

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

THESE N° 108/A

**TUMEURS DE LA GRANULOSA ADULTE DE
L'OVAIRE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2002

PAR

Amina TESKOUK
Née le 02 août 1968 à Alger

EXAMINATEURS DE LA THESE

- Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Président
Monsieur le Professeur BUCHON Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE Juge
Monsieur le Professeur PARAF Juge
Madame le Docteur SILLET-BACH Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

THESE N° 108.

**TUMEURS DE LA GRANULOSA ADULTE DE
L'OVAIRE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2002

PAR

Amina TESKOUK
Née le 02 août 1968 à Alger

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Président
Monsieur le Professeur BUCHON Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE Juge
Monsieur le Professeur PARAF Juge
Madame le Docteur SILLET-BACH Membre invité

LISTE DES PROFESSEURS A INSERER DANS VOTRE THESE

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc (C.S)
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
BARTHE Dominique
BEDANE Christophe
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre (C.S)
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre (C.S)
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (CS)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

Remerciements

Mes sincères remerciements au Professeur TUBIANA- MATHIEU pour avoir montré un intérêt à cette thèse et accepté de bien vouloir la juger ;

Au Docteur SILLET-BACH pour son aide et toutes ses suggestions ;

Aux Professeurs BUCHON, LABROUSSE et PARAF pour avoir accepté de participer à cette thèse.

A mes parents pour leur entier dévouement.

PLAN

INTRODUCTION

I – STRUCTURE GENERALE DE L'OVAIRE.

A) Rappel anatomique et histologique.

Macroscopie

Microscopie

B) Embryogénèse ovarienne.

- a) Gonocytes primordiaux.
- b) Crêtes génitales.
- c) Migration des gonocytes primordiaux.
- d) Différenciation sexuelle féminine.
- e) Différenciation des ovogonies.

C) Folliculogénèse.

- Follicule primordial
- Follicule primaire
- Follicule secondaire
- Follicule tertiaire ou cavitaire
- Follicule de De Graaf
- Corps jaune

II – CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS OVARIENNES.

III – ANATOMIES PATHOLOGIQUES DES TUMEURS DE LA GRANULOSA.

A) Tumeur de la granulosa de type adulte.

- 1) Incidence.
- 2) Macroscopie.
- 3) Microscopie.

B) Diagnostic histologique.

C) Diagnostic immuno-histochimique.

D) Diagnostic différentiel.

- 1) Les thécomes et les fibromes.
- 2) Les carcinomes indifférenciés et les adénocarcinomes peu différenciés, les carcinoïdes.
- 3) Les carcinomes à petites cellules.
- 4) Les carcinomes endométrioides de l'ovaire.
- 5) Le sarcome du stroma endométrioides et les métastases ovariennes d'un sarcome du stroma endométrial.
- 6) Les kystes folliculaires non néoplasiques.
- 7) Les tumeurs de la granulosa juvéniles.
- 8) Les tumeurs de type Sertoli-Leydig.

IV – STEROIDOGENESE.

- A) Oestrogènes.
- B) Progestérone.
- C) Androgènes.
- D) Sécrétions des oestrogènes en fonction du cycle menstruel.
- E) Stéroïdogénèse des tumeurs de la granulosa.
- F) Régulation de la stéroïdogénèse dans les tumeurs de la granulosa.

V – GENETIQUE DES TUMEURS DE LA GRANULOSA.

VI – LES MARQUEURS TUMORAUX.

- A) L'oestradiol plasmatique.
- B) L'inhibine.
- C) L'hormone anti-müllérienne.

VII – CLASSIFICATION DES TUMEURS DE LA GRANULOSA SELON LA FIGO.

VIII – CLINIQUE DES TUMEURS DE LA GRANULOSA.

IX – FORMES CLINIQUES DES TUMEURS DE LA GRANULOSA.

X – EVOLUTION.

XI – FACTEURS PRONOSTIQUES.

XII – RECIDIVES TARDIVES.

XIII – TRAITEMENT.

- A) Chirurgie.
- B) Traitement adjuvant.
- C) Chimiothérapie et chirurgie dans les formes avancées et récidivantes.
- D) La radiothérapie.

CONCLUSION.

ETUDE DE CAS

I – PRESENTATION DES PATIENTES.

- 1) Age au diagnostic.
- 2) Statut hormonal.
- 3) Parité.

II – PRESENTATION DE LA MALADIE.

- 1) Circonstances de découvertes.
- 2) Taille de la tumeur.
- 3) Stade de la maladie.
- 4) Côté intéressé par la tumeur.
- 5) Histologie.
- 6) Analyse histologique.
- 7) Cancers associés.

III – TRAITEMENT.

IV – CONCLUSION.

RESUME DE L'ETUDE DE CAS

TABLEAU RECAPITULATIF

BIBLIOGRAPHIE

LES TUMEURS DE LA GRANULOSA

INTRODUCTION

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les tumeurs de la granulosa appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels de l'ovaire.

Elles représentent 5 à 6 % des tumeurs malignes de l'ovaire (1).

On distingue les tumeurs de la granulosa adulte qui se voient dans 90 % des cas chez l'adulte et les tumeurs de la granulosa juvénile qui surviennent dans 90 % des cas chez des individus de moins de 30 ans (2).

Les tumeurs de la granulosa ont la particularité d'être dans 75 % des cas hyperoestrogéniques et dans 25 % des cas androgéniques ou non secrétantes (1).

Deux pics de fréquence ont été constatés vers 50 ans et à l'âge pubertaire. Ce sont des tumeurs de bas grade de malignité .

Notre étude concerne les tumeurs de la granulosa adulte.

Nous développerons l'étude de 7 cas de femmes avec des tumeurs de la granulosa adulte entre 1989 et 2002 au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges et au Centre Hospitalier de Brive.

I – STRUCTURE GENERALE DE L'OVAIRE.

A) Rappels anatomiques et histologiques.

Macroscopie :

L'ovaire a la forme d'une amande de 2,5 à 5 cm de longueur. L'ovaire est fixé au mésovarium, un repli des ligaments larges ; le ligament suspenseur de l'ovaire le fixe à la paroi latérale du bassin, alors que le ligament propre de l'ovaire (ou utéro-ovarien) l'unit à l'utérus. L'ovaire infantile est petit et lisse ; chez la femme en période d'activité génitale, la surface de l'ovaire est soulevée par des follicules , fissurée par des corps jaunes et rétractée par des cicatrices. L'ovaire sénile est petit et ridé par des cicatrices.

Microscopie :

On distingue un cortex et une médulla.

Dans la région corticale, nous retrouvons la surface de l'ovaire qui est limitée par une assise de cellules cubiques formant l'épithélium germinatif, directement raccordé à l'épithélium péritonéal .

Sous l'épithélium germinatif, le stroma présente une couche dense mal délimitée de tissu conjonctif sous-jacent, appelée albuginée de l'ovaire.

Sous l'albuginée, on distingue à la périphérie une région corticale qui renferme les follicules ovariens à différents stades de leur croissance, répartis au sein de cellules conjonctives fusiformes disposées en tourbillon. On y trouve le corps jaune au cours de la phase lutéale.

La région médullaire représente le centre de l'ovaire. Elle est constituée de tissu conjonctif lâche et contient plusieurs vaisseaux, en particulier des artères à disposition spiralée, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs.

Au niveau du hile, point de pénétration des vaisseaux et des nerfs, se trouvent des reliquats embryonnaires et des amas de cellules interstitielles, très développées pendant la grossesse et la ménopause, ayant des caractères identiques à ceux des cellules de Leydig.

B) Embryogenèse ovarienne.

Les gonades (ovaires et testicules) se développent à partir du feuillet mésoblastique.

a) Gonocytes primordiaux.

Apparition des gonocytes primordiaux dès la 3^{ème} semaine de développement embryonnaire dans le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant la paroi postérieure du lécihocèle.

b) Crêtes génitales.

Apparition des crêtes génitales dès la 4^{ème} semaine de développement embryonnaire de chaque côté de la ligne médiane entre les mésonéphros et la racine du mésentère dorsal. L'ensemble constitue le blastème somatique commun.

c) Migration des gonocytes primordiaux.

A la 5^{ème} et 6^{ème} semaine, il y a migration des gonocytes primordiaux en direction des crêtes génitales. Le blastème somatique commun prolifère activement et forme des cordons qui entourent progressivement les gonocytes primordiaux.

Il est impossible à ce stade de distinguer la gonade mâle et la gonade femelle : c'est le stade de gonade indifférenciée.

Les embryons possèdent quelque soit leur sexe deux systèmes pairs de conduits génitaux : les canaux de Wolff et les canaux de Müller.

Chez les femmes, les canaux de Wolff disparaissent et ne laissent que quelques reliquats embryonnaires de peu d'importance.

Les canaux de Müller formeront les trompes et l'utérus.

d) Différenciation sexuelle féminine.

Les gonocytes se multiplient dans la partie corticale de la gonade, tandis que la partie médullaire reste dépourvue de cellules germinales mais pourvue de cellules de Leydig à sécrétion androgénique. Les ovocytes se transforment en ovogonie et pénètrent à l'intérieur des cordons du blastème somatique commun. Chaque ovogonie s'entoure d'une couche de cellules folliculaires issues du blastème somatique commun. Les autres cellules blastémiques donneront les cellules interstitielles et les cellules du stroma ovarien.

Le développement normal des ovaires exige un caryotype 46XX, une différenciation normale intra-utérine, une stimulation gonadotrophique adéquate, une coordination harmonieuse avec les autres glandes endocrines.

Les ovaires se reconnaissent par :

- 1) Leur aspect macroscopique en bandelette et leur position pelvienne plus externe que les testicules, globuleux et endopelviens.
- 2) L'absence de caractères testiculaires et aussi par l'activité mitotique élevée des ovogonies jusqu'à la 11^{ème} semaine.

e) Différenciation des ovogonies.

A cette date, vers la 11^{ème} semaine, les ovogonies atteignent 5 à 6 millions. En même temps apparaissent les 1ers follicules primordiaux : certains ovocytes, près de la médullaire, s'entourent de la granulosa, constituée d'une assise cellulaire nourricière, régulière et cubique. La taille des ovocytes varie entre 24 et 30 μm .

Les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli forment une barrière autour des cellules germinales et elles déversent une sécrétion nourricière.

Elles sécrètent l'inhibine, l'activateur du plasminogène, les protéoglycanes, l'hormone anti-mullérienne.

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

C) Folliculogénèse.

Follicule primordial :

C'est le plus petit des follicules présents dans l'ovaire. Il se repère facilement par une couche de cellules non jointives, aplaties, aux noyaux allongés qui entourent l'ovocyte. Sur le plan physiologique, l'ovaire de la petite fille, dès la naissance, possède un stock de 2 millions de follicules.

Environ 4 à 500 follicules primordiaux évolueront en follicules mûrs ou follicules de De Graaf depuis la puberté jusqu'à la ménopause.

L'ovocyte du follicule primordial a déjà débuté sa méiose qui reste cependant bloquée en prophase I.

Follicule primaire :

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 (30–54 μm). La zone pellucide se forme tout autour de l'ovocyte.

Sur le plan physiologique, le follicule primaire est le témoin de la reprise d'activité de l'ovaire à la puberté.

L'ovocyte I est toujours en prophase I et le noyau est à $2n$ chromosome.

Follicule secondaire :

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 (taille : 42 à 60 μm). Autour de la granulosa, il y a les cellules de la thèque interne sécrétrices d'oestrogènes.

Follicule tertiaire ou cavitaire :

Une cavité folliculaire ou antrum se forme. Elle contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de la granulosa à la périphérie. L'ovocyte (taille : 60 μm) se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata.

Le liquide folliculaire contient les hormones oestrogènes 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 De Graaf :

A ce stade, la taille du follicule devient importante jusqu'à atteindre 27 mm, et permet son observation à la surface de l'ovaire par coelioscopie. Le follicule de De Graaf permettra l'expulsion de l'ovocyte à l'ovulation (le 14^{ème} jour du cycle). Sur le plan physiologique, l'ovocyte subit une maturation de son noyau quelques heures avant l'ovulation. Une reprise de la méiose a lieu et c'est un ovocyte II, à n chromosomes, qui est libéré vers les trompes et l'utérus. La méiose est de nouveau arrêtée en métaphase II. Elle ne se poursuivra qu'au moment d'une éventuelle fécondation.

L'ovulation marque la fin de la phase folliculaire du fonctionnement de l'ovaire.

Corps jaune :

C'est une glande endocrine éphémère qui résulte de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque interne, phénomène initié quelques heures avant la rupture folliculaire.

Les cellules de la granulosa, qui jusqu'alors sécrétaient surtout de l'oestradiol, subissent une hypertrophie cellulaire aboutissant à des cellules lutéales et à la sécrétion de progestérone.

Les cellules thécales stimulées par LH synthétisent les androgènes qui, amenés près de la membrane basale par le réseau capillaire très dense, diffusent dans la couche profonde de la granulosa pour y subir l'aromatation sous la dépendance de la FSH.

L'aromatase est 700 fois plus importante dans la granulosa que dans la thèque interne. L'aromatation des androgènes conduira à la fabrication de la progestérone.

II – CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS OVARIENNES.

1) Tumeurs épithéliales communes.

- Tumeurs séreuses
- Tumeurs mucineuses
- Tumeurs endométrioïdes
- Tumeurs à cellules claires
- Tumeurs de Brenner

2) Tumeurs germinales.

- Dysgerminomes
- Tumeurs germinales malignes non séminomateuses
 - Tumeurs du sinus endodermique
 - Choriocarcinome, carcinome embryonnaire
 - Tératomes immatures
- Tératomes matures

3) Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels.

- Tumeurs de la granulosa
- Tumeurs fibrothécales
- Tumeurs à cellules de Sertoli et de Leydig

4) Tumeurs à cellules lipidiques.

5) Gonadoblastomes.

6) Tumeurs des tissus mous non spécifiques.

7) Tumeurs non classées.

8) Tumeurs secondaires métastatiques.

Nous ne développerons ici que les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels :

Les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels comprennent toutes les néoplasies qui contiennent des cellules de la granulosa, des cellules thécales, leurs dérivés lutéinisés, les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli et les fibroblastes d'origine stromale.

La plupart des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels sont composées d'un type cellulaire ovarien, quelques unes d'un type cellulaire testiculaire et, dans quelques cas exceptionnels, les 2 aspects coexistent (gynandroblastome).

Dans le cas où les cellules néoplasiques sont immatures quand leur aspect est intermédiaire entre le type testiculaire et le type ovarien et quand les modèles architecturaux de la tumeur ne sont pas spécifiques, il peut être impossible de déterminer la catégorie à laquelle appartient la tumeur.

Ces tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels comprennent :

a) Tumeurs de la granulosa de type adulte et juvénile que nous traiterons ultérieurement dans cette étude.

b) Tumeurs du groupe fibrothécal.

Ces tumeurs se développent à partir des éléments mésenchymateux du stroma ovarien et/ou des cellules thécales. Elles comprennent le fibrome, les thécomes et les fibrothécomes. Il s'agit le plus souvent de tumeurs unilatérales de très bon pronostic habituellement guéries par un geste chirurgical conservateur.

c) Tumeurs de Sertoli – Leydig (androblastomes).

Cette catégorie regroupe l'ensemble des tumeurs constituées de cellules de Sertoli et de Leydig, plus ou moins différenciées, proliférant isolément ou en association et reproduisant les différentes phases du développement embryonnaire du testicule.

III – ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE LA GRANULOSA DE TYPE ADULTE (3).

A) Tumeurs de la granulosa de type adulte.

1°) Incidence.

Elles ont lieu le plus souvent chez les femmes ménopausées avec un pic à 50-55 ans.

Ce sont les tumeurs ovariennes à manifestation oestrogénique les plus fréquentes.

Les tumeurs de la granulosa de type adulte représentent 95 % des tumeurs de la granulosa.

2°) Macroscopie.

Ce sont des tumeurs unilatérales dans 95 % des cas.

Elles ont une surface intacte mais dans 10 à 15 % des cas, il y a rupture tumorale.

Les dimensions de la tumeur sont variables, de petite dimension ou énormes mais le diamètre moyen est de 12 cm.

A la tranche de section, nous constatons :

- Soit un aspect kystique avec de nombreux compartiments remplis de liquide ou de caillots de sang. Ces compartiments sont séparés par du tissu solide dont la couleur varie du jaune au blanc selon la proportion de cellules adipeuses ou par du tissu de consistance molle à ferme selon la proportion de cellules de la granulosa ou de cellules stromales.
- Soit des tumeurs composées presque entièrement de tissu solide blanc ou jaune contenant des zones d'hémorragies et quelques zones de nécrose.

- Soit rarement un aspect kystique uni ou multiloculaire à paroi fine contenant un liquide aqueux et un revêtement interne lisse ressemblant à un cystadénome séreux.

3°) Microscopie.

L'architecture cellulaire est très variable.

Au microscope ordinaire au faible grossissement, l'aspect le plus typique est diffus (sarcomatoïde).

Au fort grossissement, nous remarquons une disposition tumorale épithéliale à l'intérieur de zones diffuses. La disposition trabéculaire et insulaire séparée par un stroma fibrothécal est également fréquente.

La disposition la plus différenciée est la disposition folliculaire.

- L'aspect microfolliculaire, bien différencié, est l'aspect le plus fréquent des tumeurs folliculaires, caractérisé par la présence de nombreuses petites cavités qui ressemblent au corps de Call-Exner d'un follicule de De Graaf. Ces cavités peuvent contenir un liquide éosinophile ou quelques noyaux (un ou plusieurs) en voie de dégénérescence, du matériel de membrane basale hyalinisé ou rarement du liquide basophile.

Ces cavités sont séparées par des cellules de la granulosa bien différenciées qui contiennent un cytoplasme pâle et peu abondant ; elles sont de forme angulaire ou ovale et contiennent des noyaux avec des rainures longitudinales leur conférant un aspect caractéristique en grain de café, agencés au hasard les uns par rapport aux autres et par rapport aux microfollicules.

- L'aspect macrofolliculaire : Bien différencié, il est moins fréquent et caractérisé par des kystes bordés de cellules de la granulosa bien différenciées, en dessous desquelles des cellules thécales sont généralement présentes.

- L'aspect gyriforme, peu différencié, est caractérisé par des rangées parallèles ondulantes ou des cordons en zigzag de cellules de la granulosa.
- Les aspects trabéculaires et insulaires, bien différenciés, comportent une trame conjonctive et parfois des pseudo-tubes ou des pseudo-glandes aux noyaux périphériques et au cytoplasme central abondant. Les aspects insulaires rapprochent quelques tumeurs de la granulosa de certaines tumeurs sertoliennes (d'où l'appellation, le plus souvent non justifiée, de tumeur mixte granulosa-Sertoli ou gynandroblastome).
- L'aspect sarcométoïde ou diffus, peu différencié, est caractérisé par une croissance cellulaire monotone ; les cellules ont habituellement un noyau rond à ovale, pâle et souvent encoché ; plus rarement, les cellules ont une forme en fuseau, ressemblant à des cellules de fibrome ou de fibrosarcome de bas grade. Les mitoses peuvent être nombreuses mais rarement atypiques.

B) Diagnostic histologique (3).

- Bien que le diagnostic de TG soit habituellement fortement évoqué par son architecture microscopique au faible grossissement, il doit être confirmé par l'identification des noyaux qui sont en général pâles, plutôt uniformes et dont certains au moins présentent des rainures. L'abondance des rainures varie d'un cas à l'autre.

2 % des TG présentent des noyaux atypiques, des gros noyaux hyperchrométiques. Parfois, il existe des cellules à plusieurs noyaux ; ces cellules sont habituellement focales mais peuvent être nombreuses. Les nucléoles sont parfois bien visibles, surtout dans les cellules de la granulosa lutéinisées.

Le taux de mitose dans les TG est variable. Dans une série, 49 % des tumeurs avaient moins de 1 image de mitose par champ microscopique à fort grossissement ; 27 % avaient 1 à 2 images ; 15 % avaient 3 à 5 images et 9 % avaient un nombre d'images supérieur ou égal à 6.

Si les images de mitose sont très nombreuses et à fortiori si des images anormales sont présentes, le diagnostic de TG doit être très prudent.

- La composante stromale des TG varie mais, dans la plupart des cas, au moins une petite proportion est présente, rarement celle-ci prédomine.

Le stroma peut être fibromateux ou fibreux. En général, il contient un contingent cellulaire ressemblant aux cellules thécales externes, internes ou aux cellules lutéales.

C) Diagnostic immunohistochimique.

- Les TG montrent souvent une positivité des marqueurs mésenchymateux. Il existe une positivité quasi-constante de l'inhibine et de l'anticorps antivimentine. L'anticorps anti-actine est également fréquemment positif.

Les tumeurs à cellules de la granulosa ont une réactivité négative ou faible avec les marqueurs épithéliaux ; elles sont négatives pour EMA, les antigènes associés aux carcinomes (CA 125, CA 19 – 9) et pour la desmine. On note une positivité variable pour les cytokératines, de 20 à 80 % des cas selon les séries ; cette positivité est liée aux cytokératines 8 et 18. 50 % des tumeurs expriment P.S.100 (Protéine S – 100) (2).

Dans un classement cherchant à évaluer les différents marqueurs, on a les données suivantes (4) :

Sur 214 cas de TG : 99 % sont positifs pour la vimentine.

Sur 219 cas de TG : 98 % sont positifs pour l'inhibine.

Sur 60 cas de TG : 90 % sont positifs pour actine-SM.

Sur 112 cas de TG : 42 % sont positifs pour PS – 100.

Sur 133 cas de TG : 13 % sont positifs pour KL1 (kératine).

Sur 143 cas de TG, 0 % sont positifs pour EMA.

Sur 57 cas de TG, 0 % sont positifs pour ACE.

- Des méthodes récentes utilisent la technique Elisa pour apprécier un nouveau marqueur, l'hormone anti-müllérienne.

D) Diagnostic différentiel.

1°) Les thécomes et fibromes.

Dans certaines tumeurs, particulièrement celles comportant un contingent diffus, la différence entre les cellules de la granulosa, les cellules d'un thécome ou d'un fibrome cellulaire peut être difficile à faire, voire impossible en routine. Dans ces cas, une coloration du réticulum peut être utile car les fibrilles entourent typiquement les groupes de cellules de la granulosa, alors qu'elles entourent individuellement les cellules d'origine stromale.

L'utilisation de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel des tumeurs de la granulosa n'a pas été beaucoup explorée. Elles sont cependant toutes « vimentine positives ».

2°) Les carcinomes indifférenciés, les adénocarcinomes peu différenciés, les carcinoïdes (47).

Ces formes sont assez souvent bilatérales (25 %des cas) et fréquemment ne sont plus limitées à l'ovaire lors de la présentation clinique.

La confusion avec les carcinomes indifférenciés est fréquente. Le meilleur critère histologique distinctif est l'aspect du noyau qui est hyperchromatique, habituellement de forme et de taille inégale et rarement encoché ; ces derniers ont, à de rares exceptions, un index mitotique plus important que les tumeurs diffuses de la granulosa et les atypies nucléaires sont plus souvent retrouvées. Le tableau n° 1 résume les différences principales qui permettent de distinguer les deux types histologiques.

TUMEUR DE LA GRANULOSA	CARCINOME INDIFFERENCIE
- Rarement bilatéral	- Bilatéral dans plus de 25 % des cas
- Stade I dans 90 % des cas	- Stade III ou IV dans la plupart des cas
- Noyau rond à angulaire, pâle, et souvent encoché	- Noyau hyperchromatique, souvent bizarre avec mitoses atypiques
- Occasionnellement mucine dans les follicules	- Goutelettes intracellulaires ou pools extracellulaires de mucine
- Relativement bon pronostic	- Mauvais pronostic
- Evolution lente	- Evolution rapide

Tableau N° 1 : Tumeur de la granulosa versus carcinome indifférencié.

Les contingents insulaires, trabéculaires et acinaires des tumeurs carcinoïdes peuvent également poser des problèmes diagnostiques. Le tableau n° 2 présente les principaux éléments différentiels permettant de les distinguer.

TUMEUR DE LA GRANULOSA	CARCINOÏDE INSULAIRE
- Différentes formes	- En îlots, en acini ronds, en rubans
- Corps de Call-Exner à contenu éosinophile aqueux ou dense et parfois noyau picnotique	- Acini nettement découpés à contenu dense, parfois calcifié
- Noyau rond à angulaire, pâle, souvent encoché, avec une disposition au hasard les uns par rapport aux autres	- Noyaux ronds à chromatine ordinaire, régulièrement orientés
- Stroma souvent fibrothécomateux au moins focalement	- Stroma fibromateux ou hyalinisé, pouvant être lutéinisé par endroit
- Habituellement uninodulaire et le plus souvent unilatéral	- Souvent multinodulaire et surtout toujours bilatéral si métastatique ; habituellement unilatéral et en association avec d'autres éléments tératomateux si primitif
- Cellules non argentaffines ; peut contenir de fines granules argyrophiles	- Quelques cellules argentaffines ; plus de cellules argyrophiles

Tableau N° 2 : Tumeurs de la granulosa versus tumeurs carcinoïdes.

Les cellules d'un carcinoïde ont des noyaux ronds avec une chromatine grossière et des granules cytoplasmiques argyrophiles ou argentaffines. Les granules argentaffines sont mises en évidence par les colorations à l'éosine et l'hématoxyline sur tranches de section, et la présence des deux types de granulations est mise en évidence par les colorations à l'argent. Le carcinoïde est souvent multinodulaire et bilatéral lorsqu'il est métastatique, et souvent accompagné d'éléments tératomateux lorsque primitif.

3°) Les carcinomes à petites cellules (47).

Ils surviennent chez les fillettes ou les femmes en âge de procréer et sont souvent associés à une hypercalcémie paranéoplasique. La distinction entre ces deux tumeurs est importante car les carcinomes à petites cellules ont une croissance rapide et sont de très mauvais pronostic.

Macroscopiquement, ces tumeurs ont les caractéristiques d'une tumeur de haute malignité avec, sur les tranches de section, des zones de ramollissement, de nécrose et d'hémorragies.

TUMEUR DE LA GRANULOSA	CARCINOME A PETITES CELLULES
- A tous les âges, fréquence élevée chez la femme ménopausée	- Toujours préménopausique
- Evolution lente si maligne	- Très maligne
- Pas d'hypercalcémie	- Hypercalcémie fréquente
- Habituellement oestrogénique	- Jamais oestrogénique
- Stroma fibrothécomateux souvent	- Stroma pauvre ou non spécifique
- Noyau pâle et encoché	- Noyau foncé, rarement encoché ; nucléole proéminent
- Mitoses variables	- Mitoses fréquentes

Tableau N° 3 : Tumeur de la granulosa versus carcinomes à petites cellules.

Microscopiquement, un arrangement diffus de petites cellules étroitement regroupées avec un cytoplasme pauvre, de petits noyaux à nucléole unique, est caractéristique. On retrouve de nombreuses figures de mitoses et pas d'encoques nucléaires. Les cellules peuvent également, comme dans les tumeurs de la granulosa, s'arranger en petits îlots, en cordons, en rangées trabéculaires, et même former des structures ressemblant à des follicules.

4°) Le carcinome endométriöide de l'ovaire.

Il se présente parfois mais rarement sous forme de contingents microfolliculaires avec de multiples petits espaces uniformes et régulièrement distribués contenant un matériel éosinophile (133). Dans tous les cas, par contre, les noyaux sont arrondis et hyperchromatiques. Ils sont pris pour TG adulte lorsqu'ils ont une disposition focale, diffuse, insulaire, trabéculaire ou microfolliculaire ou microglandulaire.

5°) Le sarcome du stroma endométriöide et les métastases ovariennes d'un sarcome du stroma endométrial.

Les tumeurs du stroma endométrial sont fréquemment découvertes à un stade évolué, bilatérales et contiennent souvent de nombreuses petites artères ressemblant aux artères spiralées de la dernière phase de l'endomètre sécrétoire, et un réticulum intercellulaire abondant. Elles ne produisent pas d'hormones sexuelles. Les formations ressemblant aux cordons sexuels que l'on peut retrouver dans les tumeurs du stroma ont typiquement un noyau plus foncé que celui des cellules des tumeurs de la granulosa, et n'ont pas d'encoques. Il n'existe par ailleurs pas de corps de Call-Exner.

6°) Les kystes folliculaires non néoplasiques.

Le haut degré de différenciation des parois des kystes dans les tumeurs de la granulosa macrofolliculaires peut poser un problème de diagnostic différentiel avec les kystes folliculaires.

En pratique, ce problème se pose peu si les kystes bordés par des cellules thécales ou de la granulosa sont examinés dans le contexte clinique évident. En dehors de la grossesse et de l'accouchement, les kystes folliculaires excèdent rarement 8 cm de diamètre. L'examen microscopique montre que les tumeurs de la granulosa kystiques ont toujours de petits îlots de tumeur solide au sein de la paroi.

Les gros kystes folliculaires lutéinisés de la grossesse et de l'accouchement se distinguent par leur contexte clinique, mais aussi par leur aspect microscopique, car ils présentent de façon invariable de larges cellules lutéinisées avec de gros noyaux bizarres et hyperchromatiques.

7°) Les tumeurs de la granulosa juvénile (2).

Elles surviennent dans 90 % des cas chez des individus de moins de 30 ans.

Macroscopie :

La tumeur est en général unilatérale (3 % sont bilatérales) et limitée à l'ovaire (88 % des tumeurs de la série Young regroupant 125 patients étaient de stade I). Elle mesure en moyenne 12,5 cm (la taille peut varier de 3 à 32 cm). Sa surface est lisse ; à la coupe sont observées une alternance de plages solides et kystiques. L'aspect macroscopique peut être uniquement solide ou kystique, les kystes multiloculaires contenant un liquide séreux ou hémorragique. Les plages solides sont grisâtres ou jaunâtres, parfois en partie nécrosées et hémorragiques.

Microscopie :

A un faible grossissement, on note une alternance de nodules et de follicules aux contours irréguliers au sein d'un stroma lâche ou fibreux. Les follicules sont de taille variable, souvent volumineux, réalisant parfois des kystes macroscopiques. Contrairement aux tumeurs de la granulosa adulte, les microfollicules (corps de Call-Exner) sont rares. Les follicules et les kystes sont bordés par un nombre variable de couches cellulaires de la granulosa ; la lumière des follicules renferme souvent une substance basophile ou éosinophile pouvant prendre les colorations des mucines.

Les cellules de la granulosa juvénile apparaissent fréquemment lutéinisées, dotées de cytoplasmes abondants, éosinophiles ou vacuolisés. Les limites cytoplasmiques sont nettes. Le noyau est irrégulier, hyperchromatique, non rainuré. Des cellules thécales sont mêlées à la prolifération cellulaire. Elles se distinguent difficilement des cellules de la granulosa lutéinisées, étant elles-mêmes dotées de cytoplasmes abondants, clairs ou éosinophiles et de noyaux allongés hyperchromatiques. On les retrouve également en périphérie des follicules. Le stroma souvent oedémateux (surtout si contexte de grossesse) renferme des cellules fusiformes.

Les tumeurs de la granulosa juvénile présentent un certain degré de pléomorphisme nucléaire. Les atypies nucléaires sont qualifiées de légères, modérées ou sévères.

Young définit un grade variant de 1 à 4 selon l'importance des atypies nucléaires . L'index mitotique est fréquemment élevé, la moyenne des séries est de l'ordre de 6 à 7 mitoses / 10 HPF.

Il semble exister une corrélation entre les degrés d'atypie et l'index mitotique.

Les différences essentielles entre les tumeurs de la granulosa adulte et les tumeurs de la granulosa juvénile sont :

TG ADULTE	TG JUVENILE
< 1 % prépubertaire	50 % prépubertaire
80 % après 40 ans	rare au-delà de 30 ans
follicules réguliers sans mucines ; corps de Call-Exner fréquents	follicules irréguliers ; mucines et corps de Call-Exner rares
noyau pâle rainuré	noyau foncé non rainuré
lutéinisation faible	lutéinisation très importante

8°) Les tumeurs de type Sertoli-Leydig (androblastome).

Le diagnostic différentiel se fera déjà avec le contexte clinique d'hyperandrogénie présent dans ces tumeurs, l'aspect histologique présentant une alternance de plages cellulaires denses, de travées et de tubes avec contingent de cellules de Leydig.

IV – STEROIDOGENESE.

C'est la voie métabolique qui permet la formation des oestrogènes, des progestatifs et des androgènes... Nous nous intéressons aux trois stéroïdes cités car ils sont susceptibles d'être sécrétés par les TG.

A) Oestrogènes.

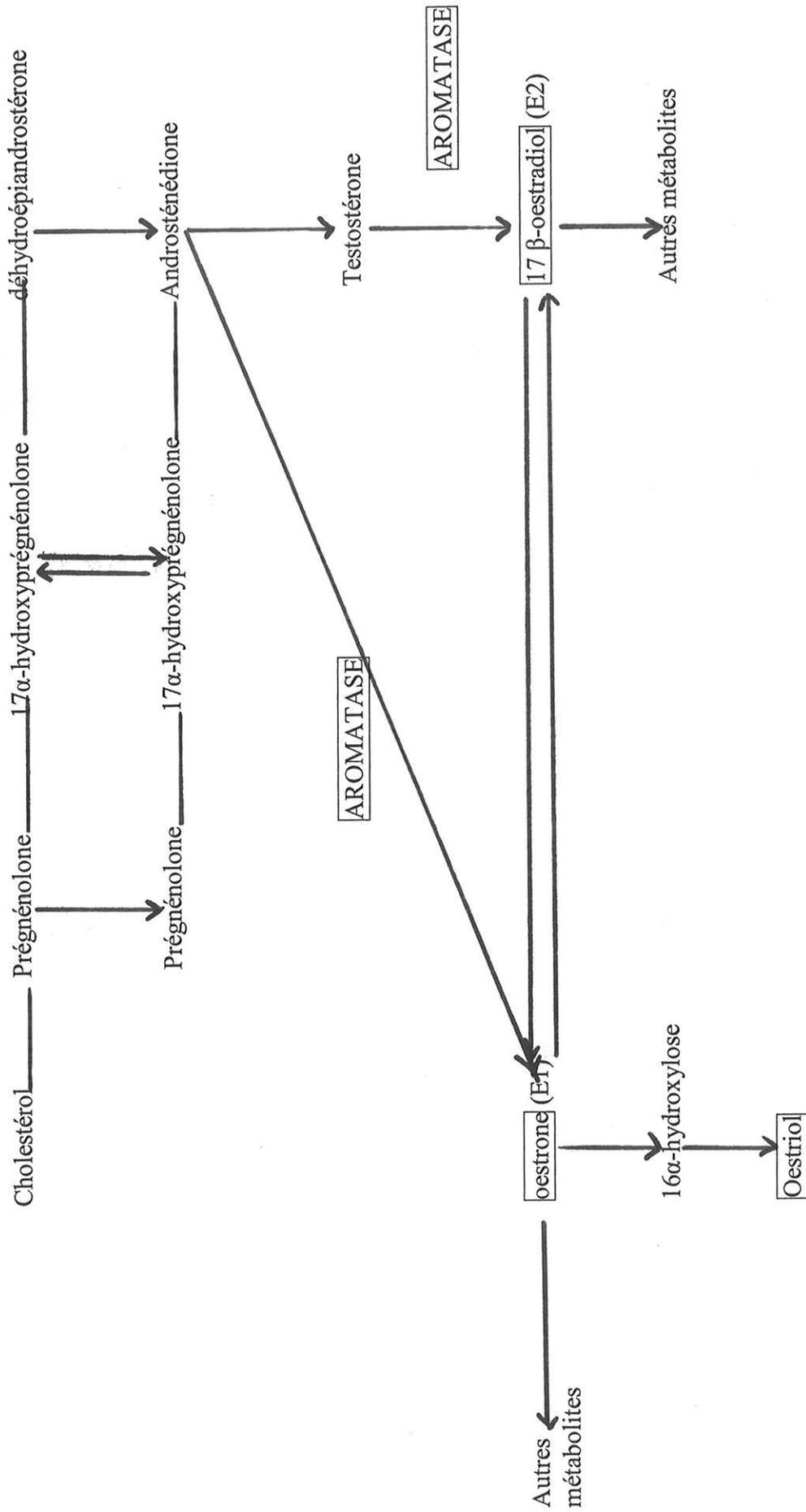
Les oestrogènes sont une famille d'hormones synthétisées dans divers tissus. Le 17 β -oestradiol est l'oestrogène primaire d'origine ovarienne.

Une petite quantité d'oestradiol est synthétisée par le corps jaune. Les oestrogènes sont formés par aromatisation des androgènes grâce à un processus complexe qui fait appel à trois étapes d'hydroxydation dont chacune nécessite de l'oxygène et du NADPH.

Chez la femme, les androgènes surrénaliens sont d'importants substrats car jusqu'à 50 % de l'oestradiol produit durant la grossesse vient de l'aromatisation des androgènes.

La conversion de l'androsténone en oestrone est la principale source d'oestrogène chez la femme après la ménopause. L'activité de l'aromatase est présente dans les cellules adipeuses, ainsi que dans le foie, la peau et d'autres tissus. Une activité accrue de cette enzyme peut contribuer à l'oestrogénisation caractéristique de maladies et situations, telles que la cirrhose du foie, l'hyperthyroïdie, le vieillissement et l'obésité.

Le foie transforme l'oestradiol et l'oestrone en oestriol.



BIOSYNTHESE DES OESTROGENES (d'après Ganong WF, Review of Medical Physiology – 1991)

- Effets des oestrogènes :

Les oestrogènes stimulent le développement des tissus impliqués dans la reproduction. En général, ces hormones augmentent la taille et le nombre des cellules en accroissant le taux de synthèse de protéine, d'ARNr, d'ARNt, d'ARNm et d'ADN. Sous l'effet de la stimulation par les oestrogènes, l'épithélium vaginal prolifère et se différencie, l'endomètre utérin prolifère, les glandes s'hypertrophient et s'allongent, le myomètre acquiert une mobilité rythmique intrinsèque et les conduits lactifères mammaires prolifèrent.

L'oestradiol exerce également des effets anaboliques sur l'os et le cartilage, favorisant ainsi la croissance.

En agissant sur les vaisseaux sanguins périphériques, les oestrogènes provoquent de façon générale une vasodilatation et une déperdition de chaleur.

- Oestrogènes et ménopause :

L'arrêt des cycles menstruels réguliers aux environs de 53 ans coïncide avec la perte de tous les follicules et l'arrêt de la production d'oestradiol ovarien. Des quantités substantielles d'un oestrogène faible, l'oestrone, sont produites par aromatisation de l'androsténone. Les taux d'oestrone ne sont pas suffisants pour supprimer les taux de gonadotrophines hypophysaires ; ainsi, des augmentations marquées de LH et FSH sont caractéristiques des années qui suivent la ménopause.

B) Progestérone.

La progestérone est produite et sécrétée par les glandes surrénales, le testicule, le stroma ovarien, la thèque interne, les cellules de la granulosa, le corps jaune.

La biosynthèse de la progestérone se fait à partir du cholestérol par l'intermédiaire du prégnénolone.

L'administration de la progestérone par voie orale est sans effet, car le foie la métabolise activement en plusieurs composés.

Voie de biosynthèse de la progestérone :

Acétate → cholestérol → progestérone → prégnonédiol

- Effets de la progestérone :

Les progestatifs réduisent l'action proliférative des oestrogènes sur l'épithélium vaginal et transforment l'épithélium utérin qui cesse de proliférer et commence à sécréter (la taille et l'activité des glandes sécrétrices, comme la teneur en glycogène, augmentent) ; l'épithélium se prépare après l'ovulation à l'implantation de l'ovule fertilisé. Les progestatifs actifs favorisent le développement des régions acineuses des glandes mammaires après que les oestrogènes aient stimulé le développement des canaux.

Les progestatifs abaissent le débit sanguin périphérique, ce qui diminue les pertes de chaleur, et la température de l'organisme tend alors à augmenter durant la phase lutéinique du cycle menstruel.

C) Androgènes.

Les androgènes comprennent :

- androsténone
- testostérone
- dihydrotestostérone (DHT)
- dehydroépiandrostérone

Les androgènes sont sécrétés essentiellement par les cellules interstitielles de Leydig mais le stroma ovarien et les glandes surrénales produisent l'androsténone.

La thèque interne produit la testostérone.

D) La sécrétion des oestrogènes en fonction du cycle menstruel.

La durée moyenne du cycle menstruel est de 28 jours, caractérisé par deux phases de 14 jours.

La 1^{ère} phase est dite oestrogénique ; elle fait immédiatement suite aux règles. La sécrétion oestrogénique est assurée par les follicules en maturation.

La 2^{nde} phase est caractérisée par la présence d'oestrogènes et de progestérone. Par abus de langage, on caractérise souvent cette phase sous le nom de phase progestative.

- Variations du taux des oestrogènes :

Le taux des oestrogènes augmente progressivement au cours du cycle jusqu'à atteindre un maximum au 12^{ème} jour du cycle. Après le 14^{ème} jour, on note une chute du taux des oestrogènes puis une remontée modérée vers la fin de la 2^{nde} phase.

Cette variation du taux de ces hormones peut être expliquée par la maturation progressive du follicule ovarien entraînant une sécrétion accrue d'oestrogènes.

Au 14^{ème} jour survient l'ovulation qui conduit à un remaniement considérable du follicule et à la formation du corps jaune. Les oestrogènes produits par le follicule au cours de ce 1^{er} cycle proviennent en grande partie de l'aromatisation dans la granulosa des androgènes d'origine thécale. Au fur et à mesure de la maturation du follicule, la thèque acquiert des capacités d'aromatisation qui existent beaucoup plus tôt dans la granulosa.

- Variations du taux de la progestérone :

En première partie de cycle, la phase folliculaire, il n'y a pas de corps jaune et, par conséquent, pas de sécrétion de progestérone. Après l'ovulation, la phase lutéinique, le follicule mature se transforme en corps jaune et sécrète de la progestérone dont le taux augmente progressivement au cours du cycle.

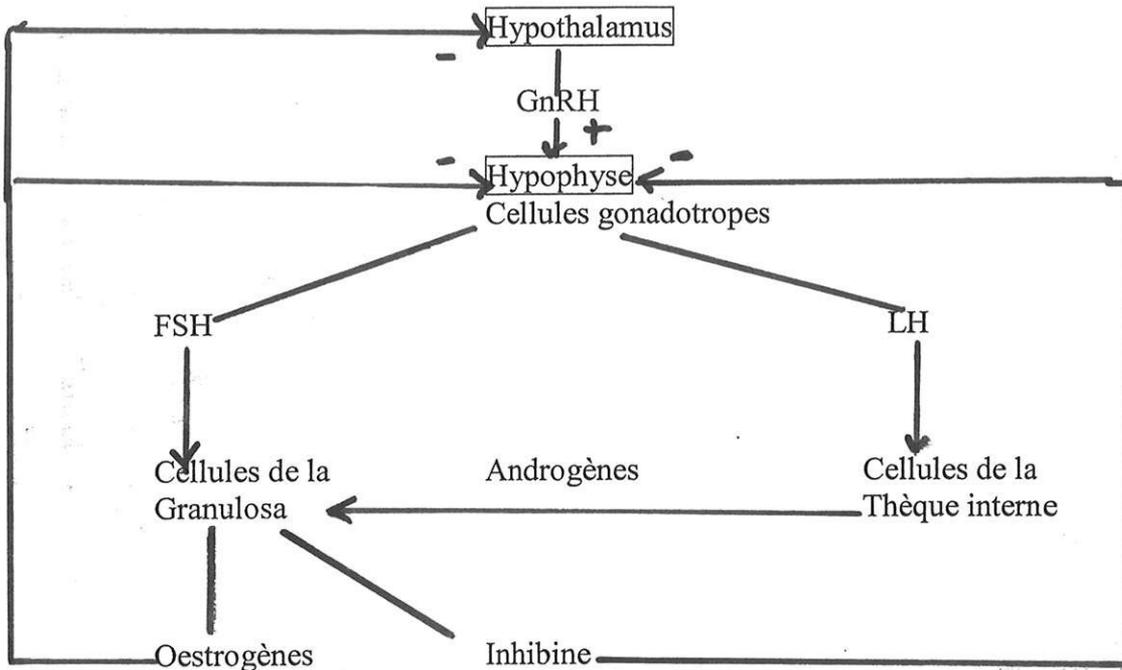
Le taux de progestérone chute progressivement en fin de 2^{nde} partie du cycle parallèlement à la chute du taux des oestrogènes. Cette chute précède les règles.

Ce sont les cellules de la granulosa lutéinisée du follicule rompu après l'ovulation ou corps jaune qui produisent la progestérone (et peu d'oestradiol).

- Régulations du cycle hypothalamo-hypophysaire :

Pendant la phase oestrogénique, les cellules de la granulosa produisent des oestrogènes et de l'inhibine sous l'action de la FSH.

Les hormones exercent un effet inhibiteur sur l'hypophyse (et peut-être sur l'hypothalamus en ce qui concerne les oestrogènes ; cf fig.).



En phase préovulatoire, les cellules de la granulosa deviennent sensibles à la LH et sécrètent de grandes quantités d'oestrogènes.

Cette imprégnation hormonale conduit après 48h à une inversion des effets des oestrogènes sur l'hypophyse (rétro-contrôle positif). Il s'ensuit une stimulation hypophysaire entraînant un pic de sécrétion de la LH et de la FSH.

En phase progestative, les cellules de la granulosa du corps jaune sécrètent de l'inhibine et de la progestérone qui exercent un effet de frein sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

E) Stéroïdogénèse dans les tumeurs de la granulosa.

Il s'agit d'un sujet de controverse en cours d'étude. Certains auteurs, tel Laffargue, émettent plutôt l'hypothèse, se reposant sur les études histoenzymologiques, que seul le contingent thécal des tumeurs de la granulosa est responsable de la sécrétion d'oestrogènes, alors que d'autres, tels Sasano et al, penchent pour la sécrétion directe d'oestrogènes par les cellules tumorales de la granulosa, la modification de leurs propriétés enzymologiques n'étant pas encore expliquées. Jusqu'alors, les méthodes employées peuvent difficilement encore résoudre ce problème (5,6) :

- Les méthodes biochimiques mesurant l'activité des enzymes stéroïdes ou la concentration des hormones sexuelles, sont incapables de localiser les sites de stéroïdogénèse ovariens puisque les tissus ou cellules sont analysés en masse.
- Les analyses morphologiques conventionnelles incluant l'étude en microscopie électronique peuvent indiquer si les cellules étudiées sont impliquées dans la stéroïdogénèse ou dans la production importante d'hormones ; ceci grâce à la présence de réticulum endoplasmique lisse ou sur la morphologie des mitochondries qui sont d'aspect tubovésiculaire dans les cellules sécrétrices de stéroïdes. Mais ces études morphologiques ne permettent pas de déterminer quel type d'hormone sexuelle est produit par les cellules examinées.
- Les études histochimiques de différents enzymes impliqués dans la stéroïdogénèse, incluant le 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et le glucose 6-phosphate déshydrogénase ont été rapportées dans les ovaires normaux et pathologiques. Ces méthodes peuvent analyser l'activité enzymatique d'une cellule mais, à l'exception de la 3 β -déshydrogénase, les enzymes qui peuvent être étudiés par cette méthode ne sont pas directement impliqués dans la stéroïdogénèse des hormones sexuelles. De plus, cette méthode nécessite des coupes congelées (7,8,9).

- L'étude en immunoperoxydase des hormones stéroïdes a été décrite dans les ovaires normaux ou pathologiques. Ces méthodes, décrites entre autres par Kurman et al (10), permettent une étude sur coupe en paraffine et ont conclu que les cellules de la granulosa, et non pas seulement les cellules de la thèque, sont responsables de la production d'oestrogènes dans les tumeurs de la granulosa. Ces études posent par contre des problèmes techniques critiquables et des difficultés d'interprétation.

- Les études d'immunoréactivité tissulaire de plusieurs enzymes spécifiques des différentes étapes du processus de biosynthèse permettraient pour certains de confirmer ce qu'ils pressentaient. Ainsi Sasano (11) en 1989 rapporte l'étude de différents cytochromes P-450, enzymes impliqués dans la catalyse de nombreuses réactions d'hydroxylation et de clivage C-C. La moitié de la protéine cytochrome P-450 est responsable de la spécificité pour les différents substrats. Ainsi, la démonstration de la présence de différents cytochromes P-450 impliqués dans la stéroïdogénèse peut indiquer de façon précise que l'hormone stéroïde catalysée par ce cytochrome P-450 est produite dans la cellule dans laquelle cet enzyme se trouve.

Cette méthode a permis de confirmer que dans l'ovaire normal, pendant la période folliculaire, les oestrogènes sont produits uniquement dans les cellules de la granulosa, et sont dérivés des androgènes produits dans la thèque interne. Après l'ovulation, le follicule devient corps jaune et les cellules de la granulosa lutéinisées produisent de la progestérone. Dans les tumeurs de la granulosa, ces techniques ont permis par ailleurs de confirmer l'observation clinique et morphologique qui suggère que ces tumeurs peuvent produire par elles-mêmes des oestrogènes dérivés du cholestérol. Cela a permis également de montrer que certaines tumeurs produisent des androgènes (12) ou de la progestérone, comme cela a été évoqué par certains auteurs (13).

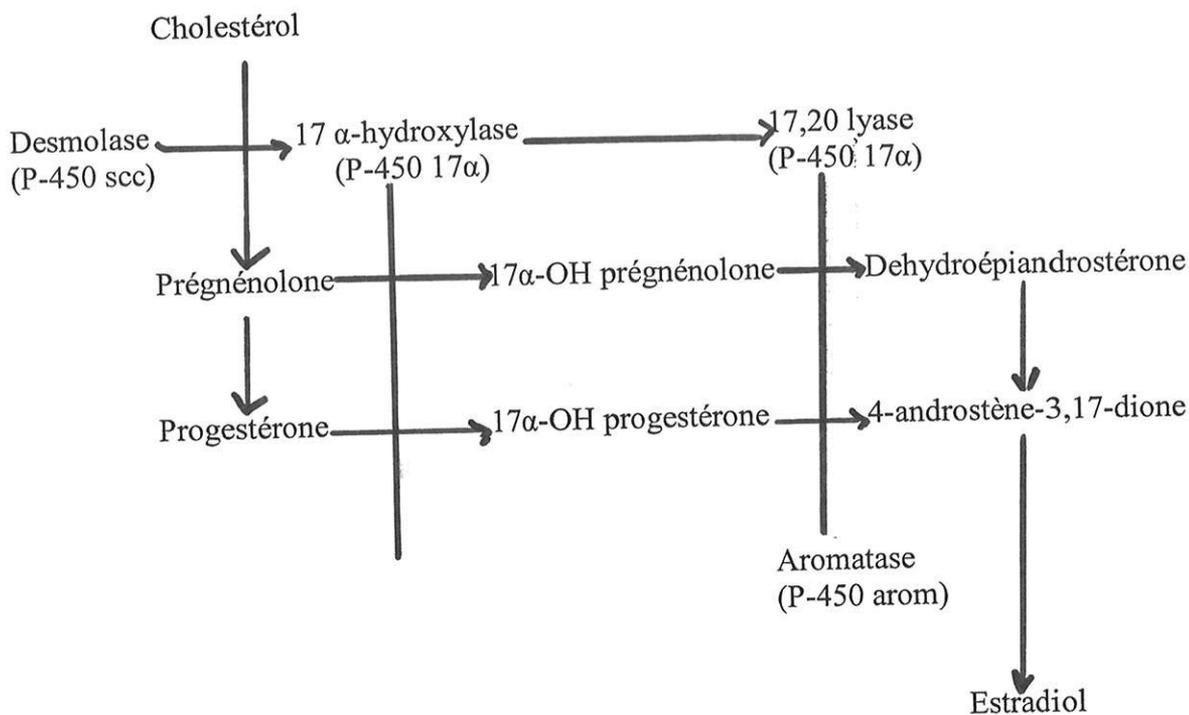


Figure N° 2 : Voies de la stéroïdogénèse et cytochrome P-450 dans la synthèse ovarienne des stéroïdes sexuels (d'après Sasano).

F) Régulation de la stéroïdogénèse dans les tumeurs de la granulosa.

Les études réalisées sur les biopsies de tumeurs de la granulosa de l'ovaire montrent que ces tumeurs contiennent des niveaux significatifs de sites de fixation de la FSH (14).

Kammerman et al (15) ont montré que les cellules des tumeurs de la granulosa, non seulement contiennent des sites de fixation spécifiques de la FSH, mais aussi sont stimulées pour augmenter leur formation d'AMP cyclique après l'addition de FSH hautement purifié. Ceci n'est pas vrai après ajout de l'hCG.

Hahlin, dans son étude *in vitro* (16), montre que les cellules d'une tumeur de la granulosa produisent de grandes quantités d'oestradiol et surtout qu'elles sont capables de convertir des androgènes administrés de façon exogène en oestrogènes, indiquant une activité aromatasique fonctionnelle. En conséquence, il a été montré que la FSH stimulait de façon importante l'aromatase dans le tissu tumoral, la concentration d'oestradiol du milieu étant multipliée par 15. Cette étude montre également la présence de fixations de la LH et d'hCG dans les cellules tumorales. Lors de l'incubation des cellules avec ces différentes gonadotrophines, il y a une augmentation de la concentration de la progestérone en réponse aux deux gonadotrophines, mais par contre la formation d'oestradiol est stimulée seulement par l'hCG.

Sur la base de la sensibilité des tumeurs de la granulosa à la stimulation par les gonadotrophines, les auteurs ont débuté une étude de traitement adjuvant par les analogues de la LH-RH dans l'espoir que la suppression de la sécrétion endogène de gonadotrophines permettrait de diminuer le métabolisme, voire même la prolifération de tissu tumoral résiduel. Ceci repose bien sûr également sur les résultats des études cliniques des analogues de la LH-RH dans les tumeurs stromales et épithéliales de l'ovaire, que nous reverrons ultérieurement.

V - GENETIQUES DES TUMEURS DE LA GRANULOSA.

1) Les erreurs de réplication de DNA.

Une étude japonaise (17) suggère que les erreurs de réplication de DNA contribuent à la pathogénie des tumeurs de la granulosa dans le développement et la progression de ces tumeurs.

Des échantillons tissulaires de tumeurs de la granulosa de 29 patientes ont été analysés à la recherche d'erreurs de réplication de DNA en utilisant la PCR (réaction de polymérisation en chaîne).

Le nombre d'erreurs de réplication de DNA a été observé chez 26 patientes avec un nombre supérieur ou égal à un locus sur 15 (58 % des patientes au Stade Ia).

Le nombre d'erreurs de réplication de DNA n'est pas lié à l'âge, au type histologique ou au stade clinique.

2) Trisomie 12 et tumeurs de la granulosa.

L'étude de Flestcher et al (18), qui rapporte le caryotype de 11 tumeurs méenchymateuses de l'ovaire comprenant 6 fibrothécomes, 2 fibromes, 1 thécome, 2 tumeurs de la granulosa (1 adulte, 1 juvénile), retrouve une trisomie 12 dans 9 cas sur 11. Les 2 tumeurs de la granulosa rapportées sont porteuses de la trisomie et la tumeur de granulosa adulte comporte d'autres aberrations chromosomiques à type de perturbation du nombre de chromosomes (trisomies X,7,8,9 ; monosomie 22), sans anomalie de structure identifiée. Les deux seules tumeurs non porteuses d'anomalie du caryotype sur les 11 étudiées sont deux fibrothécomes bilatéraux.

Différents oncogènes sont situés sur le chromosome 12 (KRAS2, GLI, INT1, RAP1B, IGF1, et IFNG), mais leur expression n'a pas encore été étudiée dans ce type de cellules tumorales.

Des cas de trisomie 12 ont été rapportés dans d'autres types de néoplasies extra-ovariennes incluant environ 15 % des leucémies lymphoïdes chroniques et une petite proportion de léiomyomes utérins, ce qui porte à croire que la trisomie 12 peut être responsable de la prolifération de plusieurs types cellulaires.

Il est à noter également que ces tumeurs comprenant la trisomie 12 ont en général un profil peu évolutif sur le plan clinique. Ceci pourrait suggérer qu'une trisomie 12 isolée confère un avantage prolifératif modéré et de bas grade ; d'autres aberrations chromosomiques seraient alors nécessaires pour conférer un phénotype plus agressif.

VI – LES MARQUEURS TUMORAUX.

A) L'oestradiol plasmatique.

Le 17 β -oestradiol est l'œstrogène primaire d'origine ovarienne. C'est une hormone stéroïdienne provenant de l'aromatation des androgènes.

Le 17 β -oestradiol est le marqueur tumoral le plus fréquemment utilisé dans les tumeurs de la granulosa chez les femmes ménopausées tout en sachant que certaines de ces tumeurs sont non sécrétantes et que quelques unes, rares, sécrètent des androgènes ou de la progestérone.

B) L'inhibine.

B-1) Structure.

C'est une glycoprotéine produite spécifiquement au niveau ovarien par les cellules de la granulosa. Elle joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion de FSH (follicle stimulating hormone) pituitaire. Elle est indétectable dans le sérum des femmes ménopausées (ménopause naturelle ou iatrogène).

L'inhibine est un facteur de croissance dimérique décrit en 1932 par M. Cullagh comme un peptide gonadique qui inhibe ou stimule la production hypophysaire de FSH.

Elle est physiologiquement importante et présente des homologies de structure avec le groupe des protéines incluant les beta transforming growth factors (TGF β).

Il s'agit d'un peptide non stéroïdien sécrété sous forme dimérique et interagissant avec des récepteurs de surface cellulaire.

Les inhibines sont des hétérodimères $\alpha : \beta$; il existe deux sous-unités β (βA et βB) et une seule sous-unité α . Il existe donc deux formes d'inhibine.

B-2) Site de sécrétion de l'inhibine.

Les sites principaux de sécrétion de l'inhibine sont les cellules de la granulosa chez la femme et les cellules de Sertoli chez l'homme. Elle est synthétisée dans les gonades embryonnaires, puis est sécrétée au niveau des gonades, de l'hypophyse, des surrénales, de la rate et du système nerveux. La sécrétion gonadique est majoritaire puisque la forme circulante de l'inhibine est indétectable après castration. A noter chez la femme enceinte, seule existe la sécrétion placentaire.

B-3) Rôle physiologique.

L'inhibine inhibe la synthèse et la sécrétion de FSH hypophysaire.

Comme plusieurs études le suggèrent, son rôle ne s'arrête pas à une action sur les gonadotrophines. Elle est responsable chez l'homme de l'inhibition de synthèse de l'ADN spermatocytaire entraînant une baisse du nombre de spermatozoïdes (ce qui a pu faire proposer son utilisation dans la contraception masculine).

Chez la femme, elle inhibe la méiose ovocytaire, augmente le nombre de follicules ovariens, et peut stimuler la stéroïdogénèse des cellules thécales in vitro.

La sécrétion d'inhibine augmente pendant la phase de croissance finale du follicule préovulatoire comme résultat de l'expression accrue des ARNm des sous-unités α et βA de l'inhibine après le recrutement, et atteint un maximum pendant la phase lutéale. Ceci résulte du fait que, dans le follicule à maturité, la production d'inhibine devient progressivement dépendante de la stimulation directe par LH.

La concentration plasmatique d'inhibine s'élève lors des traitements d'hyperstimulation pour stérilité et son taux est alors proportionnel au nombre d'ovocytes produits.

Une étude de Matzuk et al (19) présente l'inhibine comme une protéine ayant un effet « suppresseur de tumeur » ou antioncogène.

En effet, cet auteur a obtenu (1992) par recombinaison homologue des souris hétérozygotes et homozygotes pour un gène délété de la sous-unité α de l'inhibine. Les souris homozygotes pour ce gène délété développent toutes (mâles et femelles) à partir de 4 semaines des tumeurs stromales gonadiques parfois bilatérales, souvent incomplètement différenciées.

Chez les souris hétérozygotes pour le gène délété, il n'est pas noté de développement de tumeurs ovariennes.

Le gène de l'inhibine α pourrait être considéré comme un gène suppresseur de tumeur, puisque la double délétion de gène entraîne l'apparition de tumeurs.

B-4) Méthodes de dosage.

Les méthodes utilisées actuellement sont directes, de type radio-immunologique. On utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre des peptides, mimant NH2 terminal de la sous-unité α de l'inhibine.

B-5) L'intérêt de l'inhibine comme marqueur tumoral.

L'inhibine ne semble pas être un marqueur spécifique des tumeurs de la granulosa.

Plusieurs études ont constaté son élévation dans des tumeurs ovariennes n'appartenant pas aux groupes du mésenchyme et des cordons sexuels. Cependant, tous sont d'accord sur l'intérêt de l'inhibine pour diagnostiquer les récives tardives de ces tumeurs de la granulosa et certains pour le diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs ovariennes.

Une étude de Flemming et al (20) a rapporté des taux sériques élevés d'inhibine dans les carcinomes ovariens et curieusement dans les tumeurs de Krukenberg de l'ovaire. Cette étude a tenté de déterminer le site de production de l'inhibine dans les tumeurs ovariennes primitives (111 cas), métastatiques (13 cas) et secondaires (10 cas) en utilisant l'immunohistochimie.

- Les marqueurs sont positifs dans toutes les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels dont 13 cas de tumeurs de la granulosa adulte, 3 cas de tumeurs de la granulosa juvénile, 10 cas de tumeurs fibrothécales, 1 cas de tumeurs à cellules de Sertoli et de Leydig et ils ont cité 1 cas de tumeurs à cellules lipidiques.

- Les tumeurs primaires et secondaires qui ne dérivent pas du mésenchyme et des cordons sexuels n'ont pas montré de positivité au sein des cellules tumorales mais dans le stroma ovarien non néoplasique des cellules de type thécal.

- Dans le groupe témoin des femmes sans tumeurs ovariennes, il n'y a pas de positivité des marqueurs.

L'inhibine des femmes ménopausées proviendrait de l'activation normale ou tumorale du mésenchyme et des cordons sexuels. C'est pourquoi l'élévation de la concentration sérique de l'inhibine chez les femmes avec une tumeur primitive ou secondaire de l'ovaire avec un aspect histogénétique semblable pourrait être dûe à l'activation du stroma ovarien non néoplasique.

L'inhibine échouera comme marqueur dans ce cas mais sera utile pour prouver la différenciation des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels par immunohistochimie et pour la surveillance de ces tumeurs par des dosages sériques.

Une autre étude de Costa et al (21) a été faite :

L'utilisation immunohistochimique d'anticorps monoclonaux contre l'inhibine humaine a été utile pour le diagnostic anatomo-pathologique.

L'étude rétrospective a porté sur 186 tumeurs primitives de l'ovaire. Les sections de pièces opératoires sont marquées par des anticorps monoclonaux contre l'inhibine. La proportion de forte réactivité a été gradée comme suit : S1 \leq 10 % ; S2 = 10-50 % ; S3 \geq 50 %.

L'immunoréactivité de l'inhibine de 137 tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels a été :

Sur 100 % des 66 TG : 80 % S3 ; 20 % S2.

Sur 100 % des 17 tumeurs à cellules de Sertoli : 90 % S3 ; 10 % S2.

Sur 100 % des 13 lésions hyperplasiques folliculaires et stromales :
90 % S3 ; 10 % S2.

Sur 100 % des tumeurs à cellules lipidiques : 100 % S3.

Sur 90 % des tumeurs thécales : 40 % S3 ; 10 % S2 ; 10 % S1 ; 30 % W.

Sur 0 % des 12 fibromes : 3 myxomes et 2 tumeurs sclérostromales.

Aucune (de 0 à 49) des autres tumeurs néoplasiques (22 carcinomes, 12 tumeurs carcinosarcomateuses, 7 carcinomes à petites cellules, 6 tumeurs germinales et deux lymphomes) n'ont montré de réactivité.

Cette étude montre une forte réactivité de l'inhibine dans les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels contrairement aux tumeurs carcinosarcomateuses, germinales et les lymphomes ovariens.

Une étude rétrospective a été réalisée à l'Institut Gustave Roussy à propos de 45 femmes traitées ou ayant consulté à l'IGR entre 1967 et 1993 pour une tumeur de la granulosa adulte de l'ovaire (22). L'étude conclut à l'intérêt de l'inhibine comme marqueur des rechutes tumorales vu son élévation plasmatique secondaire. L'inhibine pourrait également être proposée comme marqueur tumoral en post-opératoire immédiat pour détecter des reliquats tumoraux.

Une autre étude (23) a été faite sur 212 femmes ménopausées admises pour suspicion de cancer de l'ovaire. Cette étude trouve que la concentration d'inhibine plasmatique est élevée chez les femmes présentant différents types de cancers ovariens et spécialement en cas de carcinomes mucineux ou de tumeurs de la granulosa. Il a été constaté également que 7 % des femmes ayant des tumeurs ovariennes secondaires (côlon, estomac) avaient une concentration sérique d'inhibine élevée. 27 % des femmes qui présentaient des tumeurs bénignes de l'ovaire présentaient également une élévation de l'inhibine. Les autres ont montré qu'il existait une corrélation négative entre les taux sériques d'inhibine et de FSH chez les femmes présentant des tumeurs de la granulosa, cette corrélation n'existant pas pour les autres types histologiques. L'inhibine sécrétée par les autres tumeurs serait en revanche biologiquement inactive. Il faudrait donc mettre au point une technique pour détecter l'inhibine active.

C) L'hormone anti-müllérienne.

L'hormone anti-müllérienne est sécrétée par les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli.

Chez l'homme, l'hormone anti-müllérienne est sécrétée tôt par les cellules de Sertoli du testicule au stade embryonnaire et est responsable de l'involution des canaux müllériens qui, chez la femme, formeront les trompes et l'utérus.

Les cellules de la granulosa sécrètent l'hormone anti-müllérienne seulement après la naissance dans les couches les plus internes du follicule antral.

Les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels contiennent des cellules de Sertoli , des cellules de la granulosa, des cellules de Leydig , des cellules thécales. Mais, comme nous l'avons dit précédemment, seules les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli sécrètent l'hormone anti-müllérienne.

Plusieurs études ont été faites :

- *Par R. Rey et P. Duvillard et al (24) :*

Cette étude avait pour but de montrer si l'hormone anti-müllérienne pouvait être utilisée comme marqueur des cellules de la granulosa et des cellules de Sertoli dans les tumeurs gonadiques pour les distinguer des autres tumeurs primaires ou métastatiques en utilisant l'immunohistochimie.

Ils ont étudié 7 cas de tumeurs de la granulosa juvénile, 6 cas de tumeurs de la granulosa adulte à localisation ovarienne et 3 tumeurs extraovariennes métastatiques, 20 autres tumeurs ovariennes, 6 tumeurs à cellules de Sertoli , 2 gonadoblastomes et 13 tumeurs extragonadiques.

Les tumeurs de la granulosa, adulte ou juvénile, à localisation ovarienne ou métastatique ont montré un aspect hétérogène de l'immunoréactivité avec l'hormone anti-müllérienne : Les zones contenant une forte ou faible réactivité avec l'hormone anti-müllérienne sont alternées avec des zones de réactivité nulle.

Bien que la plupart des zones de réactivité positive avec l'hormone anti-müllérienne représentent une proportion mineure des cellules tumorales, il a été trouvé une réactivité positive dans tous les cas examinés. Dans les testicules, les cellules de Sertoli normales prépubertaires ont montré une forte réactivité ; par contre, les cellules de Sertoli des tumeurs testiculaires ont montré de larges zones de réactivité négative avec quelques cellules à réactivité positive disséminées dans la tumeur.

L'hormone anti-müllérienne a été réactive également dans la plupart des cellules tumorales des gonadoblastomes quand ces cellules dérivent des cordons sexuels.

Aucune réactivité n'est observée dans les autres tumeurs gonadiques ou extragonadiques.

L'étude a conclu que l'expression de l'hormone anti-müllérienne est conservée uniquement dans une petite proportion des tumeurs à cellules de la granulosa ou à cellules de Sertoli. Cependant, une réaction positive dans quelques unes des cellules peut aider à distinguer entre les tumeurs à cellules de la granulosa ou à Sertoli ou les gonadoblastomes et les autres tumeurs gonadiques de différente origine.

- *Par C. Lhomme, WQ. Long et al (25) :*

Cette étude a eu pour but de détecter des niveaux minimum d'hormones anti-müllériennes sériques chez des patientes suivies pour une tumeur de la granulosa en utilisant une méthode immunoenzymatique plus sensible que le dosage traditionnel. Cette méthode est la technique Elisa.

On a comparé les résultats obtenus avec le dosage traditionnel et la technique Elisa :

Pour 31 patientes atteintes d'une tumeur de la granulosa suivies pendant 7 ans, la technique Elisa montre une sensibilité hautement supérieure par rapport au dosage traditionnel.

Dans plusieurs cas où la détection d'un bas niveau d'hormones anti-müllériennes était impossible avec le dosage traditionnel, il a été positif avec la technique Elisa. Ces cas incluaient une patiente avec une récurrence et 2 patientes dont le traitement pour TG n'avait pas complètement réussi.

Cette étude montre l'importance de l'efficacité et la haute sensibilité de la technique Elisa pour l'évaluation avec haute précision des résultats de traitement et la détection des récurrences des tumeurs de la granulosa au stade préclinique.

- *Par M. Dutertre et al (26) :*

Elle a montré que les cellules tumorales de la granulosa expriment un récepteur membranaire pour l'hormone anti-müllérienne : nous montrons par histologie et analyses moléculaires que les tumeurs ovariennes se développent chez les souris transgéniques par oncogénèse ciblée en utilisant un oncogène, le promoteur SV40 de l'hormone anti-müllérienne.

L'étude montre que la protéine du récepteur de type II de l'hormone anti-müllérienne est présente à la surface des cellules tumorales et se lie à l'hormone anti-müllérienne.

Le récepteur de l'hormone anti-müllérienne fonctionne dans la lignée cellulaire des tumeurs de la granulosa avec un traitement par l'hormone anti-müllérienne. Ce traitement induit une activation sélective de la protéine Smad1.

Cette étude démontre pour la première fois l'expression à la surface cellulaire d'une molécule hautement spécifique, le récepteur de type II de l'hormone anti-müllérienne ainsi qu'une activation sélective de protéines Smad par l'hormone anti-müllérienne dans les cellules tumorales de la granulosa.

**VII – CLASSIFICATION DES TUMEURS OVARIENNES SELON LA
FEDERATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE
ONCOLOGIQUE (FIGO).**

STADE I Tumeur limitée aux ovaires.

Stade Ia : 1 seul ovaire, capsule intacte, sans ascite ni cellule maligne dans le lavage péritonéal, sans tumeur à la surface de l'ovaire.

Stade Ib : 2 ovaires, capsule intacte, sans ascite ni cellule maligne dans le lavage péritonéal, sans tumeur à la surface de l'ovaire.

Stade Ic : 1 ou 2 ovaires avec, soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.

STADE II Tumeur uni- ou bilatérale avec extension pelvienne.

Stade IIa : Extension à l'utérus et/ou aux trompes.

Stade IIb : Extension à d'autres organes pelviens.

Stade IIc : IIa ou IIb avec cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.

STADE III Tumeur uni- ou bilatérale avec atteinte péritonéale extrapelvienne microscopiquement confirmée et/ou atteinte ganglionnaire régionale.

Stade IIIa : Métastases péritonéales microscopiques extrapelviennes.

Stade IIIb : Métastases péritonéales extrapelviennes macroscopiques inférieures ou égales à 2 cm.

Stade IIIc : Métastases péritonéales extrapelviennes macroscopiques supérieures à 2 cm et/ou atteinte ganglionnaire rétropéritonéale ou inguinale.

STADE IV Métastases à distance (métastases hépatiques, intra-parenchymateuses, épanchement pleural cytologiquement positif).

VIII – CLINIQUE. (27)

A) Age au diagnostic.

L'âge moyen de survenue de la forme adulte se situe à 53 ans, avec une fourchette comprise entre 40 et 70 ans. L'autre pic de fréquence correspond à l'âge prépubertaire.

B) Circonstances de découverte.

- Le tableau clinique des tumeurs de la granulosa chez les femmes ménopausées est représenté par des métrorragies post-ménopausiques dans 41 % des cas.
- Chez les femmes en âge de procréer, nous rencontrons des hémorragies utérines irrégulières, des aménorrhées de durée variable qui précèdent souvent les hémorragies, parfois une aménorrhée isolée qui peut être confondue avec ménopause précoce, des irrégularités menstruelles, une oligoménorrhée.
- Rarement le tableau clinique est en rapport avec des TG à sécrétion androgénique ; on a alors des signes de virilisation.
- Parfois, nous avons une symptomatologie en rapport avec une masse abdominale : douleurs abdominales, augmentation du volume de l'abdomen et dans 10 % des cas, la maladie se présente sous forme d'un tableau aigu : rupture tumorale avec hémopéritoine.
- Dans 30 à 50 % des cas, douleurs aiguës, à type de torsions de kyste. La patiente peut être asymptomatique. Sur le plan général, on rencontre une asthénie et une perte de poids. Dans 12 % des cas, la tumeur n'est pas palpée à l'examen clinique ; par contre, la tumeur est toujours assez grosse pour être visible à l'échographie.

C) Stade de la maladie.

Deux grandes études ont démontré que 78 à 91 % des TG sont diagnostiqués au stade I de la figo, pratiquement le reste des tumeurs sont diagnostiqués au stade II, 5 % seulement au stade III.

D) Côté intéressé par la tumeur.

La tumeur est bilatérale dans 0,8 % des cas mais, le plus souvent, elle est unilatérale.

E) Parité, statut hormonal, fertilité.

Une étude finlandaise par Unkila-Kallio et al (28) montre :

La fertilité de 146 femmes avec TG a été étudiée entre 1956 et 1996. Dans cette étude, le statut hormonal était représenté par une ménopause dans 59 % des cas ; 32 % des femmes étaient nullipares.

La fertilité des femmes en âge de procréer avec une TG a été comparée aux TG qui apparaissent tardivement (post-ménopause). Il a été constaté que les cas de nulliparité (50 %) et des cas d'infertilité (22 %) sont plus fréquents si les tumeurs surviennent en âge de procréer. Des 12 cas d'infertilité, 7 avaient des cycles anovulatoires (58 %).

Cette étude conclut que les TG chez les femmes en âge de procréer sont associées avec une nulliparité et des cycles anovulatoires alors que les femmes avec une TG apparue en péri-ménopause avaient une fertilité normale.

IX – FORMES CLINIQUES DES TUMEURS DE LA GRANULOSA.

A) Tumeurs de la granulosa et manifestations endométriales.

Les manifestations endométriales sont en rapport avec les tumeurs de la granulosa sécrétant des oestrogènes.

Elles se présentent sous la forme d'une hyperplasie endométriale, d'un adénocarcinome de l'endomètre dont les pourcentages atteignent respectivement selon les séries 4 à 10 % et 5 à 35 %.

De cette association TG et manifestations endométriales découle une attitude clinique pratique : la recherche d'une seconde pathologie maligne lors du diagnostic de tumeur à cellules de la granulosa afin de définir une stratégie thérapeutique qui prenne en compte l'association éventuelle de deux cancers.

L'autre conséquence est la possibilité d'un diagnostic plus précoce de la tumeur à cellules de la granulosa, à l'opposé des tumeurs épithéliales communes de l'ovaire.

D'autres manifestations endométriales à type d'endométriome et de léiomyome ont été rapportées 13 ans avant le diagnostic de tumeurs de la granulosa (H. Kurioka et al, Département d'Obstétrique et de Gynécologie au Japon, publiée en mai 1998).

B) Tumeurs de la granulosa à localisation extraovarienne.

La localisation extraovarienne des tumeurs de la granulosa existe et a été constatée même après une ovariectomie bilatérale.

Il semblerait que les tumeurs de la granulosa extraovariennes se développent à partir des reliquats embryonnaires mésenchymateux des crêtes génitales.

Une étude faite aux Etats-Unis par JB Robinson et al et publiée en juillet 1999 rapporte le cas d'une femme de 67 ans avec des métrorragies et une masse pelvienne.

La laparotomie révèle une masse droite de 16 cm envahissant le pelvis, touchant la vessie et le rectosigmoïde. Les deux ovaires apparaissaient normales et sans contact avec la masse. L'examen anapathomopathologique révèle une tumeur de la granulosa.

C) Tumeurs de la granulosa de type juvénile.

Elles surviennent dans 90 % des sujets de moins de 30 ans. Le pic de fréquence correspond à l'âge prépubertaire.

Elles se manifestent sous forme de pseudopuberté précoce dont la fréquence n'est pas négligeable, jusqu'à 50 % selon les séries.

Une galactorrhée peut compléter le tableau clinique sans que le mécanisme soit clairement établi.

Une sécrétion ectopique de prolactine est évoquée.

Quelques cas de signes de virilisation sont rapportés ; et dans des cas tout à fait exceptionnels, on décrit des associations à la maladie de Ollier (enchondromatoses) ou au syndrome de Maffucci qui associe la maladie précédente à la présence d'hémangiomes.

Une élévation des taux sériques et urinaires d'oestradiol et un faible taux, voire une absence, de FSH et LH s'observent. Les taux plasmatiques de LH et FSH ne sont pas stimulables par le LH-RH, confirmant la pseudopuberté d'origine périphérique.

En dépit d'un aspect cytologique souvent inquiétant, les tumeurs de la granulosa juvénile ont un pronostic le plus souvent favorable et un taux élevé de guérison, taux de survie à 90 %. Parmi les différents facteurs de pronostics étudiés, seul le stade clinique apparaît indiscutablement corrélé à l'évolution.

Les récurrences tardives sont rares dans les tumeurs de la granulosa de type juvénile.

Il existe cependant des TG juvéniles « malignes » se caractérisant par une évolution fulminante dans l'année suivant l'acte chirurgical.

D) Tumeurs de la granulosa et grossesse.

Environ 5 % des tumeurs de la granulosa rapportées sont découvertes ou évoluent pendant la grossesse.

Les tumeurs de la granulosa, localisées sans envahissement utérin, opérées en début de grossesse, sont associées à une grossesse et une délivrance normales. Par contre, les tumeurs de la granulosa découvertes en deuxième partie de grossesse sont corrélées à des ruptures tumorales après la délivrance et à la mort des patientes.

E) Tumeurs de la granulosa sécrétant de la progestérone.

Elles sont exceptionnelles. Elles sont associées à des modifications endométriales, hyperplasie avec décidualisation massive du chorion ; on note également une lutéinisation des cellules de la granulosa.

F) Tumeurs de la granulosa virilisantes.

Ce sont des tumeurs rares avec une forme macroscopique souvent kystique. Les formes kystiques justement sont corrélées à une sécrétion androgénique.

Le tableau clinique peut se présenter sous une forme virilisante vraie : acné, alopecie des golfes temporaux, clitoridomégalie, voix grave ou sous forme d'un simple hirsutisme.

G) Tumeurs de la granulosa et cancer du sein.

Expérimentalement, une administration prolongée d'oestrogènes peut induire des cancers de l'utérus, du col, du sein et de la peau chez certaines espèces animales.

Le cancer du sein, comme le cancer de l'endomètre, a une plus grande incidence chez les femmes ménopausées après 50 ans que chez les femmes dont la ménopause survient entre 40 et 50 ans. On pense que c'est à rapporter à une exposition plus prolongée aux oestrogènes endogènes. Il y a par ailleurs quelques cas décrits dans la littérature de développement de cancer du sein après traitement par des oestrogènes (cancer du sein chez l'homme après traitement par oestrogènes pour cancer de la prostate).

Il est à rapporter un faible pourcentage de néoplasies mammaires associées à des tumeurs féminisantes. Il est étonnant de constater que l'incidence des néoplasies accompagnant l'hyperoestrogénie de ces tumeurs a un retentissement carcinologique supérieur au niveau de l'endomètre qu'au niveau mammaire.

Certains l'expliquent par le fait qu'il faut probablement deux facteurs importants pour que l'effet carcinologique des oestrogènes soit efficace : une stimulation prolongée et continue et l'action sur des organes sensibles ; et il est probable, compte tenu de sa rapidité de croissance et de prolifération, que l'endomètre soit un organe plus sensible que le sein à ce type de stimulation. L'hypothèse que les associations de tumeurs du sein et de tumeurs de la granulosa rapportées ne soient que des associations fortuites (compte tenu de l'incidence élevée du cancer du sein chez la femme) est bien sûr à prendre en compte.

X – EVOLUTION (27).

Typiquement, l'évolution de la maladie s'effectue sur plusieurs années. Les périodes de rémission, obtenues au cours d'un traitement, sont interrompues par des récurrences.

L'intervalle libre séparant le diagnostic initial de la récurrence peut être extrêmement long, de 6 ans à 23 ans.

La fréquence des récurrences est dépendante du stade variant de 9 % dans les stades I à 30 % dans les stades avancés. Elles surviennent préférentiellement selon un mode locorégional.

Les récurrences sont de mauvais pronostic, responsable d'un taux de mortalité élevé, 72 à 86 % selon les séries, d'une diminution de la survie globale.

La médiane de survie des patientes ayant présenté une récurrence approche 62 mois.

Dans la littérature, la survie globale des patientes est excellente d'autant qu'il s'agit le plus souvent de stade précoce. La survie globale à 5 ans est de 55 à 88 %. En revanche, la médiane de survie des stades avancés est moins favorable.

XI – FACTEURS PRONOSTIQUES (27).

A) Age.

Un âge inférieur à 40 ans serait associé à un meilleur pronostic mais les avis diffèrent.

B) Taille tumorale.

Elle est, pour la plupart des auteurs, associée à un mauvais pronostic avec une tendance à un risque accru de récurrence pour les tailles de plus de 10 cm.

C) Stade.

C'est un facteur qui fait l'objet d'un consensus : la médiane de survie pour les stades III et IV est de 5 ans alors qu'elle n'est pas atteinte à 25 ans pour les stades I.

Un stade avancé serait plus souvent impliqué dans la survenue de récurrence et prédictif de tumeur hautement proliférative.

Remarque : il semblerait que le stade et la taille soient deux facteurs pronostiques indépendants.

D) Le nombre de mitoses.

C'est un facteur pronostique reconnu et il existe une relation inversement proportionnelle entre son taux élevé et une diminution de la survie quel que soit le stade considéré.

D'autres facteurs pronostiques sont cités mais ne font pas encore l'objet d'un consensus.

E) La rupture tumorale.

F) Les atypies nucléaires.

G) La ploïdie et l'index de prolifération cellulaire appréciés par le marqueur Ki67.

H) Les mutations de p53 sont fréquentes et pourraient avoir une valeur pronostique.

I) Inhibine.

Son élévation dans le sérum peut précéder la rechute. Son taux devient nul après une chirurgie radicale mais décroît lentement et ne s'annule pas lorsqu'il persiste une masse résiduelle. L'inhibine pourrait donc être un élément important dans la décision d'un traitement adjuvant dans une population à risque .

J) Le taux d'hormone anti-müllérienne.

Il apparaît comme un bon reflet de l'évolution tumorale, précédant de quelques mois la récurrence clinique, et pourrait être utilisé comme un marqueur d'efficacité thérapeutique.

XII – RECIDIVES TARDIVES.

L'intervalle libre séparant le diagnostic initial et la récurrence varie de 6 à 23 ans. Les récurrences ont lieu en général dans les 5 ans.

Les récurrences tardives surviennent le plus souvent sur un mode locorégional dans le pelvis et le petit bassin.

Cependant, des métastases pulmonaires, médiastinales, diaphragmatiques, hépatiques ont été rapportées dans plusieurs études 15 ans après le diagnostic initial.

La détection des récurrences peut s'aider de l'élévation des taux sériques d'inhibine.

- Métastases pulmonaires : Elles ont été rapportées par une étude de Sasano et al (29) :

Une femme de 62 ans ayant subi une salpingo-ovariectomie gauche pour une tumeur de la granulosa 15 ans plus tôt présente des opacités thoraciques anormales. Le scanner thoracique confirme la présence de 3 nodules bien définis alors que le scanner pelvien révèle une masse de 3,5 x 2,5 cm partiellement solide, kystique.

Une thoracotomie gauche confirme le diagnostic de métastase pulmonaire d'une tumeur de la granulosa.

- Métastases hépatiques : Elles sont extrêmement rares.

Dans une série de Diddle (30), 6 patientes sur 110 ont eu des métastases hépatiques.

La dissémination hématogène, péritonéale ou par contiguïté n'est pas clairement démontrée.

Dans une étude faite par Fox et al (31), 6 patientes sur 74 avait un envahissement hépatique. Dans la revue de Evans, seule 1 patiente sur 188 avait des métastases hépatiques.

Les métastases hépatiques des tumeurs de la granulosa présentent un aspect kystique avec une paroi épaisse et des excroissances nodulaires.

L'aspect hypervasculaire de ces lésions pose le problème du diagnostic différentiel avec les tumeurs néovasculaires ; L'IRM hépatique n'est pas capable de distinguer les différents aspects histologiques, cependant, la présence de foyers hémorragiques nous oriente vers le diagnostic de tumeurs de la granulosa.

XIII – TRAITEMENT (27).

A) Chirurgie.

La chirurgie est le traitement de première intention.

- Tumeurs localisées :

La prise en charge initiale d'une tumeur localisée consiste en une chirurgie d'exérèse complète de la tumeur après classification de celle-ci, même si, bien souvent, peu d'informations sont relatées sur le type de bilan d'extension chirurgical réalisé, sur la pratique d'une omentectomie et d'une exploration péritonéale avec cytologie et biopsies multiples.

- Tumeurs étendues :

Les stades avancés doivent bénéficier d'une hystérectomie totale non conservatrice.

De la qualité du geste chirurgical dépendent le devenir de la patiente et le risque plus ou moins élevé de récurrence. Dans la série de Evans et al (32), 6 % des patientes avec une hystérectomie et une salpingo-ovariectomie bilatérale récidivent contre 25 % si le geste chirurgical est moins important.

Le résidu post-chirurgical est très important et impliqué dans la qualité de réponse à la chimiothérapie.

La pratique d'un curage ganglionnaire comme dans un adénocarcinome ovarien n'est jamais évoquée mais, étant donné l'envahissement peu fréquent des ganglions, l'attitude à adopter reste probablement encore à déterminer.

Concernant les stades localisés, l'attitude thérapeutique fait encore actuellement l'objet de controverse, même si de plus en plus se dessine une attitude consensuelle.

Dans la série Pautier et al (33), issue d'un travail mené à l'Institut Gustave Roussy, parmi les stades Ia, 9 bénéficient d'un geste chirurgical radical et ne récidivent pas. A contrario, les 6 femmes pour lesquelles une chirurgie conservatrice est réalisée rechutent. Pour cette raison, cette équipe préconise une chirurgie agressive, même pour les stades Ia.

D'autres équipes adoptent une attitude plus modérée et préconisent une salpingo-ovariectomie unilatérale sous réserve qu'un staging chirurgical initial confirme le caractère localisé grâce à la pratique d'une cytologie péritonéale et de biopsies du péritoine et de l'ovaire controlatéral. Quatre données motivent cette conduite :

- Le jeune âge des patientes avec le souci d'un traitement conservateur
- Le caractère tardif des récurrences
- La relative rareté de la bilatéralité de la tumeur
- La survie à 5 ans de 92 % pour les stades I

B) Traitement adjuvant.

Il consisterait en une chimiothérapie ou une radiothérapie adjuvante.

Différents auteurs ont évalué son intérêt dans des stades localisés avec un risque potentiel de récurrence, soit du fait de l'aspect de malignité sur le plan biologique (34), soit du fait d'un index mitotique élevé ou d'une extension au-delà de la capsule ovarienne (35,36,37).

Le traitement adjuvant n'empêche pas les récurrences et est désormais abandonné.

La place de la chimiothérapie a été étudiée dans les stades III qui ont bénéficié par ailleurs d'une chirurgie complète. Dans certaines études (38,34), composées d'un faible effectif de patientes, l'administration d'un traitement adjuvant ne semble pas influencer l'évolution tumorale, qu'il y ait ou non rupture capsulaire.

La radiothérapie en situation adjuvante ne semble pas non plus apporter de bénéfice en terme de prévention des récurrences et en terme d'amélioration de la survie.

Actuellement, le traitement adjuvant post-opératoire n'a pas fait la preuve de son efficacité et n'est pas recommandé.

C) Chimiothérapie et chirurgie dans les formes avancées et récurrentes.

Les formes avancées et récurrentes nécessitent une chirurgie réductrice et une chimiothérapie. La chirurgie permet dans certains cas l'obtention de rémission complète.

Le protocole de chimiothérapie de référence comporte le cisplatine, la bléomycine et la vinblastine. Cette dernière est remplacée par l'étoposide pour diminuer la toxicité.

Une étude de Homesley et al (39) évalue l'association comportant le cisplatine, la bléomycine et l'étoposide pour le traitement de tumeurs de la granulosa (ou d'autres tumeurs du mésenchyme sexuel) au stade II et IV ou de tumeurs de la granulosa récidivante ayant subi une réduction tumorale.

Dans cette essai, il y a eu deux décès précoces liés à la bléomycine ; la dose de bléomycine a donc été changée (elle était de 20 unités/m² X 9 semaines pour une dose maximale de 30 unités X 9 semaines).

Le protocole final comportait les doses suivantes :

- Bléomycine : 20 unités/m² en intraveineuse à la seringue électrique, 1 jour toutes les 3 semaines, 4 fois de suite.
- Etoposide : 4,75 mg/m², 1 – 5 j. toutes les 3 semaines, 4 fois de suite.
- Cisplatine : 20 mg/m², 1 – 5 j. toutes les 3 semaines, 4 fois de suite.

L'absence de reprise chirurgicale des patientes était un bon témoin de l'efficacité de la chimiothérapie.

75 femmes furent incluses dans cette étude, 18 femmes furent exclues.

Les résultats furent :

- La myélotoxicité grade IV est survenue dans un pourcentage de 61 %.
- Sur 37 % des patientes qui ont bénéficié d'une laparotomie, il n'a pas été détecté de tumeur de la granulosa.
- Les patientes qui ont complètement répondu à cette chimiothérapie ont eu une médiane de survie de 24,4 mois.

Cette étude conclut à l'efficacité du protocole BEP en première ligne de chimiothérapie dans les tumeurs ovariennes mésenchymateuses ; quant à la myélotoxicité, elle est jugée comme étant tolérable.

D'autres études se sont intéressées au protocole BEP ; des taux élevés de réponses objectives sont obtenus (cf TB).

Leur durée est cependant très variable, de 4 à 80 mois. Il semblerait qu'elle soit plus longue lorsqu'il s'agit d'une forme avancée plutôt que d'une forme récurrente et lorsque la réponse objective fait suite à une réponse complète plutôt qu'à une réponse partielle.

Ces séries ne permettent pas d'apporter de conclusion sur la survie globale (du fait du faible nombre de patientes et des suivis trop courts) ; cependant, il semble exister une tendance à l'amélioration de la survie. Cette combinaison n'empêche pas la survenue de nouvelles récurrences. La toxicité de ce schéma est loin d'être négligeable ; dans cette étude, 4 décès toxiques surviennent et toutes les cures de l'ensemble des patientes sont reportées à cause d'une myélotoxicité. Une neurotoxicité de grade II est également notée ainsi qu'une ototoxicité de grade II.

Platinc, bléomycine, vinblastine ou étoposide

Référence	n	stade avancé récurrences (III, IV)		RO	durée de réponse (mois)
40	11	6	5	81	6 à 36
41	6	2	4	83	80
42	7	3	4	57	7 à 26
43	15	6	9	80	4 à 27
33	7	2	5	71	1 à 60

Dans les différentes séries, les patientes présentant une maladie récidivante ou progressive répondent très rarement à une chimiothérapie de deuxième ligne et décèdent en quelques mois.

D) La radiothérapie.

- Une étude de Lee et al (44) préconise la radiothérapie comme une option intéressante pour les récidives tumorales non accessibles à la chirurgie et peut contrôler la maladie plusieurs années.

Ainsi, une patiente au Stade Ia de tumeur de la granulosa a développé une récidive rétropéritonéale médiastinale 10 ans après la chirurgie initiale. Cette métastase médiastinale a répondu complètement à la radiothérapie avec une réponse objective de deux ans.

- Une autre étude de Wolf et al (45) démontre que, sur 14 patients avec des résidus tumoraux de TG après une chirurgie ou avec une TG récidivante, 43 % (6 sur 14) ont eu une réponse complète à la radiothérapie avec une survie de 13 ans (échelle de 5 à 21 ans).

De ces 6 patientes, 3 ont rechuté 4 à 5 ans plus tard ; 2 sur 3 sont mortes de la maladie et 1 était encore vivante au dernier contrôle.

Les 3 autres patientes ont survécu sans manifestation de la maladie 10 à 21 ans après la radiothérapie.

Les 8 patientes qui n'ont pas répondu à la radiothérapie ont eu une survie moyenne de 12,3 mois.

Cette étude montre que la radiothérapie peut induire une réponse clinique avec une rémission occasionnelle à long terme sur des patientes avec une TG persistante ou récurrente.

La radiothérapie semble parfois une alternative intéressante dans les TG avec des résidus tumoraux ou des métastases non accessibles à la chirurgie.

Par contre, les séquelles digestives et pelviennes (tissus mous et osseux) qu'elles occasionnent, constatées surtout chez les enfants, ne peuvent qu'inciter à la prudence.

CONCLUSION

Les tumeurs de la granulosa sont des tumeurs rares ; elles représentent 5 à 6 % de la totalité des tumeurs ovariennes.

Notre étude a porté sur les tumeurs de la granulosa adulte qui sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs de la granulosa juvénile. Ces dernières sont associées à un meilleur pronostic.

Sur le plan histologique, ce sont des tumeurs classiquement associées à un noyau avec une rainure longitudinale qui leur confère un aspect caractéristique en grain de café.

Les cellules présentent également des cavités caractéristiques : les corps de Call-Exner.

Sur le plan immuno-histologique, ce sont des tumeurs qui expriment à de fortes proportions la vimentine, l'inhibine et de façon beaucoup moins importante les kératines ; elles sont négatives pour les marqueurs épithéliaux EMA, CA125, CA19-9, ACE.

L'inhibine est un marqueur tumoral intéressant puisqu'il est préconisé pour la détection des récidives tardives et pour déceler les résidus tumoraux en post-opératoire.

L'hormone anti-müllérienne est un autre marqueur qui permet d'évaluer par la technique Elisa, avec haute précision, les résultats de traitement et les récidives des tumeurs de la granulosa au stade préclinique.

Les tumeurs de la granulosa ont la caractéristique d'être dans 75 % des cas hyperoestrogéniques avec des signes en rapport : trouble du cycle menstruel, hyperplasie endométriale avec métrorragies d'où l'intérêt de toujours penser aux tumeurs de la granulosa devant ces manifestations.

Les tumeurs de la granulosa ont une autre particularité : celle de présenter des récurrences tardives, ce qui impose une surveillance des patientes au long cours.

Le traitement comporte classiquement une chirurgie radicale pour les formes peu évoluées alors qu'on préconise une chirurgie réductrice avec chimiothérapie (BEP) pour les formes avancées et récidivantes.

La radiothérapie, quant à elle, est limitée aux formes non accessibles à la chirurgie.

Les tumeurs de la granulosa sont considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité avec une survie globale à 5 ans de 55 à 88 %.

ETUDE DE CAS

I – PRESENTATION DES PATIENTES.

Notre étude comporte 7 tumeurs de la granulosa de type adulte recensées entre 1989 et 2002 : 4 au CHU Dupuytren en gynécologie et 3 dans le service d'oncologie à l'hôpital de Brive.

Age au diagnostic :

Patiente n° 1	35 ans
Patiente n° 2	62 ans
Patiente n° 3	51 ans
Patiente n° 4	56 ans
Patiente n° 5	41 ans
Patiente n° 6	81 ans
Patiente n° 7	73 ans

1) Statut hormonal.

Patiente n° 1	Non ménopausée
Patiente n° 2	Ménopausée
Patiente n° 3	Ménopausée
Patiente n° 4	Ménopausée depuis 5 ans
Patiente n° 5	Non ménopausée
Patiente n° 6	Ménopausée
Patiente n° 7	Ménopausée depuis l'âge de 50 ans (c'est à dire depuis 23 ans)

2) Parité.

Patiente n° 1	2 enfants
Patiente n° 2	2 enfants
Patiente n° 3	2 enfants
Patiente n° 4	2 enfants
Patiente n° 5	2 enfants
Patiente n° 6	Nullipare
Patiente n° 7	Nullipare

II – PRESENTATION DE LA MALADIE.

1) Circonstances de découverte.

Patiente n° 1	Nodule sous ombilical, gêne esthétique provoquant une douleur dorsale à la marche. Pas de signes urinaires associés. Anorexie.
Patiente n° 2	Métrorragies
Patiente n° 3	Métrorragies + prolapsus génital
Patiente n° 4	Métrorragies post-ménopausiques
Patiente n° 5	Augmentation du volume de l'abdomen avec difficulté respiratoire, compression sur le diaphragme.
Patiente n° 6	Volumineuse masse pelvienne
Patiente n° 7	Nodule parenchymateux pulmonaire du lobe moyen droit à la radio du thorax. Thoracotomie.

Nous avons vu précédemment que les circonstances de découverte pouvaient être des métrorragies, une augmentation du volume de l'abdomen, des masses abdominales, ce qui rejoint les circonstances de découverte de nos 6 patientes. Par contre, pour une seule de nos patientes, c'est la lésion métastatique pulmonaire qui incite à rechercher une lésion tumorale primitive qui fut une tumeur de la granulosa.

2) Taille de la tumeur.

Patiente n° 1	(12,5 X 10 X 6) cm ³
Patiente n° 2	(4 X 3 X 1,5) cm ³
Patiente n° 3	(5,5 X 2,5 X 2) cm ³
Patiente n° 4	(8 X 6) cm ²
Patiente n° 5	9 cm de grand axe
Patiente n° 6	15 cm de grand axe
Patiente n° 7	(6 X 4 X 3) cm ³

3) Stade de la maladie.

Elle est fixée par la classification de la FIGO.

Patiente n° 1	<u>Stade Ia</u>
Patiente n° 2	<u>Stade Ia :</u>
Patiente n° 3	<u>Stade Ia :</u>
Patiente n° 4	<u>Stade Ic</u>
Patiente n° 5	<u>Stade III</u>
Patiente n° 6	<u>Stade III</u>
Patiente n° 7	<u>Stade IV</u>

4) Côté intéressé par la tumeur.

Sur les 7 cas de cette étude, le côté intéressé par la tumeur était le gauche pour 5 cas. Dans les 7 cas, la tumeur est unilatérale.

5) Histologie.

Patiente n° 1 :

Macroscopie : Tumeur de 12,5 cm de grand axe. A la coupe, la tumeur apparaît mi-solide, mi-kystique, constituée d'un tissu blanc jaunâtre mêlé à de multiples formations kystiques comblées de liquide hémorragique.

Microscopie : La tumeur est formée de prolifération de cellules assez monomorphes, ovoïdes, au cytoplasme discrètement éosinophile, peu abondant, dépourvu de vacuole de mucus et très rarement lutéinisé. Leurs noyaux présentent une discrète anisocaryose. Ils sont peu volumineux, parfois nucléolés et incisurés.

Les cellules s'organisent de façon diffuse, trabéculaire ou adoptent une disposition micro- ou macrofolliculaire, ces néofollicules étant centrés par un matériel éosinophile ou comblés d'hématies.

Patiente n° 2 :

Macroscopie : ovaire de 4 cm sur 3 cm sur 1,5 cm.

Microscopie : tumeur dont les cellules apparaissent groupées en cordons et sont entourées par un stroma. Les noyaux cellulaires montrent parfois une strie centrale. Il existe de nombreux corps de Call-Exner.

Patiente n° 3 :

Macroscopie : ovaire de 5,5 cm sur 2,5 cm sur 2 cm. La lésion est mi-solide, mi-kystique.

Microscopie : Prolifération de cellules bien régulières, arrondies. Les mitoses sont peu nombreuses, elles forment des massifs pleins ou parfois une architecture macrofolliculaire avec des corpuscules de Call-Exner.

Patiente n° 4 :

Macroscopie : ovaire mesurant 8 cm X 6 cm.

Microscopie : Lésions kystiques constituées par des massifs de petites cellules aux noyaux souvent clivés. Ces cellules sont relativement régulières sans mitose. Elles réalisent des massifs dans le cortex avec par places des aspects microfolliculaires. On note des corps de call-Exner. Dans certains secteurs, on note des massifs moins bien limités ou des aspects plus trabéculaires et on l'observe par places d'assez nombreuses atypies cytonucléaires.

Patiente n° 5 :

Macroscopie : Volumineuse tumeur de 9 cm de grand axe de l'ovaire droit avec une paroi lisse. A la coupe, la tumeur est nécrosée et hémorragique.

Microscopie : Aspect mixte insulaire, trabéculaire, micro et macrofolliculaire, et diffus. Prolifération de cellules à noyaux arrondis ou ovalaires, finement nucléolés, à réseau chromatinien pâle et surtout volontiers porteur d'une rainure centrale réalisant un aspect en grain de café souvent caractéristique.

Patiente n° 6 :

Macroscopie : Au sein de l'ovaire gauche, volumineuse formation tumorale, siège de larges secteurs de remaniements hémorragiques ou même nécrotiques et caractérisée par la prolifération de cellules essentiellement basophiles et de petite taille, au sein d'un stroma fibrothécral, organisées en travées ou en cordons de disposition focalement folliculaires sans authentique corps de Call-Exner.

Patiente n° 7 :

Macroscopie : ovaire de 6 cm X 4 cm X 3 cm.

Microscopie : prolifération de cellules arrondies ou parfois légèrement fusiformes, tassées les unes contre les autres. Les noyaux sont souvent réguliers, à chromatine fine, quelques uns sont irréguliers et augmentés de volume.

6) Aspect histologique de l'endomètre.

- Patiente n° 1 : Pas de signes en faveur d'une hyperplasie endométriale, pas de métrorragie en particulier.
- Patiente n° 2 : Discrète atrophie endométriale avec glandes nombreuses présentant des signes d'imprégnation oestro-progestative.
- Patiente n° 3 : Hyperplasie endométriale, endomètre irrégulièrement sécrétoire, polypoïde, pas de signe de malignité.
- Patiente n° 4 : Au niveau de l'endomètre, le chorion cytogène est fibreux. Les glandes apparaissent droites, non stimulées. Ces fragments d'endomètre sont mêlés à des hématies. Il n'existe pas de zone suspecte de malignité. Adénomyose.
- Patiente n° 5 : L'endomètre est épais. Il contient des glandes droites ou discrètement irrégulières. Les glandes ont un aspect sécrétoire débutant et également un aspect de léiomyomatose.
- Patiente n° 6 : Hystérectomie en 1964 pour un myofibrome.
- Patiente n° 7 : L'endomètre est un peu épais avec un chorion cytogène fibreux renfermant des glandes dilatées au revêtement aplati et deux polypes glandulo-kystiques.

7) Cancers associés.

6 patientes sur 7 ne présentaient pas de cancers associés.

La patiente n° 6 présente par contre en association un cancer du sein. Nous avons vu que le cancer du sein ne pourrait être retenu comme association significative mais fortuite.

III – TRAITEMENT, SUIVI ET EVOLUTION.

CHIRURGIE INITIALE	REPRISE CHIRURGICALE	TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE	SUIVI - EVOLUTION
<p>Patiente n° 1 : Tumorectomie ovarienne gauche en janvier 2002</p> <p>L'anatomopathologie conclut à une tumeur de la granulosa.</p> <p>Les prélèvements péritonéaux sont revenus négatifs.</p>	<p>Ovariectomie gauche, omentectomie, curage lombos-aortique, curage iliaque, environ un mois après la tumorectomie.</p> <p>Chirurgie conservatrice en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age de la patiente (35 ans) - Unilatéralité fréquente des tumeurs de la granulosa - Désir de grossesse - Les prélèvements opératoires sont négatifs à l'examen anatomopathologique - Stade Ia 	<p>Pas de traitement complémentaire en raison de la négativité des prélèvements anatomopathologiques.</p>	<p>Dosage d'inhibine, 32 pg par ml, qui suggère l'absence de résidus tumoraux.</p> <p>La patiente sera suivie régulièrement et au long cours en raison des récurrences tardives.</p>
<p>Patiente n° 2 : Chirurgie radicale : hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale en janvier 98.</p>	<p>Pas de reprise</p>	<p>Pas de traitement complémentaire</p>	<p>Consultation gynécologique en juin 98 : examen gynécologique normal.</p> <p>En février 2002, revue par son médecin généraliste : pas de signe clinique de récurrence, pas de métrorragies, pas d'ascite.</p> <p>La survie est de plus de 13 ans depuis le diagnostic initial.</p>

CHIRURGIE INITIALE	REPRISE CHIRURGICALE	TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE	SUIVI - EVOLUTION
Patiente n° 3 :			
Annexectomie gauche en mars 95 ; l'hystérectomie totale n'a pu être réalisée pour des raisons techniques.	Pas de reprise	Pas de traitement complémentaire	Février 2002 : survie de plus de 7 ans depuis le diagnostic initial.
Patiente n° 4 :			
Coelioscopie pour ovariectomie droite : l'anatomopathologie conclut à une tumeur de la granulosa en janvier 2000.	Hystérectomie totale + annexectomie gauche + exérèse complète des lombo-ovariens.	<ul style="list-style-type: none"> - 3 cures de chimiothérapie protocole BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine) sont proposées vu la présence de cellules tumorales dans le liquide de lavage péritonéal. - Les 3 cures de chimiothérapie sont assez bien tolérées mis à part quelques lésions cutanées et des décollements bulleux au niveau de la bouche. 	<ul style="list-style-type: none"> - un second look par coelioscopie est effectué le 04/01/2001 ; les prélèvements sont négatifs à l'examen anatomopathologique. - un contrôle scannographique est effectué le 10/09/2001, 18 mois après la chirurgie radicale : pas de signe en faveur d'une récurrence intra-péritonéale ou de localisation à distance. - Février 2002 : survie de plus de 2 ans depuis le diagnostic initial.
Patiente n° 5 :			
Ovariectomie droite ; l'anatomopathologie de la pièce opératoire pose le diagnostic de tumeur de la granulosa en décembre 1996.	<ul style="list-style-type: none"> - hystérectomie totale élargie avec omentectomie le 31/01/97. - les prélèvements opératoires analysés en anatomopathologie retrouvent des nodules métastatiques au niveau de l'épiploon et du grêle terminal. 	<ul style="list-style-type: none"> - les cures de chimiothérapie protocole BEP ont débuté en juillet 97. - complication de la chimiothérapie : * neurotoxicité : paresthésies importantes au niveau des mains avec impression de décharges électriques * anémie secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Le bilan scannographique complet de janvier 98 est négatif. - Second look négatif en juin 98 par coelioscopie. - Février 2002 : survie de plus de 5 ans depuis le diagnostic initial.

CHIRURGIE INITIALE	REPRISE CHIRURGICALE	TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE	SUIVI - EVOLUTION
<p><i>Patiente n° 6 :</i> Laparotomie en avril 2000 : annexectomie bilatérale avec résection sigmoïdienne.</p>	<p>Pas de reprise chirurgicale</p>	<p>Pas de traitement complémentaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Consultation en juin 2001 : pas de signe de récurrence pour la tumeur de la granulosa. - Echographie abdominale faite en février 2002 : normale. - Février 2002 : survie de plus de 2 ans depuis le diagnostic initial de tumeur de la granulosa. - La patiente présente par contre un sarcome peu différencié du sein gauche de haut grade de malignité diagnostiqué en décembre 2000 consécutif à une radiothérapie faite pour une néoplasie du sein gauche en 1975 avec à ce jour ostéolyses costales, extension en profondeur au niveau de la paroi jusqu'à la plèvre péricardique gauche antérieure.

CHIRURGIE INITIALE	REPRISE CHIRURGICALE	TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE	SUIVI - EVOLUTION
<p><i>Patiente n° 7 :</i> Coelioscopie pour ablation de l'ovaire gauche ; l'anatomopathologie pose le diagnostic de tumeur de la granulosa.</p>	<p>Hystérectomie avec annexectomie bilatérale.</p>	<p>Pas de traitement complémentaire.</p>	<p>- Consultation gynécologique en 97 : examen gynécologique strictement normal.</p> <p>- Scanner thoracique en 97 : l'image métastatique nodulaire du lobe moyen droit n'a pas évolué depuis le mois de juillet 95.</p> <p>- La patiente est décédée brutalement en août 97 d'une endocardite subaiguë alors que le bilan gynécologique était normal. La patiente est donc décédée 2 ans après le diagnostic de tumeur de la granulosa mais elle n'est pas décédée à cause de cette néoplasie.</p>

IV – CONCLUSION.

Patiente n° 1 :

Patiente de 35 ans, multipare, ayant bénéficié d'une tumorectomie gauche à la suite de l'apparition d'un nodule sous ombilical. L'IRM retrouve une tumeur ovarienne gauche. L'anatomopathologie, après coelioscopie et tumorectomie gauche, conclut à une tumeur de la granulosa d'où la reprise chirurgicale réalisant une ovariectomie, une omentectomie et des curages ganglionnaires.

La chirurgie est conservatrice en raison du stade Ia de la maladie, le jeune âge de la patiente, les prélèvements péritonéaux opératoires négatifs, l'unilatéralité fréquente des tumeurs de la granulosa adulte.

Pas de traitement adjuvant. La patiente bénéficie d'un suivi au long cours régulier pour diagnostiquer une éventuelle rechute.

La patiente présente à l'anatomopathologie des cellules tumorales organisées de façon diffuse, trabéculaire, parfois à disposition micro-ou macro-folliculaire. Les noyaux sont peu volumineux, parfois nucléolés et incissurés.

Il existe un taux bas d'inhibine qui suggère l'absence de résidus tumoraux.

Le dosage des autres marqueurs tumoraux est négatif (CA 19-9 ; CA 125 ; α FP). Ces dosages peuvent être utiles pour le diagnostic différentiel avec des tumeurs carcinomateuses mais ici le diagnostic est évident.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales sont reconnues par l'anticorps anti-vimentine et non par les anticorps anti-cytokératine, anti-EMA et anti-PS100, ce qui concorde avec le diagnostic de tumeur de la granulosa.

Les dosages de β -oestradiol sont normaux pour l'âge.

Le dosage de l'hormone anti-müllérienne est normal.

Patiente n° 2 :

Patiente âgée de 62 ans, multipare, ménopausée. Une tumeur de la granulosa est diagnostiquée devant des métrorragies persistantes malgré un curetage biopsique négatif.

Une hystérectomie avec annexectomie bilatérale est réalisée ; la maladie est au stade Ia. Pas d'atteinte néoplasique péritonéale, pas de métastase.

L'étude anatomopathologique des cellules tumorales retrouve un aspect typique de tumeur de la granulosa avec des noyaux cellulaires montrant parfois une strie centrale. Il existe de nombreux corps de Call-Exner. Les cellules apparaissent groupées en cordons.

Un examen gynécologique est normal en 1998, 10 ans après le diagnostic initial.

En février 2002, 13 ans après le diagnostic initial, la patiente ne présente pas de signes cliniques de récives.

Les dosages hormonaux d'inhibine, de l'hormone anti-müllérienne ne sont pas fait ; le dosage de β -oestradiol est bas.

Patiente n° 3 :

Patiente âgée de 51 ans au moment du diagnostic, multipare. Une tumeur de la granulosa est diagnostiquée à la suite d'examens complémentaires pour métrorragies et prolapsus génital.

L'aspect anatomopathologique est typique avec une architecture microfolliculaire et des corpuscules de Call-Exner.

La survie est de plus de 7 ans depuis le diagnostic initial.

Patiente n° 4 :

Patiente âgée de 51 ans au diagnostic multipare, ménopausée, des métrorragies post-ménopausiques et la présence d'un kyste ovarien droit liquidien imposant une coelioscopie.

Le diagnostic de tumeur de la granulosa se fait par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Une reprise chirurgicale radicale est faite avec hystérectomie et annexectomie.

Vu la positivité du liquide de lavage péritonéal, une chimiothérapie est préconisée avec un protocole BEP. Les 3 cures sont assez bien tolérées.

Un second look par coelioscopie réalisé un an après la chirurgie radicale revient négatif.

Un contrôle scannographique réalisé 18 mois après le diagnostic initial ne décèle pas de récurrence.

L'anatomopathologie révèle un aspect typique avec des aspects microfolliculaires et la présence de corps de Call-Exner. Les cellules expriment la vimentine.

Le dosage de β -oestradiol est bas ; le dosage de l'hormone anti-müllérienne fait à plusieurs reprises est aux concentrations physiologiques.

Patiente n° 5 :

Patiente âgée de 41 ans à la date du diagnostic de tumeur de la granulosa, non ménopausée, multipare.

La maladie se déclare par une augmentation du volume de l'abdomen avec difficultés respiratoires par compression diaphragmatique.

Une ovariectomie droite puis une hystérectomie totale élargie avec omentectomie est pratiquée. Vu la positivité des prélèvements péritonéaux, 4 cures de chimiothérapie par le protocole BEP sont pratiquées avec des signes de neurotoxicité et de myélotoxicité.

Un second look est pratiqué 18 mois après le diagnostic initial.

Le bilan scannographique complet est rassurant un an après le diagnostic initial.

La survie est à ce jour de plus de 5 ans.

Patiente n° 6 :

Une tumeur de la granulosa est découverte chez cette patiente à l'âge de 81 ans, nullipare. Elle est révélée par une volumineuse masse pelvienne. Une laparotomie est réalisée en avril 2000 avec annexectomie bilatérale et résection sigmoïdienne.

Une consultation en juin 2001 ne retrouve pas de signes de récurrence.

Une échographie abdomino-pelvienne en février 2002 est normale.

La survie est de plus de 2 ans depuis le diagnostic initial.

Cependant, cette patiente est suivie également pour un sarcome radio-induit avec actuellement des ostéolyses costales et une extension en profondeur au niveau de la paroi jusqu'à la plèvre péricardique gauche antérieure.

Sur le plan histologique, il s'agit d'une tumeur volumineuse, siège de larges secteurs de remaniements hémorragiques ou même nécrotiques. La tumeur est peu différenciée sans authentique corps de Call-Exner avec des cellules essentiellement basophiles à cytoplasmes basophiles. Les cellules sont à disposition en grande partie fasciculée mais aussi en travées et cordons folliculaires.

Patiente n° 7 :

L'apparition d'un nodule parenchymateux à la radio du thorax fait suspecter chez cette patiente âgée de 73 ans au moment du diagnostic une tumeur primitive.

Patiente nullipare, diabétique. On retrouve à la coelioscopie une tumeur de la granulosa au niveau de l'ovaire gauche. Une chirurgie radicale est préconisée : hystérectomie avec annexectomie bilatérale.

La patiente décède 2 ans après le diagnostic initial d'une endocardite subaiguë alors qu'il n'avait pas été décelé de récurrence sur le plan gynécologique.

RESUME

Nous présentons une étude rétrospective de 7 cas de tumeur de la granulosa adulte.

Dans cette étude, la moyenne d'âge est variable mais il semblerait que la découverte de ces tumeurs à un âge tardif supérieur à 70 ans soit en rapport avec un stade avancé de la maladie ; celle-ci serait passée inaperçue.

Sur 7 femmes, 5 sont ménopausées au moment du diagnostic.

2 femmes sont nullipares sur 7, ce qui contredit l'étude faite en Finlande qui associe les tumeurs de la granulosa chez les femmes en âge de procréer à une fertilité moindre et à des cycles anovulatoires.

Des tumeurs de taille supérieure ou égale à 9 cm sont révélées par l'apparition d'une masse abdominale chez 3 de nos patientes ; par contre, pour des tailles moindres, le diagnostic s'est fait devant l'apparition de métrorragies ou, dans un seul cas, d'une métastase pulmonaire (qui avait été confirmée par l'anatomopathologie).

Une imprégnation oestrogénique est constatée chez 5 patientes sur 7, ce qui appuie la thèse que les tumeurs sont associées à une hyperoestrogénie. Cependant, les dosages hormonaux n'ont pas révélé une élévation de β -oestradiol.

Aucune des 7 patientes n'a présenté de signes de virilisation ou une augmentation des hormones androgéniques.

L' α -inhibine a été dosée chez une seule de nos patientes ; elle est revenue normale.

L'hormone anti-müllérienne a été dosée chez 2 de nos patientes avec des résultats négatifs.

Le traitement est aussi radical que possible avec hystérectomie totale et annexectomie bilatérale sauf pour la patiente n° 1, vu son jeune âge et la patiente n° 6 pour des raisons techniques.

Le traitement complémentaire est préconisé par 3 cures de chimiothérapie par BEP lorsque les prélèvements opératoires indiquant la présence de cellules tumorales dans le liquide péritonéal ou dans les tissus en contact avec la tumeur sont positifs.

La radiothérapie n'a été indiquée pour aucune de nos patientes.

Chez les 7 patientes, aucune récurrence n'a été constatée mais nous n'avons pas assez de recul depuis le diagnostic initial. Une seule patiente est décédée deux ans après mais d'une étiologie autre que sa tumeur de la granulosa.

La survie est cependant d'un minimum de 2 ans chez nos 6 patientes. Pour la patiente n° 1, nous n'avons pas assez de recul ; ce qui étaye la thèse d'une tumeur de la granulosa de bas grade de malignité.

Les patientes devront cependant être suivies de près car les récurrences tardives sont fréquentes et sont associées à un moins bon pronostic.

TABLEAU RECAPITULATIF

Patiente n°	Age au diagnostic (Années)	Statut hormonal	Parité	Circonstances de découverte	Taille de la tumeur	Stade de la maladie	Côté intéressé par la tumeur	Histologie	Endomètre	Néoplasie associée	Traitement	Survie depuis le diagnostic initial
Patiente n° 1	35 (16/01/2002)	Non ménopausée	2 enfants	Masse abdominale	12,5 cm	Stade Ia	Gauche	Aspect diffus trabéculaire - rainures des noyaux - corps de Call-Exner	Normal	Non	Chirurgie conservatrice	Plus de 1 mois
Patiente n° 2	62 (24/01/89)	Ménopausée	2 enfants	Métrorragies	4 cm	Stade Ia	Gauche	- aspect microfolliculaire - corps de Call-Exner	Imprégnation oesoprogestative	Non	Chirurgie radicale	Plus de 13 ans
Patiente n° 3	51 (03/03/95)	Ménopausée	2 enfants	Métrorragies	5,5 cm	Stade Ia	Gauche	- aspect microfolliculaire - corps de Call-Exner	Hyperplasie endométriale dans les antécédents	Non	Ovariectomie gauche	Plus de 7 ans
Patiente n° 4	56 (04/2000)	Ménopausée	2 enfants	Métrorragies	8 cm	Stade Ic	Droite	- aspect microfolliculaire - corps de Call-Exner	Adénomyose	Non	- chirurgie radicale - 3 cures de chimiothérapie BEP	Plus de 2 ans
Patiente n° 5	41 (01/97)	Non ménopausée	2 enfants	Masse abdominale	9 cm	Stade III	Droite	- aspect mixte - rainure centrale des noyaux	Imprégnation oesoprogestative Leiomyomatose	Non	- chirurgie radicale - 4 cures de chimiothérapie BEP	Plus de 5 ans
Patiente n° 6	81 (04/2000)	Ménopausée	Nullipare	Masse abdominale	15 cm	Stade III	Gauche	- remaniements hémorragiques - aspect peu différencié	Myofibrome opéré en 1964	Cancer du sein	Annexectomie bilatérale + résection sigmoïdienne	Plus de 2 ans
Patiente n° 7	73 (30/05/95)	Ménopausée	Nullipare	Métastase pulmonaire	6 cm	Stade IV	Gauche	Aspect peu différencié	Polypes endométriaux	Non	Chirurgie radicale	2 ans Décédée

BIBLIOGRAPHIE

1 – P. DUVILLARD :

Tumeurs de l'ovaire

Institut Gustave Roussy, Villejuif, 23-24 novembre 1995.

2 – G. ESCOURROU et collaborateurs :

Tumeurs de l'ovaire

Journées régionales d'anatomie pathologique du Sud-Ouest, Toulouse,
30-31 janvier 1998.

3 – Robert E. SCULLY, M.D. et al :

Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament
Atlas of tumor pathology, fascicle 23, third series.

4 – DENNIS M. FRISMAN M.D. :

Immunostain class list given 1 diagnostic class
An immunohistology query system 2002

5 – EDDIE D. A. S. :

Hormonal activity with ovarian tumors

J. Obstet. Gynecol. Br. Common W., 1967, 74 : 283-285.

6 – ISRAELS. L ; MUTCH. J.C. :

Endocrinologic effects of certain ovarian tumors

Surg. Gynec. Obstet., 1957, 105 : 166.

7 – GAFFNEY E.F., MAJMUDAR B., HERTZLER G.L., ZANE R., FURLONG B.,
BREDING E. :

Ovarian granulosa cell tumors. Immunohistochemical localization of estradiol and
ultrastructure, with fonctionnal correlations

Obstet. Gynecol., 1983, 6/:1-319.

8 – GURRAYA S.S. :

Histochemical study of granulosa and theca interna during follicular development, ovulation, and corpus luteum formation and regression in the human ovary

Am. J. Obstet. Gynecol., 1968, 101 : 448-457.

9 – MC KAY D.G., ROBINSON D., HERTIG A.T. :

Histochemical observations on granulosa cell tumors, thecomas and fibromas of the ovary

Am. J. Obstet. Gynecol., 1949, J8 : 625-639.

10 – KURMAN R.J., GOEBELSMANN U., TAYLOR C.R. :

Steroid localization in granulosa – theca cell tumors of the ovary

Cancer, 1979, 43 : 2377-2384.

11 – SASANO H. et al :

What's new in the localization of sex steroids in the human ovary and its tumors ?

Patho. Res. Pract., 1989, 185 : 942-948.

12 – GIUNTOLI R.L., CELEBRE J.A., WU C.H., WHEELER J.E., MIKUTA J.J. :

Androgenic function of a granulosa cell tumor

Obstet. Gynecol., 1976, 47 : 77-79.

13 – Mc CORMACK T.P., DANIEL L.H. :

Hormonal function of granulosa cell tumor

Obstet. Gynecol., 1976, 48 (suppl.) : 185-215.

14 – STOUFFER R.L., GRODIN M.S., DAVIS J.R., SURWIT E.A. : :

Investigation of binding sites for follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotrophin in human ovarian cancers

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984, 59 : 441-446.

15 – KAMMERMANN S., DEMOPOULOS R., RAPHAEL C. :

Gonadotrophic hormone binding to human ovarian tumors

Human Pathology, 1981, 12 : 886-890.

- 16 – HAMLIN M., CRONA N., KNUTSSON F., JANSON P.O. :
Human granulosa cell tumor : stimulation of steroidgenesis by gonadotropins in vitro
Gynecol. Oncol., 1991, 40 : 201-206.
- 17 – SUZUKI M. et al :
DNA replication error is frequent in ovarian granulosa cell tumors
Cancer genetics and cytogenetics, Octobre 2000, 122 : 55-58.
- 18 – DIDDLE A.W. :
Granulosa-and-theca-cell ovarian tumors : Prognosis
Cancer, 1952, 5 : 215-228.
- 19 – MATZUK M.M., FINEGOLD M.J., SU J.J., HSUEH A.J.W., BRADLEY A. :
Inhibin is a tumor-suppressor gene with gonadal specificity in mice
Nature, 1992, 360 : 3313-9.
- 20 – FLEMMING P. et al :
The site of inhibin production in ovarian neoplasms
Histopathology, Nov. 1996, 29 : 465-468.
- 21 – CASTA M. et al :
Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms : a novel, effective
diagnostic tool
Human pathology, Nov. 1997, 28 : 1247-1254.
- 22 – P. PAUTIER et ses collaborateurs :
L'intérêt de l'inhibine comme marqueur tumoral dans les tumeurs de la granulosa.
Mise au point à propos de six cas supplémentaires traités à l'Institut Gustave Roussy
Bull. Cancer, 1995, 82 : 557-560.
- 23 – HEALY D.L., BURGER H.G., MAMERS P. et al :
Elevated serum inhibin concentrations in post-menopausal women with ovarian
tumors
N. Engl. J. Med., 1993, 329 : 1539-1542.

24 – REY R. et al :

Anti-müllerian hormone is a specific marker of sertoli-and-granulosa-cell origin in gonadal tumors

Human pathology, October 2000, 31 : 1202-1208.

25 – LONG W.Q. et al :

Detection of minimal levels of serum anti-müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, February 2000, 85 : 540-544.

26 – DUTERTRE M. et al :

Ovarian granulosa cell tumors express a functional membrane receptor for anti-müllerian hormone in transgenic mice

Endocrinology, Sept. 2001, 142 : 4040-4046.

27 – BOMPAS E. et al :

Granulosa cell tumor : review of literature

Bull. Cancer, 2000, 87 : 709-714.

28 – UNKILA-KALLIO L. et al :

Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumor at a fertile age

Hum. Reprod., Mar. 2000, 15 : 589-593.

29 – SASANO S. et al :

Pulmonary mutiple metastases of ovarian granulosa cell tumor 15 years after initial diagnosis

Japan. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., Oct. 2000, 48 : 655-658.

30 – DIDDLE A.W. :

Granulosa and theca cell ovarian tumors : Prognosis
Cancer, 1952, 5 : 215.

31 – FOX H. et al :

A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special
reference to the factors influencing prognosis
Cancer, 1975, 35 : 231-241.

32 – EVANS et al :

Clinicopathologic review of 118 granulosa and theca cell tumors
Obstet. Gynecol., 1980, 55 : 231-8.

33 – PAUTIER P. et al :

Adult granulosa-cell tumor of the ovary : a retrospective study of 45 cases
Int. J. Gynecol. Cancer, 1997, 7 : 58-65.

34 – PLANTAZ D. et al :

Granulosa-cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter
retrospective study in 40 patients aged 7 months to 22 years
Arch. Fr. Pediatr., 1992, 49 : 793-798.

35 – LACK E.E. et al :

Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls : a clinical and pathologic study of
ten cases
Cancer, 1981, 48 : 1846-54.

36 – CALAMINUS G. et al :

Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents : results from
33 patients registered in a prospective cooperative study
Gynecol. Oncol., 1997, 65 : 447-452.

- 37 – YOUNG R.H. et al :
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. Clinicopathological analysis of 125 cases
Am. J. Surg. Pathol., 1984, 8 : 575-96.
- 38 – VASSAL G. et al :
Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children : a clinical study of 15 cases
J. Clin. Oncol., 1988, 6 : 990-5.
- 39 – HOMESLEY H. et al :
Bleomycin, etoposide and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell
tumors and other stromal malignancies
A gynecologic oncology group study, Feb. 99, 72 : 131-137.
- 40 – COLOMBO N. et al :
Cisplatin, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in metastatic
granulosa cell tumor of the ovary
Obstet. Gynecol., 1986, 67 : 265-8.
- 41 – GERSHENSON D.M. et al :
Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the
combination of bleomycin, etoposide and cisplatin
Obstet. Gynecol., 1996, 87 : 527-31.
- 42 – ZAMBETTI M. et al :
Cisplatin/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or
recurrent granulosa cell tumors of the ovary
Gynecol. Oncol., 1990, 36 : 317-20.
- 43 – PECORELLI S. et al :
Cisplatin, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in recurrent or
advanced granulosa cell tumor of the ovary
An EORTC Gynecol. Cancer. Coop. Group Study Proceedings of ASCO, vol.
7, March 1988.

44 – LEG L.W. et al :

Radiotherapy for the treatment of metastatic granulosa cell tumor in the mediastinum :
a case report

Gynecologic Oncology, June 1999, 73 : 455-460.

45 – WOLF J. et al :

Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary

Gynecologic Oncology, April 1999, 73 : 35-41.

46 – SCULLY :

Histological typing of ovarian tumors

W.H.O. (World Health Organization), 1999.

47 – PAUTIER P. :

Tumeur de la granulosa adulte de l'ovaire

Th. Med., Paris 5, Cochin-Port Royal, 1990 : 70.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
I – STRUCTURE GENERALE DE L’OVAIRE	4
A) Rappel anatomique et histologique	4
Macroscopie	
Microscopie	
B) Embryogénèse ovarienne	5
a) Gonocytes primordiaux.	
b) Crêtes génitales.	
c) Migration des gonocytes primordiaux.	
d) Différenciation sexuelle féminine.	
e) Différenciation des ovogonies.	
C) Folliculogénèse	7
- Follicule primordial	
- Follicule primaire	
- Follicule secondaire	
- Follicule tertiaire ou cavitaire	
- Follicule de De Graaf	
- Corps jaune	
II – CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS OVARIENNE	9
III – ANATOMIES PATHOLOGIQUES DES TUMEURS DE LA GRANULOSA	11
A) Tumeur de la granulosa de type adulte	11
1) Incidence.	
2) Macroscopie.	
3) Microscopie.	
B) Diagnostic histologique	13
C) Diagnostic immuno-histochimique	14

D) Diagnostic différentiel 15

- 1) Les thécomes et les fibromes.
- 2) Les carcinomes indifférenciés et les adénocarcinomes peu différenciés, les carcinoïdes.
- 3) Les carcinomes à petites cellules.
- 4) Les carcinomes endométrioïdes de l'ovaire.
- 5) Le sarcome du stroma endométrioïde et les métastases ovariennes d'un sarcome du stroma endométrial.
- 6) Les kystes folliculaires non néoplasiques.
- 7) Les tumeurs de la granulosa juvéniles.
- 8) Les tumeurs de type Sertoli-Leydig.

IV – STEROIDOGENESE 21

- A) Oestrogènes.
- B) Progestérone.
- C) Androgènes.
- D) Sécrétions des oestrogènes en fonction du cycle menstruel.
- E) Stéroïdogénèse des tumeurs de la granulosa.
- F) Régulation de la stéroïdogénèse dans les tumeurs de la granulosa.

V – GENETIQUE DES TUMEURS DE LA GRANULOSA 32

VI – LES MARQUEURS TUMORAUX 34

- A) L'oestradiol plasmatique.
- B) L'inhibine.
- C) L'hormone anti-müllérienne.

VII – CLASSIFICATION DES TUMEURS DE LA GRANULOSA SELON LA FIGO 43

VIII – CLINIQUE DES TUMEURS DE LA GRANULOSA 44

IX – FORMES CLINIQUES DES TUMEURS DE LA GRANULOSA 46

X – EVOLUTION 50

XI – FACTEURS PRONOSTIQUES	51
XII – RECIDIVES TARDIVES	53
XIII – TRAITEMENT	54
A) Chirurgie.	
B) Traitement adjuvant.	
C) Chimiothérapie et chirurgie dans les formes avancées et récidivantes.	
D) La radiothérapie.	
CONCLUSION	61

ETUDE DE CAS

I – PRESENTATION DES PATIENTES	63
1) Age au diagnostic.	
2) Statut hormonal.	
3) Parité.	
II – PRESENTATION DE LA MALADIE	64
1) Circonstances de découvertes.	
2) Taille de la tumeur.	
3) Stade de la maladie.	
4) Côté intéressé par la tumeur.	
5) Histologie.	
6) Analyse histologique.	
7) Cancers associés.	

III – TRAITEMENT	70
IV – CONCLUSION	74
RESUME DE L'ETUDE DE CAS	79
TABLEAU RECAPITULATIF	81
BIBLIOGRAPHIE	83

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TESKOUK Amina – Tumeurs de la granulosa adulte de l’ovaire . A propos de 7 cas – 89 p.
Thèse de médecine ; Faculté de Limoges ; 2002.

RESUME :

Cette étude est rétrospective et comporte 7 cas de tumeurs de la granulosa adulte de l’ovaire diagnostiquées entre 1989 et 2002 au centre hospitalo-universitaire de Limoges et au centre hospitalier de Brive.

Les tumeurs de la granulosa adulte sont des tumeurs à manifestation hyperoestrogénique avec un pic de fréquence à la ménopause et considérées comme de bas grade de malignité.

Cette étude porte également sur une recherche bibliographique centrée sur les marqueurs tumoraux des tumeurs de la granulosa tels que l’inhibine et l’hormone anti-müllérienne.

L’inhibine est préconisée pour la détection des récidives tardives et pour déceler les résidus tumoraux en post-opératoire. L’hormone anti-müllérienne permet d’évaluer avec haute précision les résultats de traitement et les récidives de tumeur de la granulosa au stade préclinique.

Le traitement comporte une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale pour les formes non évoluées et localisées. Une chimiothérapie supplémentaire est préconisée pour les formes avancées et récidivantes.

Les patients devront être suivis de près car les récidives tardives sont fréquentes et sont associées à un moins bon pronostic.

MOTS-CLES :

Tumeurs de la granulosa adulte, ovaire, hyperoestrogénie, inhibine, hormone anti-müllérienne, hystérectomie totale avec annexectomie, récidive tardive.