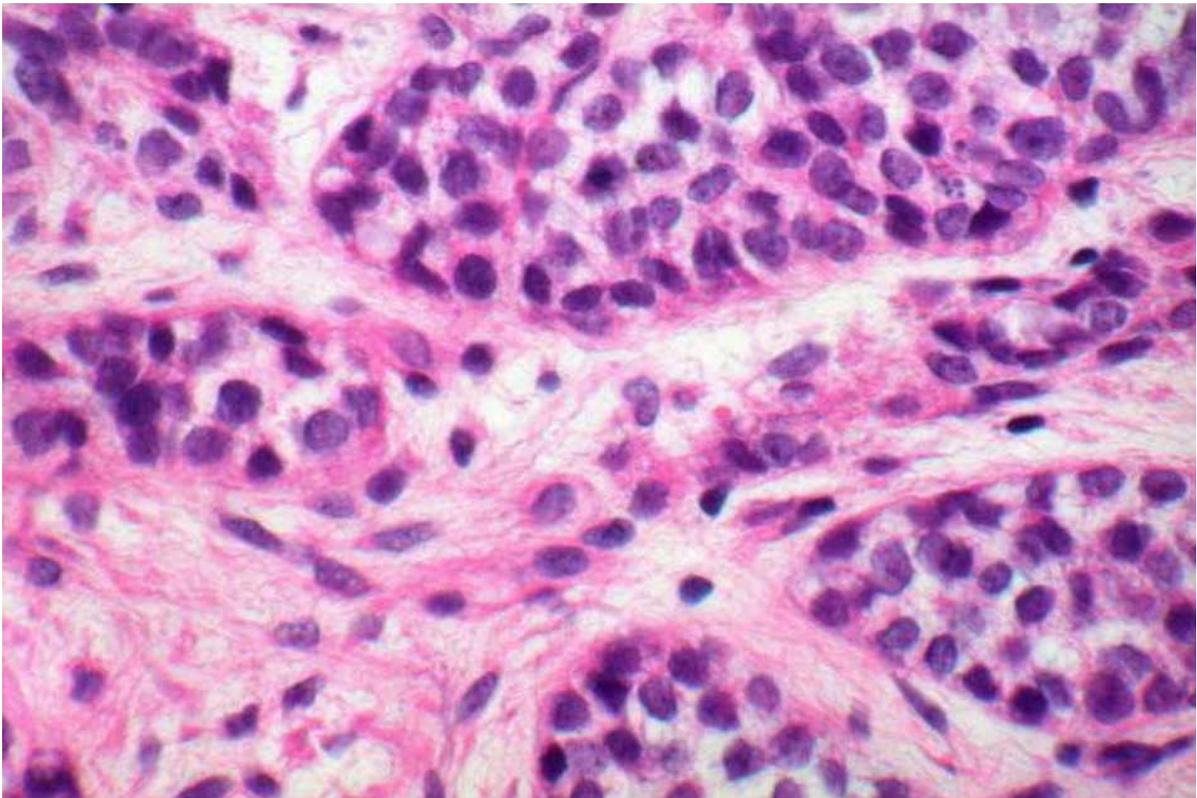


Figure.24 : Aspect microscopique de la tumeur à cellules granulosa.(73)

3. Immunohistochimie :

Les TGO sont le plus souvent de diagnostic histologique, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à des compléments immunohistochimiques. Toutefois, avec la diversité des diagnostics

différentiels existants, il est essentiel de disposer d'outils IHC afin d'exclure d'autres types de tumeurs (74).

Les principaux marqueurs exprimés par les cellules des TGO comprennent la vimentine, le CD99, et l'alpha-inhibine(36). Ce dernier étant le marqueur le plus intensément positif. Des études ont rapporté que plus de 90% des TGO expriment l'inhibine, faisant de cette coloration IHC un élément clé pour le diagnostic(74,75).

Les autres marqueurs sont AE1 AE3 (1/3 des cas), S100 (1/3 des cas), et la desmine (65% des cas). La calrétinine peut également être positive, mais elle est moins spécifique que l'inhibine.

Récemment, des découvertes ont montré que dans 90% des cas, les cellules des TGO expriment l'E-cadhérine. Ce marqueur est également présent dans les fibrothécomes, les tumeurs du stroma endométrial, et les carcinomes à petites cellules, mais il est absent dans les tumeurs müllérienne et les carcinoïdes. Ceci suggère que l'E-cadhérine pourrait jouer un rôle crucial dans le diagnostic différentiel des TGO par rapport aux tumeurs carcinoïdes et aux adénocarcinomes de l'ovaire(64).

Dans notre série, l'étude immunohistochimique réalisée chez 13 de nos patientes a montré une coloration positive pour la vimentine dans 100%, ce qui raccorde avec la série d'ELLOUZE(2). Ensuite l'inhibine, la calrétinine, et le CD99 ont également montré des résultats positifs dans cet ordre respectivement, soulignant l'utilité de ces marqueurs dans la caractérisation immunohistochimique des TGO.

4. Biologie moléculaire :

En 2009, une avancée significative dans l'analyse du gène FOXL2, réalisée par le biais du séquençage de l'ARN, a révélé l'occurrence d'une mutation somatique faux-sens (C402G) dans quatre échantillons distincts de tumeurs de la granulosa de l'ovaire, entraînant une substitution de la cystéine en tryptophane à la position 134 de l'acide aminé(76).

Selon les données publiées, cette mutation est présente dans plus de 97 % des cas de TGO type adulte et chez 10% des cas de TGO de type juvénile(62). Elle a également été détectée chez 21% des thécomes, dans une étude menée par SHAH et al.(62).

La détection de la mutation FOXL2 peut être utilisée comme un outil diagnostique pour les TGO. En complément de l'analyse microscopique et de l'étude immunohistochimique, l'identification de cette mutation peut faciliter le diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs du stroma et des cordons sexuels, ainsi que la distinction entre les TGO adultes et juvéniles.

Enfin, la mutation du gène FOXL2 émerge comme une cible potentielle pour la prochaine génération thérapeutique, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour le traitement des TGO.

YOO et al(77) ont identifié des mutations dans les gènes Fas, FLIP et Bcl-2, associées à des altérations de l'apoptose, offrant également des possibilités thérapeutiques prometteuses.

Les autres mutations génétiques observées dans ces tumeurs comprennent l'expression de p53, de proto-oncogènes tels que c-erbB2 et c-myc (74). Les TGO ont également été associées à des anomalies chromosomiques, telles que la trisomie 12 et 14, la monosomie 22 et la délétion du chromosome 6 (74).

V. Diagnostic clinique :

1. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte diffèrent selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile.

Le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien sont les circonstances majeures de découverte.(2)

1.1. Tumeur de la granulosa adulte:

a. Syndrome tumoral :

Commun à toutes les tumeurs ovariennes.

✚ Douleurs abdomino–pelviennes :

Elles constituent le motif de consultation principal dans 62% des cas d'après UYGUN (55), dans 55,5% des cas selon PIURA (54), et dans 59% des cas selon SEKKATE et al(78). Ces manifestations peuvent revêtir une forme chronique se manifestant par une sensation de pesanteur pelvienne, ou aiguë survenant en raison de la rupture de la tumeur avec hémopéritoine dans 15% des cas, ou encore être consécutives à une torsion (79).

Dans notre série, les douleurs abdomino–pelviennes chroniques est le motif de consultation principal trouvé chez 66,66%, ce qui raccorde avec Les séries précédentes, et discordes avec les séries de LEE (71) et MANGILI(80).

✚ Masses et distensions abdominales :

Les TGO se présentent avec un syndrome de distension abdominale, pouvant être attribuable soit à une origine tumorale, soit à une origine ascitique. La constatation de cette distension abdominale est le plus souvent associée à une signification péjorative.

Dans le cadre de notre étude, elles représentent le deuxième motif le plus fréquent de découverte, après les douleurs abdomino–pelviennes, observé chez la moitié des patientes atteintes de la forme adulte. Ces résultats concordent avec les séries de HUANG (52) et de DRIDI (8), mais divergent de celles de LAUSZUS (35) et de KHOSLA(67).

b. Syndrome endocrinien :

Le syndrome endocrinien est principalement associé à une hypersécrétion d'œstrogènes.

Les manifestations les plus courantes sont les troubles du cycle menstruel, telles que l'oligoménorrhée, l'aménorrhée secondaire associée de manière inhabituelle à une glaire

abondante et filante (4 à 16% des cas des séries), ou encore des ménométrorragies (40 à 60% des cas des séries).(81)

Ce syndrome présente une atténuation pendant la grossesse. Après la ménopause, l'hyperœstrogénie devient plus facile à diagnostiquer en raison de la trophicité anormale du vagin, d'une glaire abondante et filante, d'une augmentation du volume de l'utérus, d'une tension des seins, et d'une association fréquente avec des ménométrorragies, observées dans 75 à 77% des cas.

Dans la série de FOX (56) une prédominance des métrorragies a été observées chez les femmes en post-ménopause, les ménorragies ou les troubles du cycle en pré-ménopause et trois patientes présentaient une aménorrhée secondaire.

SEKKATE dans sa série a noté une prédominance des ménorragies à 37%.(78)

On observe rarement une infertilité primaire ou secondaire attribuable à une sécrétion irrégulière de l'inhibine. Elle a été retrouvée chez 5,4% des patientes dans la série de GULERIA.(74)

En cas de sécrétion androgénique, les signes cliniques seront dominés par un hirsutisme, une raucité de la voix, une hypertrophie clitoridienne et une acné.(17)

Dans notre série, le syndrome endocrinien a été dominé par les métrorragies, ce qui raccorde avec les séries de DRIDI (8), et KHOSLA (67), et discordes avec l'étude de HUANG (52), et SEKKATE(78) où on trouve une prédominance des autres troubles du cycle.

c. Signes généraux :

Bien que les TGO sont fréquemment diagnostiquées à un stade précoce (42), à un stade plus avancé, elles peuvent se manifester par une AEG, à savoir une asthénie, une anorexie, et un amaigrissement.

Dans notre série, deux patientes avaient une AEG soit 11,11% au moment du diagnostic.

1.2. Tumeurs de la granulosa juvénile :

Les modalités de présentation les plus fréquentes des tumeurs de la granulosa juvénile comprennent l'inconfort abdominal, les masses abdomino-pelviennes, ainsi qu'un tableau clinique d'hyperœstrogénie.

a. Syndrome tumoral :

Constitue la circonstance de découverte la plus fréquemment signalée chez les enfants après la puberté, se manifestant principalement par des masses et des distensions abdomino-pelviennes, rapportées dans 80% des cas , ainsi que des douleurs abdominales, mentionnées dans un tiers des cas.(82)

Les masses abdominales peuvent être source de troubles fonctionnelles par compression des voies urinaires (douleurs lombaires, coliques néphrétiques et infections urinaires) et de l'intestin (constipation, syndrome occlusif) (42,64).

Dans la série de PARIKSHA(48), le syndrome tumoral a été observé chez 8 patientes soit 53,3% des cas, constituant ainsi le motif de consultation le plus fréquent.

Dans des cas rares, 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 rapporté un syndrome tumoral.

b. Syndrome endocrinien :

Les symptômes endocriniens sont les plus fréquents selon KALFA. (45)

La forme juvénile peut se manifester par une pseudopuberté précoce (50 % selon les séries). Une galactorrhée peut compléter le tableau clinique, dont le mécanisme n'est pas clairement établi, peut être en rapport avec une sécrétion ectopique de la prolactine. Des signes de virilisations sont aussi rapportés dans la littérature.(64)

Dans les séries de YOUNG (83) et de WU (84), la pseudo puberté précoce a été retrouvée chez respectivement 82% et 100% des enfants impubères.

Après la puberté, les tumeurs peuvent également induire des irrégularités menstruelles et conduire à une aménorrhée secondaire.(81)

Dans notre série, nos deux patientes présentaient des signes de virilisation.

c. Les autres symptômes :

Une ascite est observée dans 10 % des cas selon la littérature(85), mais dans 60 % des cas selon la série de KALFA(45). Dans cette dernière, le liquide était citrin dans 17 cas et hémorragique dans 7 cas. La découverte de la tumeur peut également être fortuite au cours d'une cure d'une hernie inguinale ou en présence de calcifications détectées sur un cliché abdominal sans préparation.

2. Examen clinique :(86)

L'examen physique repose sur l'inspection, la palpation, la percussion abdominale, ainsi que les touchers pelviens.

L'examen physique précise :

- ✚ Caractéristiques de la masse : volume, consistance, rapport avec les organes de voisinage, sensibilité et mobilité.
- ✚ L'existence d'un sillon entre la masse et l'utérus au toucher vaginal, ainsi que la mobilisation de la masse.
- ✚ Évaluation des rapports de la masse avec le rectum et son éventuel enclavement dans le cul-de-sac de Douglas lors du toucher rectal.
- ✚ L'existence de nodules de carcinose péritonéale.
- ✚ Recherche d'un ganglion de Troisier, d'une hépatomégalie métastatique, et de signes cliniques en faveur d'hyperandrogénie ou d'hyperœstrogénie.
- ✚ Examen sous spéculum pour éliminer la présence d'une lésion cervicale, de leucorrhées et de métrorragies.

✚ L'évaluation de l'état général de la patiente revêt également une importance cruciale.

Dans les stades précoces, il s'agit d'une masse latéro-utérine, pouvant être unilatérale ou bilatérale, perceptible à travers le cul-de-sac vaginal. Cette masse est bien délimitée, de forme arrondie, rénitente au toucher, séparée de l'utérus par un sillon, et peut être mobilisée indépendamment sans faire bouger l'utérus.

Aux stades avancés, on observe 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.

Dans notre série, l'examen clinique a révélé plusieurs signes, dominés par la présence d'une masse abdomino-pelvienne, ce qui concorde avec la littérature.

Tableau XVIII: les signes cliniques des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.

Les signes physiques	CHUA(87)	FOX(56)	ELLOUZE(2)	Notre série
MAP	73,68%	63%	75%	65%
ASCITE	10,52%	9,8%	-	10%
Utérus augmenté de taille	-	13%	-	-
Prolapsus génital	-	-	6,25%	-
Hypertrichose	-	-	-	10%

3. Associations particulières :

Diverses associations avec des affections générales ont été signalées, exerçant une influence déterminante sur la stratégie thérapeutique et le pronostic associé. Par conséquent, il est impératif de procéder à une recherche systématique de ces associations.

3.1. Pathologies de l'endomètre :

En raison de l'effet endogène des œstrogènes, l'hyperplasie endométriale est fréquemment observée. Environ 25 à 50 % des tumeurs des cellules de la granulosa sont

associées à une hyperplasie endométriale, tandis que 5 à 13 % sont liées à un carcinome endométrial(56,88-91).

Ce qui indique la réalisation d'une biopsie de l'endomètre devant des métrorragies associées à une tumeur ovarienne œstrogénosécrétante, afin de rechercher la présence d'un adénocarcinome ou d'un carcinome endométrial. Cette démarche est cruciale pour déterminer une stratégie thérapeutique appropriée.

Dans la série d'ELLOUZE(2), l'examen de l'endomètre a été réalisé chez 11 patientes, révélant une association à une pathologie endométriale dans 43 % des cas.

Tableau XIX : Association des TGO à des pathologies de l'endomètre.

Pathologie de l'endomètre	ELLOUZE	KHOSLA	SEKKATE	Notre série
Hyperplasie	25%	23,07%	22,22%	15%
Polype endométrial	12,5%	-	-	10%
Adénocarcinome	6,25%	0%	-	0%
Endomètre normal	18,75	65,38%	14,8%	35%

3.2. Cancer du sein :

Dans la plus vaste cohorte à ce jour portant sur des patientes atteintes de TGO, 4,14% des patientes avaient des antécédents de cancer du sein, tandis que 2,78 % présentaient un cancer endométrial (92). Dans l'étude cohorte de HAMMER (93), l'incidence du cancer du sein parmi les patientes atteintes de TGO était de 4,9 %.

La corrélation entre les TGO et les pathologies endométriales ainsi que les cancers du sein pourrait s'expliquer physiologiquement par l'hyperœstrogénie, susceptible de favoriser la croissance des tumeurs malignes du sein et l'hyperplasie endométriale. Cependant, une susceptibilité génétique commune, bien que non identifiée à ce jour, ne peut être exclue en tant qu'étiologie causale. À ce stade, les gènes BRCA1 et BRCA2 associés au cancer du sein ne sont

pas réputés être liés aux TGO, et aucune association n'a été établie entre la mutation du gène FOXL2 présente dans les TGO, et le cancer du sein.

Certains auteurs suggèrent une association entre le traitement au tamoxifène et le développement des TGO(92,93). Le premier cas a été rapporté en 1994 par GHERMAN et al(94), et le deuxième cas a été signalé en 2002 par ARNOULD et al(95).

L'association entre les TGO et l'utilisation antérieure de tamoxifène est très rare. En comparaison avec l'utilisation mondiale du tamoxifène chez les femmes, il semble s'agir d'un événement aléatoire, et l'utilisation de tamoxifène ne semble pas augmenter le risque de tumeurs granulosa de l'ovaire.(63)

3.3. Syndrome de Demons-Meigs:

Il s'agit d'une entité anatomo-clinique rare caractérisée par l'association d'un épanchement péritonéal et/ou pleural avec une tumeur ovarienne, initialement limitée aux fibromes ovariens et actuellement étendue à toutes les tumeurs ovariennes, bénignes voire malignes.

Les TGO sont souvent des tumeurs mixtes et sont donc incluses dans ce syndrome(96,97). L'incidence du syndrome de Demons–Meigs chez les patientes porteuses d'une tumeur de la granulosa est estimée entre 4 % et 5 %(98) .

3.4. Syndrome de Maffucci et Maladie d'Ollier :

La maladie d'Ollier, ou enchondromatose multiple, est une maladie constitutionnelle de l'os caractérisée par la formation de multiples tumeurs bénignes à l'intérieur de l'os, à partir du cartilage : les enchondromes (99,100).

L'association de l'enchondromatose avec l'hémangiomatose définit le syndrome de Maffucci, une dysplasie mésodermique très rare non exceptionnellement associée à des tumeurs de l'ovaire, soit de type thécome, soit de type granulosa juvénile(17).

Par conséquent, les individus atteints du syndrome d'Ollier ou du syndrome de Maffucci peuvent présenter un risque accru de développer des TGO.

3.5. Association avec la grossesse :

Les TGO sont des tumeurs ovariennes rares qui peuvent survenir pendant la grossesse (101).

Bien que leurs incidence pendant la grossesse soit faible, estimée à 0,083 pour 1000 grossesses, des cas ont été rapportés dans la littérature(101-103).

Leur survenue pose un problème diagnostique et thérapeutique, et leur prise en charge peut influencer la fertilité.

3.6. Chez l'enfant :

Une accélération de la vitesse de croissance a été rapportée dans la série de KALFA (45), qui portait sur 40 cas de TGO juvéniles, avec un poids supérieur à 2 D.S dans 30 % des cas, ainsi qu'une avance de l'âge osseux dans 24 % des cas. Cette observation s'explique par la sécrétion d'œstrogènes par les cellules néoplasiques, indépendante du niveau de GnRH et des gonadotrophines.

Les autres pathologies associées comprennent des anomalies dysplasiques telles que la microcéphalie, l'asymétrie faciale et le syndrome de Potter. De plus, trois cas de caryotypes anormaux présentant une ambiguïté sexuelle sont décrits(45).

VI. Diagnostic paraclinique :

Les examens complémentaires sont réalisés à des fins diagnostiques dans le but de confirmer l'origine ovarienne d'une masse pelvienne et d'évaluer son étendue afin d'estimer le pronostic et de guider la prise en charge.

1. Imagerie :

1.1. Échographie :

L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen de première intention. Il s'agit d'un examen facile d'accès, peu coûteux et non irradiant, permettant de rattacher la masse tumorale à son origine annexielle et d'évaluer le degré d'extension abdomino-pelvienne de la tumeur. L'échographie peut être réalisée par voie sus-pubienne ou par voie transvaginale.

Cet examen permet de localiser et de préciser le volume ainsi que le contenu solide et/ou kystique de la tumeur. Il fournit des arguments évocateurs de malignité, tels que le diamètre de la lésion, la composante solide, la présence d'ascites, l'irrégularité de la paroi interne du kyste, et enfin, la richesse de la vascularisation(104). L'échographie permet également d'évaluer l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale (49), et une atteinte hépatique associée(49).

En plus de la caractérisation précise de la masse annexielle, une attention particulière doit être accordée à l'exploration de l'endomètre. Des anomalies endométriales sont associées au diagnostic des tumeurs des cellules de la granulosa dans 25 à 50 % des cas. Certaines études se sont penchées sur l'apport du doppler couplé à l'échographie. L'étude Doppler des vaisseaux irriguant la tumeur montre un index de résistance inférieur à 0,5 (105). Elle permet également de mesurer l'hyperplasie de l'endomètre, reflet de l'hyperœstrogénie (> 5mm selon GAVIN (68)).

Cependant, l'index de pulsatilité bas n'est pas spécifique aux tumeurs des cellules de la granulosa et ne permet pas de les différencier des tumeurs ovariennes épithéliales. L'échographie demeure l'examen le plus opérateur-dépendant et reste peu spécifique pour le diagnostic des tumeurs des cellules de la granulosa.

Dans la majorité des cas, la tumeur des cellules de la granulosa se présente sous forme d'une masse unilatérale de grande taille, solido-kystique, réalisant un aspect multiloculaire ou parfois uniloculaire. Cependant, elle peut également apparaître de nature kystique uniquement, solide pure, homogène ou hétérogène.(106)

Dans notre série, 19 patientes ont bénéficié d'une échographie.

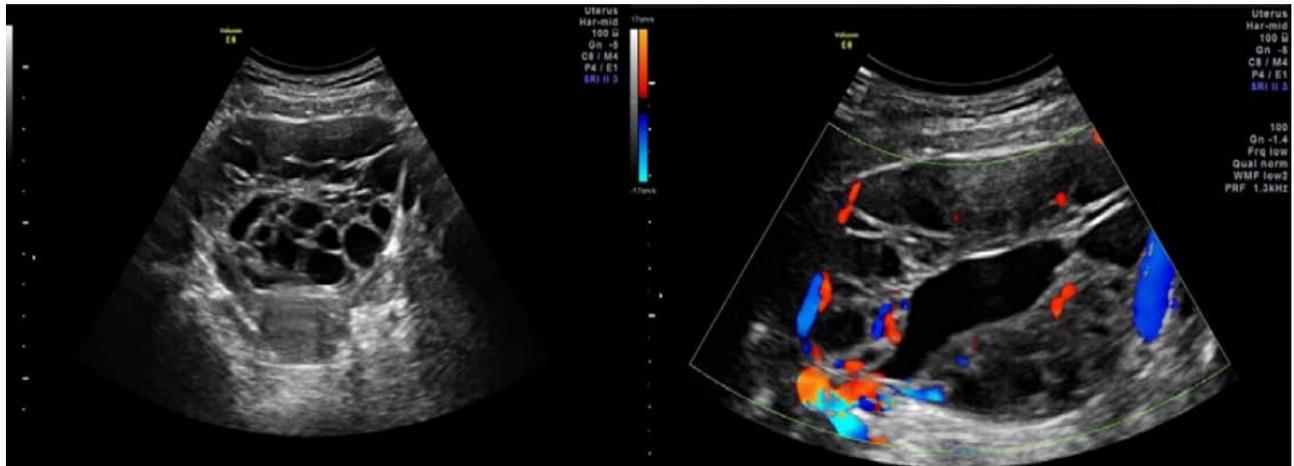


Figure. 25 :Images échographiques d'une TGO type juvénile, stade IA, de l'ovaire : masse solide multiloculaire de 130 mm avec une apparence de type "Swiss cheese" et une vascularisation modérée.(107)



Figure 26: aspect échographique d'une tumeur kystique multicloisonnée.(106)

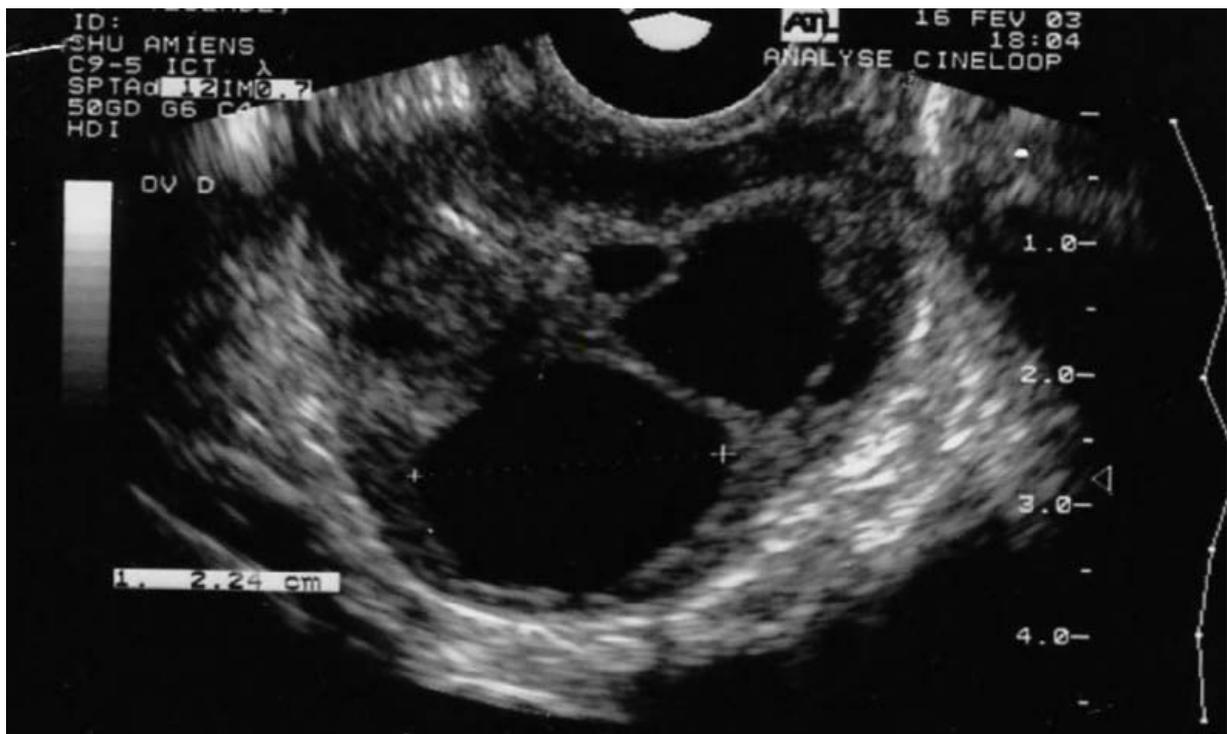


Figure 27 : Échographie pelvienne par voie endovaginale : masse solido-kystique triloculaire à contenu anéchogène.(108)

1.2. Tomodensitométrie:

La tomodensitométrie ne contribue que de manière limitée à la précision dans la caractérisation de ces masses. Les TGO sont communément identifiées comme des masses solides ou mixtes hypodenses(109-111) dépourvues de calcifications ou de composants adipeux. En revanche, le scanner permet :

- ❖ une exploration de la cavité abdominale réalisant ainsi le bilan d'extension locorégionale(112)
- ❖ rechercher des lésions plus discrètes de l'ovaire controlatéral, d'éventuelles lésions métastatiques et des lésions péritonéales(110,113)
- ❖ L'évaluation des rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, surtout une compression extrinsèque sur les voies excrétrices urinaires.

Certains éléments indirects permettent d'orienter vers un diagnostic différentiel. La présence d'ascite ou de métastases viscérales suggère davantage la possibilité d'une tumeur épithéliale (112). Dans des stades avancés de TGO, on peut retrouver une carcinose péritonéale.

La TDM a un rôle fondamental dans la surveillance postopératoire.

Dans notre étude, la TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez 15 patientes.

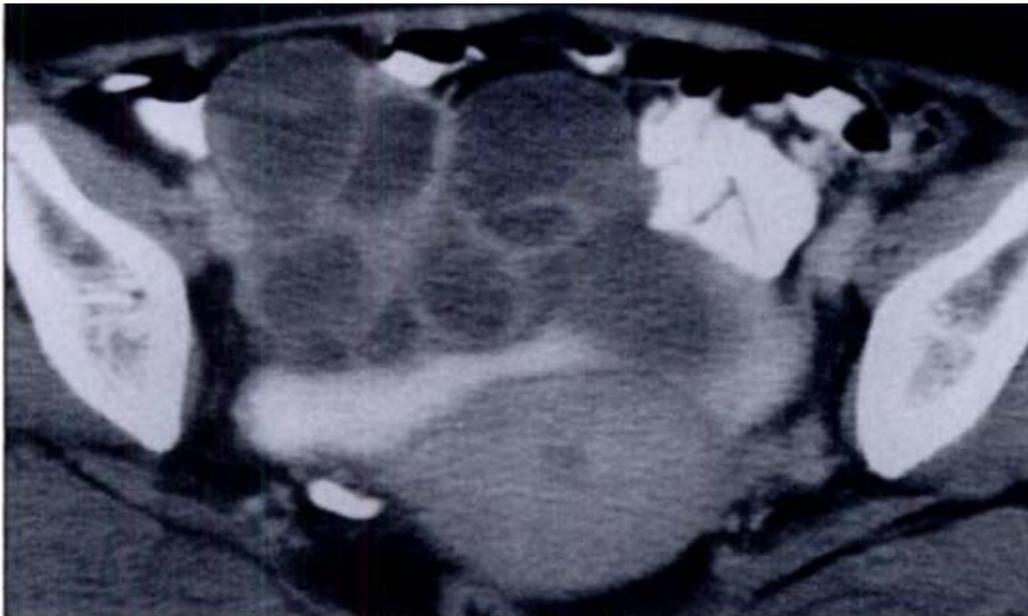


Figure. 28 : Femme de 48 ans se plaignant de douleurs abdominales basses depuis 1 an. La tomodynamométrie pelvienne révèle une masse ovarienne présentant un contour lobulé et plusieurs kystes du côté droit.(114)

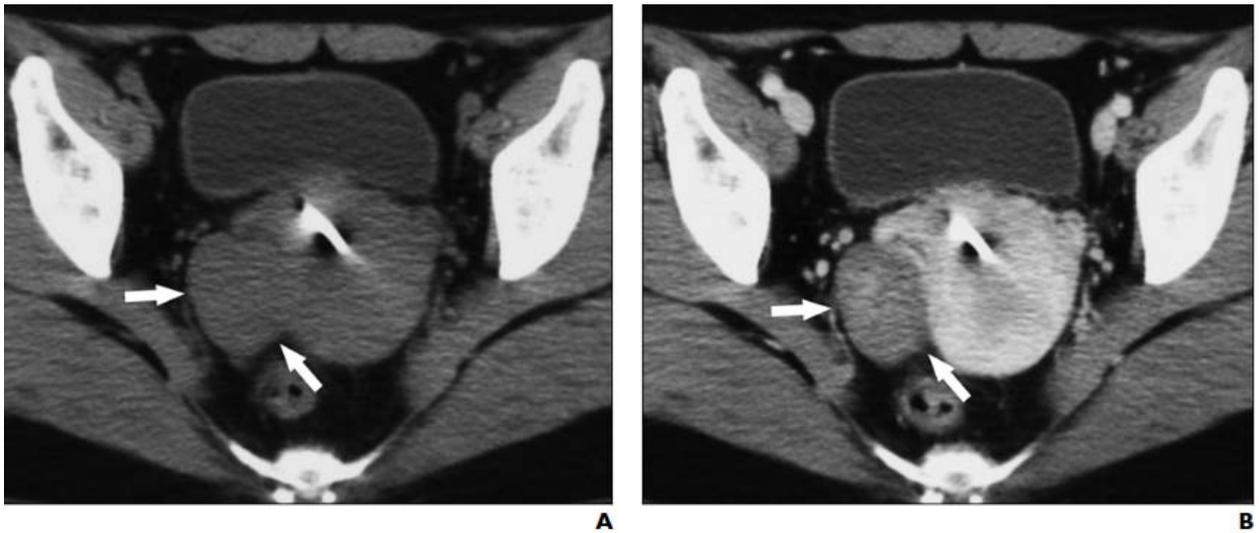


Fig. 29 : Femme de 42 ans atteinte d'une tumeur à cellules de la granulosa.
A : La TDM sans injection de PDC révèle une masse tissulaire solide (flèches) dans la région annexielle droite. B : Après l'administration du produit de contraste, la tomодensitométrie montre un léger et homogène enhancement de la masse (flèches).(115)

1.3. L'imagerie par résonance magnétique:

Diverses études(116,117) ont récemment démontré l'efficacité supérieure de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par rapport à la tomодensitométrie et à l'échographie Doppler pour la caractérisation des masses en question. La littérature ne compte que peu d'études détaillant la sémiologie IRM des TGO(109,118), avec des populations n'excédant pas sept patientes, assorties de quelques cas cliniques (96,119-121).

En effet, leur aspect en imagerie n'est pas univoque, d'une part, du fait de leur présentation macroscopique excessivement variable, et d'autre part, de leur rareté. Cependant, certains signes ont été retenus comme indicateurs, à savoir une masse principalement kystique multicloisonnée avec des portions tissulaires de tailles variables, ou une masse de nature mixte solide-kystique.(109)

KIM avait noté que le rehaussement de la portion solide était variable mais plus fréquemment identique ou supérieur à celui du myomètre(109). Un faible rehaussement pose le

défi du diagnostic différentiel avec les tumeurs du groupe fibrothécral, bien que celles-ci présentent généralement un signal en T2 beaucoup plus bas que dans les TGO. (120)

La forme multiloculaire peut adopter un aspect évoquant une éponge (sponge-like pattern) lorsque les logettes kystiques sont petites et nombreuses. Cette image est caractéristique des TGO, mais exceptionnellement documentée(122).

En ce qui concerne la composante hémorragique, celle-ci était retrouvée chez cinq des sept tumeurs étudiées en IRM dans l'étude de KIM(109), correspondant approximativement aux résultats de MORIKA et al(118) . Bien que cette composante hémorragique soit classique en IRM, elle n'est pas spécifique des TGO et peut également être présente dans d'autres masses annexielles telles que les endométriomes, les kystes fonctionnels hémorragiques, et certains carcinomes endométrioides (109). Des signes d'hyperœstrogénie doivent être recherchés en IRM à type d'épaississement endométrial ou de modification de la morphologie utérine anormale pour le statut hormonal de la patiente.(120)

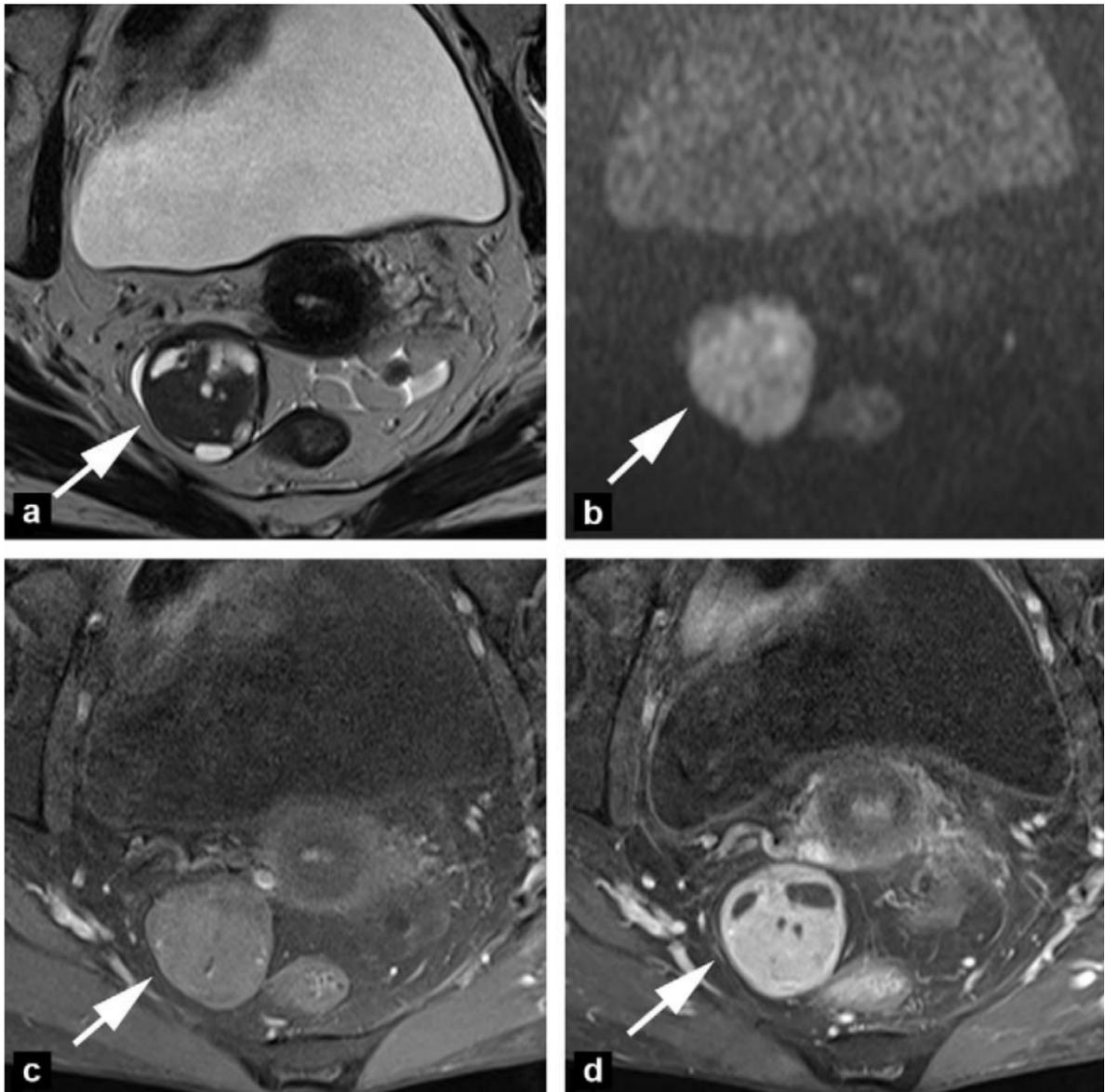


Figure.30: Tumeur de la granulosa de type adulte de l'ovaire droit (flèche) chez une patiente de 67 ans (stade pT1a). La masse apparaît solido-kystique avec de multiples logettes liquidiennes pures et une portion tissulaire en hypersignal b1000 sur les séquences de diffusion, rehaussée de manière homogène. Il n'y a pas de composante hématique : a : coupe axiale pondérée T2 ; b : coupe axiale en diffusion b1000 ; c : coupe axiale pondérée T1 avec suppression de graisse ; d : coupe axiale pondérée T1 avec suppression de graisse et injection de gadolinium.(120)

2. Marqueurs tumoraux :

L'activité hormonale des tumeurs de la granulosa permet le recours à divers marqueurs tumoraux, tant pour orienter le diagnostic que pour assurer le suivi postopératoire. Parmi les principaux marqueurs tumoraux sériques figurent l'inhibine, l'estradiol et l'hormone anti-müllérienne.

2.1. Inhibine :

L'inhibine est une hormone peptidique produite par les cellules granulosa de l'ovaire, joue un rôle crucial dans la modulation de la folliculogénèse. Les taux sériques d'inhibine sont souvent élevés chez les patientes atteintes de TGO, ce qui en fait un marqueur biochimique prometteur pour la détection précoce de la récurrence de la maladie.(123)

L'inhibine est une glycoprotéine ovarienne formée en dimère, composée de deux sous-unités α et β (β A pour l'inhibine A et β B pour l'inhibine B). Elle régule la sécrétion de la FSH hypophysaire en inhibant sa synthèse et sa sécrétion.(68)

Des études ont montré que les concentrations d'inhibine sont élevées avant la chirurgie et reviennent à la normale après l'opération, notamment pour les deux formes de TGO (adulte et juvénile).(124)

Bien que l'inhibine A et B, puissent être élevées chez les patientes atteintes de TGO, le taux d'inhibine B est généralement le plus élevé.(70)

L'inhibine participe au diagnostic différentiel des TGO, en particulier avec les carcinomes indifférenciés.(123)

Dans une étude portant sur 30 patientes atteintes de TGO, les concentrations d'inhibine A et d'inhibine B étaient élevées chez la majorité des patientes au moment du diagnostic et de la récurrence.(125)

En conclusion, l'inhibine est largement considérée comme le marqueur le plus fiable des TGO. Ainsi, ses concentrations sériques constituent un outil précieux pour le suivi de ces tumeurs.

Le dosage de l'inhibine a été réalisée chez 3 de nos patientes, revenant positive chez deux.

2.2. Hormone antimüllérienne (AMH) :

L'hormone antimüllérienne (AMH) est une glycoprotéine produite par les cellules de Sertoli testiculaires, responsable de la régression des canaux de Müller chez le fœtus masculin. Bien que l'AMH soit également produite par l'ovaire, il existe plusieurs différences.(4)

Chez les patientes atteintes de TGO de type adulte, huit sur neuf présentaient des concentrations sériques élevées d'AMH, variant de 6,84 à 117,90 pg/L. Dans un cas, l'AMH sérique était indétectable bien qu'une récurrence de la tumeur soit présente. (4)

Elle semble être un marqueur plus sensible, car elle était élevée chez huit parmi neuf patientes dans la série de REY et al(4)et chez les trois patientes étudiés par GUSTAFSON et al.(126)

un taux élevé d'AMH est en moyenne détecté trois mois avant le diagnostic d'une récurrence.(127)

Une étude de LANE(127) propose l'utilisation de cette hormone comme marqueur tumoral des tumeurs de la granulosa, avec un taux élevé chez 76 % des patientes avant l'intervention chirurgicale.

L'AMH est plus spécifique pour ce type de tumeur, contrairement à l'inhibine sérique qui peut être élevée dans différents types de tumeurs ovariennes.(4)

En résumé, les résultats montrent que l'AMH sérique est un marqueur sensible, spécifique et fiable des TGO. Il est utile pour évaluer l'efficacité du traitement et détecter précocement les récurrences(4).

Dans notre étude, Le dosage de l'AMH a été réalisé chez une seule patientes, revenant négatif.

2.3. Œstradiol :

L'œstradiol est une hormone stéroïdienne identifiée comme l'une des substances sécrétées par les TGO, responsable des manifestations cliniques d'hyperœstrogénie. Cette sécrétion a été envisagée comme un éventuel marqueur tumoral pour ces tumeurs (4).

Cependant, l'étude menée par REY et al n'a révélé aucune corrélation entre les taux sanguins d'œstradiol et l'évolution de la maladie. Environ 30% des cas de TCG ne produisent pas d'œstradiol en raison de l'absence des cellules de la thèque dans le stroma tumoral (4).

De ce fait, ce marqueur manque de sensibilité et de spécificité pour être utilisé de manière fiable comme indicateur dans le contexte des TGO (70).

Le dosage de l'œstradiol a été réalisé chez cinq de nos patientes, et les résultats étaient négatifs, ce qui raccorde avec les conclusions d'IMTINANE(51). Ces constatations renforcent l'idée que l'œstradiol pourrait ne pas être un marqueur de choix pour les TGO en raison de son manque de fiabilité, soulignant ainsi la nécessité de recourir à d'autres marqueurs plus spécifiques dans le diagnostic et le suivi de ces tumeurs.

2.4. Protéine de régulation folliculaire (FRP) :

La protéine de régulation folliculaire, sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire, joue un rôle crucial dans la modulation du développement folliculaire (128). La régulation de sa sécrétion s'opère conjointement avec la différenciation des cellules de la granulosa(129). Cette protéine est normalement présente dans le sérum d'une femme normo réglée.

Des taux élevés de FRP ont été constatés dans quelques cas de TGO mais sa signification clinique reste encore à confirmer(129). Cette observation souligne la nécessité de recherches complémentaires pour déterminer le rôle précis de la FRP en tant que marqueur potentiel dans le diagnostic ou le suivi des TGO.

2.5. CA125 :

D'autres marqueurs tumoraux non spécifiques des TGO existent, parmi eux, le CA125.

Dans la série de GULERIA (74), le CA125 a été évalué chez 31 patientes en préopératoire, il était élevé chez seulement 5 patientes.

Selon les constatations de HUANG(52), la récurrence était associée à des niveaux sériques préopératoires élevés de CA125 (≥ 35 UI/ml), de manière statistiquement significative (50 % contre 11 %, $p = 0,03$). Plus de preuves sont nécessaires pour confirmer cette observation.

Dans le contexte général, le marqueur CA 125 n'est pas corrélé à la progression tumorale, son dosage n'a aucun intérêt dans cette pathologie (4).

VII. Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels des TGO sont les suivants(64) :

✚ Adénocarcinome endométrial :

Diagnostic le plus souvent aux stades avancés (III et IV), il est fréquemment bilatéral. On note la présence d'une composante squameuse, d'une sécrétion de mucus, des noyaux hyperchromatiques avec des mitoses atypiques.

✚ Tumeur carcinoïde :

Elle peut être primitive ou métastatique, et associée le plus souvent au tératome. Les noyaux sont ronds hyperchromatiques, à stroma fibromateux ou hyalinisé, parfois lutéinisé.

✚ Adénocarcinome peu différencié :

Il s'agit d'une tumeur plus fréquente, de haut grade, plus souvent bilatérale, et de mauvais pronostic. Elle est caractérisée par une sécrétion mucineuse avec des noyaux polymorphes et hyperchromatiques.

Sarcome du stroma endométrial :

Il peut être primitif ou métastatique. Le stroma est hypervascularisé et riche en fibres de réticuline, avec un aspect très différent des noyaux qui ne sont pas clivés.

✚ **Tumeur de Leydig et Sertoli :**

Elle survient en général chez la femme jeune, avec des manifestations endocriniennes en rapport avec la sécrétion d'androgènes. On retrouve presque toujours les cellules de Leydig et des tubules.

✚ **Autres :**

- ✚ Tumeurs stromales : fibrosarcomes, fibromes, thécomes.
- ✚ Kyste folliculaire lutéinisé de la grossesse.
- ✚ Tumeurs métastatiques : en particulier du sein et du mélanome, le plus souvent bilatérales.

VIII. Prise en charge :

1. Moyens thérapeutiques:

1.1. Chirurgie :

Le traitement chirurgical des TGO dépend de divers facteurs, tels que le stade de la maladie, l'âge et l'état de santé général de la patiente, ainsi que de ses souhaits en matière de fertilité.

Dans la mesure où 70 % des patientes sont diagnostiquées au stade I (130), la chirurgie s'impose comme le pilier thérapeutique prédominant. Son rôle est essentiel mais aucune recommandation précise ne peut être donnée quant à ses modalités : l'exérèse de toutes les lésions demeure la pierre angulaire du traitement.

La chirurgie poursuit deux objectifs majeurs :

- ✚ La résection tumorale

- ✚ L'évaluation de l'extension néoplasique, à savoir la stadification, dans le but de déterminer quelles patientes sont susceptibles de présenter des récives(12,86).

a. La voie d'abord :

La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane sous ombilicale dépassant l'ombilic vers le haut de 2 à 3 cm. Si les conditions locales l'imposent, il est recommandé d'élargir en incision xypho-pubienne pour permettre l'exposition du haut de l'abdomen et du pelvis(68).

Cette approche a deux objectifs principaux :(131)

- ✚ Exploratoire : 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 : Son objectif est une cytoréduction maximale en cas de tumeur maligne.

Selon SHIM et al(72), la voie coelioscopique apparaît sûre et réalisable pour ce type de tumeur, sous la direction d'une équipe expérimentée, à condition de procéder à une évaluation exhaustive (49).

Dans notre série, 19 patientes ont bénéficié d'une laparotomie d'emblée et une seule patiente d'une coelioscopie.

b. Exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale, étape préliminaire cruciale du bilan d'extension des TGO(49), est caractérisée par une approche méthodique visant à scruter l'intégralité de la cavité abdominale. Le protocole d'intervention débute par l'exploration des coupes sous-diaphragmatiques droite et gauche ainsi que de la capsule de Glisson, avec un prélèvement cytologique sous les coupes diaphragmatiques et une biopsie systématique de tout nodule suspect.

La palpation attentive du parenchyme hépatique et de la région coéliqua est suivie de l'exploration minutieuse de l'ensemble du péritoine pariétal (les gouttières pariéto-coliques, le cul-de-sac vésico-utérin, le cul-de-sac de Douglas, et le péritoine pelvien latéral) et du péritoine viscéral, comprenant le déroulement de l'ensemble de l'iléon et l'étude des mésos.

Une biopsie systématique de toute formation nodulaire suspecte.

L'épiploon est examiné, et en cas de nécessité, il est réséqué. L'évaluation de l'extension de la tumeur ovarienne vers l'ovaire controlatéral, l'utérus, et les trompes est réalisée. Les ganglions mésentériques sont évalués, avec un prélèvement des ganglions manifestant des anomalies suspectes. La palpation des ganglions lombo-aortiques et pelviens est suivie d'une exérèse des ganglions suspects.(49)

En cas d'exploration abdomino-pelvienne négative, des biopsies péritonéales sont systématiquement pratiquées au niveau des gouttières pariéto-coliques, du péritoine vésico-utérin, du cul-de-sac de Douglas, des coupes sous-diaphragmatiques et du mésentère. Environ 15 à 20 biopsies sont effectuées pour mettre en lumière d'éventuelles extensions intra-péritonéales microscopiques, modifiant ainsi les stades I ou II en stade III.(132)

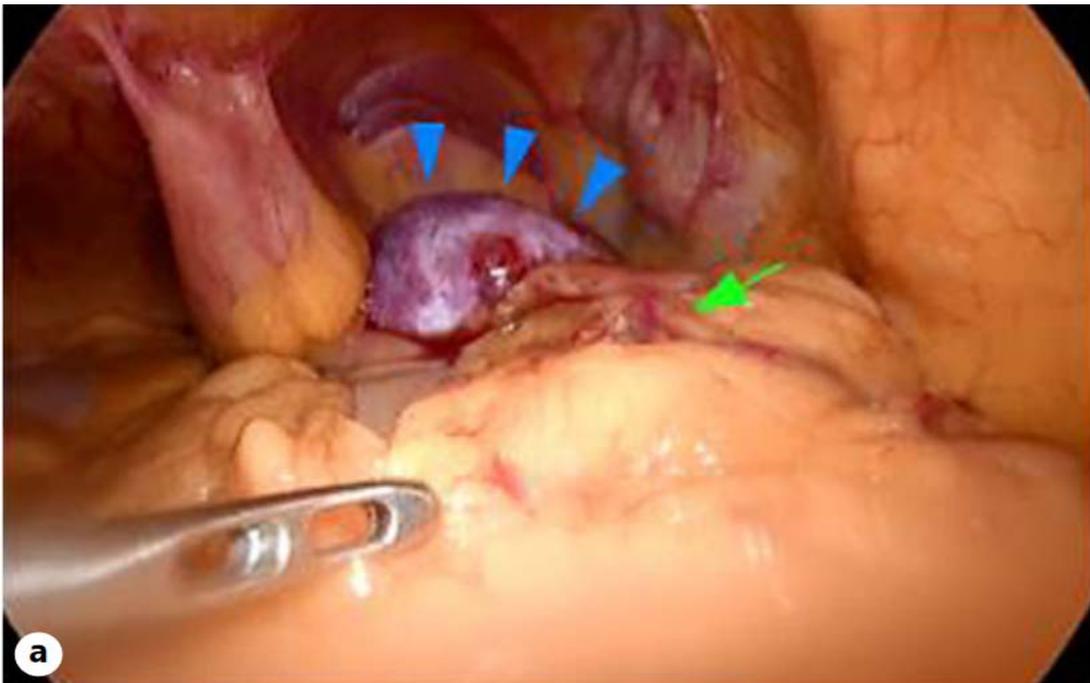


Figure.31: Visualisation laparoscopique de la région pelvienne caudale, révélant une lésion hémorragique et kystique (têtes de flèches bleues).(133)

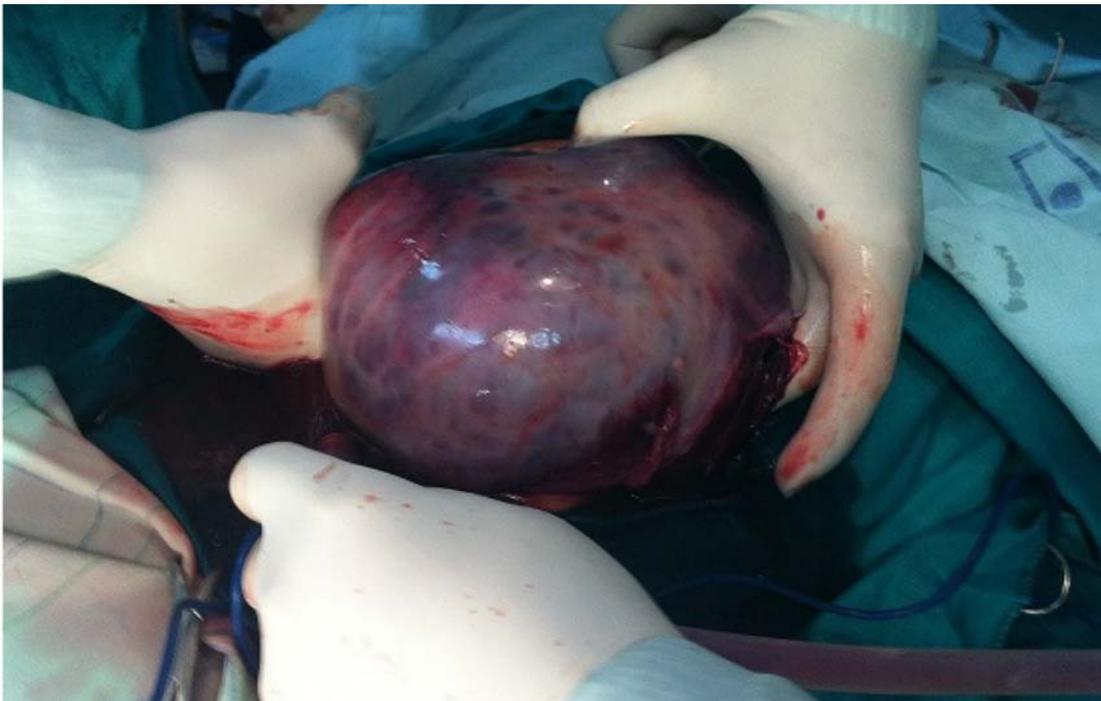


Figure.32: Image en peropératoire d'une énorme tumeur au dépend de l'ovaire gauche de 25×20 cm avec un épanchement séro-hématique.(106)

c. Cytologie:

La dissémination infraclinique des cellules tumorales, potentiellement confinée au liquide intrapéritonéal, requiert une analyse systématique de ce dernier.

En l'absence d'épanchement, une injection de 100 ml de solution saline est préconisée dans le bassin et les gouttières pariéto-coliques. Le liquide d'irrigation est ensuite soumis à une procédure d'aspiration et renvoi en vue d'un examen cytologique approfondi (132).

d. Exérèse chirurgicale :

L'exérèse chirurgicale doit être aussi complète que possible.

 **Chirurgie conservatrice:**

Le traitement conservateur est parfois envisagé chez les femmes jeunes désireuses de grossesse, présentant un stade I (134), ainsi que chez les enfants. Une simple ovariectomie ou annexectomie unilatérale peut être envisagée.

Des grossesses réussies ont été rapportées après un tel traitement(35,135). Bien que les tumeurs bilatérales soient rares, une biopsie de l'ovaire controlatéral peut être envisagée en présence de lésions suspectes. En effet, l'association à d'autres pathologies ovariennes de l'ovaire controlatéral a été décrite(43).

Le geste chirurgical doit être le plus atraumatique possible pour éviter les adhérences postopératoires, source potentielle de stérilité(68,132).

Étant donné l'association fréquente avec une hyperplasie endométriale, voire un adénocarcinome endométrial, un curetage utérin doit être réalisé avant la chirurgie. Cette approche thérapeutique fait actuellement l'objet de controverses.

Les données disponibles montrent qu'il n'y a pas de différence significative de survie entre une approche conservatrice et une chirurgie radicale (97% contre 98%, respectivement) (8).

Dans la série de PAUTIER et al.(136) portant sur les tumeurs adultes de la granulosa, neuf patientes parmi les stades Ia ont bénéficié d'une chirurgie radicale et n'ont pas présenté de

récidive. En revanche, les six patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice ont connu une rechute.

Cela explique pourquoi certaines équipes préconisent une chirurgie complète même aux stades localisés(64).

Cependant, une attitude plus modérée est souvent adoptée, notamment en pédiatrie, motivée par le jeune âge des patientes, le souci de préserver la fertilité future, la relative rareté de la bilatéralité de la tumeur, et une survie à cinq ans de 92% pour les stades I.

Chirurgie radicale:

Pour les patientes qui n'expriment pas le désir de grossesse et celles qui sont ménopausées, la recommandation privilégiée est la chirurgie de réduction tumorale classique.

Cette approche implique une HTSCA. Sous réserve des conditions d'opérabilité, une stadification complète est essentielle et doit inclure au minimum(66):

- Une cytologie péritonéale.
- Biopsies péritonéales multifocales, avec des prélèvements des deux coupoles diaphragmatiques.
- Omentectomie infracolique(132).
- Résection maximale de toutes les masses tumorales intrapéritonéales.
- Lymphadénectomie rétropéritonéale lombo-aortique et pelvienne.
- Appendicectomie.

Dans notre série, le traitement radical a été adopté chez 14 patientes, parmi lesquelles 6 patientes ont bénéficié d'une HTSCA après un traitement conservateur. La chirurgie radicale était la plus fréquemment pratiquée, ce qui concorde avec les résultats observés dans d'autres séries.

Tableau XX: Les différentes modalités de traitement chirurgical.

Type de chirurgie	ELLOUZE(2)	SEKATE(78)	SEHOULI(58)	Notre série
Chirurgie radicale	68,75%	81%	72,3%	70%
Chirurgie conservatrice	31,25%	11%	23,07%	25%
Cytoréduction	0%	7,4%	3,07%	5%

1.2. Curage ganglionnaire :

La pratique d'un curage ganglionnaire n'a pas été envisagée étant donné que l'envahissement ganglionnaire est peu fréquent.

Une étude menée par THRALL et al.(137) portant sur 47 patientes atteintes de TGO, n'a révélé aucune métastase lors d'un curage ganglionnaire réalisé chez toutes les patientes.

Ces résultats concordent avec ceux de PARK et al. (138), qui ont récemment publié une série de 93 patientes, dont 25 patientes ayant subi un curage ganglionnaire et aucune métastase n'a été détectée.

Donc, le curage ganglionnaire semble avoir un rôle très limité et peut être omis de la stratification chirurgicale.(64)

1.3. Chimiothérapie :

Au cours des quatre dernières décennies, divers protocoles thérapeutiques ont été étudiés dans le contexte des tumeurs germinales ovariennes (TGO). Dans un premier temps, les monothérapies à base de cisplatine et de cyclophosphamide ont démontré une efficacité modeste.(64)

Ensuite, des associations thérapeutiques impliquant la doxorubicine et le cisplatine ont généré 17 réponses objectives parmi 27 cas traités dans les séries publiées(139).

Les protocoles utilisant la bléomycine, la vinblastine et le cisplatine (BVP), ainsi que la vincristine, la dactinomycine et le cyclophosphamide (VAC), ont été employés à une certaine période, mais ils présentaient des toxicités significatives.(64)

Actuellement, le protocole à base de bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP) est devenu le plus couramment utilisé, avec 88 % des patientes traitées ayant atteint une réponse objective, tout en présentant un profil de toxicité tolérable. Les performances et la tolérance du BEP ont été confirmées par une étude de phase II menée par le groupe Gynecologic Oncology Group (GOG)(140).

Récemment, le BEP a été comparé aux taxanes dans une étude du MD Anderson Cancer Center chez des patientes avec TGO, la réponse a été similaire avec une toxicité moindre(64).

Cependant, les taxanes sont généralement réservés en deuxième ligne, que ce soit en monothérapie ou en association avec des sels de platine.(64)

✓ **Chimiothérapie des formes localisées : (I-II)**

Vu la sensibilité des TGO à la chimiothérapie, il est recommandé d'envisager une chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs avec un haut risque de récurrence. Cependant, vu la rareté de ces tumeurs, le rôle de la chimiothérapie adjuvante en postopératoire n'est pas très bien établi chez les patientes avec des facteurs pronostiques de récurrences. Des études randomisées sont nécessaires (138).

L'étude menée par PARK et al. n'a révélé aucune disparité significative en termes de survie sans rechute entre les patientes atteintes des stades I-II ayant reçu ou non une chimiothérapie adjuvante (138).

✓ **Chimiothérapie des formes avancées et récidivantes :**

La prise en charge des formes avancées ou récidivantes fait appel à l'association chirurgie et chimiothérapie. Le rôle de la chimiothérapie dans les stades avancés a été défini depuis longtemps, avec des durées de réponses objectives allant de 6 à 221 mois selon les séries(58,138).

Dans l'étude de PARK et al.(138) toutes les patientes avec un stade avancé (III et IV) ont reçu une cytoréduction optimale, suivie de chimiothérapie adjuvante type BEP. Aucune des

patientes ayant achevé au moins six cures de BEP n'a récidivé durant une moyenne et une médiane de suivi de 88 et 93 mois respectivement (extrêmes : 8-191 mois).

Il s'agit de la première étude qui a montré un bénéfice en survie de la chimiothérapie dans les stades avancés.

Ce qui suggère que la cytoréduction optimale suivie de six cures de BEP est le traitement optimal des formes avancées (III et IV).(64)

Dans notre série, le pourcentage des patientes ayant reçues une chimiothérapie est 20%, ce qui raccorde avec les données de la littérature.

Tableau XXI : le pourcentage des patientes ayant reçues une chimiothérapie.

Auteur	Chimiothérapie
SEKKATE(78)	37%
MANGILI(80)	23,7%
IMTINANE(51)	23,8%
Notre série	20%

1.4. Radiothérapie :

Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des TGO n'est pas très bien établi et reste réservée à l'étape palliative. (64)

✓ Radiothérapie adjuvante :

HAUSPY et al(141) ont rapporté leur série à propos de 103 patientes traitées pour TGO, trente et une d'entre elles ont reçu de la radiothérapie adjuvante. Ainsi, la médiane de survie sans rechute a été de 251 mois pour les patientes ayant eu la radiothérapie versus 125 mois pour les patientes qui n'ont pas eu de radiothérapie, avec un risque bas de récurrence.

RZEPKA et al.(142) ont également publié les résultats de leur analyse rétrospective à propos de 148 patientes traitées pour TGO entre 1988 et 2008. Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical optimal. 32,6 % des patientes ont eu une surveillance et 57,1 % des patientes ont reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie). La médiane de

survie sans progression(SSP) a été significativement meilleure dans le groupe des patientes ayant reçu la chimiothérapie comparée à la radiothérapie (148 versus 91 mois respectivement ; $p=0,028$). La survie globale a été aussi en faveur des patientes ayant eu la chimiothérapie adjuvante (165 versus 121 mois ; $p=0,068$).

✓ **Radiothérapie des stades avancés et des récidives :**

Seuls quelques cas sont publiés dans la littérature à propos de la radiothérapie à visée palliative, avec des résultats satisfaisants. Le rôle de la radiothérapie dans les TGO récidivantes ou résiduelles est controversé.

WOLF et al.(143) ont publié une série de 14 patientes atteintes de TGO avancées ou récidivantes, avec maladie mesurable, qui ont été traitées par radiothérapie au centre de MD Anderson 1949 et 1988. Ils ont rapporté un taux de réponse complète de 43 %.

Une autre série plus importante rapportée par SAVAGE et al.(144), huit patientes ont reçu de la radiothérapie pour la maladie résiduelle postopératoire. Le taux de réponse complète a été de 50 %.

En 2021, un cas rapporté par SINGH(145) a mis en évidence l'efficacité de la radiothérapie palliative dans la réduction significative du volume tumoral et le contrôle local des TGO récurrentes. Les résultats ont révélé une diminution de plus de 90% du volume tumoral après la radiothérapie, maintenant un contrôle sur les images de suivi jusqu'à un an. Les niveaux d'inhibine B, ont chuté de 97% après la radiothérapie palliative.

Ces constatations s'alignent avec une étude antérieure de CHOAN et al., démontrant des réductions similaires du volume tumoral chez des patientes traitées par radiothérapie palliative pour TGO récurrentes.(145)

Les résultats de ces études témoignent de taux de réponse prometteurs, indiquant ainsi l'efficacité notable de la radiothérapie palliative dans le traitement des tumeurs de la granulosa de l'ovaire récurrentes.

1.5. Hormonothérapie :

Plusieurs publications ont rapporté l'efficacité du traitement hormonal dans le cas des TGO notamment, les analogues de Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH), les progestatifs et les anti-aromatases.(64) Une étude menée par VAN MEURS(146) a révélé un taux de réponse de 18 % chez les patientes atteintes de TGO.

Diverses interventions hormonales ont été suggérées pour entraver la croissance tumorale, en particulier chez les patientes présentant une récurrence ou une progression malgré la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. (64)

✓ Analogues LHRH :

FISHMAN et al. (147) ont rapporté les résultats à propos de six patientes avec TGO récidivantes ou persistantes traitées par acétate de leuprolide 7,5 mg. Une chimiothérapie initiale à base de sels de platine a été administrée chez quatre patientes, et deux patientes ont été naïves de toute chimiothérapie. Une réponse partielle a été notée chez deux patientes (3 à 11 mois), avec une médiane de DFS de quatre à 12 mois. Trois patientes ont eu une stabilisation tumorale, avec un taux de réponse objective de 40 %. La maladie n'a pas pu être évaluée chez une patiente, cependant elle a reçu les analogues de la LHRH pendant 24 mois sans apparition de signes cliniques de progression tumorale. C'est la seule série qui rapporte le plus grand nombre de patientes traitées par analogues de la LHRH avec des résultats satisfaisants.(64)

✓ Anti-aromatases :

Il existe deux groupes d'inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens (exémestane) et non stéroïdiens (létrozole et anastrozole). Leur action réside dans l'inhibition de l'aromatase, enzyme impliquée dans la conversion des androgènes en estrogènes. Seules sept patientes avec TGO récidivantes traitées par des AI sont rapportées dans la littérature.

Toutes les patientes ont eu une réponse clinique dépassant 12 mois, dont une patiente avait une survie sans rechute de 54 mois.

FREEMAN et MODESITT(148) ont rapporté les deux premiers cas dans la littérature. Les deux patientes ont reçu un traitement par anastrozole après diverses modalités de traitement pour TGO récidivante, y compris la chirurgie, la chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel et le paclitaxel seul), la radiothérapie et les analogues de LHRH. Ces patientes ont normalisé leurs taux d'inhibine, pendant une durée de 14 à 18 mois.

De même, KORACH et al.(149) ont rapporté quatre patientes avec TGO récidivante traitées par les AI (deux traitées par anastrozole et deux par létrozole) avec des réponses cliniques, sachant que trois des quatre patientes ont présenté des réponses complètes.

Enfin, ALHILLI et al. (150) ont rapporté récemment un cas de tumeur de granulosa récidivante chez une patiente de 76 ans traitée avec succès par le létrozole, sans aucun effet indésirable. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt des AI dans le traitement des TGO.

✓ **Progestatifs :**

Un nombre limité de cas sont documentés dans la littérature concernant des patientes présentant des récurrences et traitées avec du mégestrol ou de l'acétate de médroxyprogestérone.

SCHWARTZ et al.(151) ont noté la présence de récepteurs d'œstrogène et de progestérone des patientes avec TGO. Une de leurs patientes avec des récepteurs de progestérone positifs a été mise sous progestatifs oraux pour une maladie récurrente, avec stabilisation de la maladie pendant dix mois.

MALIK et SLAVIN(152) ont rapporté deux patientes traitées par de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone avec des durées de rémissions prolongées.

De même, BRIASOULIS et al.(153) ont rapporté le cas d'une femme âgée, suivie pour une récurrence de TGO avec des métastases pulmonaires ayant eu initialement une chimiothérapie par carboplatine, traitée par l'acétate de mégestrol, avec une réponse partielle pendant 20 mois.

1.6. Thérapeutiques ciblées:

✓ Bévacicumab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-Vascular endothelial growth factor(VEGF) utilisé dans le traitement du cancer du côlon, du sein, du poumon, du rein et de l'ovaire.

SCHMIDT et al.(154) ont trouvé que 94 % des patientes avec TGO expriment le VEGF.

De même que BROWN et al.(155) ont montré que l'augmentation de la densité microvasculaire et la surexpression du VEGF sont corrélées à la présence de métastases à distance. Cette même équipe a rapporté leur analyse rétrospective concernant huit patientes (7 : TGO adulte ; 1 : TGO juvénile) traitées par bévacizumab pour une récurrence. Ils ont noté une réponse complète, deux réponses partielles, deux stabilisations et trois progressions pour un taux de réponse de 38 %, un taux de bénéfice clinique de 63 % et une médiane de survie sans progression (SSP) à 7,2 mois (156).

BARRENA et al.(157) ont rapporté le seul cas dans la littérature traité par bévacizumab en néoadjuvant pour TGO chez une femme âgée de 86 ans. La patiente a eu trois cycles avec stabilisation radiologique et une bonne tolérance clinique. L'examen anatomopathologique en postopératoire a trouvé une tumeur confinée à l'ovaire avec une nécrose tumorale totale confirmant l'efficacité de cet anti angiogénique en néoadjuvant.

✓ Imatinib :

C'est un inhibiteur tyrosine kinase en particulier de CKit, de c-abl, de bcr-abl et de platelet-derived growth factor (PDGF), utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

ROCCONI et al.(158) ont évalué l'expression des récepteurs C-Kit et PDGFR-alpha et bêta pour 21 échantillons de TGO. Les récepteurs C-Kit sont exprimés dans deux échantillons tandis que les récepteurs PDGFR alpha et bêta sont exprimés à 100 % dans tous les échantillons. À

partir de cette étude, il y a eu la naissance du rationnel d'utilisation d'imatinib dans le traitement des TGO.

Un seul cas de TGO récurrente a été rapporté par RASPAGLIESI(159), traité avec succès par l'imatinib à des doses de 400 mg/j puis 800 mg/j en troisième ligne ,pour une récurrence chez une femme de 60 ans avec C-Kit positif.

Dans une étude récente en 2019(160), un seul cas rapporté de TGO récurrente ayant subi plusieurs interventions chirurgicales et traitements. Malgré des essais avec sorafenib, la patiente a montré une réponse partielle sous imatinib (400 mg/j).Le maintien de la stabilité de la maladie sous l'imatinib met en lumière une réponse affirmée à cette modalité thérapeutique.

2. Stratégie thérapeutique :

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont :

- ✦ L'âge de la patiente
- ✦ L'état général de la patiente
- ✦ Le stade de la tumeur
- ✦ Le type histologique de la tumeur : adulte ou juvénile
- ✦ Le désir de conception. [63]

2.1. Stadification :

Les patientes incluses dans notre étude sont principalement diagnostiquées à un stade précoce, principalement au stade I. En revanche, le stade avancé (stade IV) n'est pas répertorié dans notre étude.

Tableau XXII: Stadification des patientes selon la classification FIGO.

Stade FIGO	ELLOUZE(2)	AYHAN(53)	IMTINANE(51)	Notre série
I	87,5%	70%	76,2%	90%
II	6,25%	0%	4,8%	0%
III	0%	23,8%	14,3%	10%
IV	6,25%	6,2%	4,8%	0%

2.2. Indications du traitement chirurgical :

Dans le contexte du traitement des TGO à différents stades, les interventions chirurgicales recommandées varient en fonction de plusieurs facteurs, notamment le stade de la maladie et les préférences de la patiente.

✚ Stade I et le désir de grossesse :

L'approche chirurgicale implique la réalisation d'une cytologie péritonéale, annexectomie unilatérale, curetage utérin, omentectomie infracolique, ainsi que des biopsies multiples, notamment dans le pelvis, le cul-de-sac de Douglas et les gouttières pariéto-coliques.

o Stade IB :

Une annexectomie bilatérale est préconisée, avec une éventuelle discussion sur la conservation utérine si TGO type adulte.

o Stade IC3 :

Aucune option de traitement conservateur n'est envisagée en cas de TGO juvénile.

✚ Stade II ou Stade I chez une femme ménopausée ou non désirante de grossesse :

L'approche chirurgicale prévoit une cytologie péritonéale, une annexectomie bilatérale, une hystérectomie totale, une omentectomie au moins infracolique, et des biopsies péritonéales multiples.

✚ **Stade III :**

La procédure chirurgicale comprend la cytologie péritonéale, l'hystérectomie totale, l'annexectomie bilatérale, l'omentectomie infragastrique, des biopsies péritonéales multiples, ainsi que l'exérèse de masses ganglionnaires.

✚ **Stade IV :**

L'accent est mis sur une chirurgie de réduction tumorale maximale.

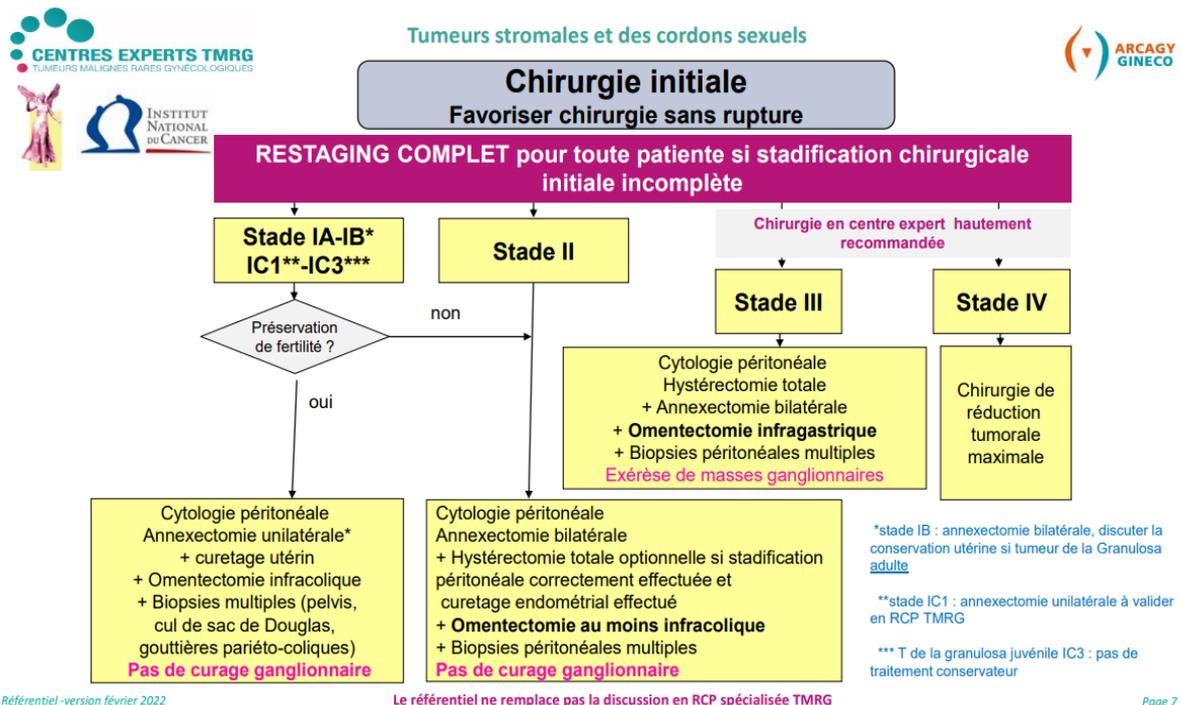


Figure.33 : Les recommandations du traitement chirurgical des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.(161)

2.3. Indications du traitement complémentaire :

✚ **Tumeur de la granulosa adulte :**

- ❖ Stade IA-IC2, chirurgie complète R0 : surveillance seulement.
- ❖ Stade IC3 et chirurgie complète R0 : Évaluer en RCP le bénéfice/risque d'une chimiothérapie.

- ❖ Stade II à III : Si présence de résidu tumoral : 4 BEP* ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21) sinon 3BEP* ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21).
- ❖ Stade IV : 4 BEP* ou 3BEP* + 1 EP ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21)
- ❖ BEP : cisplatine 20mg/m²/j J1 à J5 + Étoposide 100mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30mg J1, J8, J15 quel que soit la numération à J8 et J15.

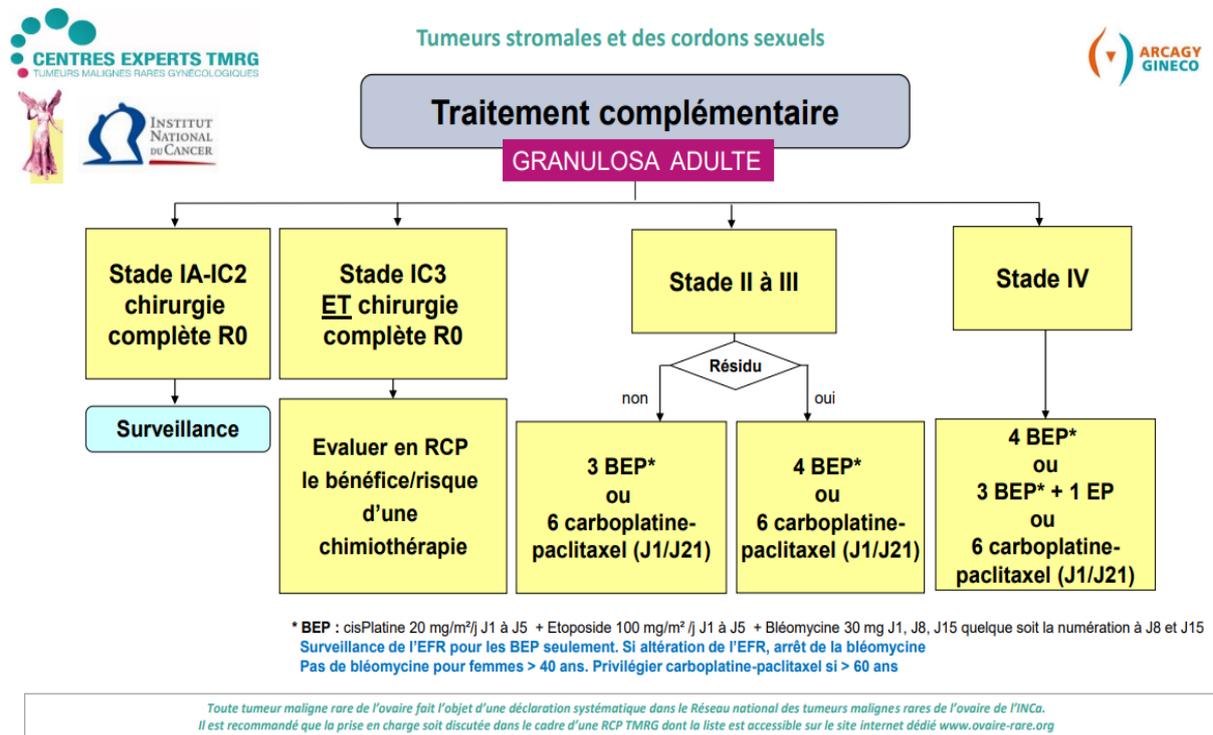


Fig.34 : Les recommandations du traitement complémentaire des tumeurs de la granulosa adulte de l'ovaire(161).

✚ Tumeur de la granulosa juvénile :

- ❖ Stade IA–IC1 avec chirurgie complète R0 : Surveillance seulement.
- ❖ Stade IC2 et chirurgie complète R0 : 3 BEP* ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21).
- ❖ Stade IC3 à III : Si présence de résidu tumoral : 4 BEP* ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21), sinon 3 BEP* ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21).

- ❖ Stade IV : 4 BEP* ou 3 BEP* + 1 EP ou 6 Carboplatine–Paclitaxel (J1 /J21).

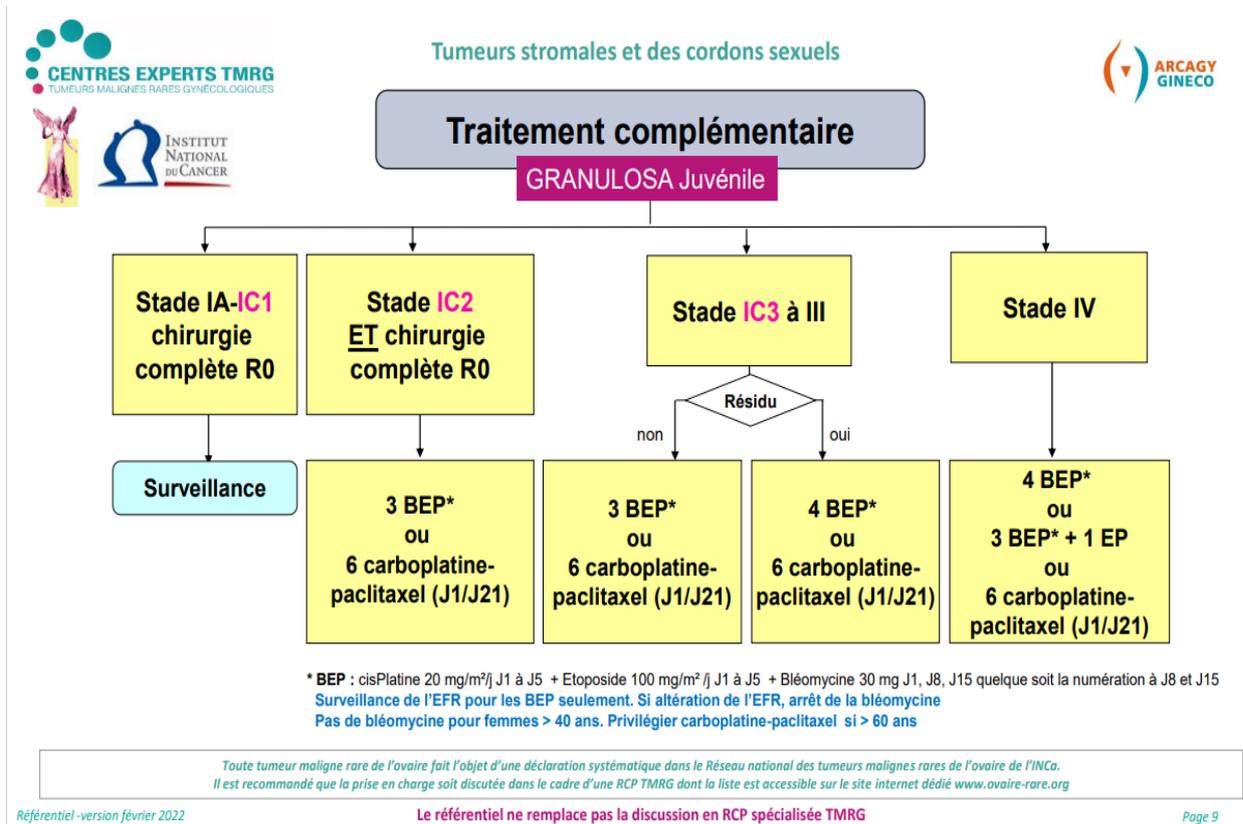


Fig.35 : Les recommandations du traitement complémentaire des tumeurs de la granulosa juvénile de l'ovaire.(161)

Au terme du traitement complémentaire initial et en cas de rémission complète clinique, biologique et radiologique, une surveillance étroite doit être instaurée. En cas de réponse partielle, une reprise chirurgicale sans curage ganglionnaire systématique est recommandée, si au terme de cette reprise chirurgicale la résection est complète, une surveillance étroite doit être instaurée, sinon, en cas de résection incomplète, une chirurgie est à rediscuter en RCP dédiée et/ou chimiothérapie de rattrapage ou une hormonothérapie peut être proposée en cas de tumeur de la granulosa adulte. En cas de progression tumorale / rechute, une reprise chirurgicale doit être discutée systématiquement, le protocole diffère selon qu'il s'agisse d'une patiente antérieurement traitée par chimiothérapie ou d'une patiente non antérieurement traitée par CT.

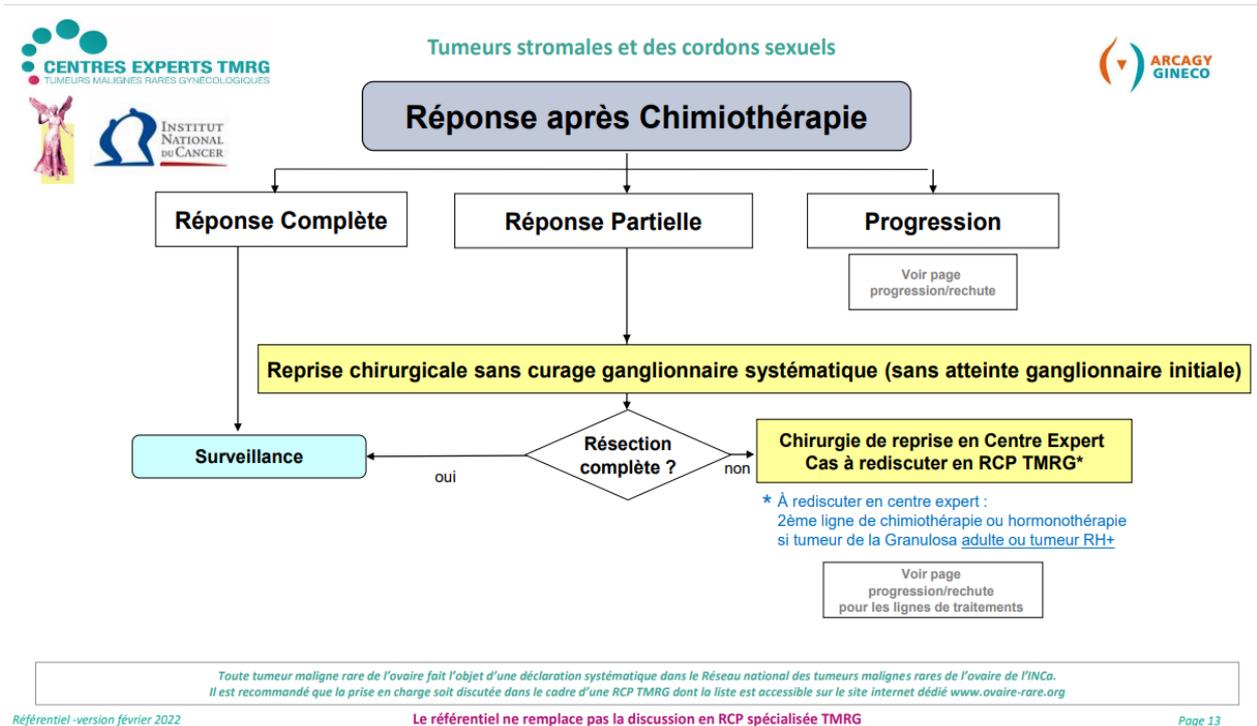


Fig.36 : les recommandations de traitement en fonction de la réponse après chimiothérapie des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.(161)

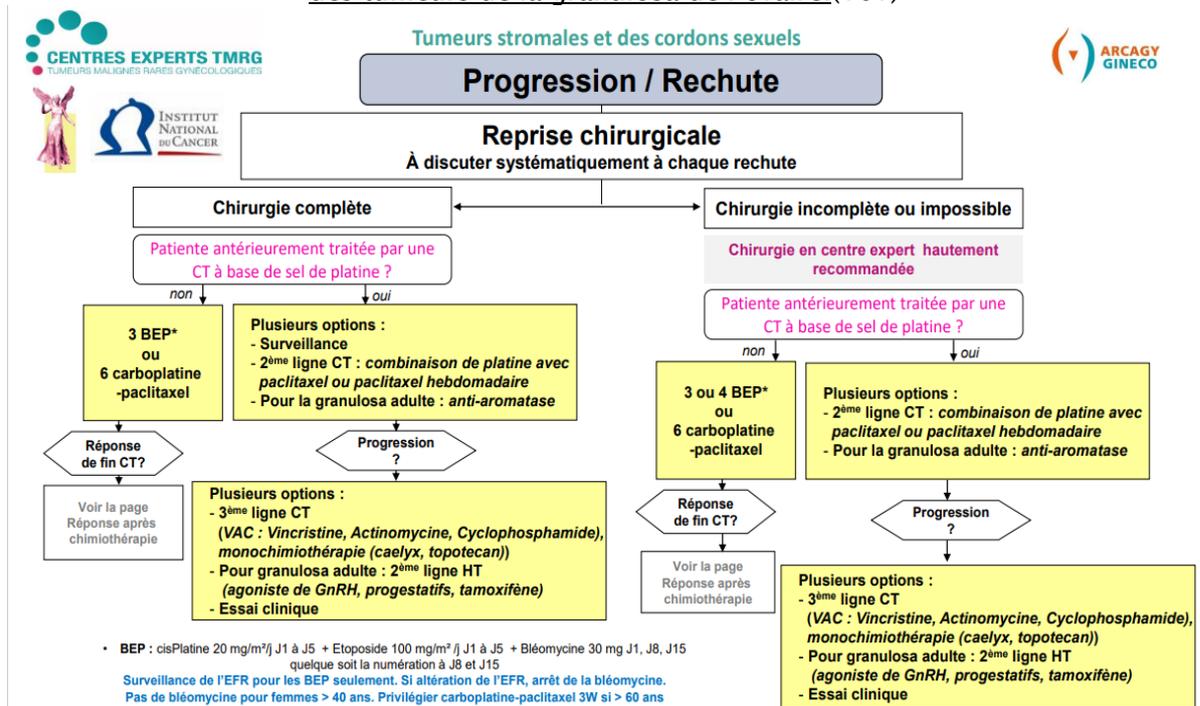


Fig.37 : Les recommandations de traitement en cas de rechute ou de progression après chimiothérapie. (161)

IX. Évolution et pronostic :

1. Évolution:

L'évolution des tumeurs de la granulosa adulte est lente, et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans(1,66).

1.1. La survie :

Les TGO sont considérées comme des néoplasmes présentant un potentiel de malignité relativement bas.

Dans la littérature, la survie des patientes est excellente, principalement en raison de diagnostics fréquemment établis à des stades précoces(49).

La survie globale est remarquable, avec des taux estimés à 90% et 95–97% pour les TGO juvéniles et adultes respectivement (70).

Dans l'étude de SEKKATE(78) Les taux de survie à 5 et 9 ans pour l'ensemble des stades sont respectivement de 91,3% et 77,3%.

MANGILI(80) rapporte des taux de survie à 5 et 10 ans de 97% et 95% respectivement.

Dans l'étude de ZAMARIN(162), la survie à 5 ans varie selon les stades, avec des chiffres de 99%, 95%, 86% et 84% pour les stades Ia/Ib, Ic, II et III, respectivement.

L'étude de DRIDI (8)signale des taux de survie à 5 ans de 98% et 70% pour les stades I et II respectivement.

Dans notre série, l'évolution était favorable pour 15 patientes avec un recul variable. Deux patientes sont décédées, tandis que trois autres ont été perdues de vue.

1.2. La récurrence :

La fréquence des récurrences des TGO dépend du stade de la maladie; elle est évaluée à 9% dans les stades I et à 30% dans les stades avancés. Les formes juvéniles montrent une prévalence plus élevée de récurrences.(1)

Les TGO adultes se caractérisent par des récurrences tardives, survenant en moyenne cinq ans après le diagnostic, avec une survie globale à 10 ans de 50-60% après récurrence. (44,70)

Dans une étude de SEHOULI(58), 27,69% des patientes ont présenté une récurrence avec un délai moyen de 67 mois [25].

IMTINANE(51) a rapporté 14,28% des récurrences, avec un délai moyen de 61 mois.

IFATUROTI(163) rapporte un cas de récurrence 36 ans après la chirurgie initiale.

Les sites de récurrence principaux sont le pelvis et l'abdomen, en particulier au niveau péritonéal, avec des métastases possibles à distance, pulmonaires, hépatiques ou osseuses(69).

Pour les formes juvéniles, le délai moyen de récurrence est plus court, avec plus de 90% survenant dans les deux ans suivant le diagnostic.(70)

Dans notre série, le taux de récurrence est à 20% après un délai moyen de 53,5 mois, principalement au niveau péritonéal.

2. Facteurs pronostiques :

2.1. Tumeur de la granulosa adulte :

Le pronostic et la survie des TGO sont conditionnés par divers facteurs. Le stade est universellement reconnu comme une variable pronostique importante.(53)

a. Stade de la Fédération Internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO) :

Les taux de survie à cinq et dix ans ont été évalués par MALMSTROM et al., révélant des pourcentages de 94 % et 88 % respectivement pour les stades I, et de 44 % pour les stades II et III. La survie globale était de 90 % à 5 ans.(89)

WU et al (164)ont également communiqué leurs résultats sur la survie de 100 patientes atteintes de TGO, avec des taux de survie à cinq et dix ans de 98 % et 96 % respectivement pour le stade I, et de 70 % et 60 % pour le stade II.

FONTANELLI et al.(165) ont rapporté une disparité significative dans le taux de survie lié au stade, s'élevant à 90 % pour le stade IA, comparé à 16 % pour les patientes diagnostiquées aux stades III-IV.

La corrélation étroite entre le stade et le taux de récurrence a également été soulignée(53).

Dans l'étude de LEE et al.(71), le stade s'est avéré être le seul facteur influençant les récurrences, avec des taux de 92 %, 89 % et 50 % pour les patientes diagnostiquées respectivement aux stades I, II et III.

En outre, l'étude d'AYHAN et al. (53) portant sur 80 patientes atteintes de TGO a révélé des taux de récurrence de 5,4 %, 21,1 % et 40 % pour les stades I, III et IV respectivement [41].

b. Age :

L'âge demeure un sujet de controverse, étant signalé comme un facteur pronostic par plusieurs auteurs, bien que la tranche d'âge associée à un pronostic plus favorable varie considérablement entre les études.

CHAN et al.(166) ont observé qu'un âge inférieur à 50 ans constituait un facteur pronostic indépendant associé à une amélioration de la survie.

Dans l'étude d'AYHAN et al., les patientes âgées de moins de 60 ans avaient une meilleure médiane de survie (154,6 versus 89,2 mois, $p=0,015$)(53).

Toutefois, quand ajusté à d'autres facteurs cliniques, l'âge n'a pas émergé comme un facteur pronostic significatif en termes de mortalité liée à la maladie et de récurrence.

De manière similaire, ZANAGNOLO et al.(167) n'ont pas constaté de corrélation entre l'âge et le taux de survie.

À l'inverse, dans l'étude de LEE et al.(71), englobant 113 cas de TGO, un âge inférieur à 40 ans a été associé à un taux de récurrence plus élevé.

c. Taille tumorale :

Plusieurs auteurs rapportent que la taille tumorale est un facteur de mauvais pronostic et affectant le risque de récurrence avec des limites de taille variant de >5 cm à >15 cm.(90,137,168,169)

Une étude publiée en 2022 a rapporté qu'une taille tumorale dépassant 10 cm était liée à un taux de récurrence plus élevé (50 % versus 12,5 %).(170)

Cependant, il n'est pas clair si la taille tumorale constitue un facteur pronostic indépendant du stade. Certains auteurs ont indiqué que la taille tumorale n'avait aucun impact significatif sur le taux de survie lorsqu'elle était ajustée à d'autres facteurs cliniques tels que le stade.(44,171)

d. Maladie résiduelle :

La persistance de lésions résiduelles postopératoires de taille importante est un facteur pronostic majeur, associé à une survie globale réduite, comme observé dans l'étude de SEHOULI.

Dans L'étude d'Al-BADAWI(172) portant sur 55 cas de TGO diagnostiquées au stade IC ou plus, souligne que des lésions résiduelles > 2 cm sont liées à un décès chez toutes les patientes au bout de 4 ans, faisant de cette persistance un facteur pronostic crucial dans cette étude.

e. Rupture tumorale :

La rupture tumorale est un facteur pronostic crucial, surtout pour les tumeurs au stade I.(25)

BJORKHOLM(169) a rapporté un taux de mortalité de 38% chez les patientes présentant une rupture tumorale, comparé à 8% pour celles avec une capsule intacte. De plus, une étude menée par COSTA(173) a révélé un taux de récurrence plus élevé associé aux tumeurs avec rupture capsulaire, suggérant que la rupture capsulaire peut constituer un important facteur de pronostic défavorable(174).

f. Corps de « Call Exner » :

MILLER et al. (174), ont noté dans leur étude que les corps de « *Call Exner* » sont plus fréquents chez les patientes qui n'ont pas eu de récurrence.

g. Index mitotique :

La corrélation entre un nombre élevé de mitoses et un pronostic défavorable est sujette à controverse dans la littérature. Certaines études ont trouvé une relation inversement proportionnelle entre la survie et le nombre de mitoses (37,58,168), tandis que d'autres ne trouvent pas de corrélation significative(25,74,80,175).

h. Atypies nucléaires :

Selon l'étude de MILLER et al.(168) portant sur 70 cas de TGO adultes, la présence d'atypies nucléaires a été associée à un taux de récurrence précoce plus élevé. En revanche, l'étude de KING et al.(176) a rapporté que bien que l'atypie nucléaire soit associée à un stade plus avancé, elle ne constitue pas un facteur pronostic indépendant.

i. Mutations :

Sur le plan moléculaire, l'expression de mutation du gène p53 est fréquente et peut être associée à un mauvais pronostic.

ALA-FOSSI et al.(177) ont noté que la survie des patientes sans mutations de p53 était dix fois plus que les patientes ayant cette mutation.

j. Marqueurs tumoraux :

La valeur de l'inhibine peut être corrélée à la masse tumorale(64), et son élévation dans le sérum peut anticiper la rechute clinique.

En moyenne, l'augmentation des concentrations sériques d'inhibine précède les rechutes de 11 mois(125). De manière similaire, l'hormone antimüllérienne (AMH) offre une bonne indication de l'évolution tumorale, précédant les rechutes en moyenne de 3 mois.(127)

k. Autres facteurs de mauvais pronostic:

GEETHA et NAIR (178) ont identifié la bilatéralité et l'invasion lymphatique comme des facteurs de mauvais pronostic.

Le tableau XXIII : les facteurs de mauvais pronostic des tumeurs de la Granulosa.

Facteurs de mauvais pronostic des tumeurs de la Granulosa	
Stade tumoral (FIGO)	>Stade I
Age	Variable
Taille tumorale	>5-15 cm
Maladie résiduelle	Présence
Rupture tumorale	Présence
Corps de Call-Exner	Absence
Atypies nucléaires	Présence
Index mitotique	Élevé
Mutation p53	Expression
Inhibine, AMH	Ascension
Invasion lymphatique	Présence
Bilatéralité	Présence

2.2. Tumeur de la granulosa juvénile :

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.(45), 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(11) 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 une dissémination péritonéale plus fréquente et ainsi à un risque de récurrence plus élevé.

La même étude de KALFA(45) a pu déterminer que la précocité du diagnostic était un élément significatif du pronostic : le retard diagnostique (11 cas, huit pré- et trois post pubertaires) est associé à un risque élevé d'essaimage péritonéal préopératoire ou peropératoire (70 % FIGO stade IC ou IIC ; $p < 0,05$). Le retard diagnostique variait de trois à 11 mois.

D'autres facteurs pronostiques mentionnés dans la littérature comprennent la taille tumorale, le nombre de mitoses, la présence d'une masse résiduelle et les atypies nucléaires(45)

X. Surveillance :

Les récurrences sont habituelles, allant de 5 à 5,5 % (58)même dans les stades précoces. Il convient donc de réaliser une surveillance régulière.

♣ **Les modalités de surveillance:**(161)

- Consultation comprenant un examen clinique approfondi et des analyses biologiques, incluant le dosage des marqueurs CA125, inhibine B, AMH, progestérone, $\Delta 4$ androstènedione, et testostérone en fonction de la sécrétion initiale. Cette consultation est programmée un mois après l'intervention chirurgicale, puis tous les quatre à six mois au cours de la première année, et tous les six mois jusqu'à cinq ans, suivi d'une fréquence annuelle.
- Réalisation d'un scanner TAP en cas de stade $> I$ ou en cas d'élévation des marqueurs tumoraux. La fréquence des scanners est de 2 fois/an pendant la première année, puis une fois par an.

Échographie pelvienne en cas de traitement conservateur, à effectuer tous les six mois pendant les cinq premières années, suivi d'une fréquence annuelle.

Ces recommandations visent à assurer une surveillance régulière et adaptée, permettant une détection précoce de toute éventuelle récurrence ou progression de la maladie chez les patientes atteintes de TGO.



Tumeurs stromales et des cordons sexuels



Surveillance fin de traitement

Surveillance **	Année 1	de 2 à 5 ans	> 5 ans
Examen clinique, Biologie (CA125, Inhibine B, AMH, progestérone, Δ4 androsténone, testostérone selon sécrétion initiale)	/4- 6 mois	/ 6 mois	/an
EFR complète et Clairance créatinine si BEP	Fin de chimiothérapie et 12è mois		
Scanner TAP (si stade > I) <u>ou si augmentation des marqueurs</u>	/ 6 mois	/ an	/ an
Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur ovarien +/- utérin	/ 6 mois	/ 6 mois	1 écho / an

** Consultation oncogénétique si DICER1 MUTEE
Surveillance mammaire (clinique et radiologique conventionnelle) pour les tumeurs de la Granulosa

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Figure 38: Modalités de surveillance en fin de traitement de la tumeur de la granulosa de l'ovaire.(161)



CONCLUSION



La tumeur de la granulosa de l'ovaire est une tumeur maligne rare, mais il faut savoir évoquer son diagnostic devant une tumeur ovarienne.

Elles peuvent survenir à tous les âges, avec une prédominance à l'âge adulte (en post ménopause).

Les manifestations cliniques sont distinctives caractérisées par des signes fréquents d'hyperœstrogénie, faisant de la tumeur de la granulosa la tumeur endocrine la plus fréquente de l'ovaire.

Elles se caractérisent également par ses particularités anatomopathologiques, par la fréquence des stades localisés et l'association à d'autres altérations histologiques telles que l'hyperplasie de l'endomètre et l'adénocarcinome.

Le traitement repose sur une approche chirurgicale radicale pour les femmes plus âgées et conservatrice pour celles qui sont jeunes et souhaitent préserver leur fertilité.

Dans la plupart des cas, la chirurgie offre une intervention adéquate, en particulier lorsque les tumeurs sont détectées à un stade précoce. Pour les stades avancés, l'utilisation de chimiothérapies telles que BEP ou Carboplatine–Paclitaxel est préconisée.

Les avancées de la recherche ont permis l'identification de mutations spécifiques, notamment dans le gène FOXL2, jouant un rôle central dans le développement de ces tumeurs. Cette découverte ouvre des perspectives prometteuses pour un diagnostic précoce et des interventions thérapeutiques ciblées.

La surveillance clinique, radiologique et biologique doit être prolongée en raison des récurrences très tardives.

Le pronostic global demeure relativement favorable, avec une dépendance significative par rapport au stade tumoral, soulignant l'importance cruciale de la détection précoce et d'une gestion appropriée pour une issue favorable.



ANNEXES



FICHE D'EXPLOITATION

A- DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

- Age :
 - N° d'entrée :
 - Date d'entrée :
 - Niveau socio-économique :
 - Origine : sociale :
 - Adresse:
 - Mariée : OUI NON
- N° de téléphone :
- Date de sortie :
- Couverture

- **Antécédents** :

✓ Personnels :

1) Médicaux :

- Diabète: Oui Non
- Dyslipidémie: Oui Non
- HTA: Oui Non
- Cardiopathie: Oui Non
- Kyste ovarien: Oui Non
- Cancer extra gynécologique : Colon Estomac
Péritoine
Tumeur de krukenberg

2) Chirurgicaux :

- Césarienne: Oui Non
- Acte chirurgical gynécologique : Oui Non
- Acte chirurgical non gynécologique : Oui Non

3) Toxiques et médicaments :

- Tabac: Oui Non
- Alcool: Oui Non
- Autres toxiques: Oui Non
- Prise médicamenteuse: Oui Non

4) Allergiques : Oui Non

5) Gynéco-obstétrique :

- 1^{ère} ménarche : 11–12ans 13–14ans 15–16ans
- Statut hormonal : Activité Génitale Ménopausée
- Gestité : 0–3 4–7 >7
- Parité : Nullipare Primipare Multipare
- Fausse couche : Oui Non
- Cycle menstruel : Régulier Irrégulier
- Notion de stérilité : Oui Non
- Mode de contraception : contraceptif oral
 contraceptif injectable dispositif intra utérin
- THS : Oui Non
- Inducteurs de l'ovulation : Oui Non
- ATCDs d'un cancer :
 Sein Endomètre Col Ovaire Autres
- Pathologie gynécologique connue :

- ✓ **Familiaux :**
- Médicaux :
 HTA Cardiopathie Diabète Autres :
- ATCDs d'un cancer :
 Sein Endomètre Col Ovaire Autres
- ATCDs d'un cancer extra gynécologique :

B- ETUDE CLINIQUE :

- **Motif de consultation:**
- **Délai de consultation :** ≤1 Mois ≥1 et ≤6 Mois >6 Mois
- **Signes fonctionnels:**
- **Forme asymptomatique**
- **Asthénie** Oui Non
- **Amaigrissement** Oui Non
- **Signes génitaux :**
- Métrorragies: Oui Non
- Ménorragies: Oui Non
- Ménométrorragies: Oui Non
- Aménorrhée: Oui Non
- Glaire abondante: Oui Non
- **Douleur abdomino–pelvienne :** Oui Non
- **Pesanteur hypogastrique :** Oui Non
- **Dyspareunie :** Oui Non
- **Signes Digestifs :** Constipation
- **Signes Urinaires :** Dysurie

- Hirsutisme : Oui Non
- Voix rauque : Oui Non
- Autre symptômes :
- **Signes Physiques:**
- Etat général : Conservée Altérée
- Fièvre : Oui Non
- Pâleur : Oui Non
- Distension abdominale : Oui Non
- Hypertrichose : Oui Non
- Prolapsus génital : Oui Non
- Sensibilité abdominale : Oui Non
- Hépatomégalie métastatique : Oui Non
- Masse pelvienne : Oui Non
- Taille de la masse : <10cm ≥10 et <20cm ≥20cm Imprécise cliniquement
- Adénopathies : Oui Non
- Ascite : Oui Non
- TV : Utérus augmenté de taille : Hypertrophie de l'endomètre :
- Sensibilité utérine : Oui Non
- Consistance : Dure Molle Lisse
- Hypertrophie clitoridienne : Oui Non
- Examen général : OMS, IMC, POULS, FC, FR, abdominal, cardio-vasculaire, cutané muqueux, aires ganglionnaires.
- Autres :

C- EXAMENS PARACLINIQUES :

IMAGERIE:

- 1-Échographie pelvienne : Oui Non
- Tumeur : *Localisation : Unilatérale droite Unilatérale gauche
Bilatérale
- *Taille : <10cm ≥10cm et <20cm ≥20cm
- *Structure : Homogène Hétérogène Solide Liquide
Mixte
- *Contours : Réguliers Irréguliers
- *Végétations : Endo-kystiques Exo-kystiques Absentes
- *Écho Doppler

-Hypertrophie de l'endomètre : Taille :
-Épanchement péritonéale : Oui Non

2-TDM abdomino-pelvienne : Oui Non

*Taille : <5cm ≥5cm et <10cm ≥10cm
*Aspect : Homogène Hétérogène
*Structure : Liquide Solide Mixte
*Paroi : fine Épaisse
*Atteinte ganglionnaire : Oui Non
*Envahissement des structures de voisinage : Oui Non
*Carcinose péritonéale : Oui Non

3-IRM abdomino-pelvienne : Oui Non

*Taille : <5cm ≥5cm et <10cm ≥10cm
*Contours : Bien limités Mal limités
*Composante : Solide Kystique Tissulaire
*Adénopathies : Oui Non
*Envahissement des structures de voisinage : Oui Non

3-Rx Thoracique : Oui Non

BIOLOGIE:

4-Marqueurs Tumoraux :

*CA125 : Oui Non
*Inhibine B : Oui Non
*Œstradiol : Oui Non
*Hormone anti-müllérienne : Oui Non
*Protéine de régulation folliculaire: Oui Non
*AUTRES : Oui Non

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE:

✓ **Macroscopique :**

-Taille : <5cm ≥5cm et <10cm ≥10cm
-Aspect : Kystique Solide Mixte Avec végétations
Sans végétations
-Rompue : Oui Non

✓ **Microscopie :**

-Type Histologique : Adulte Juvénile
-Atypie : Oui Non
-Mitose : Oui Non

-Traitement :

* Chimiothérapie:

▪ Protocole:

:

-Réponse :

*Chirurgie :

Favorable

▪ Nombre de cure

Défavorable

H-Survie :

-Vivant :

Oui

Non

-Décédé à cause de sa maladie :

Oui

Non

-Décédé d'une autre cause :

Oui

Non

-Perdu de vue :

Oui

Non



RESUMES



RESUME :

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

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Mohammed VI sur une période de 10 ans comprise entre janvier 2012 et décembre 2021 durant laquelle 20 cas de tumeurs de la granulosa de l'ovaire ont été répertoriés. Elle a comme but d'étudier l'aspect épidémiologique clinique et thérapeutique de ces tumeurs.

L'âge moyen de survenue est de 47,3 ans avec 60% des patientes qui étaient ménopausées.

Les circonstances de découverte étaient dominées par le syndrome tumoral à type de douleurs abdomino-pelviennes en premier rang (66,66%) et de masses abdomino-pelviennes (55,55%), suivi du syndrome endocrinien dominé par les métrorragies (27,77%).

L'examen clinique a trouvé des tumeurs abdomino-pelviennes palpables chez 9 patientes, avec une taille moyenne de 15,44 cm.

L'échographie pelvienne réalisée chez 19 patientes, a généralement montré des masses ovariennes de grande taille avec un aspect solido-kystique.

La TDM abdomino-pelvienne et l'IRM ont permis de détecter les critères de malignité.

Les marqueurs tumoraux les plus couramment demandés étaient le CA125 et l'œstradiol.

18 patientes présentaient une tumeur de la granulosa de l'ovaire de type adulte, tandis que 2 patientes présentaient la forme juvénile.

L'immunohistochimie a été réalisé chez 13 patientes, dont le marqueur le plus surexprimé était la vimentine.

La chirurgie a joué un rôle crucial dans la prise en charge, tant au stade initial que pour les récives.

Dans notre série, 25% des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur, 70% d'un traitement radical, et 5% d'une cytoréduction.

4 des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie, 3 patientes avaient reçu le protocole BEP et une seule patiente le protocole Carboplatine–Paclitaxel.

Le pronostic est généralement favorable et doit être amélioré par un diagnostic précoce, un traitement correct et un suivi post-thérapeutique régulier, faisant appel au dosage hormonal et à l'échographie.

La majorité des patientes dans notre étude a été diagnostiquée à un stade précoce, principalement au stade Ia (80%), ce qui a conduit à un pronostic favorable, avec seulement deux décès enregistrés.

ABSTRACT:

Granulosa cell tumors are malignant tumors belonging to the group of Sex cord–stromal tumors.

We conducted a retrospective study at the Gynecology–Obstetrics department at the Mohammed VI University Hospital over a period of 10 years between January 2012 and December 2021 during which 20 cases of granulosa tumors of the ovary were identified.

The aim is to determine the clinical and therapeutic epidemiological aspect of these GCT.

The average age was 47.3 years with 60% of patients who were post–menopausal.

The presenting manifestations dominated by tumor syndrome with abdominal and pelvic pain being the most frequent (66.66%) and abdominopelvic mass in 55.55%, followed by endocrine manifestations dominated by metrorrhagia (27.77%).

The clinical examination found palpable abdominopelvic tumors in nine patients, with an average size of 15.44 cm.

Pelvic ultrasound performed in 19 patients generally showed large ovarian masses with a solid–cystic appearance.

Abdominopelvic CT and MRI allowed detecting criteria of malignancy.

The most commonly requested tumor markers were CA125 and estradiol.

18 patients had adult type tumor and two patients had a juvenile type tumor.

Immunohistochemistry performed in 13 patients, with vimentin being the most expressed marker.

The surgery was the selected treatment for the initial management and recurrences.

In our study, 25% of patients benefited from conservative treatment, 70% from radical treatment, and 5% from cytoreduction.

Four of the patients received chemotherapy, three patients received the BEP protocol and only one patient received the Carboplatin–Paclitaxel protocol.

The prognosis is generally favorable and must improve by early diagnosis, correct treatment and a regular post-therapeutic supervision based on the hormonal dosages and ultrasonography.

The majority of patients in our study were diagnosed at an early stage, mainly at stage IA (80%), which led to a favorable prognosis, with only two deaths recorded.

ملخص

أورام المبيض الحبيبية هي أورام خبيثة تنتمي إلى مجموعة أورام الحبال الجنسية السدى. قد أجرينا دراسة مرجعية بقسم أمراض النساء والتوليد في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 10 سنوات ما بين يناير 2012 وديجنبر 2021 تم خلالها تسجيل 20 حالة. تهدف هذه الدراسة الى دراسة الجانب الوبائي السريري والعلاجي لهذه الأورام. متوسط عمر ظهور المرض هو 47.3 سنة. تظهر هذه الأورام في أي عمر، ولكن تكون أكثر شيوعاً بعد انقطاع الطمث. العلامات السريرية الأكثر شيوعاً كانت متلازمة الورم، حيث كان ألم البطن والحوض هو الأكثر شيوعاً (66.66%) وكتل البطن (27.77%)، تليها متلازمة الغدد الصماء التي يهيمن عليها النزيف الرحمي (55.55%). كان 45% من أورام الحوض واضحة سريريا، بمتوسط حجم 15.44 سم. أظهر التصوير بالموجات فوق الصوتية على الحوض الذي تم إجراؤه على 19 مريضة، كتلاً كبيرة في المبيض مع مظهر كيسى صلب عند عدد كبير من المرضى. تم استخدام التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي للكشف عن معايير الورم الخبيث. كانت علامات الورم الأكثر طلباً هي مستضد السرطان 125 وأوستراديول، مع ارتفاع مستضد السرطان 125 عند 3 مرضى. وأظهرت الدراسة التشريحية المرضية لدى 18 مريضة ورم من النوع البالغ، بينما كان لدى مريضين ورم من نوع الشاب. تم إجراء الكيمياء الهيستولوجية المناعية على 13 مريضة، وكان أكثر علاماتهم تعبيراً هو فيمونتين. تحتل الجراحة مكانة خاصة للتكفل الأولي بالمرضى ولنكسات. في سلسلتنا، استفاد 25% من المرضى من الجراحة المحافظة، و 70% من الجراحة الجذرية، و 5% من تقليل الخلايا الورمية. تلقى 4 من المرضى العلاج الكيميائي، وتلقى 3 منهم بروتوكول بليومييسين، وإيتوبوسيد، وسيسالتين ومريض واحد فقط على بروتوكول كاربوبلاتين باكليتاكسيل. إن المآل في المجموع ملائم نسبياً ينبغي أن يتحسن اعتماداً على التشخيص المبكر، العلاج الجيد والمراقبة المنتظمة بعد العلاج اعتماداً على تخطيط الصدى وقياس الهرمونات. تم تشخيص غالبية المرضى في دراستنا في مرحلة مبكرة، بشكل رئيسي في المرحلة الأولى (80%)، مما أدى إلى توقعات إيجابية، حيث سُجلت حالتنا وفاة فقط.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Fichtali K, Houmaid H, Chaker K, Asmouki H, Aboufalah A, Soummani A, et al.**
Tumeurs de la granulosa, à propos de deux cas. 2020;11.
2. **Ellouze S, Krichen-Makni S, Trabelsi K, Ayadi L, Sellami A, Khabir A, et al.**
Tumeur de la granulosa de l'ovaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2006;35(8):767-72.
3. **Diop B, Dial C, Niang M, Sy A, Wane Y, Sarre S.**
Prise en Charge de la Tumeur de la Granulosa de l'Ovaire à Dakar : à Propos d'un Cas. 2017;18.
4. **Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al.**
Antimullerian Hormone As a Serum Marker of Granulosa Cell Tumors of the Ovary: Comparative Study With Serum alpha-Inhibin and Estradiol. Obstetrical & Gynecological Survey. août 1996;51(8):480-2.
5. **Salahiddin A, Asmouki H, Soummani A.**
Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire. 2011;
6. **Gittleman AM, Price AP, Coren C, Akhtar M, Donovan V, Katz DS.**
Radiology-Pathology Conference. Clinical Imaging. juill 2003;27(4):221-4.
7. **Thomakos N, Biliatis I, Koutroumpa I, Sotiropoulou M, Bamias A, Lontos M, et al.**
Prognostic factors for recurrence in early stage adult granulosa cell tumor of the ovary. Arch Gynecol Obstet. nov 2016;294(5):1031-6.
8. **Dridi M, Chraiet N, Batti R, Ayadi M, Mokrani A, Meddeb K, et al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Retrospective Study of 31 Cases and a Review of the Literature. International Journal of Surgical Oncology. 2018;2018:1-4.
9. **Frank H.**
NETTER – Atlas d'anatomie humaine-Elsevier Masson (2019)-7ème édition. In.
10. **Kamina P, Richer JP, Scépi M, Faure JP, Demondion X.**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. EMC – Gynécologie. janv 2006;1(1):1-28.
11. **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. avr 2004;32(4):311-4.

12. **Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A.**
Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treatment Reviews*. févr 2008;34(1):1-12.
13. **Pushpalatha K_ Deepa Bhat_ Pushpa NB – Inderbir Singh's.**
Textbook of Human Histology With Colour Atlas and Practical Guide–Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited (2019). In.
14. **Gougeon A.**
Physiologie ovarienne. *Encyclopédie Médico Chirurgicale*. 1 janv 1998;30–A–05:1-8.
15. **Tavassoli FA et Devilee P.**
Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series – volume IV; Lyon, France: IARC Press; 2003: 250p.
16. **Yves Poumay, Faculty of medicine, URPhyM.**
Folliculogénèse, disponible sur : <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-FamOvr.htm>.
17. **IDRISSI F, OUNEJMA S, ZERAIDI N, BARHMI R, FADLI A, Achour M, et al.**
Tumeur de granulosa de l'ovaire à propos d'un cas. *Médecine du Maghreb*. 1 janv 1999;
18. **Czyba J C, Montella A.**
Biologie de la reproduction humaine, *Sauramps médical* 1993 ; 3–13.
19. **S. SILBERNAGLA, FLOIAN LANG Atlas de poche de physiopathologie Lavoisier 3 ème édition 06/ 2015.**
20. **Marc Fellous,**
La détermination du sexe: comment et pourquoi ?, *Planet–Vie*, 2003.
21. **Guénard H., (1996).**
Physiologie humaine, Pradel(Ed), France, 366p.
22. **Bazot M, Nassar J, Jonard S, Rocourt N, Robert Y.**
Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. *EMC – Radiologie*. déc 2004;1(6):647-64.
23. **Karck, & Keck.**
Physiology of ovarian function. *Therapeutische Umschau*, 2002 59(4), 153–158.

24. **Henne G., (1996).**
La fonction ovarienne : Biochimie humaine/Introduction biochimique a la médecine interne, de Boeck & Larcier (Ed), Belgique ,792p.
25. **WHO Classification of Female Genital Tumours.**
International Agency for Research on Cancer, 2020.
26. **<http://oncologik.fr/>**
Référentiel élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Réseaux Régionaux de Cancérologie Bourgogne – Franche-Comté (ONCOBFC) et Grand Est (RRCGE) en tenant compte des recommandations nationales et conformément aux données acquises de la science au 24 janvier 2020, disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/ovaire>.
27. **Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A.**
Cancer statistics, 2016. CA Cancer J. Clin. 66, 7-30 (2016).
28. **Sant, M. et al.**
Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EURO CARE-5 study. Eur. J. Cancer 51, 2191-2205 (2015).
29. **Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY.**
Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 25 août 2016;2(1):16061.
30. **Lowe KA et al.**
An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. Gynecol. Oncol 130, 107-114 (2013). [PubMed: 23558050].
31. **Sung P-L, Chang Y-H, Chao K-C & Chuang C-M.**
Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. Gynecol. Oncol 133, 147-154 (2014).
32. **Registre-Cancer-Rabat 2006-2008.pdf [Internet].**
[Cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <http://biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat%202006-2008.pdf>

33. **Hartmann LC, Young RH, Podratz KC.**
Ovarien sex cord–stromal tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 36: p. 1075–93.
34. **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.
35. **Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Population–Based Study of 37 Women with Stage I Disease. Gynecologic Oncology. juin 2001;81(3):456-60.
36. **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 2003: p. 146–61.
37. **Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al.**
Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80 : 1069–74.
38. **Scully RE. Case 2**
Juvenile Granulosa Cell Tumor. Pediatric Pathology. janv 1988;8(4):423-7.
39. **Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, Feltmate C, Muto M, Berkowitz R, et al.**
The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case–control study. Gynecologic Oncology. nov 2009;115(2):221-5.
40. **Rebstock LE, Leufflen L, Leroux A, Harter V, Verhaeghe JL, Marchal F.**
Tumeur de la Granulosa de l'ovaire : étude rétrospective à propos de 17 cas. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. mai 2014;42(5):331-3.
41. **Seagle BLL, Ann P, Butler S, Shahabi S.**
Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. Gynecologic Oncology. août 2017;146(2):285-91.
42. **Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al.**
A long–term follow–up study of 176 cases with adult–type ovarian granulosa cell tumors. Gynecologic Oncology. févr 2012;124(2):244-9.

43. **Lazrak I, Laachiri B, Meklaa A, Kouach J, Moussaoui D, Dehayni M.**
Tumeur de la Granulosa de l'Ovaire [Granulosa-cell tumor of the ovary]. 2014;7(3).
44. **Babarović E, Franin I, Klarić M, Ferrari AM, Karnjuš-Begonja R, Eminović S, et al.**
Adult Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Retrospective Study of 36 FIGO Stage I Cases with Emphasis on Prognostic Pathohistological Features. Analytical Cellular Pathology. 16 août 2018;2018:1-11.
45. **Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, Pienkowski C, Ecochard A, et al.**
[Juvenile granulosa-cell tumor: clinical and molecular expression]. Gynecol Obstet Fertil. janv 2009;37(1):33-44.
46. **Calcaterra V, Nakib G, Pelizzo G, Rundo B, Rispoli GA, Boghen S, et al.**
Central Precocious Puberty and Granulosa Cell Ovarian Tumor in an 8-Year Old Female. Pediatric Reports. 29 juill 2013;5(3):e13.
47. **Ye Y, Lv C, Xu S, Chen Y, Qian R, Wang P, et al.**
Juvenile Granulosa Cell Tumors of the Ovary. American Journal of Clinical Pathology. 13 oct 2020;154(5):635-44.
48. **Parikshaa G, Ariba Z, Pranab D, Nalini G, Manish R, Vanita S, et al.**
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: A comprehensive clinicopathologic analysis of 15 cases. Ann Diagn Pathol. juin 2021;52:151721.
49. **Bats AS, Barranger E.**
Mise au point sur les cancers de l'ovaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. juill 2008;37:F64-8.
50. **Sharony R, Aviram R, Fishman A, Cohen I, Altaras M, Beyth Y, et al.**
Granulosa cell tumors of the ovary: Do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? Int J Gynecol Cancer. 8 mai 2001;11(3):229-33.
51. **Belaid I.**
Ovarian Granulosa Cell Tumors: A Retrospective Study of 21 Cases and a Review of the Literature. WJGWH [Internet]. 11 oct 2018 [cité 4 août 2023];1(2). Disponible sur: <https://irispublishers.com/wjgwh/fulltext/ovarian-granulosa-cell-tumors-a-retrospective-study-of-21-cases-and-a-review-of-the-literature.ID.000506.php>

52. **Huang BS, Sun HD, Hsu YM, Chang WH, Horng HC, Yen MS, et al.**
Clinical presentation and outcome of adult-type granulosa cell tumors: A retrospective study of 30 patients in a single institute. *Journal of the Chinese Medical Association.* janv 2014;77(1):21-5.
53. **Ayhan A, Salman mehmet coskun, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K.**
Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: A retrospective analysis of 80 cases. *Journal of gynecologic oncology.* 1 sept 2009;20:158-63.
54. **Piura B, Nemet D, Yanai-Inbar I, Cohen Y, Glezerman M.**
Granulosa cell tumor of the ovary: a study of 18 cases. *J Surg Oncol.* févr 1994;55(2):71-7.
55. **Uygun K, Aydiner A, Saip P, Basaran M, Tas F, Kocak Z, et al.**
Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol.* oct 2003;26(5):517-21.
56. **Fox H, Agrawal K, Langley FA.**
A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer.* 1975;35(1):231-41.
57. **Willemssen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R.**
Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet.* 17 avr 1993;341(8851):986-8.
58. **Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kühn W, et al.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary: 10 Years Follow-up Data of 65 Patients. *ANTICANCER RESEARCH.* 2004;
59. **Uygun K, Aydiner A, Saip P, Kocak Z, Basaran M, Dincer M, et al.**
Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecologic Oncology.* mars 2003;88(3):400-3.
60. **Stevens TA, Brown J, Zander DS, Bevers MW, Gershenson DM, Ramondetta LM.**
Adult granulosa cell tumors of the ovary in two first-degree relatives. *Gynecol Oncol.* sept 2005;98(3):502-5.
61. **Pilsworth JA, Cochrane DR, Neilson SJ, Moussavi BH, Lai D, Munzur AD, et al.**
Adult-type granulosa cell tumor of the ovary: a *FOXL2* -centric disease. *J Pathol Clin Res.* mai 2021;7(3):243-52.

62. **Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al.**
Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med.* 25 juin 2009;360(26):2719-29.
63. **Abahssain H, Kairouani M, Gherman R, M'rabti H, Errihani H.**
Granulosa cell tumor of the ovary and antecedent of adjuvant tamoxifen use for breast cancer. *World J Surg Oncol.* 12 août 2010;8:67.
64. **Sekkate S, Kairouani M, Serji B, M'Rabti H, El Ghissassi I, Errihani H.**
Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire. *Bulletin du Cancer.* janv 2014;101(1):93-101.
65. **Adhikari, R., Jha, A., & Shayami, G.**
Granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological study of six cases. *Journal of Pathology of Nepal,* 1(2), 96–99, 2011.
66. **Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V.**
[Granulosa cell tumour: review of the literature]. *Bull Cancer.* oct 2000;87(10):709-14.
67. **Khosla D, Dimri K, Pandey A, Mahajan R, Trehan R.**
Ovarian granulosa cell tumor: Clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. *North Am J Med Sci.* 2014;6(3):133.
68. **Stuart GCE, Dawson LM.**
Update on granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol.* févr 2003;15(1):33-7.
69. **Schumer ST, Cannistra SA.**
Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *JCO.* 15 mars 2003;21(6):11809.
70. **David C Starks, MD,**
MPH Faculty Staff, Avera Medical Group Gynecologic Oncology, Avera Cancer Institute
GranulosaTheca Cell Tumors Granulosa–Theca Cell Tumors Workup, 2018.
71. **Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT, et al.**
Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* sept 2011;22(3):188-95.

72. **Chen YC, Chang LC, Soong RS.**
A late recurring and easily forgotten tumor: ovarian granulosa cell tumor. *World J Surg Onc.* déc 2012;10(1):85.
73. **Young RH, Scully RE.**
Sex Cord–stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations. In : Kurman RJ, ed. *Blausteins's Pathology of the female genital tract.* 5th ed. New–York : Springer Verlag ; 2001. p. 905–66.
74. **Guleria P, Kumar L, Kumar S, Bhatla N, Ray R, Singhal S, et al.**
A clinicopathological study of granulosa cell tumors of the ovary: Can morphology predict prognosis? *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 1 janv 2020;63(1):53.
75. **Brincat MR, Pisani D, Metaraku D, Micallef R, Baron YM, et al.**
Ovarian Granulosa Cell Tumor: A Clinicopathological Series. *Obstet Gynecol Cases Rev* 5:117, 2018.
76. **Li J, Bao R, Peng S, Zhang C.**
The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res.* 6 févr 2018;11(1):13.
77. **Yoo NJ, Kim MS, Lee SH.**
Expression and mutation analyses of Fas, FLIP and Bcl–2 in granulosa cell tumor of ovary. *Tumori.* 2012;98(5):118e–21e.
78. **Sekkate S, Kairouani M, Serji B, Tazi A, Mrabti H, Boutayeb S, et al.**
Ovarian granulosa cell tumors: a retrospective study of 27 cases and a review of the literature. 2013;
79. **Disaia PJ, Creasman WT.**
Clin Gynecol Oncol 4 th Ed, Mosby, St–Louis, USA. 1993.
80. **Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, Giorda G, Breda E, Savarese A, et al.**
Long–term follow–up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer.* 9 juill 2013;109(1):29–34.
81. **Lansac J, Bonnamy L.**
Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. *Encyclopédie Médico–Chirurgicale* 2000.

82. **Biscotti, C. V., & Kennedy, A. W.**
Ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Adolescent and Pediatric Gynecology*, 3(1), 15-19,1990.
83. **Young RH, Dickersin GR, Scully RE.**
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: A clinicopathological analysis of 125 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. août 1984;8(8):575-96.
84. **Wu H, Pangas SA, Eldin KW, Patel KR, Hicks J, Dietrich JE, et al.**
Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. févr 2017;30(1):138-43.
85. **Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD.**
Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *ObstetGynecolSurv*1998;53:240-7.
86. **Shumer ST, Canistra SA.**
Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of Clinical Oncol* 2003; 21: 1180-9.
87. **Chua ISY, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH.**
A Clinical Review of Granulosa Cell Tumours of the Ovary Cases in KKH.
88. **Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF.**
Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 231-238.
89. **Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E.**
Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52(1): 50-55.
90. **Stenwig JT, Hazekamp JThe, Beecham JB.**
Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecologic Oncology*. 1 avr 1979;7(2):136-52.
91. **Gusberg SB, Kardon P.**
Proliferative endometrial response to theca-granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111(5): 633-643.

92. **NASIOUDIS, D., WILSON, E., MASTROYANNIS, S. A., SISTI, G., HAGGERTY, et al.**
Increased Risk of Breast and Uterine Cancer Among Women With Ovarian Granulosa Cell Tumors. *Anticancer Research*, 39(9), 4971–4975, 2019.
93. **Hammer, A., Lauszus, F. F., & Petersen, A. C.**
Ovarian granulosa cell tumor and increased risk of breast cancer. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92(12), 1422–1425, 2013.
94. **Gherman RB, Parker MF, Macri CI.**
Granulosa cell tumor of the ovary associated with antecedent tamoxifen use. *Obstet Gynecol* 1994, 84:717–719.
95. **Arnould L, Franco N, Soubeyrand MS, Mege F, Belichard C, Lizard–Nacol S, et al.**
Breast carcinoma metastasis within granulosa cell tumor of the ovary: morphologic, immunohistologic, and molecular analyses of the two different tumor cell populations. *Hum Pathol* 2002, 33(4):445–8.
96. **Kwon Choi, M.D., Hyun Jong Lee, M.D., Ji Cheul Pae, M.D., Suk Joong Oh, M.D., Seong Yong Lim, M.D., et al.**
Ovarian Granulosa Cell Tumor presenting as Meigs' Syndrome with elevated CA125
Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, 2005.
97. **Meigs JV, Cass JW.**
Fibroma of the ovary with ascite and hydrothorax. *Am J Obstet Gynecol* 1937; 33 : 249–267.
98. **Sfar E, Ben ammar S, Mahjub S, ZIN S, Kchir N.**
Caractéristiques anatomoclinique des tumeurs fibrothécales de l'ovaire. *Rev Fr GynécolObstet* 1994; 89: 315–21.
99. **TAMIMI HK, BOLEN JW.**
Enchondromatosis (Ollier's disease) and ovarian juvenile granulosa cell Tumor, 1984.
100. **Velasco–Oses A, Alonso–Alvaro A, Blanco–Pozo A, Nogales Jr FF.**
Ollier's disease associated with ovarian juvenile granulosa cell tumor. *Cancer*. 1988;62(1):222-5.

101. **Guidi S, Berghella V, Scambia G, Fagotti A, Vidiri A, Restaino S, et al.**
Adult Granulosa Cell Tumor in Pregnancy: A New Case and a Review of the Literature. *Healthcare*. 27 oct 2021;9(11):1455.

102. **Xu, H., Shu, C., Li, N., Xia, M., Li, T., Zhong, Y., He, J.**
Early Pregnancy Complicated With Juvenile Granulosa Cell Tumor. *The American Journal of the Medical Sciences*, 342(5), 435–437, 2011.

103. **Zhang N, Thappa S, Navarro Sanchez J, Smith A, Liu C, Angel C, et al.**
Luteoma of pregnancy masquerading as a granulosa cell tumor. *Gynecologic Oncology Reports*. avr 2023;46:101163.

104. **S. Errarhay, H. Bouguern, M. Chraybi, C. Bouchikhi, H. Châara, A. Amarti, et al.**
La Lettre du Gynécologue · n° 341–342 – avril–mai 2009.

105. **Gittleman AM, Price AP, Coren C, Akhtar M, Donovan V, Katz DS.**
Juvenile granulosa cell tumor. *Clin Imaging*. 2003;27(4):221-4.

106. **Azahouani A, Balahcen M.**
Tumeur juvénile de la granulosa de l'ovaire: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2015 [cité 4 août 2023];21. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/21/114/full/>

107. **Petrone M, Bergamini A, Tateo S, Castellano LM, Pella F, Rabaiotti E, et al.**
Transvaginal ultrasound in evaluation and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. sept 2020;30(9):1384-9.

108. **Mancaux A, Gardel Chambenoit E, Gagneur O, Nasreddine A, Gondry J, Merviel P.**
Tumeur de la granulosa : difficultés diagnostiques et apport de l'imagerie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juill 2013;41(7-8):439-45.

109. **Kim SH, Kim SH.**
Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(5):756-61.

110. **Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation.**
[Internet]. [Cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ajronline.org/doi/epdf/10.2214/ajr.172.5.10227493>

111. **MacSweeney JE, King DM.**
Computed tomography, diagnosis, staging and follow-up of pure granulosa cell tumour of the ovary. *Clinical Radiology*. 1 avr 1994;49(4):241-5.
112. **Mancaux A, Grardel Chambenoit E, Gagneur O, Nasreddine A, Gondry J, Merviel P.**
Tumeur de la granulosa : difficultés diagnostiques et apport de l'imagerie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juill 2013;41(7-8):439-45.
113. **Thomassin-Naggara I, Bazot M.**
IRM et TDM dans le diagnostic des tumeurs ovariennes présumées bénignes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2013;42(8):744-51.
114. **Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST.**
CT and MR Imaging of Ovarian Tumors with Emphasis on Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. nov 2002;22(6):1305-25.
115. **Jung SE, Rha SE, Lee JM, Park SY, Oh SN, Cho KS, et al.**
CT and MRI Findings of Sex Cord-Stromal Tumor of the Ovary. *American Journal of Roentgenology*. juill 2005;185(1):207-15.
116. **Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H.**
Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization — meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2005;236(1):85—94.
117. **Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JA, Vantrappen PO, Jacobs IJ, et al.**
The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005;60(3):340—8.
118. **Morikawa K, Hatabu H, Togashi K, Kataoka ML, Mori T, Konishi J.**
Granulosa cell tumor of the ovary: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(6):1001—4.
119. **Ohara N, Kurachi O, Murao S.**
Characteristics of magnetic resonance imaging findings of ovarian adult granulosa cell tumour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. janv 2002;22(3):332-3.
120. **Millet I, Rathat G, Perrochia H, Hoa D, Mérigeaud S, Curros-Doyon F, et al.**
Aspect en imagerie des tumeurs de la granulosa de l'ovaire : à propos de trois cas. *Journal de Radiologie*. mars 2011;92(3):236-42.

121. **Sivasankaran S, Itam P, Ayensu-Coker L, Sanchez J, Egler RA, Anderson ML, et al.**
Juvenile granulosa cell ovarian tumor: a case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(5):114–7.
122. **Varma DG, Thorneycroft IH, Degefu S, Eberly SM, Smith Jr LG.**
Magnetic resonance imaging of adult ovarian granulosa cell tumor. Case report. *Clin Imaging* 14(1):55–8.
123. **Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA.**
Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. *Hum Pathol.* déc 1997;28(12):1387-95.
124. **Robertson DM, Stephenson T, Pruyers E, McCloud P, Tsigos A, Groome N, et al.**
Characterization of Inhibin Forms and Their Measurement by an Inhibin α -Subunit ELISA in Serum from Postmenopausal Women with Ovarian Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* févr 2002;87(2):816-24.
125. **Mom CH, Engelen MJA, Willemse PHB, Gietema JA, Ten Hoor KA, De Vries EGE, et al.**
Granulosa cell tumors of the ovary: The clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecologic Oncology.* mai 2007;105(2):365-72.
126. **Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, et al.**
Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N Engl J Med* 1992;326:466–71.
127. **Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT.**
Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1999 Apr;73(1):51–5.
128. **Rodgers, K. E., Marks, J. F., Ellefson, D. D., Yanagihara, D. L., Tonetta, S. A., Vasilev, S. A., et al.**
Follicle regulatory protein: A novel marker for granulosa cell cancer patients. *Gynecologic Oncology*, 37(3), 381–387, 1990.
129. **Kottarathil, V. D., Antony, M. A., Nair, I. R., & Pavithran, K.**
Recent Advances in Granulosa Cell Tumor Ovary: A Review. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 4(1), 37–47, 2012.

130. **Coquard R.**
Tumeur des cordons sexuels et du stroma. Encyclopédie Orphanet Mars 2004.
131. **Rouzier R, Legoff S.**
Masses ovariennes: démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. EMC2007;3:1217-30.
132. **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.
133. **Ohta M, Hara Y, Kashiwada T, Chin M, Hagiwara M, Nakanishi W, et al.**
Recurrence of Adult Granulosa Cell Tumor in the Greater Omentum 11 Years after Surgery. Case Rep Gastroenterol. 9 juill 2021;15(2):63944.
134. **Majdoul S, Tawfiq N, Bourhaleb Z, Naqos N, Taleb A, Bouchbika Z, et al.**
Récidive après dix ans de tumeur de granulosa de l'ovaire: à propos de deux cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J [Internet]. 2016 [cité 1 août 2023];25. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/30/full/>
135. **Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlström T, Lehtovirta P, Leminen A.**
Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age. Human Reproduction. mars 2000;15(3):589-93.
136. **Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, et al.**
Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. Int J Gynecol Cancer. janv 1997;7(1):58-65.
137. **Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA.**
Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. Gynecol Oncol. août 2011;122(2):242-5.
138. **Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al.**
Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol. avr 2012;125(1):80-6.
139. **Jacobs AJ, Deppe G, Cohen CJ.**
Combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumor with cis-platinum and doxorubicin. Gynecol Oncol. déc 1982;14(3):294-7.

140. **Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM.**
Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* févr 1999;72(2):131-7.
141. **Hauspy J, Beiner ME, Harley I, Rosen B, Murphy J, Chapman W, et al.**
Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2011;79(3):770-4.
142. **Rzepka J, Kuc-Rajca M, Zalewski K, Dańska-Bidzińska A, Bidziński M.**
[Long-term outcome analysis in the treatment of granulosa cell tumors]. *Ginekol Pol.* juill 2012;83(7):505-10.
143. **Taira Y, Hirakawa M, Nagayama C, Ikemiyagi K, Touma T, Tokashiki M.**
Successful treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary by palliative radiotherapy. *J of Obstet and Gynaecol.* févr 2012;38(2):461-5.
144. **Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al.**
Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10(4):242-5.
145. **Singh SA, Dahshan B, Krc RF, McDermott DM, Jacobson GM.**
Radiographic and Tumor Biomarker Response to Radiotherapy for Recurrent Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Cureus.* févr 2021;13(2):e13154.
146. **Van Meurs HS, Van Der Velden J, Buist MR, Van Driel WJ, Kenter GG, Van Lonkhuijzen LRCW.**
Evaluation of response to hormone therapy in patients with measurable adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* nov 2015;94(11):1269-75.
147. **Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Kaplan AL, et al.**
Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med.* juin 1996;41(6):393-6.
148. **Freeman SA, Modesitt SC.**
Anastrozole therapy in recurrent ovarian adult granulosa cell tumors: a report of 2 cases. *Gynecol Oncol.* nov 2006;103(2):755-8.

149. **Korach J, Perri T, Beiner M, Davidzon T, Fridman E, Ben-Baruch G.**
Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. juill 2009;19(5):830-3.
150. **Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN.**
Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. janv 2012;38(1):340-4.
151. **Schwartz PE, MacLusky N, Naftolin F, Eisenfeld A.**
Tamoxifen-induced increase in cytosol progesterin receptor levels in a case of metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. août 1983;16(1):41-8.
152. **Malik ST, Slevin ML.**
Medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced granulosa cell tumours of the ovary--a new therapeutic approach? *Br J Cancer*. mars 1991;63(3):410-1.
153. **Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N.**
Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Ann Oncol*. août 1997;8(8):811-2.
154. **Schmidt M, Kammerer U, Segerer S, Cramer A, Kohrenhagen N, Dietl J, et al.**
Glucose metabolism and angiogenesis in granulosa cell tumors of the ovary: Activation of Akt, expression of M2PK, TKTL1 and VEGF. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. juill 2008;139(1):72-8.
155. **Brown J, Deavers MT, Nick AM, Milojevic L, Gershenson D, Sood A.**
Vascular endothelial growth factor overexpression and angiogenesis are prevalent and predict clinical outcome in sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : S95.
156. **Tao X, Sood AK, Deavers MT, Schmeler KM, Nick AM, Coleman RL, et al.**
Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. sept 2009;114(3):431-6.
157. **Barrena Medel NI, Herzog TJ, Wright JD, Lewin SN.**
Neoadjuvant bevacizumab in a granulosa cell tumor of the ovary: a case report. *Anticancer Res*. nov 2010;30(11):4767-8.

158. **Rocconi RP, Matthews KS, Kimball KJ, Conner MG, Baker AC, Barnes MN.**
Expression of C-kit and Platelet-Derived Growth Factor Receptors in Ovarian Granulosa Cell Tumors. *Reprod Sci.* sept 2008;15(7):673-7.
159. **Raspagliesi F, Martinelli F, Grijuela B, Guadalupi V.**
Third-line chemotherapy with tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate) in recurrent ovarian granulosa cell tumor: Case report: TKI seem effective against GCT. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* déc 2011;37(12):1864-7.
160. **Poddubskaya EV, Baranova MP, Allina DO, Sekacheva MI, Makovskaia LA, Kamashev DE, et al.**
Personalized prescription of imatinib in recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* avr 2019;5(2):a003434.
161. **Tumeurs des cordons sexuels [Internet].**
[Cité 21 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_des_cordons_sexuels.aspx
162. **Oseledchik A, Gennarelli RL, Leitao MM, Aghajanian CA, Iasonos A, Zivanovic O, et al.**
Adjuvant chemotherapy in patients with operable granulosa cell tumors of the ovary: a surveillance, epidemiology, and end results cohort study. *Cancer Med.* juin 2018;7(6):2280-7.
163. **Ifaturoti O, Crocker S.**
Ovarian granulosa cell tumour recurring 36 years after primary treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* avr 2004;24(3):331-2.
164. **Wu L, Zhang W, Li L.**
[Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* nov 2000;35(11):673-6.
165. **Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, Kenda R, Tomasic G, Spatti G, et al.**
Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinico Pathologic Study of 35 Cases. *Tumori.* janv 1998;84(1):60-4.
166. **Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al.**
Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—A multivariate analysis. *Gynecologic Oncology.* janv 2005;96(1):204-9.

167. **Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E.**
Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(4):431-8.
168. **Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM.**
Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer.* 1997;79(10):1951-5.
169. **Björkholm E, Silfverswärd C.**
Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecologic Oncology.* juin 1981;11(3):261-74.
170. **Kulkarni RV, Nayak B, Parija J, Mohapatra J, Mohapatra M, Padhy A.**
Prognostic Factors of Granulosa Cell Tumors: A Retrospective Study in a Tertiary Care Cancer Centre of Eastern India. *South Asian J Cancer.* janv 2022;11(01):040-5.
171. **Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S.**
Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* sept 2007;17(5):1011-8.
172. **Al-Badawi IA, Brasher PMA, Ghatage P, Nation JG, Schepansky A, Stuart GCE.**
Postoperative chemotherapy in advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* janv 2002;12(1):119-23.
173. **Costa MJ, Walls J, Ames P, Roth LM.**
Transformation in recurrent ovarian granulosa cell tumors: Ki67 (MIB-1) and p53 immunohistochemistry demonstrates a possible molecular basis for the poor histopathologic prediction of clinical behavior. *Human Pathology.* mars 1996;27(3):274-81.
174. **Miller K, McCluggage WG.**
Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J Clin Pathol.* août 2008;61(8):881-4.
175. **Leuverink EM, Brennan BA, Crook ML, Doherty DA, Hammond IG, Ruba S, et al.**
Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult-type granulosa cell tumour of the ovary. *Journal of Clinical Pathology.* 1 août 2008;61(8):914-9.

176. **King LA, Okagaki T, Gallup DG, Twiggs LB, Messing MJ, Carson LF.**
Mitotic Count, Nuclear Atypia, and Immunohistochemical Determination of Ki-67, c-myc, p21-ras, c-erbB2, and p53 Expression in Granulosa Cell Tumors of the Ovary: Mitotic Count and Ki-67 Are Indicators of Poor Prognosis. *Gynecologic Oncology*. mai 1996;61(2):227-32.
177. **Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R.**
Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. sept 1997;66(3):475-9.
178. **Geetha P, Nair MK.**
Granulosa cell tumours of the ovary: An uncommon hormone secreting ovarian tumour. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 5 mai 2010;50(3):216-20.



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 والقتل.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطيح، والصديق والعدو.

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

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

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 454

سنة 2023

الملاحق الوبائية السريرية والعلاجية للأورام الحبيبية للمبيض
تجربة مصلحة أمراض النساء والتوليد في مستشفى محمد السادس
الجامعي في مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/12/19

من طرف

الآنسة **شيماء وازي**

المزودة في 27 يوليوز 1998 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

وبائيات - أورام - حبيبية - مبيض

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

ح. أسموكي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

أ. بصيرالمشرف

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

ب. فاخر

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

أ. فخري

أستاذ في علم أمراض التشريح

السيد

السيدة

السيدة

السيد