



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١+ | +٠٥١٤١١٤+ ٨ +٠٥٠٥٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LES TUMEURS NON EPITHELIALES MALIGNES DE L'OVAIRE (A propos de 17 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur RHAILOUNI Mohamed Adnane

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
Service de Gynécologie-obstétrique 2
CHU Hassan II FES MAROC

Sous la direction de :

Professeur MOULAY ABDELILAH MELHOUF
RAPPORTEUR : Professeur FDILI Fatima Zohra

Session 2021

Dédicace



Je dédie ce travail à :

***Nos maitres Pr Melhouf M .A, Pr Chaara .H, Pr Fdili F.Z,
Pr Jayi .S :***

*Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos qualités
humaines ainsi que professionnelles
Qu'il me soit permis de vous exprimer mon estime et mon profond
respect*

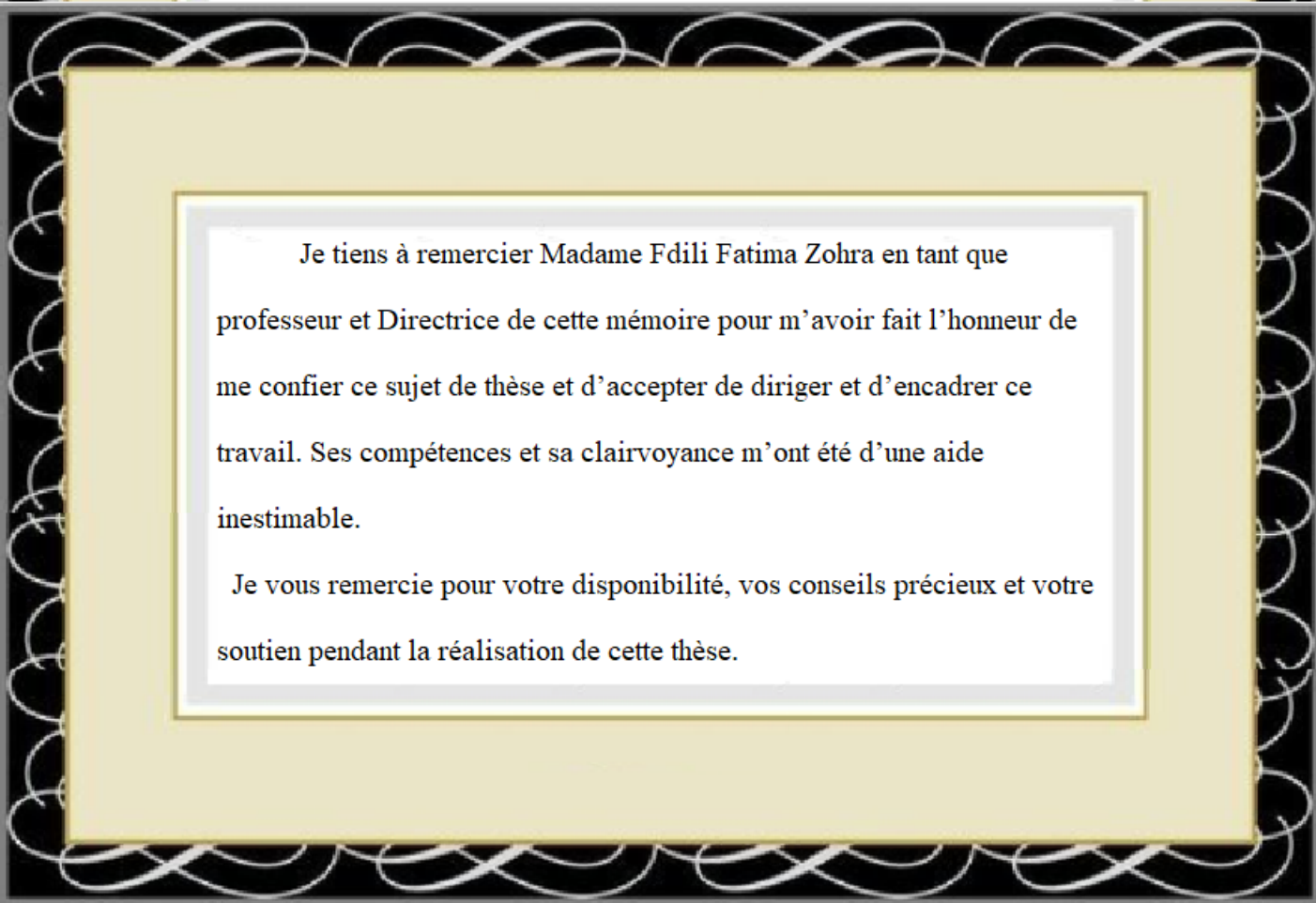
Mes parents :

*En reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et
de votre bonté exceptionnelle
Ce travail est le fruit de tous les sacrifices que vous déployez pour
mon éducation et ma formation
Que dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et
bonheur*

Toute ma famille :

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération
pour votre soutien et vos encouragements
Que vous trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance*

Remerciements :



Je tiens à remercier Madame Fdili Fatima Zohra en tant que professeur et Directrice de cette mémoire pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et d'accepter de diriger et d'encadrer ce travail. Ses compétences et sa clairvoyance m'ont été d'une aide inestimable.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien pendant la réalisation de cette thèse.

Table des matières :

<i>Dédicace</i>	2
<i>Remerciements :</i>	3
LISTE DES ABREVIATIONS :	5
LISTE DES TABLEAUX :	6
LISTE DES FIGURES :	7
INTRODUCTION :	8
PATIENTES ET MÉTHODES :	4
1. PATIENTES :	5
1.1. Critères d'inclusion:	5
1.2. Critères d'exclusion:	5
2. METHODES :	5
RESULTATS :	8
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:	10
1.1. Fréquence:	10
1.2. Age:	10
1.3. Antécédents:	12
2. DONNEES CLINIQUES:	13
2.1. Motifs de consultation:	13
2.2. Délai de consultation:	13
2.3. Examen physique:	13
2.4. Biologie:	14
2.5. Marqueurs tumoraux:	14
3. DONNEES RADIOLOGIQUES:	14
3.1. Echographie abdomino-pelvienne:	14
3.2. Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne:	15
3.3. IRM abdomino-pelvienne:	15
3.4. Tumeurs germinales malignes :	16
1.2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes :	19
2. TRAITEMENT:	23
2.1. Chirurgie:	23
2.2. Chimiothérapie:	26
1. TUMEURSGERMINALES:	43
1.1. Epidémiologie:	43
1.2. Histogenèse:	47
1.3. Etude clinique:	48
1.4. Explorations radiologiques:	50
1.5. Marqueurs tumoraux:	54
1.6. Anatomopathologie:	57
1.7. Traitement:	65
1.8. Evolution:	76
1.9. Facteurs pronostiques:	77
2. TUMEURS DU STROMA ET DES CORDONS SEXUELS MALIGNES:	80
2.1. Epidémiologie:	80
2.2. Etude clinique	82
2.3. Explorations radiologiques:	84
2.4. Marqueurs tumoraux:	86
2.5. Biologie moléculaire:	88
2.6. Données anatomopathologiques:	90
2.7. Traitement:	95
2.8. Facteurs pronostiques:	99
CONCLUSION :	103
BIBLIOGRAPHIE :	106
ANNEXES :	15
Annexe 1: Classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO)	1
Annexe 2: Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS 2014)	2

ISTE DES ABREVIATIONS :

AMH	: Hormone antimüllérienne
ATCD	: Antécédents
BEP	: Bléomycine-Etoposide-Cisplatine
CA125	: Carbohydate Antigène CA125
Cm	: Centimètre
CT	: chimiothérapie
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FIGO	: Fédération Internationale des Gynécologues et des Obstétriciens
GOG	: Gynecologic Oncology Group
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
TCG	: Tumeur à cellules de la granulosa
TGM	: Tumeur germinale maligne
TSCSM	: Tumeur du stroma et des cordons sexuels maligne
αFP	: Alpha-foeto-protéine

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Répartition des tumeurs non épithéliales ovariennes selon l'âge des patientes	10
Tableau II : Motifs de consultations pour les TGM	13
Tableau III : Signes physiques	14
Tableau IV: Répartition des TGM selon la classification FIGO	26
Tableau V: Répartition des types histologiques des TSCSM selon la classification de la FIGO	33
Tableau VI : Type de chirurgie selon le type histologique.....	34
Tableau VII : Gestes chirurgicaux effectués chez les patientes ayant une TGM.....	35
Tableau VIII : Répartition du type de la chirurgie en fonction de l'activité génitale et de la parité	36
Tableau IX : Actes chirurgicaux réalisés chez les patientes ayant une TSCSM	36
Tableau X: Synthèse des critères en imagerie des tératomes matures et immatures.....	53
Tableau XI : Différents marqueurs tumoraux sécrétés par les TGM.....	57
TableauXII : systèmes de grading des tératomes immatures.....	63
Tableau XIII: Chimiothérapie à base de platine des formes avancées (67).....	71
Tableau XIV : CT adjuvante pour les tératomes immatures stade I.....	73
Tableau XVI : CT des TSCSM.....	98

LISTE DES FIGURES :

Figure n°1 : Répartition des TGM selon les tranches d'âge.....	11
Figure n°2 : Répartition des TSCSM selon les tranches d'âge.....	11
Figure n°3 : Statut gynéco obstétrical pour toutes les tumeurs	12
Figure 4: Tumeur de la granulosa : a/ une image échogène tissulaire laterouterine b/ TDM abdominopelvienne en coupe axiale : masse pelvienne hétérodense latéro-utérine.....	16
Figure n° 5 a: Tératome immature: tissu glial comportant des rosettes et des tubules neuroectodermiques	17
Figure n°5 b: Tératome immature: cartilage immature très cellulaire.....	17
Figure n°6 a: Tumeur germinale mixte n°1: composante vitelline: prolifération d'architecture variable: massifs, aspect réticulé et microkystes	18
Figure n°6 b: Tumeur germinale mixte n°1: composante vitelline: prolifération de cellules tumorales de grande taille clarifiées ayant une architecture réticulée.....	18
Figure n°7 a: Tumeur à cellules de la granulosa type adulte: prolifération de cellules monomorphes ayant une architecture microfolliculaire « corps de call Exner».....	20
Figure n°7 b : Tumeur à cellules de la granulosa type adulte:cellule stromale monomorphe dont les noyaux présentent une rainure centrale « aspect en grain à café ».....	20
Figure n°8 a: Tumeur à cellules de la granulosa type juvénile: architecture tumorale macrofolliculaire	21
Figure n°8 b: Tumeur à cellules de la granulosa type juvénile: on note la présence de nombreuses mitoses	21
Figure n°9 : Schéma de l'histogenèse des TGM	48
Figure n°10: Traitement chirurgical initial des TGM.....	68
Figure n°11: Traitement adjuvant pour les TGM	74
Figure n°12: Un Séquençage des exons 27 (A) et 26 (B) du gène DICER1 et de l'exon 1 du gène FOXL2 (C)	89
Figure n°13: Prise en charge chirurgicale initiale des TSCSM.....	97

INTRODUCTION :

Les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire représentent moins de 20 % des cancers de l'ovaire chez l'adulte. En dehors des tumeurs hématologiques, on distingue essentiellement les tumeurs germinales malignes (TGM) et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes (TSCSM). Ces tumeurs touchent essentiellement la femme jeune et ont la particularité d'être diagnostiquées à un stade précoce dans plus de 50 % des cas, à l'inverse des tumeurs épithéliales qui sont découvertes à un stade avancé dans 70% des cas (1). Leur pronostic est excellent, avec un taux de survie à cinq ans pouvant aller jusqu'à 97 %, tous stades confondus (2).

La gestion optimale de ces tumeurs est limitée par leur faible incidence, la multiplicité de leurs types histologiques, et leur comportement biologique variable. Les principes de traitement sont généralement développés sur la base des observations de petits groupes de patientes et des informations extrapolées à partir de la prise en charge des tumeurs épithéliales de l'ovaire et des tumeurs germinales testiculaires (3).

La chirurgie, étape très importante dans la prise en charge de ces tumeurs, permet de confirmer le diagnostic et de réaliser, dans la plupart des cas, le premier acte thérapeutique ainsi que la stadification. Cette prise en charge chirurgicale dépend de l'âge de la patiente, du type histologique et du stade de la maladie. L'objectif, quand cela est possible, est de conserver la fertilité de ces patientes (3,4).

La chimiothérapie (CT) à base de sels de platine a permis des progrès thérapeutiques majeurs dans la prise en charge thérapeutique avec une nette amélioration de la survie globale (3,4) .

Dans notre travail, nous rapportons les cas de tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire, opérées et suivies dans notre service de Gynéco-obstétrique II , du CHU Hassan I de Fès sur une période de 05 ans.

On se propose :

- ❖ d'étudier les différentes caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques
- ❖ d'évaluer la prise en charge
- ❖ de dégager les facteurs pronostiques
- ❖ et, moyennant une revue de la littérature, on essayera de discuter les modalités thérapeutiques.

PATIENTES ET MÉTHODES :

1. PATIENTES :

Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant les tumeurs malignes non épithéliales de l'ovaire opérées et suivies dans notre service de Gynéco-obstétrique II , du CHU Hassan II de Fès sur une période de 05 ans entre Janvier 2016 et Décembre 2020.

1.1. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude toutes les tumeurs malignes non épithéliales de l'ovaire prouvées histologiquement.

1.2. Critères d'exclusion:

Nous avons exclu de cette étude :

- Les tumeurs épithéliales (bénignes et malignes)
- Les tumeurs germinales bénignes
- Les tumeurs du stroma et des cordons sexuels bénignes
- Les tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses
- Les tumeurs secondaires

2. METHODES :

Une fiche de renseignement a été remplie pour chaque patiente à partir du dossier clinique, du compte rendu anatomopathologique et du bilan radiologique.

Nous avons relevé pour chaque patiente :

❖ Les données cliniques et para cliniques :

- Les données épidémiologiques : âge, antécédents (ATCD) et statut gynéco-obstétrical.
- Le motif de consultation et la symptomatologie initiale
- Les données de l'examen physique
- Les données biologiques
- Les données radiologiques : Un bilan d'extension initial comportant une échographie abdomino-pelvienne, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et des marqueurs tumoraux a été réalisé chez la majorité des patientes.

Le schéma thérapeutique a été décidé en suivant les recommandations des sociétés savantes à savoir l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et les National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Nous avons relevé le type

d'intervention chirurgicale avec précision sur la stadification selon les normes de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

La chirurgie conservatrice consiste à pratiquer :

- ❖ Une exploration complète de la cavité pelvienne et abdominale
- ❖ Une annexectomie
- ❖ Une omentectomie
- ❖ Une appendicectomie
- ❖ Une cytologie péritonéale
- ❖ Des biopsies péritonéales systématiques_

La chirurgie radicale comprend:

- ❖ Une exploration complète de la cavité pelvienne et abdominale
- ❖ Une hystérectomie totale
- ❖ Une annexectomie bilatérale
- ❖ Une omentectomie
- ❖ Une appendicectomie
- ❖ Une cytologie péritonéale
- ❖ Curage pelvien et lombo-aortique*

Une kystectomie a été permise pour les tumeurs bilatérales.

La chirurgie est dite optimale lorsque qu'il n'existe aucun résidu supérieur à 1 cm. Elle est dite non optimale dans le cas inverse.

Les données du bilan radiologique, des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques nous ont permis de classer l'ensemble des tumeurs selon la classification de la Fédération Internationale des Gynécologues et des Obstétriciens (FIGO). (Annexe 1)

Avant toute CT, un bilan biologique complet comportant une numération formule sanguine, un bilan rénal et hépatique a été réalisé.

- ❖ Les données anatomopathologiques :
 - Les types de prélèvement
 - Les données macroscopiques :

- ✓ Taille tumorale
 - ✓ Nombre
 - ✓ Couleur
 - ✓ Consistance
 - ✓ Remaniements
 - ✓ Présence ou non d'effraction capsulaire
- Les données histologiques : le type histologique a été défini selon la classification internationale de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2014 (annexe 2). Les éléments histologiques ont été recueillis à partir des comptes rendus anatomopathologiques dans tous les cas.

RESULTATS :

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

1.1. Fréquence :

Durant cette période, nous avons recensé 17 cas de tumeur ovarienne maligne non épithéliale. Ainsi, on peut estimer que la fréquence de cette pathologie dans notre série est de 23 pour cent de TGM (04cas)et de 64 pour cent de TSCSM (11 cas) et nous avons colligés un cas de Rhabdomyosarcome ovarien et un cas de sarcome ovarien inclassé.

1.2. Age :

L'âge moyen de la population générale était de 41.8 ans avec des extrêmes allant de 17 à 70 ans. L'âge moyen des TGM était de 43.7 ans et celui des TSCSM était de 41.5 ans.

Tableau I : Répartition des tumeurs non épithéliales ovariennes selon l'âge des patientes

	Age moyen	Extrêmes
Population générale	41.8 ans	17 ans-70 ans
TGM	43.7 ans	17 ans-70 ans
TSCSM	41.5ans	20 ans -68 ans

Le pic de fréquence était situé entre 40-50 ans (2 cas)et 60-70 ans(2 cas) pour les TGM (figure 1) et entre 40 et 50 ans (4 cas) pour les TSCSM (figure 2).

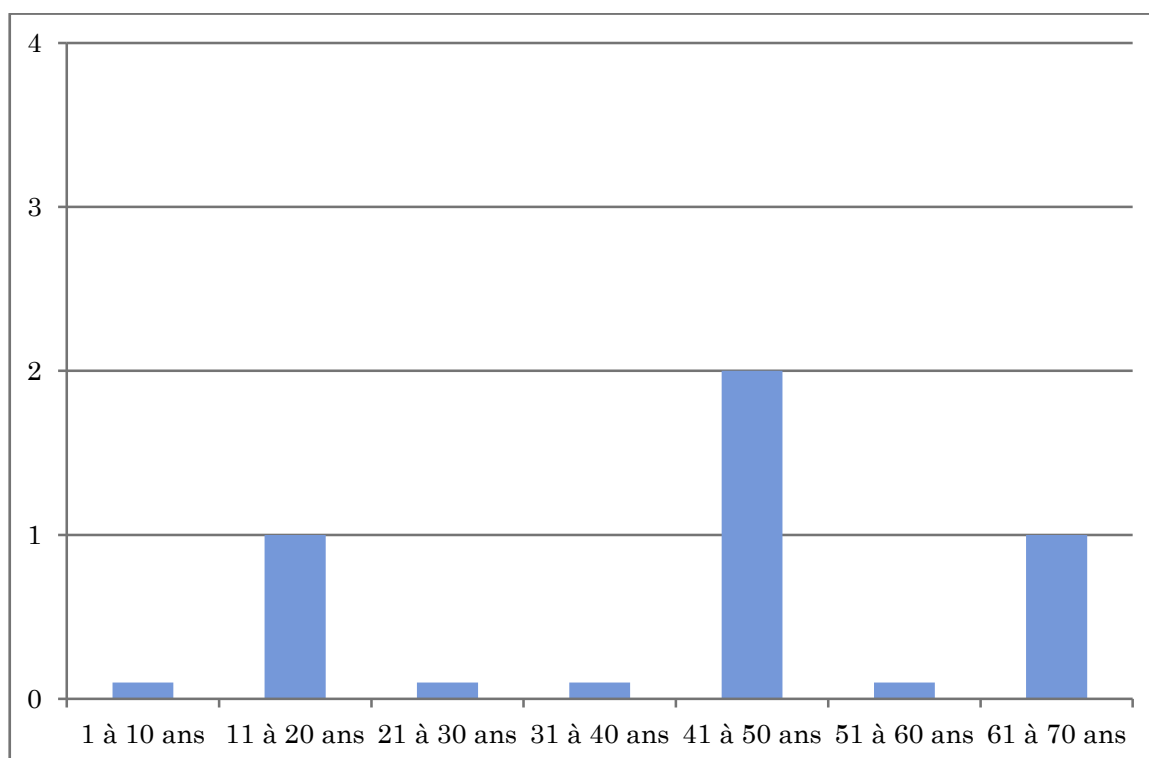


Figure n°1 : Répartition des TGM selon les tranches d'âge

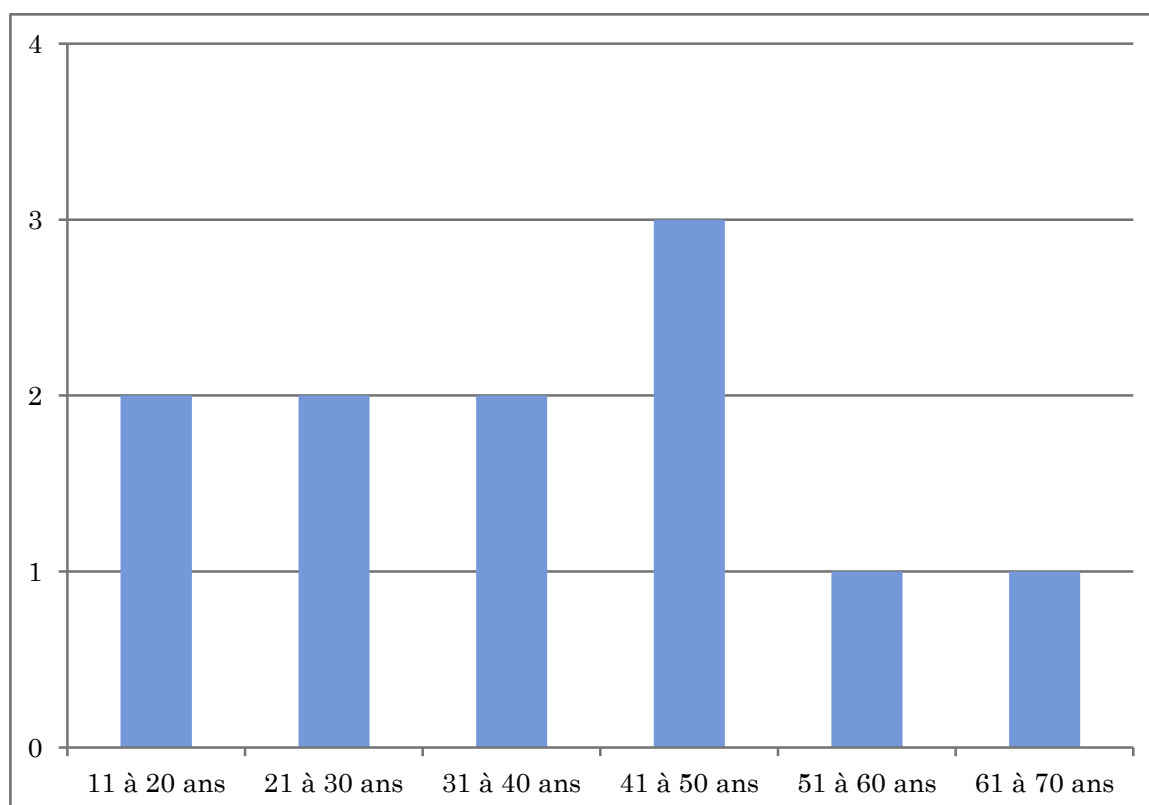


Figure n°2 : Répartition des TSCSM selon les tranches d'âge

1.3. Antécédents :

1.3.1. Antécédents familiaux :

Toutes les patientes n'avaient pas des ATCDs familiaux notables.

1.3.2. Antécédents Personnels :

Deux patientes avaient des ATCD médicaux d'hypertension artérielle, une patiente avait une tuberculose intestinale traitée il ya 7 ans et déclarée guérie et une dernière était suivie en médecine interne pour une TVP sous anticoagulants .

Concernant les antécédents chirurgicaux, une patiente a eu une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire et une patiente a été opérée auparavant pour un kyste de l'ovaire dont l'anapath est bénigne selon la patiente.

1.3.3. Statut gynéco obstétrical :

Parmi les quatre cas de TGM, trois patientes étaient en période d'activité génitale et une seule patiente était ménopausée. (Figure 3)

Parmi les Onze cas de TSCSM, Neuf patientes étaient en activité génitale et deux étaient ménopausées.

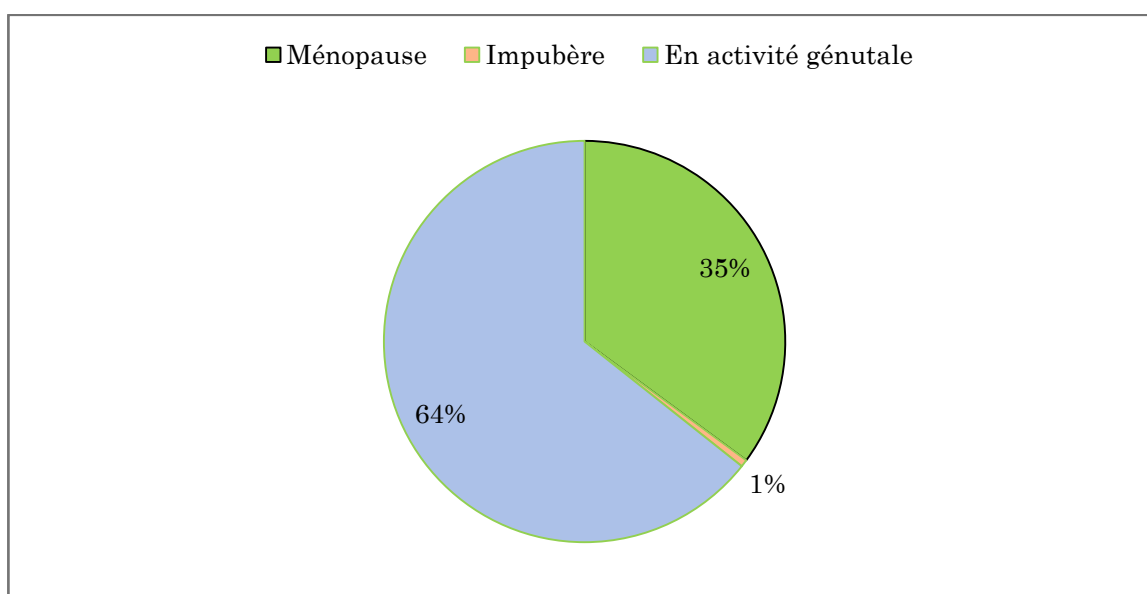


Figure n°3 : Statut gynéco obstétrical pour toutes les tumeurs

✚ La moitié de nos patientes étaient nulligestes.

2. DONNEES CLINIQUES:

2.1. Motifs de consultation :

Les deux principaux signes ayant motivé la consultation de toutes les patientes étaient: les douleurs abdomino-pelviennes observée dans 7 cas et l'augmentation du volume abdominal dans 09 cas. Une patiente était suivie pour un carcinome mammaire infiltrant et la découverte était fortuite d'une masse latéro-utérine droite lors d'une TDM TAP dans le cadre du bilan d'extension. (Tableau II)

Tableau II : Motifs de consultations pour les TGM

Motif de consultation	Nombre des cas
Douleur abdominale	7
Augmentation du volume abdominal	9
Abdomen aigu	0
Aménorrhée	0
Constipation	1
Dyspnée	1
Découverte fortuite	1

2.2. Délai de consultation :

Le délai de consultation était en moyenne de 4 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à un an.

2.3. Examen physique:

Les principaux signes de l'examen physique étaient la présence d'une masse abdomino-pelvienne et l'ascite.

Tableau III : Signes physiques

	Population générale	TG M	TSCS M
Masse	10	2	8
Ascite	6	1	5

Un état général altéré a été retrouvé dans deux cas.

→DONNEES BIOLOGIQUES:

2.4. Biologie :

Sur le plan biologique, une anémie profonde a été retrouvée chez 2 patientes avec nécessité d'une transfusion sanguine.

2.5. Marqueurs tumoraux:

2.5.1. Alpha-Foteo-protéine :

Le dosage de l'alpha-Foteo-protéine (α FP) a été demandé dans 03 cas. Il était franchement positif dans un cas :

- tumeur de la granulosa adulte

2.5.2. Hormone Chorionique Gonadotrope :

Le dosage de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) a été réalisé dans deux cas et il était positif dans les deux cas :

- 1 cas de kyste dermoïde avec des foyers micro-invasifs
- 1 cas de rhabdomyosarcome ovarien avec métastase cutanée

2.5.3. Carbohydre antigène 125 :

Le dosage du carbohydre antigène 125 (CA125) a été réalisé chez 6 patientes, il était élevé dans 3 cas.

- 1 cas de tumeur de la granulosa adulte
- 1 cas de rhabdomyosarcome ovarien avec métastase cutanée
- 1 cas d'un tératome pluritissulaire mature cancérisé sous forme d'ADK mucineux

2.5.4. Inhibine, Œstradiol et Testostérone :

Ces marqueurs n'ont pas été dosés initialement chez nos patientes.

3. DONNEES RADIOLOGIQUES:

3.1. Echographie abdomino-pelvienne:

3.1.1. Tumeurs germinales :

Une échographie abdomino-pelvienne (figure 4a) a été réalisée pour toutes nos

patientes sauf une qui a bénéficié d'une kystectomie droite à l'hôpital d'Errachidia, l'anapath est revenue en faveur d'un kyste dermoïde ovarien (12x9x4cm) avec végétations endokystiques (3.7x3cm) en partie siège de lésions de carcinome malpighien in situ avec des foyers micro-invasifs, puis adressée dans notre formation pour complément de PEC. Cette imagerie avait montré une masse pelvienne dans tous les 03 cas. Une écho structure mixte solido-kystique. La taille moyenne était de 13 cm avec des extrêmes allant de 5 à 22 cm.

Des calcifications ont été visualisées dans un seul cas de tératome immature. La masse était vascularisée à l'écho doppler dans 02 cas ; il s'agissait d'un cas de tératome immature et un cas d'une tumeur germinale mixte.

L'échographie n'a pas montré une ascite chez toutes les patientes.

3.1.2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes:

Une échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez 09 patientes montrant dans tous les cas une masse solido-kystique. La taille moyenne était de 11.2 cm avec des extrêmes allant de 3 à 19 cm.

3.2. Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne:

En pré opératoire, le scanner (figure 4b) a été réalisé chez 13 patientes ; dans 3 cas de TGM, 8 cas de TSCSM, le cas de rhabdomyosarcome ovarien et le cas de sarcome inclassé. Il a confirmé les constatations échographiques dans tous les cas. Cet examen a permis de découvrir d'une masse ovarienne solidokystique dans le cadre du bilan d'extension dans un cas de carcinome mammaire infiltrant. Il a révélé des métastases au niveau d'un goitre dans un cas et des coulées ganglionnaires retro péritonéales dans 02 cas.

Il a objectivé des nodules pulmonaires secondaires dans un cas et des adénopathies médiastinales dans un cas. Un aspect de début de carcinose a été décrit chez une patiente. Des macro-calcifications ont été décrites dans un cas de tératome immature.

3.3. IRM abdomino-pelvienne:

Cet examen a été réalisé dans 03 cas. Il a objectivé une masse ovarienne bilatérale d'allure secondaire dans un cas de RMS ovarien, une masse pelvienne solidokystique nécrosée au contact de la paroi postérieure du vagin et du rectum sans liseré graisseux de séparation dans le cas du sarcome inclassé et un aspect compatible avec un tératome mature ovarien gauche dans un cas de tumeur de granulosa adulte après examen anatomopathologique définitif.

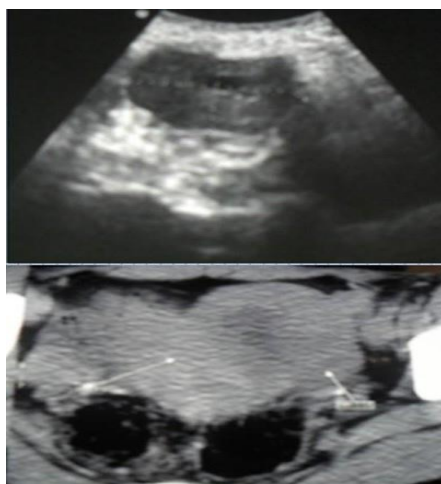


Figure 4: Tumeur de la granulosa : a/ une image échogène tissulaire laterouterine b/ TDM abdominopelvienne en coupe axiale : masse pelvienne hétéro-dense latéro-utérine

→DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES:

3.4. Tumeurs germinales malignes :

3.4.1. Types de prélèvement :

Le diagnostic anatomopathologique a été porté sur :

- Des pièces opératoires dans les 04 cas.

3.4.2. Données macroscopiques :

3.4.2.1. Localisation :

Les tumeurs étaient localisées au niveau de l'ovaire droit dans 03 cas et au niveau de l'ovaire gauche dans un cas.

Un examen extemporané n'a pas été réalisé dans tous les cas ;

Nombre : La tumeur était unique dans tous les cas.

1.1.1.1. Taille tumorale :

La taille tumorale variait entre 7 et 40 cm avec une moyenne de 20,5cm.

1.1.1.2. Aspect :

Toutes les tumeurs étaient d'aspect solido-kystique.

Une rupture capsulaire était notée dans le cas de tumeur germinale mixte.

1.1.2. Données histologiques :

L'examen histologique a permis d'identifier :

- 1 cas de d'un tératome pluritissulaire mature cancérisé sous forme d'ADK mucineux
- 1 cas de kyste dermoïde avec foyers microinvasifs
- 1 cas de tératome immature
- 1 cas de tumeur germinale mixte

Le tératome immature étaient de grade I . (figure 5).

La tumeur germinale mixte comportant un contingent tératomateux immature de grade 3 et un contingent de tumeur du sac vitellin(figure 6).

Pour le kyste dermoïde ovarien est avec des végétations endokystiques en partie siège de lésions de carcinome malpighien in situ avec des foyers micro-invasifs

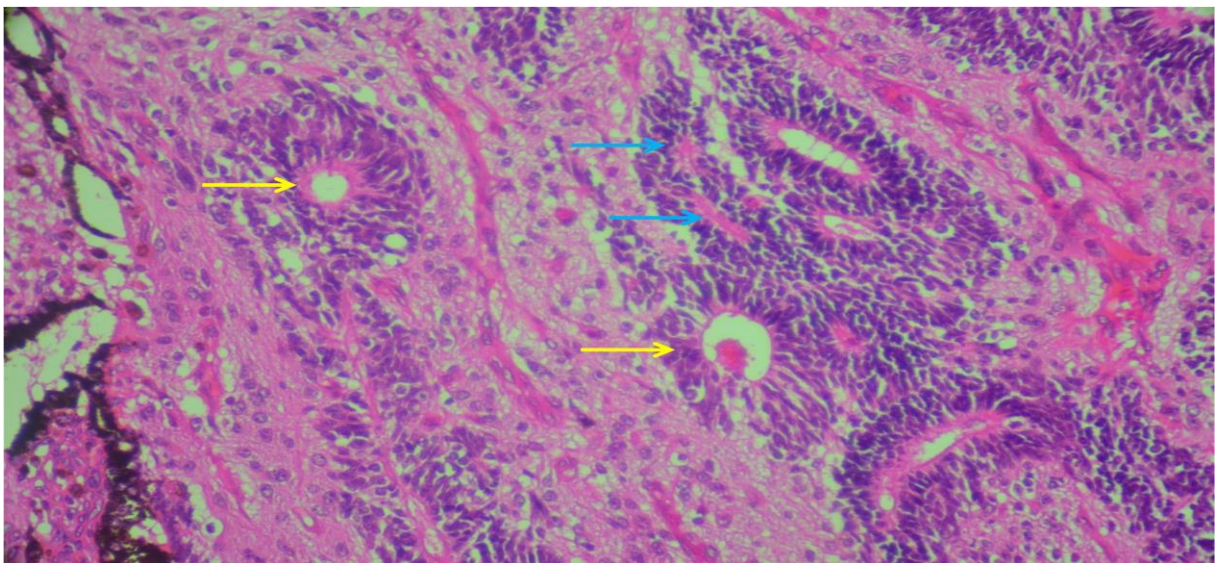


Figure n° 5 a: Tératome immature: tissu glial comportant des rosettes (→) et destubules(→) neuroectodermiques (HE x 400)

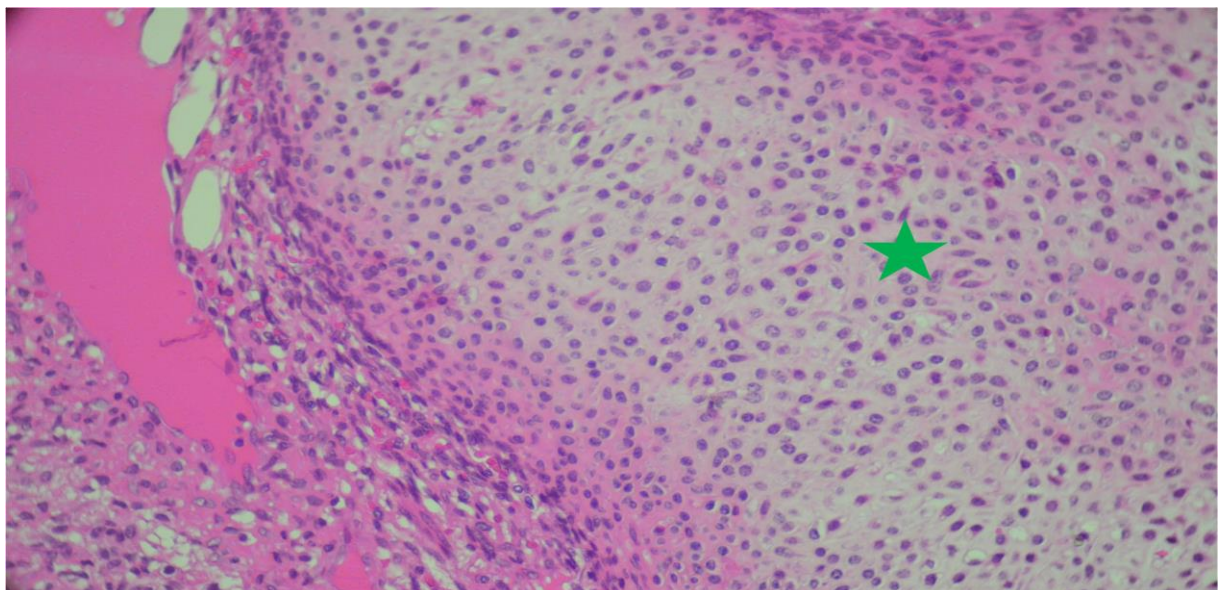


Figure n°5 b: Tératome immature: cartilage immature très cellulaire (★) (HE x 400)

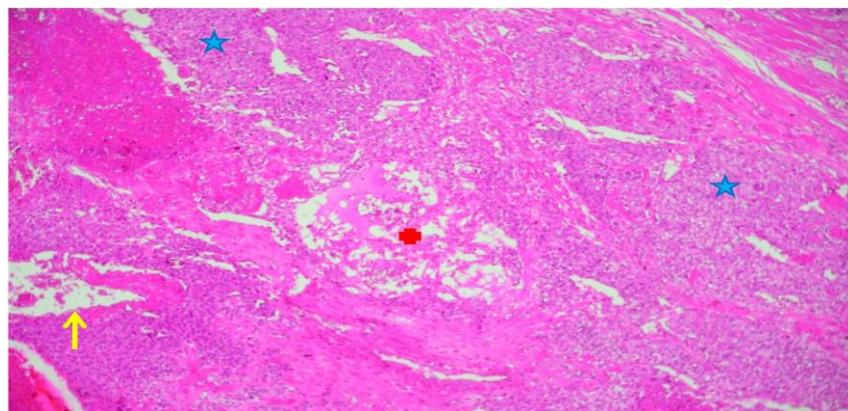


Figure n°6 a: Tumeur germinale mixte : composante vitelline: prolifération d'architecture variable: massifs (★), aspect réticulé (⊕) et microkystes (→) (HE x 100)

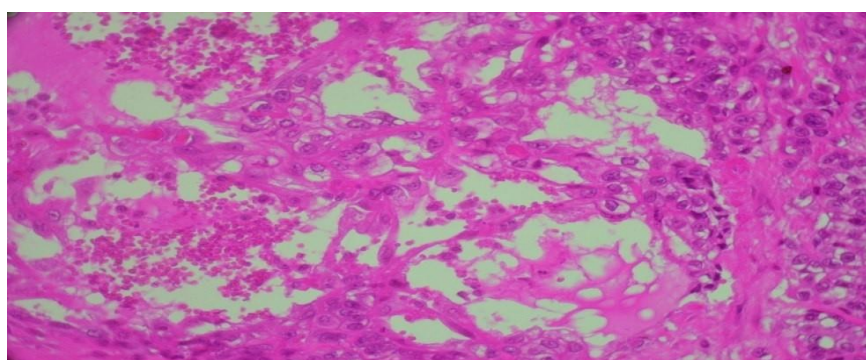


Figure n°6 b: Tumeur germinale mixte : composante vitelline: prolifération de cellules tumorales de grande taille clarifiées ayant une architecture réticulée (HE x 400)

- L'étude immunohistochimique n'a pas été réalisée pour tous les cas

1.1.3. Classification :

Nos patientes ont été classées selon la classification FIGO comme suit :

Tableau IV : répartition des TGM selon la classification FIGO

Stade	Nombre
IA	3
IB	0
IC	1
Total stade I	4
Stade II	0
IIIA	0
IIIB	0
IIIC	0
Total stade III	0
IV	0

La tumeur était classée stade IA dans 3 cas et IC1 dans le cas de tumeur germinale mixte vu la rupture accidentelle au cours de l'acte opératoire.

Un envahissement épiploïque microscopique n'a pas été retrouvé chez toutes les patiente ayant eu une omentectomie.

La tumeur n'était pas métastatique dans tous les cas.

1.2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes :

1.2.1. Type de prélèvements :

Le diagnostic anatomopathologique a été porté sur :

- ❖ Des pièces opératoires dans tous les cas

1.2.2. Données macroscopiques :

1.2.2.1. Localisation :

Les tumeurs étaient localisées au niveau de l'ovaire droit dans 08 cas et au niveau de l'ovaire gauche dans 02 cas. La localisation de la tumeur n'était pas mentionnée dans un cas.

1.2.2.2. Nombre :

La tumeur était unique dans tous les cas.

Une tumeur à cellules de la granulosa de type juvénile était associée à un rhabdomyosarcome embryonnaire du col dans un cas et avec un adénocarcinome endométriale dans un autre cas.

1.2.2.3. Taille tumorale :

La taille tumorale variait entre 04 et 33 cm avec une moyenne de 14,14 cm.

1.2.2.4. Aspect :

Toutes les tumeurs étaient d'aspect solido-kystique.
Une rupture capsulaire était notée dans 2 cas de TCG.

1.2.3. Données histologiques :

L'examen histologique a identifié :

- ❖ 11 cas de TCG :
 - 09 cas de TCG type adulte (figure 7)
 - 2 cas de TCG type juvénile (figure 8)

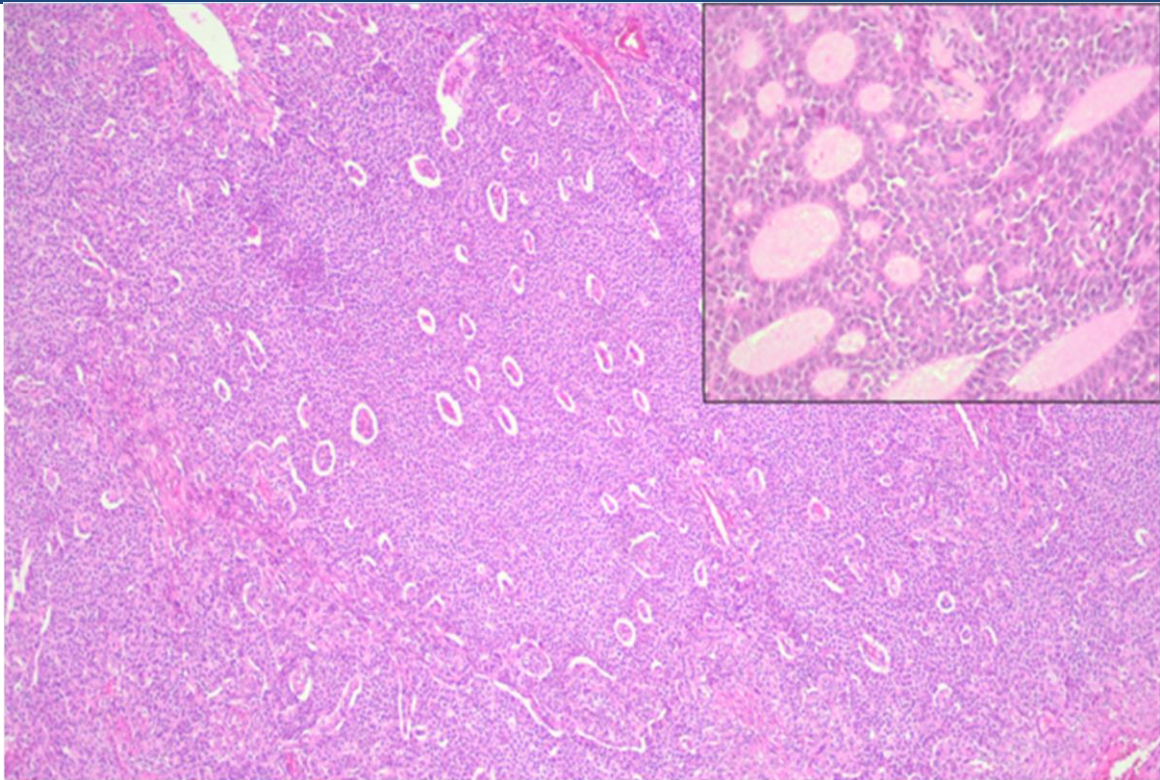


Figure n7 a: Tumeur à cellules de la granulosa type adulte: prolifération de cellules monomorphes ayant une architecture microfolliculaire « corps de call Exner » (HE x 40); en cartouche: fort grossissement (HE x 100)

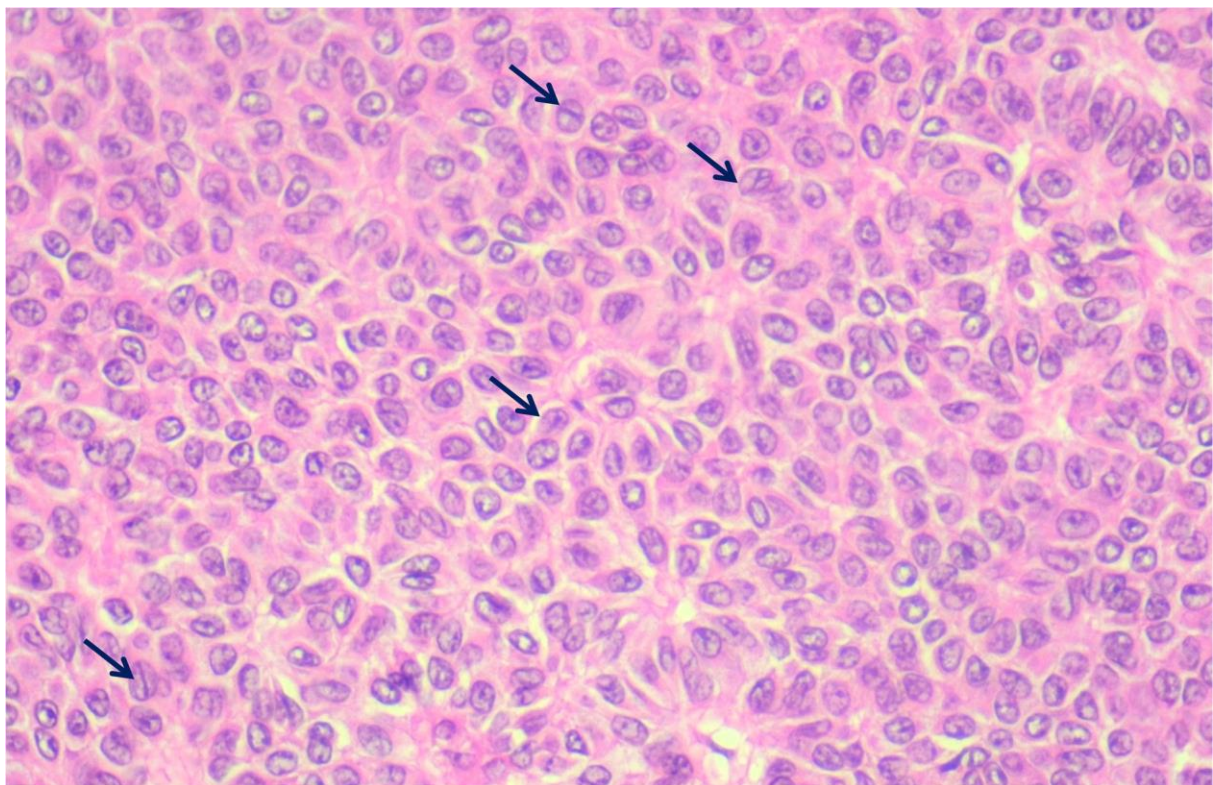


Figure n°7b : Tumeur à cellules de la granulosa type adulte: cellule stumorales monomorphes dont les noyaux présentent une rainure centrale (« aspect en grain à café » (HE x 400)



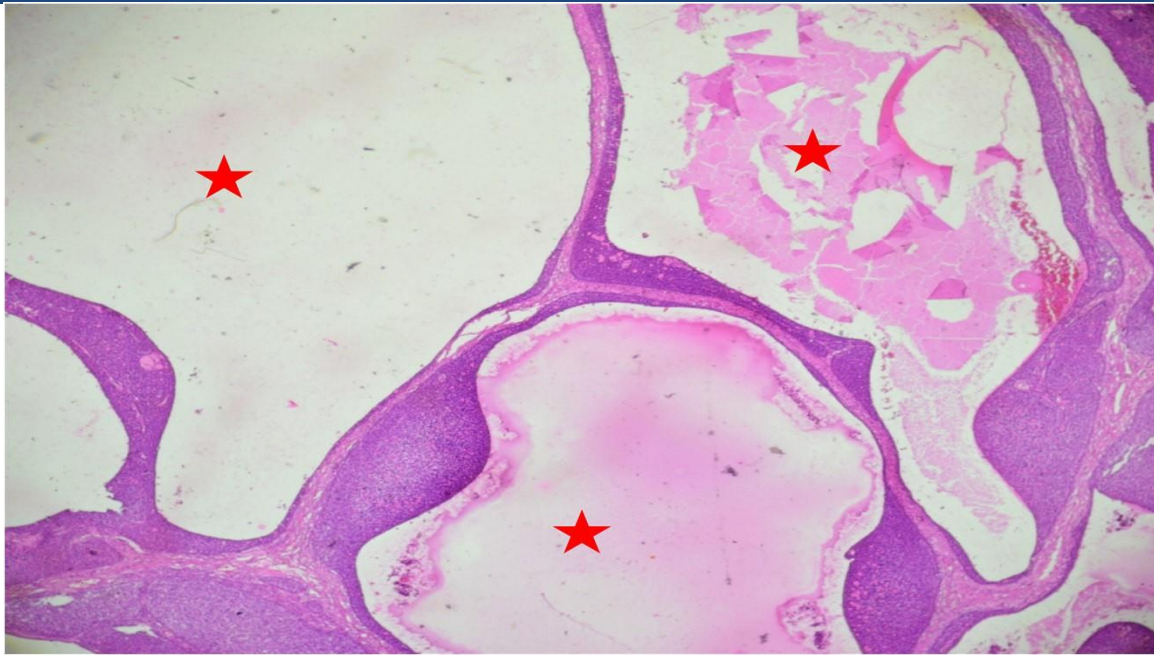


Figure n°8 a: Tumeur à cellules de la granulosa type juvénile: architecture tumorale macrofolliculaire (★) (HE x40);

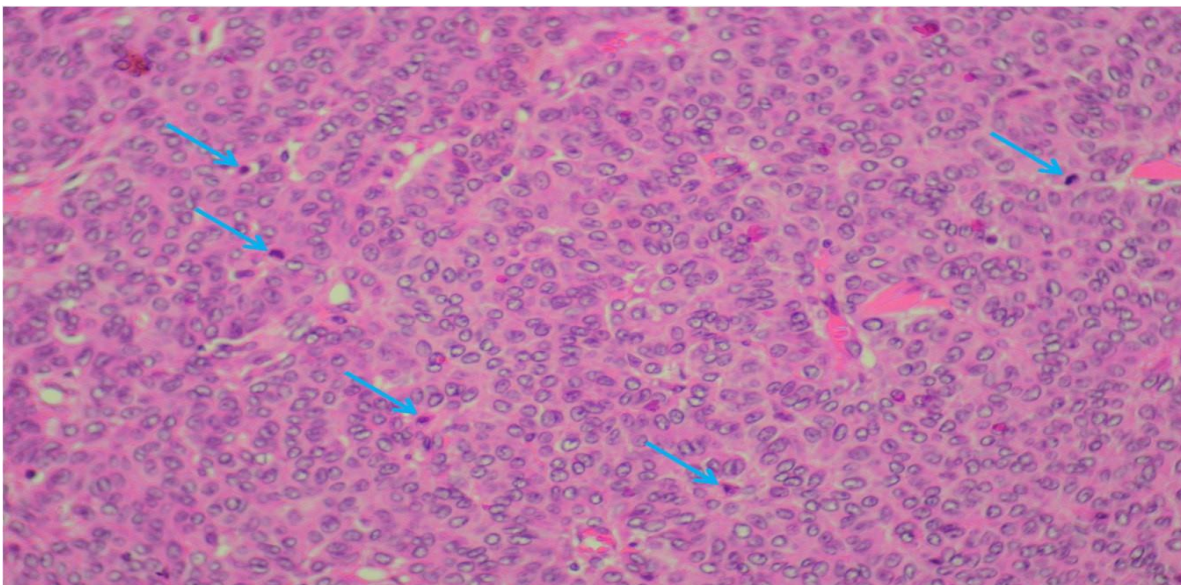


Figure n°8 b: Tumeur à cellules de la granulosa type juvénile: on note la présence de nombreuses mitoses () (HE x100);

1.2.4. Classification :

Dix patientes ont été classées au stade I, dont 8 au stade IA et 2 patientes étaient classées au stade IC. une patiente a été classée IVB vu les métastases pulmonaires.

Tableau V : Répartition des types histologiques des TSCSM selon la classification de la FIGO

	S T	I A	I B	I C	total I	II A	II B	II C	total II	III A	III B	III C	total III	IV	Total
Histo					T				T				To		
TCGJ		1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
TCGA		7	0	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9
Total		8	0	2	10	0	0	0	0	0	0	1	1	0	11

TCGJ: Tumeur à cellules de la granulosa juvénile, TCGA : Tumeur à cellules de la granulosa adulte .



Pour le cas du Rhabdomyosarcome ovarien :c'est une patiente de 19 ans avait consulté pour une distension abdominale ayant bénéficié d'un bilan radiologique objectivant une masse tissulaire nécrosée de la loge thénarienne d'allure suspecte et deux masses ovariennes bilatérales (90x62 mm à G et 80x61 mm à D) d'allure plutôt secondaire que primitive avec ascite de grande abondance et carcinose péritonéale.la décision du staff pluridisciplinaire était de faire une laparotomie exploratrice avec multiple biopsies.l'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'un Rhabdomyosarcome ovarien avec métastase cutanée avec décision d'une chimiothérapie palliative.



Pour le cas du sarcome inclassé :c'est une patiente de 60 ans était admise pour prise en charge des algies pelviennes chroniques avec à l'exploration radiologique :un volumineux processus tumoral abdomino pelvien probablement ovarien droit, massivement nécrosé, hétérogène mesurant 161x103mm,il vient au contact de la vessie et du tube digestif avec perte du liséré graisseux de séparation.une laparotomie a été réalisé avec découverte des multiples adhérences entre la masse et le tube digestif rendant la dissection difficile avec un aspect évocateur d'un envahissement rectal et sigmoïde ,la masse a été rompue accidentellement,d'où la décision de réaliser des multiples biopsies.l'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'un sarcome inclassé et la décision du staff multidisciplinaire était une chimiothérapie palliative.

2. TRAITEMENT :

2.1. Chirurgie :

- Un acte chirurgical a été réalisé chez toutes nos patientes.
- Trois patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative vues les métastases à distance.
- La chirurgie était radicale dans 8 cas. La répartition du type de chirurgie selon le type histologique des tumeurs est résumée dans le tableau IX:

Tableau VI : Type de chirurgie selon le type histologique

Type de chirurgie	Radicale	Conservatrice	Kystectomie
Tumeur germinale mixte	0	1	0
Tératome immature	0	1	0
Kyste dermoïde avec foyers d'invasion	1	0	0
Tératome mature cancérisé sous ADK mucineux	1	0	0
Total des TGM	2	2	0
TCG type juvénile	0	2	0
TCG type adulte	6	1	1
Total des TSCSM	6	3	1

Trois patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative : une tumeur de granulosa adulte, RMS ovarien et le sarcome inclassé .

2.1.1. Chirurgie des tumeurs germinales :

Dans ce groupe, la chirurgie était radicale dans 2 cas. Elle concernait deux patientes en période d'activité génitale. A noter que la patiente qui a bénéficié d'une annexectomie droite avec résultat anapath est revenue en faveur d'un tératome immature était suivie en chirurgie

viscérale pour ADK rectal bien différencié, avec découverte fortuite d'une masse ovarienne au cours d'une TDM TAP dans le cadre du bilan d'extension, la décision du staff pluridisciplinaire était de faire une annexectomie droite + biopsies avant la RCC.

Tableau VII : Gestes chirurgicaux effectués chez les patientes ayant une TGM

Cas n°	Age	ST	Acte chirurgical	RT
1	47	IA	HST+Annexectomie bil+omentectomie+curage pelvien et lombo-aortique+append	0
2	41	IA	HST+Annexectomie bil+omentectomie+curage pelvien et lombo-aortique	0
3	17	IA	Annexectomie gauche+biopsies	0
4	70	IA	Annexectomie droite+biopsies	0
8	24	IA	Kystectomie dte+salpingectomie gche	0
9	1.5	IIIC	Exérèse de la masse tumorale + oment+ résection	0
10	25	IA	Kystectomie bilat+CP	0
11	33	IIIC	Annexectomie gche +CP	0
12	17	IIIC	Annexectomie gche +CP	
13	18	IA	Annexectomie dte	0
14	34	IIIC	Annexectomie dte+append+oment	0

2.1.2. Chirurgie des tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes:

Six patientes dans ce groupe ont bénéficié d'un traitement radical et trois d'un traitement conservateur. Trois patientes, dont une en période d'activité génitale, ont eu une chirurgie radicale. La chirurgie était optimale dans tous les cas.

La répartition du type de chirurgie (radicale ou conservatrice) en fonction de l'activité génitale et de la parité des patientes est résumée dans le tableau XII.

Tableau VIII : Répartition du type de la chirurgie en fonction de l'activité génitale et de la parité

Type de chirurgie	Période d'activité génitale			Parité
	PDA : période d'activité génitale.	Ménopausée	Nulli et paucipare	
Chirurgie radicale	3	3	4	2
Chirurgie conservatrice	3	0	3	0

Le tableau XIII résume les différents actes chirurgicaux réalisés chez les patientes de ce groupe.

Tableau IX : Actes chirurgicaux réalisés chez les patientes ayant une TSCSM

Cas n°	Age	ST	Acte chirurgical	R T
1'	42	IA	Annexectomie bilat+Hyst+oment	0
2'	68	IA+En domètre	Colpohyst+AB+CP et L Aort+Oment+append	0
3'	48	IA	Hyst+Annexectomie bil+oment	0
4'	27	IA	Annexectomie Dte+Oment	0
5'	40	IC	Annexectomie bilat+Hyst+oment	0
6'	47	IA	Annexectomie bilat+Hyst+oment	0
7'	38	IA	Annexectomie bilat+Hyst+oment+CP et L Aor	0
8'	20	IA	Annexectomie droite+Oment	0
9'	28	IC	Kystectomie gche	0
10'	19	IA	Annexectomie gche+omentectomie	0

Append: Appendicectomie, Hyst : Hystérectomie, Oment: Omentectomie, RT: Résidu tumoral, ST: Stade tumoral,

2.2. Chimiothérapie :

Les différents protocoles utilisés :

❖ BEP:

- Bléomycine: 30mg J1 J8j 15
- Etoposide: 100mg/m² (de J1 à J5)
- Cisplatine : 20mg/m² (J 1 à J5)

❖ CAP :

- Cisplatine 50mg/m² J1
- Adriamycine : 50 mg/m² J1
- Endoxan : 500mg/m² J1

❖ VeIP :

- Velbé : 5mg/m² (J1 et J2)
- Holoxan : 1800 mg/m² (de J1 à J5)
- Cisplatine : 30mg/m² (de J1 à J5)

❖ GEMTOX :

- Gemcitabine : 1000 mg/m² J1 et J8
- Taxol: 175 mg/m² J1

❖ Endoxan-Cisplatine:

- Endoxan: 600mg/m² J1
- Cisplatine 100mg/m² J1

❖ Taxol-Carbopltine:

- Taxol : 175mg/m² J1
- Carboplatine AUC 5 J1

❖ Protocole TGM 95 de l'enfant

DISCUSSION :

1. TUMEURSGERMINALES:

1.1. Epidémiologie :

1.1.1. Fréquence :

Les TGM de l'ovaire représentent 5 à 10% de la pathologie ovarienne maligne (1,5,6) et 29% de l'ensemble des tumeurs germinales. En France, l'incidence annuelle de ces tumeurs est de 0,5 pour 100 000 femmes et on peut estimer le nombre de nouveaux cas à une centaine par an (3). Aux Etats-Unis, l'incidence de ces tumeurs est de 1,6 pour 100000 femmes. Ce taux est presque équivalent entre les femmes noires et les femmes blanches (0,42 contre 0,40 pour 100000 femmes)(7) .Elles regroupent les dysgerminomes et les tumeurs non dysgerminomateuses.

Les dysgerminomes sont l'équivalent ovarien des séminomes testiculaires et représentent 45% des TGM de l'ovaire et 3 % de tous les cancers ovariens (3). Le dysgerminome est bilatéral dans 10 à 15 % des cas. Nous avons recensé un seul cas de dysgerminome.

Les tumeurs non dysgerminomateuses sont constituées par la tumeur du sac vitellin ou tumeur du sinus endodermique, le choriocarcinome embryonnaire pur non gestationnel, le carcinome embryonnaire, le tératome immature et les tumeurs composites ou mixtes (composée de tératome mature et immature et/ou de tumeur de sac vitellin, de carcinome embryonnaire avec une grande partie de composante dysgerminomateuse).

Les Tumeurs du sac vitellin représentent 20 % des TGM de l'ovaire. C'est le deuxième sous-type histologique le plus fréquent après les dysgerminomes (8,9). Dans notre série, nous avons isolé 2 cas de tumeur vitelline.

Les tératomes immatures représentent 20% des TGM de l'ovaire et 3 % de l'ensemble des tératomes (3). L'ovaire controlatéral présente un tératome mature dans 26 % des cas et un autre tératome immature dans 10 % des cas (10–12). Dans notre série; nous avons recensé 6 cas de tératome immature. Un tératome mature controlatéral a été retrouvé dans 2 cas.

La prévalence du goitre ovarien parmi l'ensemble des tératomes de l'ovaire est estimée à 2,7 % (11,13–15). Le goitre ovarien est le plus souvent unilatéral (l'ovaire gauche est atteint dans 63 % des cas (16)), mais peut être bilatéral dans 6 % des cas (11). Un seul cas de goitre ovarien malin a été isolé dans notre série.

Les carcinomes embryonnaires purs sont exceptionnels et représentent généralement une des composantes d'une tumeur germinale mixte. Nous avons isolé un seul cas de carcinome embryonnaire dans notre série.

Le choriocarcinome primitif de l'ovaire est de diagnostic très rare. Ne sont décrits que quelques cas dans la littérature, le plus souvent chez de très jeunes patientes impubères (17,18). Ils sont souvent associés à d'autres tumeurs germinales. Cependant, le diagnostic du choriocarcinome primitif devient extrêmement difficile en période d'activité génitale et la plupart des cas cliniques analysés ne concerne que de très fortes suspicions. La seule possibilité pour distinguer avec certitude le choriocarcinome gestationnel du choriocarcinome primitif de l'ovaire consiste en l'analyse de l'ADN (18). Dans notre série, aucun cas de choriocarcinome pur n'a été retrouvé.

Les tumeurs germinales mixtes comportent au moins deux composantes germinales différentes. Le plus souvent les tumeurs germinales mixtes ovariennes sont composées d'un dysgerminome et d'une tumeur vitelline mais de multiples combinaisons existent associant de dysgerminome, tératome, tumeur vitelline, choriocarcinome ou carcinome embryonnaire. Nous avons isolé 3 cas de tumeur germinale mixte dans notre série. La première tumeur était

formée par une tumeur vitelline et un choriocarcinome ; la deuxième par une tumeur vitelline et un dysgerminome et la troisième par un carcinome embryonnaire (50%), une tumeur vitelline (20%), un choriocarcinome (20%) et un tératome immature (10%).

1.1.2. Age:

Les TGM de l'ovaire représentent le cancer le plus fréquent de la femme avant l'âge de 20 ans (19) et 85% de ces tumeurs sont diagnostiqués avant l'âge de 30 ans (20). L'âge moyen de survenue de ces tumeurs se situe entre 16 et 20 ans avec des extrêmes allant de 6 à 46 ans (19). Leur incidence augmente progressivement depuis la naissance jusqu'à atteindre un pic pour la tranche d'âge de 15 à 19 ans et diminuer ensuite (21,22).

Dans notre série, l'âge moyen était de 22 ans avec des extrêmes allant de 19 mois à 49 ans.

Le dysgerminome survient à tout âge mais habituellement chez des patientes jeunes; 85% de ces tumeurs sont diagnostiqués avant l'âge de 30 ans (23). L'âge moyen de survenue du dysgerminome est de 20 ans. Cette tumeur est rare après l'âge de 50 ans, cependant quelques cas ont été rapportés après la ménopause et même à l'âge de 70 ans (24). Dans notre série, le dysgerminome a touché une fille âgée de 14 ans.

Les tumeurs du sac vitellin touchent la femme jeune au cours de la deuxième et troisième décade et sont rares après l'âge de 40 ans (24,25). La tumeur vitelline présente 27 % de l'ensemble des tumeurs germinales de l'enfant et 10% de ces tumeurs sont diagnostiqués avant 10 ans (26). L'âge moyen de survenue de ces tumeurs se situe entre 18 et 25 ans (27). Dans notre série, une tumeur vitelline a touché un nourrisson de 19 mois et une fille de 24 ans.

Le tératome immature touche préférentiellement la femme jeune au cours de la deuxième décade (28). L'âge moyen de survenue est de 18 ans avec des

extrêmes allant de 18 à 46 ans. Cependant, des cas ont été décrits dans la littérature à tous les âges de la vie, notamment à la ménopause (12). Dans notre série, l'âge moyen était de 25 ans avec des extrêmes allant de 14 à 49 ans.

Le goître ovarien survient avant la ménopause dans 85 % des cas (13,15), le plus souvent dans la cinquième décennie. L'âge moyen au diagnostic est de 42 ans. Dans notre série, le goître a touché une femme âgée de 34 ans.

L'âge moyen de survenue du carcinome embryonnaire est de 12 ans avec des extrêmes allant de 4 à 28 ans (26). Dans notre série, cette tumeur a touché une fille âgée de 17 ans.

Le choriocarcinome ovarien primitif, tumeur extrêmement rare, a été rapporté essentiellement chez des patientes de moins de 20ans.

1.1.3. Facteurs de risque :

1.1.3.1. Facteurs génétiques :

L'existence de cas familiaux et l'âge jeune de la survenue des TGM de l'ovaire laissent supposer l'existence d'un facteur génétique dans leur tumorigenèse.

Pour I.Ray-Coquard (29), les TGM de l'ovaire sont liées à l'existence d'une caractéristique cytogénétique commune à toutes les tumeurs germinales ovariennes, testiculaire ou extra gonadiques de l'adulte et de l'enfant : la présence d'un iso chromosome du bras court du chromosome 12 qui n'est retrouvé dans aucun type de cancer (29,30).

Pour les tératomes immatures plusieurs anomalies caryotypiques ont été décrites : la perte du bras 1p et le gain du bras 1q et des chromosomes 3, 8, 14 et 21 (7). Habituellement, les tératomes immatures de grade I et II sont diploïdes, ceux du grade III sont aneuploïdes. Les tumeurs de grade III diploïdes auraient un meilleur pronostic que les formes aneuploïdes (12).

Le gain du chromosome 3 et du bras 1q sont les anomalies génétiques les plus fréquentes décrites au cours des tumeurs du sac vitellin (7).

La mutation du gène C-Kit, codant pour le récepteur tyrosine kinase CD 117, a été mise en évidence dans 87% des dysgerminomes ovariens (31).

1.1.3.2. **Dysgénésie gonadique**

La dysgénésie gonadique XY est une anomalie du déterminisme sexuel caractérisée par l'association d'un phénotype féminin et d'un caryotype 46XY avec des gonades fibreuses indifférenciées. Le risque de dégénérescence de ces gonades est estimé entre 5 et 27%. La tumeur la plus fréquente est le gonadoblastome (30 à 40% des cas), qui est considéré comme une lésion précancéreuse, bilatérale dans 38% des cas, avec un risque de transformation en une tumeur germinale maligne estimé entre 28 et 47% surtout après la puberté (32). D'où la nécessité d'une gonadectomie prophylactique bilatérale et précoce une fois que le diagnostic de dysgénésie gonadique XY est porté (33).

1.2. **Histogenèse :**

Teilum (34,35) a proposé dans les années 1950 un modèle phylogénique de ces tumeurs qui reste encore d'actualité.

Elle est basée sur les TGM testiculaires et s'étend aux autres localisations.

Selon cette théorie, les tumeurs germinales ont donc en commun la cellule germinale primordiale indifférenciée qui est à l'origine des cellules germinales primordiales totipotentes et des cellules tumorales dysgerminomateuses.

Les cellules totipotentes sont à l'origine des cellules tumorales non dysgerminomateuses.

Le dysgerminome est une néoplasie de la cellule germinale primordiale n'ayant pas encore acquis son potentiel de différenciation. Par opposition, les néoplasies provenant de cellules germinales totipotentes vont évoluer soit vers

une direction somatique (embryonnaire) aboutissant au tératome avec différents degrés de différenciation, soit vers une direction extra-embryonnaire donnant lieu à une tumeur du sinus endodermique (tissu vitellin), ou à un Choriocarcinome (tissu trophoblastique) (23,34).

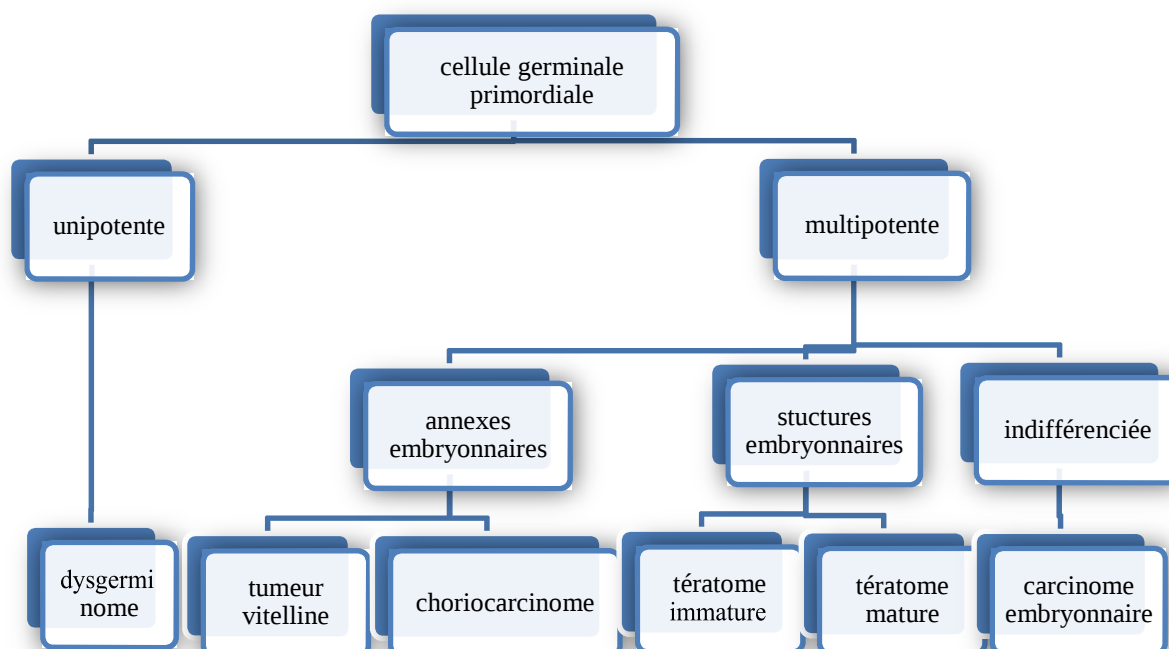


Figure n°9 : Schéma de l'histogenèse des TGM

1.3. Etude clinique:

1.3.1. Circonstances de découverte

Une multitude de signes et de symptômes peuvent révéler l'existence d'une TGM de l'ovaire et ce d'une façon plus ou moins spécifique.

Selon la majorité des auteurs, deux grands symptômes sont révélateurs de ce type de tumeur : l'augmentation du volume abdominal en rapport avec une masse pelvienne ou abdomino pelvienne et les douleurs abdominales (19).

Les douleurs abdominales secondaires à un syndrome abdominal aigu du à la torsion d'annexe ou à la rupture tumorale, ont été rapportées dans 5 à 10% des cas selon Fishman et Schwartz (36). Un abdomen aigu en rapport avec une grossesse extra utérine controlatérale associée à un tératome immature a été noté chez une patiente de notre série.

Les troubles gynécologiques à type de troubles du cycle, métrorragies, aménorrhée, constituent un motif de consultation rare, il représente entre 5% selon Piura (37) et 18% selon La polla (38). Dans notre série, une aménorrhée était révélatrice dans un cas de tumeur germinale mixte.

Des manifestations d'ordre endocrinien peuvent être également révélatrices et ce à type de :

- ❖ Puberté précoce qui est observée dans 10% des TGM de l'ovaire surtout avec les dysgerminomes, les choriocarcinomes et les carcinomes embryonnaires (36,39).
- ❖ Hyperthyroïdie observée dans 5 à 10% des goitres ovariens malins. En effet, comme dans la glande cervicale, le tissu thyroïdien ectopique peut également s'autonomiser (14).
- ❖ Manifestations androgéniques (36).

On n'a pas noté des troubles endocriniens chez nos patientes.

Un certain nombre de syndromes paranéoplasiques ,tels que l'hypercalcémie, le lupus érythémateux disséminé et la dermatomyosite peuvent être révélateurs des dysgerminomes (23).

Le pseudo syndrome de Demons Meigs associant une ascite et un épanchement pleural à une tumeur ovarienne peut également être observé (40).

Il est important de noter qu'un bon nombre de ces tumeurs est de découverte fortuite, 37% des dysgerminomes selon About (41), 20% des tératomes immatures selon Heslan (42) et 22% des goitres ovariens selon Devaney (43).

L'altération de l'état général est l'apanage des tumeurs évoluées avec dissémination péritonéale, elle a été observée dans 25% de cas de la série d'About (41). Elle a été observée avec le cas de carcinome embryonnaire dans notre série.

Une grossesse peut être associée à un dysgerminome dans 25 à 35% des

cas (44).

1.3.2. Examen physique:

Il permet de retrouver une distension abdominale dans 36% des cas et une masse abdomino-pelvienne dans 50% des cas.

Quant à l'ascite, sa découverte à l'examen peut être masquée par le développement tumoral surtout quand elle est de faible abondance.

Dans notre série, une masse abdomino-pelvienne a été trouvée chez dix patientes et une ascite a été objectivée dans 7 cas.

D'autres signes peuvent être objectivés, tels que les signes de localisations métastatiques (adénopathies sus claviculaire, hépatomégalie), des signes de virilisation ou des signes de puberté précoce.

1.4. Explorations radiologiques:

L'imagerie est devenue un élément incontournable pour la détection, la caractérisation et l'extension des masses annexielles. En dépit d'une stratification reposant sur l'exploration chirurgicale, il est d'usage de recourir, en préopératoire, aux techniques d'imagerie.

1.4.1. L'échographie

L'échographie abdomino-pelvienne est demandée généralement en première intention. Elle est au mieux réalisée par voie endovaginale combinée à la voie sus-pubienne (4). Cet examen permet d'étayer une présomption de malignité, permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale ou une atteinte hépatique. Néanmoins, l'aspect échographique des TGM n'est pas spécifique. Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 13 patientes et a objectivé une masse dans tous les cas. Une écho structure mixte solido-kystique a été retrouvée dans 9 cas.

Les dysgerminomes sont typiquement purement solides. Ils sont multi loculés, de densité hétérogène, bien délimités à contours lobulés lisses et ils

sont richement vascularisés au doppler (3).

Le tératome immature prend la forme d'une tumeur ovarienne à prédominance tissulaire (45-47), présentant des zones liquidiennes, des calcifications disséminées et quelques plages graisseuses. Lorsqu'une protubérance de Rokitansky est visible, celle-ci apparaît volumineuse (> 5 cm), irrégulière, à angles de raccordement souvent obtus et pouvant contenir quelques calcifications (47). Dans notre série, des calcifications ont été visualisées dans un seul cas et la masse était vascularisée à l'écho doppler dans 3 cas.

L'aspect échographique des goîtres ovariens est peu spécifique et souvent suspect de malignité. On retrouve une grosse tumeur hétérogène mixte solide et liquide, avec cloisons et végétations (13). Zalel et al. ont étudié l'aspect en échographie doppler de 16 goîtres ovariens en les comparant à celui de 32 kystes dermoïdes. La distinction entre les deux demeure difficile ; néanmoins, le flux sanguin a été enregistré en mode doppler au centre de la lésion tumorale dans tous les cas de goîtres ovariens (cela n'a jamais été retrouvé pour les autres tératomes). L'index de résistance du flux sanguin est significativement plus faible au sein des goîtres ovariens (0,50 versus 0,59), probablement en raison du caractère richement vascularisé du tissu thyroïdien comparativement aux autres composants des tératomes non vascularisés tels la graisse ou les phanères (48).

1.4.2. Tomodensitométrie :

Le scanner précise les limites anatomiques de la tumeur ovarienne et permet de réaliser un bilan d'extension. Dans certains cas, seul l'examen tomodensitométrique peut objectiver la tumeur ou déterminer l'origine d'une masse pelvienne d'origine imprécise. Cependant, certaines études ont montré la supériorité de la stadification rigoureuse menée en cours de laparotomie, les performances scannographiques étant limitées en matière de détection de lésions extra pelviennes de petite taille (nodules épiploïques, péritonéaux, mésentériques, adénopathies rétro péritonéales) (49). Dans notre série, cet examen a été réalisé dans chez 8 patientes et a permis de détecter une carcinose péritonéale dans 2 cas.

L'aspect scannographique du dysgerminome est celui d'une masse solide multi loculée avec des septasfibrovasculaires. Des calcifications peuvent être présentes avec un motif moucheté (24,50).

L'aspect scannographique des tumeurs germinales non dysgerminomateuses est peu spécifique et décrit de volumineuses masses, irrégulières aux limites mal définies ayant tendance à envahir les organes de voisinage par contiguïté. Leur structure est hétérogène composée de plages de nécrose, d'hémorragie et de dégénérescence kystique. Des calcifications sont possibles. Le caractère hyper vasculaire, en particulier de la tumeur du sac vitellin, se traduit par un rehaussement intense du contingent solide après injection de produit de contraste et par la présence de vaisseaux dilatés intra- et péri tumoraux (34).

Le Tératome immature se présente comme une large tumeur irrégulière d'aspect mixte, la partie solide étant constituée de nombreuses calcifications aux contours grossiers associées à du tissu graisseux disséminé (12,51). Des hémorragies intra tumorales sont souvent présentes (51).

Le diagnostic différentiel peut être difficile à faire avec le tératome mature solide, mais l'évolution rapide et la taille tumorale évoque plutôt le tératome immature.

Tableau X: Synthèse des critères en imagerie des tératomes matures et immatures

	Tératome mature	Tératome immature
Graisse	Abondante	quelques ilots graisseux épars
Calcifications	Dents, os dans la protubérance Calcifications linéaires pariétales	Amorphes
Rehaussement	possible, intéressant la protubérance et les cloisons	En masse

1.4.3. Imagerie par résonance magnétique

Du fait de leur rareté, la séméiologie à l'IRM des TGM est peu rapportée. Cependant, certaines études auraient prouvé la supériorité de l'IRM par rapport au scanner et à l'échographie Doppler pour caractériser les masses annexielles (49,52).

L'aspect le plus caractéristique du dysgerminome à l'IRM est celui d'une masse solide multi loculée avec des septas fibrovasculaires. Ces tumeurs sont en hypo signal sur les images pondérées en T1 et sont iso ou légèrement en hyper signal sur les images pondérées en T2. Habituellement, les septas sont en hypo ou iso signal sur les images pondérées en T2 et sont difficiles à apprécier sur les images pondérées en T1, avec un rehaussement intense après l'injection du produit de contraste (24,53). Les septas peuvent être en hyper signal sur les images pondérées en T2 si des phénomènes œdémateux sont présents. Les masses kystiques multiloculaires avec prolongements papillaires et des septas irrégulières qui imitent néoplasmes ovariens épithéliales ont également été décrites (53).

Joja et al. puis Kim et al. ont évalué les caractéristiques radiologiques des goitres ovariens à l'IRM (13). Il s'agit dans tous les cas d'une masse hétérogène unilatérale pluri kystique avec des composants solides, dont la surface est multi lobulée et les cloisons épaissies. Le caractère polylobé est dû à la présence de nombreux et larges follicules thyroïdiens. Les intensités des signaux IRM sont variables. Les portions kystiques des goitres ovariens contiennent du liquide visqueux, en hyper signal en pondération T1 et en hypo signal en pondération T2, ainsi que beaucoup de matériel gélatineux très visqueux, en hypo signal en pondération T1 et T2, correspondant à la présence au sein de la tumeur de colloïde contenant thyroglobuline et hormones thyroïdiennes, et dont le degré de condensation peut faire varier le signal (54). Les portions solides, qui se rehaussent fortement après injection de gadolinium, correspondent au tissu

thyroïdien et au stroma contenant d'abondants vaisseaux sanguins et du tissu fibreux.

1.5. Marqueurs tumoraux :

Certaines TGM de l'ovaire secrètent des marqueurs tumoraux qui permettent une présomption diagnostique. Ce sont des molécules produites par les cellules cancéreuses et retrouvées en quantité détectable dans le sang circulant.

Ils sont utilisés pour le diagnostic, l'établissement du pronostic, la conduite thérapeutique et la surveillance.

Les TGM de l'ovaire peuvent sécréter quatre marqueurs biologiques qui diffèrent selon le type histologique de la tumeur: la HCG, la sous unité β libre de cette hormone, l' α FP et la lactate déshydrogénase (LDH) (55).

1.5.1. Description :

1.5.1.1. L'hormone chorionique gonadotrope :

C'est une glycoprotéine qui a une masse moléculaire d'environ 36,7 KDa et une demi vie de 24 à 36 heures (2). Elle est produite par les cellules

trophoblastiques du placenta au cours de la grossesse. Elle est composée de deux sous unités α et β produites par des gènes différents localisés respectivement sur les chromosomes 6 et 19. Ces gènes peuvent être transcrits et traduits simultanément pour produire l'HCG, ou isolément ou préférentiellement pour produire l'une ou l'autre des sous unités qui est alors retrouvée dans la circulation sanguine sous forme d' α HCG libre ou β HCG libre.

La sous unité α est commune aux quatre hormones glycoprotéiques (LH, FSH, TSH, HCG), par contre chacune de ces hormones possède une sous unité β différente (34).

Certaines TGM produisent à la fois HCG et β HCG libre alors que d'autres ne produisent que l'un ou l'autre de ces deux marqueurs. Les valeurs d'HCG usuelles et de β HCG chez l'adulte sont inférieurs respectivement à 720 pg/ml et 110 pg/ml.

1.5.1.2. L'alpha-foetoprotéine :

C'est une glycoprotéine de masse moléculaire 70KDa. Sa demi-vie chez l'adulte est de 5 à 6 jours. C'est la principale protéine sérique du fœtus ou elle est synthétisée par les cellules parenchymateuses du foie, du sac vitellin et du tractus gastro intestinal (56).

Chez l'adulte normal, le taux sérique d' α FP est compris entre 1 et 16 ng/ml. Chez l'enfant, ce taux varie avec l'âge.

En dehors des élévations du taux d' α FP sérique observées en cas de TGM, le taux d' α FP est également élevé en cas de carcinome hépatocellulaire et en cas de pathologies hépatiques bénignes (cirrhose et hépatite). Depuis quelques années, différents techniques sont soit décrites, soit largement utilisées pour détecter plus spécifiquement l' α FP produite par les cellules malignes (56).

1.5.1.3. La lactate déshydrogénase :

La LDH apparait dans le sérum sous forme de 5 coenzymes qui sont des tétramères de deux sous unités différentes. De ce fait, différents techniques de dosages existent et ne présentent pas les mêmes limites supérieures (57).

1.5.2. Intérêt des marqueurs biologiques :

1.5.2.1. Aide au diagnostic :

En cas de dysgerminome pur le taux d' α FP doit être négatif. Un taux d'HCG supérieur aux valeurs usuelles est observé dans 15 à 50% des dysgerminomes mais reste habituellement inférieure à 50-100 UL/L dans la majorité des cas (58).

Chez ces patientes, une élévation du taux de β HCG libre est plus fréquente qu'une élévation du taux d'HCG.

La LDH est élevée dans 80 % des tumeurs dysgerminomateuses (57).

La présence d'un taux élevé d' α FP indiquera la présence d'un contingent de cellules vitellines, ce taux élevé est présent dans 100 % des tumeurs vitellines (59).

Le carcinome embryonnaire ne secrète habituellement aucun marqueur tumoral.

Les goitres ovariens peuvent s'accompagner d'une élévation des hormones thyroïdiennes ainsi que du taux de thyroglobuline (13).

L'élévation importante d'HCG sérique révélera un contingent de cellules trophoblastiques (58).

Les tumeurs mixtes peuvent sécréter plusieurs marqueurs tumoraux en fonction de leurs composants histologiques.

Tableau XI : Différents marqueurs tumoraux sécrétés par les TGM

	αFP	HCG	LDH
Dysgerminome	-	+/-	+
Tumeur du sinus endodermique	+	-	+/-
Tératome immature	+/-	-	-
Carcinome embryonnaire	-	-	-
Choriocarcinome	-	+	+/-
Tumeur mixte	+/-	+/-	+/-

1.5.2.2. Aide au pronostic

Par extrapolation aux tumeurs germinales testiculaires, plusieurs études ont essayé d'optimiser les critères de classifications des TGM de l'ovaire en se basant sur les taux des marqueurs tumoraux (60).

Une exérèse complète de la tumeur doit s'accompagner d'une normalisation des marqueurs tumoraux dans un délai maximum de 90 jours (41).

1.5.2.3. Aide à la surveillance :

La surveillance par les marqueurs biologiques est justifiée par les nombreuses observations qui montrent qu'une élévation du taux des marqueurs peut précéder de quelques semaines ou de quelques mois l'évidence clinique

d'une récurrence tumorale.

Le dosage des marqueurs tumoraux doit être effectué toutes les 3 à 4 semaines au cours de la CT puis lors de chaque consultation.

1.6. Anatomopathologie :

1.6.1. Dysgerminome :

Par définition le dysgerminome est la TGM qui est composée par des cellules qui ne présentent aucun aspect spécifique de différenciation. (61)

1.6.1.1. Macroscopie :

Souvent c'est une tumeur bien limitée dont la taille varie de quelques cm à 50 cm avec une moyenne de 15 cm (pour notre série, la taille tumorale était de 27 cm). Elle est ronde ou ovale, charnue, lobulée, ferme en chair de poisson, blanchâtre.

Des remaniements kystiques, nécrotiques et hémorragiques peuvent être observés sollicitant dans ce cas la recherche d'un tératome associé.

Elle est unilatérale dans la majorité des cas (85%), sa bilatéralité peut être accrue en cas d'association à un gonadoblastome (61).

1.6.1.2. Histologie :

Le Dysgerminome est typiquement formé par une prolifération diffuse ou en nids, faite par des cellules de taille moyenne, polygonales, à limites nettes, à cytoplasme clair ou un peu éosinophile granulaire avec un noyau central vésiculaire d'assez grande taille, régulier à un nucléole proéminent. Le nombre de mitoses est variable. Plus rarement la prolifération est organisée en cordons, trabécules ou pseudo glandes (61).

Le stroma est formé d'un tissu conjonctif parfois hyalinisé riche en cellules lymphocytaires associées ou non à des plasmocytes et des macrophages. Une réaction granulomateuse avec des cellules géantes de type Langhans ou à corps étrangers peut être observée.

Dans 3 à 8% des cas, on peut observer des cellules géantes individuelles de type syncytiotrophoblastique isolées ou groupées qui doivent être différenciées des cellules géantes type Langhans, de cellules géantes tumorales et d'un choriocarcinome associé (absence de cytotrophoblaste). La présence de ces cellules syncytiotrophoblastiques n'est pas associée à un mauvais pronostic (61).

Certaines tumeurs présentent une nécrose extensive qui peut comporter des calcifications dystrophiques.

1.6.1.3. Immunohistochimie :

La tumeur exprime la vimentine, la placenta-like alkaline phosphatase (PLAP) et le c-Kit (CD 117).

Les cellules syncytiotrophoblastiques, lorsqu'elles existent, expriment la HCG (61).

1.6.1.4. Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel peut se poser avec l'adénocarcinome à cellules claires, le carcinome peu différencié, les autres tumeurs germinales et le lymphome non hodgkinien à grandes cellules et c'est l'étude immunohistochimique qui va régler le problème.

1.6.2. Tumeur du sac vitellin :

1.6.2.1. Macroscopie :

Il s'agit souvent d'une tumeur unilatérale encapsulée, volumineuse avec une taille moyenne de 15 cm (pour notre série, la taille moyenne était de 17,75 cm), solide et ou kystique, de couleur gris/jaune avec fréquemment des remaniements nécrotiques et hémorragiques (22,61).

1.6.2.2. Histologie :

Bien qu'il existe fréquemment une hétérogénéité histologique marquée

liée à des différenciations multiples, certaines caractéristiques aident au diagnostic. L'aspect typique est une prolifération tumorale à cellules claires agencées en réseau (aspect réticulé) qui est généralement intriquée à des secteurs d'aspect micro kystique au sein d'un stroma myxoïde hypo cellulaire.

Les corps de Schiller-Duval, caractéristiques du tissu endodermique, sont des formations rappelant la morphologie d'un glomérule fœtal correspondant à des structures papillaires fibrovasculaires au sein d'une cavité bordée par des cellules tumorales. Les atypies sont variables et les mitoses sont nombreuses.

À côté de ces aspects typiques, plusieurs variantes ont été décrites: solides, glandulaires (de type intestinal et endométrioïde), cribriformes et hépatoïdes. Un parmi les deux cas de notre série a présenté un aspect hépatoïde. Des globules hyalins intra ou extra cellulaires sont fréquemment observés (22,61).

1.6.2.3. Immunohistochimie :

Cette tumeur présente une expression toujours focale pour l' α FP (61).

D'autres anticorps sont normalement positifs comme le glypican 3, SALL4 et LIN 28.

Les éléments endodermiques sont réactifs chacun avec les marqueurs du tissu correspondant (hépatique, intestinal, thyroïdien...) (61)

1.6.2.4. Diagnostic différentiel :

Il se pose essentiellement avec les carcinomes embryonnaires (CD30+), le dysgerminome (PALP+, α FP-) et les adénocarcinomes endométrioïde (positivité pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et négativité pour l' α FP (62).

1.6.3. Choriocarcinome non gestationnel :

C'est une forme très maligne de tumeur composée à la fois de cellules

cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques (61).

L'examen macroscopique montre typiquement une tumeur volumineuse, solide ou solidokystique, souvent avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques.

Microscopiquement, ces tumeurs exhibent deux types cellulaires : la cellule syncytiotrophoblastique, volumineuse, multi nucléé et les cellules cytotrophoblastiques mononucléaires, arrangées d'une façon plexiforme et dissociées par des flaques hémorragiques.

L'étude immunohistochimique montre une positivité des cellules syncytiotrophoblastiques pour la HCG associée à un marquage positif pour la kératine.

Le choriocarcinome pur est exceptionnel et il faut toujours faire un bon échantillonnage au niveau de la tumeur à la recherche d'un autre contingent.

Dans notre série, on n'a pas de choriocarcinome pur, mais le contingent choriocarcinomateux a été trouvé dans deux tumeurs germinales mixtes à côté d'autres contingents.

1.6.4. Carcinome embryonnaire

Forme rare des TGM, typiquement elle est volumineuse avec une taille moyenne de 15 cm, solide, ferme comportant quelques formations kystiques, de couleur beige ou grisâtre avec généralement de larges plages hémorragiques et nécrotiques (61)

Sur le plan histologique, elle est formée par des nappes, des cordons avec focalement des différenciations glandulaires et rarement des papilles. Les cellules sont polygonales à noyau vésiculeux macro nucléole et à cytoplasme abondant et amphophile. Les mitoses et les corps apoptotiques sont nombreux. Dans la majorité des cas, on peut trouver des cellules syncytiotrophoblastiques.

L'immunohistochimie est typiquement positive pour la kératine et la CD30. Les cellules syncytiotrophoblastiques, si présentes sont positives pour la

HCG et la kératine.

1.6.5. Tératome immature :

Par définition, c'est un tératome qui contient une quantité variable de tissu immature de type embryonnaire (typiquement un tissu neuroectodermique immature). Il peut être pur ou rarement correspondant à un composant d'une tumeur germinale mixte (61). C'était le cas pour notre troisième tumeur germinale mixte, où la composante de tératome immature a représenté 10% de la tumeur.

1.6.5.1. Macroscopie :

Le tératome immature est unilatéral dans 98 % des cas (63) associé à un tératome kystique bénin controlatéral dans 10 à 15%. Il s'agit d'une tumeur solide plus rarement kystique avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques. Le diamètre est compris entre 9 et 28 cm avec une moyenne de 15 cm. Pour notre série, la taille moyenne était de 21 cm.

L'aspect et la coloration sont très hétérogènes à la coupe, avec souvent présence de territoires ostéocartilagineux, de territoires mucoïdes et de poils ou de matériel sébacé (61).

1.6.5.2. Histologie :

Les trois feuillets embryonnaires (ectoderme, endoderme et mésoderme) peuvent être représentés. Les tissus matures sont identiques à ceux des tératomes matures (61).

Les éléments immatures les plus fréquemment rencontrés sont d'origine neurale (nids de neuroblastes, avec possibilité de rosettes et tubules, de glie immature ou des tubes neuroépithéliaux).

Les dérivés mésodermiques sont souvent représentés par du cartilage fœtal, possibilité de graisse, tissu ostéoïde et des rhabdomyoblastes.

Les structures endodermiques immatures incluent du foie, épithélium intestinal ou tissu rénal embryonnaire ressemblant au Wilms.

Le polyembryome est une tumeur composée de boutons embryonnaires à divers stades de développement présomatique réalisant l'aspect de corps embryoides (61).

La quantité de tissu nerveux immature constitue le paramètre de base de la classification en 3 grades de Scully modifiée par Norris Hj, mais le système des deux tiers (bas et haut grade) est actuellement le plus utilisé.

Tableau XII : systèmes de grading des tératomes immatures

Critères histologiques	Système des trois tiers Norris (64)	Système des deux tiers O' Connor DM (65)
Rares foyers de tissu neuroépithélial immature occupant <1 champ au grossissement * 40 par lame	Grade I	Bas grade
Rares foyers de tissu neuroépithélial immature occupant 1 à 3 champs au grossissement * 40 par lame1	Grade II	Haut grade
Rares foyers de tissu neuroépithélial immature occupant >3 champs au grossissement * 40 par lame	Grade III	Haut grade

Les cas de tératomes immatures dans notre série étaient de grade I dans 2 cas, de grade II dans 3 cas et de grade III dans le dernier cas.

1.6.6. Tératomes immatures mono tissulaires :

1.6.6.1. Goitre ovarien malin:

Par définition, le goitre ovarien (ou struma ovarii) est un tératome uni tissulaire de l'ovaire composé exclusivement ou majoritairement de tissu thyroïdien (61). C'est le tératome uni tissulaire le plus fréquent.

Il est le plus souvent unilatéral mais peut être bilatéral dans 6 % des cas (13).

La fréquence de la transformation maligne des goitres ovariens est difficile à évaluer en raison du caractère peu consensuel des critères diagnostiques et de la rareté de ces tumeurs (13). Elle est exceptionnelle : estimée de 0,1 et 0,3 % (15).

□ Macroscopie :

A l'examen macroscopique, les goitres ovariens malins sont généralement des tumeurs volumineuses, de couleur marron-vert, mi-kystiques mi-solides (66).

□ Histologie :

Initialement, les critères de malignité retenus dans les études plus anciennes étaient ceux des autres néoplasies ovariennes : atypies cellulaires, invasion vasculaire et présence de métastases (16). Ceux-ci n'ont pas été retenus et la plupart des auteurs estiment que la présence de métastases n'est pas nécessaire au diagnostic de malignité et prônent plutôt de retenir comme critères de malignité des goitres ovariens les caractères histopathologiques des carcinomes primitifs de la thyroïde. Le carcinome papillaire, y compris sa variante vésiculaire constitue la forme la plus fréquente de goitre ovarien malin (85 % des cas) suivi du carcinome vésiculaire (61).

Un goitre ovarien récidivant ou associé à une métastase extra-ovarienne dont l'histologie ressemble au tissu thyroïdien normal doit être désigné comme « carcinome folliculaire hautement différencié » Cette entité a été considérée auparavant comme un strumosis bénin. Dans notre série, le cas de goitre ovarien a été considéré comme malin vu la présence d'un tissu thyroïdien normal dans le péritoine.

1.6.6.2. Carcinoïde :

Le carcinoïde est une tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade I.

Quatre variantes ont été identifiées : insulaire, trabéculaire, strumal (tissu thyroïde+carcinoïde) et mucineux. Seul le mucineux, qui est rare est considéré comme agressif (61).

Sur le plan macroscopique, il peut être solide ou solido-kystique. Le carcinoïde mucineux présente à la coupe un aspect brillant (61).

Sur le plan histologique, le carcinoïde mucineux ou à cellules caliciformes est formé par de petites glandes ou acini bordés par un épithélium uniforme cubique ou cylindrique, comportant un nombre variable de cellules calciformes (61).

1.6.6.3. Tumeurs neuro ectodermiques (PNET)

Par définition, ce sont des tumeurs formées exclusivement par un tissu neuro ectodermique et ont une morphologie et une différenciation similaires aux tumeurs neuroectodermiques du système nerveux central ou plus rarement aux tumeurs type périphérique (sarcome d'Ewing) (61).

Ce groupe de tumeurs est divisé en 3 sous-groupes :

- ☐ Forme bien différenciée : épendymome, astrocytome et oligodendriogliome
- ☐ Forme primitive : tumeur neuro ectodermique, neuroblastome, épendymoblastome, médulloblastome et médulloépithélium.
- ☐ Forme anaplasique : glioblastome multiforme

Les deux dernières formes sont considérées comme les plus agressives.

1.6.7. Tumeurs germinales mixtes

Les tumeurs germinales mixtes comportent au moins deux composantes germinales différentes.

Le plus souvent les tumeurs germinales mixtes ovariennes sont composées d'un dysgerminome et d'une tumeur vitelline mais de multiples combinaisons existent associant un dysgerminome, un tératome, une tumeur vitelline, un choriocarcinome ou un carcinome embryonnaire (61).

Le polyembryome (représentant le contingent des tératomes immatures) est souvent associé à une tumeur du sac vitellin ou un carcinome embryonnaire (61).

L'aspect histologique de chaque contingent est similaire à celui de la forme pure et les différentes composantes sont souvent intriquées ou réalisant entre eux une discrète zone non tumorale (61).

La précision du pourcentage du chaque contingent par rapport au volume total de la tumeur est indispensable.

Dans notre série, on a isolé 3 cas de tumeur germinale mixte et les contingents les plus trouvés étaient : la tumeur vitelline et le choriocarcinome.

1.7. Traitement :

Le pronostic des tumeurs germinales de l'ovaire a été transformé, tout d'abord par l'introduction de la CT, puis par les nouveaux protocoles à base de cisplatine. Le but du traitement est quadruple :

- ❖ Guérir les patientes
- ❖ Préserver la fonction hormonale ovarienne
- ❖ Préserver la fertilité
- ❖ Minimiser la toxicité des traitements (67).

1.7.1. Chirurgie

1.7.1.1. Place de la chirurgie conservatrice

Le traitement chirurgical des tumeurs germinales est de plus en plus consensuel ; son association fréquente à la chimiothérapie a considérablement amélioré le pronostic (2).

Cette pathologie concerne essentiellement des femmes jeunes désirant conserver leur fertilité. La chirurgie conservatrice est donc la règle, car elle ne semble pas affecter le taux de récurrence ou de survie (1,2,26,68).

Pour les formes unilatérales, le geste consiste donc au minimum en une annexectomie unilatérale, une exploration complète du pelvis et de toute la cavité abdominale, un lavage péritonéal et/ou un prélèvement de toute ascite présente lors de l'ouverture de l'abdomen, des biopsies péritonéales systématiques (y compris au niveau de l'épiploon) et un prélèvement de tout élément suspect (3).

La laparotomie s'avère indispensable pour la palpation du péritoine, des ganglions de l'ovaire controlatéral et l'exérèse de la tumeur, souvent géante, sans rupture capsulaire. L'incision médiane reste la technique de choix comparée à la coelioscopie qui reste d'un apport limité en matière de tumeurs volumineuses et d'exploration ganglionnaire (3,67).

L'attitude par rapport à l'ovaire controlatéral est un sujet controversé étant donné l'âge jeune de ces patientes chez qui on désire préserver la fonction hormonale ovarienne et la fertilité (3,26,67).

Il est indispensable qu'on réalise une inspection soignée de l'ovaire controlatéral. Si cet ovaire est normal, il n'y a pas d'indication à réaliser des biopsies systématiques en cas de tumeurs non dysgerminomateuses.

En cas de dysgerminomes, il existe un risque de maladie occulte controlatérale.

Certains auteurs proposent donc de réaliser dans de tels cas une biopsie contralatérale, mais il n'y a pas de preuve que cette attitude transforme le pronostic. Par contre, elle risque d'être source de stérilité (formation d'adhérences) (67).

En cas d'atteinte bilatérale, il est possible de proposer un traitement conservateur associant une chirurgie radicale d'un côté et conservatrice (kystectomie) de l'autre, du côté de la tumeur de plus petite taille, tout en conservant l'utérus (67). Par contre, une annexectomie bilatérale est indiquée lors de la découverte d'une dysgénésie gonadique en pré- ou en per-opératoire.

Dans les rares cas où une annexectomie bilatérale est indiquée, il est préconisé de conserver l'utérus (pour un don d'ovocytes ultérieur).

Dans notre série, deux patientes ont eu un traitement chirurgical radical.

1.7.1.2. Place du curage ganglionnaire :

La voie principale de drainage lymphatique des ovaires se termine dans les nœuds lymphatiques para aortiques.

La deuxième voie se termine dans les nœuds lymphatiques iliaques. Une troisième voie est possible suivant le ligament rond pour se rendre au groupe supéro interne des ganglions inguinaux.

Il n'y a pas d'indication à un curage systématique pelvien et lombo-aortique en l'absence d'anomalie ganglionnaire. Un consensus semble se dessiner pour ne proposer de gestes ganglionnaires qu'en cas d'anomalie visible sur le scanner ou palpable lors de l'exploration chirurgicale (4,5,69) sauf en cas de dysgerminomes où des anomalies ganglionnaires ne sont pas une indication à un curage (67).

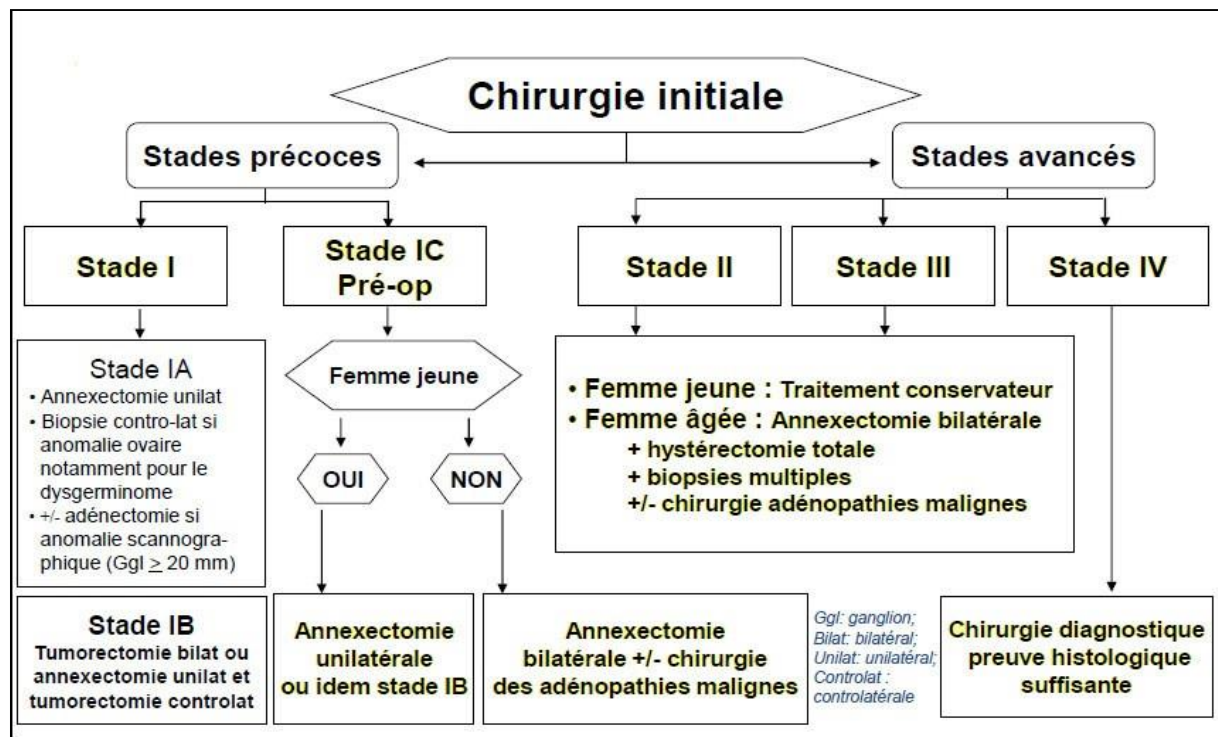


Figure n°10 : traitement chirurgical initial des TGM

1.7.1.3. Place de la chirurgie de réduction tumorale

Plusieurs essais cliniques du Gynecologic Oncology Group (GOG) ont montré une amélioration de la survie globale en cas de réduction tumorale

complète, mais ce gain n'est pas toujours significatif (70,71). Dans une autre étude multifactorielle, la présence de reliquats tumoraux après la chirurgie initiale est le seul facteur pronostique influençant la survie (67).

1.7.1.4. Place de la chirurgie du second look

Une deuxième chirurgie n'est pas indiquée en cas de (4):

- ❖ Dysgerminomes purs, même s'il persiste des masses rétro péritonéales car celles-ci ne contiennent pas de cellule tumorale vivace et peuvent continuer à régresser.
- ❖ Tumeurs du sinus endodermique ou choriocarcinomes en cas de réponse complète clinique et biologique. En effet, ces tumeurs sécrètent des marqueurs tumoraux tellement sensibles (α FP et HCG), pour éviter une nouvelle exploration chirurgicale.

Une chirurgie de second look après une chimiothérapie première est indiquée en cas de (4,72):

- ❖ Carcinomes embryonnaires ou de tumeurs germinales mixtes non secrétantes. En effet, ni l'imagerie ni les marqueurs tumoraux ne sont suffisamment fiables pour connaître la nature histologique du résidu.
- ❖ De tératomes immatures car certains composants tumoraux, spécialement les neuroectodermiques, peuvent évoluer vers la maturation en perdant tout potentiel de malignité. Ces lésions peuvent continuer à évoluer et à augmenter de volume (growing teratoma) nécessitant le recours à des interventions chirurgicales à répétition.

1.7.2. Chimiothérapie initiale

1.7.2.1. Modalités

Le pronostic des tumeurs germinales a été transformé par l'avènement de la CT, en particulier pour les tumeurs non dysgerminomateuses. En effet, après chirurgie seule, la survie de ces patientes était de 10 à 20 %, malgré la présence de stades I (73). Il s'agit de tumeurs rares, ce qui explique le peu d'études prospectives réalisées et l'absence d'essais randomisés. Les traitements ont été la plupart du temps calqués sur ceux des tumeurs germinales du testicule.

La première poly chimiothérapie clairement efficace associait vincristine, dactinomycine D et cyclophosphamide (VAC). Ainsi, dans l'étude du GOG, le protocole VAC a permis d'obtenir un taux de survie sans récurrence de 75% en cas

de chirurgie complète et ce, au prix d'une toxicité acceptable. Cependant, 70 % des patientes qui avaient une maladie évoluée sont décédées de leur maladie (71).

La deuxième amélioration est survenue grâce à l'introduction du cisplatine (tableau XXI). Le premier protocole PVB associait cisplatine, vinblastine et bléomycine. La survie sans récurrence à quatre ans avec ce protocole est d'environ 70%, mais pour les stades III et IV elle n'est respectivement que de 60 et 56% (74). Dans l'expérience de l'institut Gustave-Roussy, des résultats similaires ont été observés avec une association cisplatine, vinblastine, cyclophosphamide et bléomycine (75).

Depuis 1987, le protocole PVB (platine, vinblastine et bléomycine) a été remplacé par le protocole BEP aussi efficace et moins toxique, à l'instar du traitement des tumeurs testiculaires (76). Le protocole BEP apporte d'excellents résultats en termes de survie mais aussi en termes de fonction ovarienne et de fertilité.

Low et al.(2), dans une série de 74 cas dont 63,5 % ont reçu une chimiothérapie complémentaire après chirurgie conservatrice, décrivent 62 % d'aménorrhée pendant la chimiothérapie. Cependant 91,5 % de ces femmes récupèrent une fonction ovarienne normale; 14 naissances sont à signaler dans

ce groupe avec un seul cas d'infertilité (2).

Tableau XIII: Chimiothérapie à base de platine des formes avancées (67)

Auteurs	Protocole	Survie sans
		progression/total (%)
Williams, 1989	PVB	33/54 (61)
Segelov, 1994	Multiple	42/46 (91)
Mayordomo, 1994	PVB ou BEP	15/19 (79)
Gershenson	1986 PVB	7/11 (64)
De Palo, 1992	PVB	7/14 (50)
Gershenson, 1990	BEP	5/6 (83)
Bower, 1996	POMB/ACE	51/59 (86)
Mitchell, 1999	PVB, BEP	24/30 (80)

BEP ; bléomycine-étoposide-cisplatine, POMB/ACE : cisplatine- vincristine-méthotrexate-bléomycine-actinomycine D-cyclophosphamide- étoposide. PVB: cisplatine-vinblastine-bléomycine

1.7.2.2. Indications

Toutes les sociétés savantes se mettent d'accord sur l'indication de la CT en adjuvant pour les tumeurs vitellines, les carcinomes embryonnaires et les tératomes immatures grade 2 et 3 à partir du stade I et pour tout type de TGM à partir du stade II (77-81).

Le rôle de cette CT adjuvante pour les dysgerminome stade I et tératome immature grade 1 stade I est un sujet controversé (81-85).

Le nombre de cycle optimal de CT, calqué sur le traitement des tumeurs germinales d'origine testiculaire, serait de quatre cycles pour les tumeurs de mauvais pronostic et de trois cycles pour celles de bon pronostic (3).

L'étude du GOG, proposant 3 cycles de BEP en adjuvant après exérèse complète chez 93 patientes présentant une TGM de stade I à III, a permis le contrôle sans récurrence chez 91 patientes (67).

En cas de reliquat tumoral (chirurgie initiale incomplète) ou de stade IV et quel que soit le type histologique de la tumeur, une CT par 4 cures BEP est recommandée (86).

Par analogie aux seminomes testiculaires, le protocole à base de carboplatine-étoposide a été testé dans un essai de non infériorité incluant 49 cas de dysgerminomes ovariens complètement réséqués de stade IB aux stades IV. Le taux de rémission était de 100% avec une médiane de survie de 7.8 ans. Ce protocole était mieux toléré que le BEP (70).

Tératome immature stade I :

L'essai italien MITO 9 a colligé 27 cas de tératome immature stade I. Les stades IA grade 1 n'ont pas reçu une CT adjuvante. Aucun cas de récurrence n'a été noté pour tous les grades 1. La survie sans événement à 3 ans était de 78.7 % (100%, 69.3% et 66.7% respectivement pour les grades 1, 2 et 3) (87).

Nourris et al a mené une étude rétrospective de 58 cas de tératome immature dont 40 étaient au stade I. La survie à 10 ans, pour les stades I sans CT adjuvante était respectivement 100%, 70% et 33% pour les grades 1, 2 et 3. Un seul cas de rechute a été noté pour les stades I grade 1. L'indication d'une CT adjuvante n'a pas été retenue pour les stades I grade 1 en se basant sur ces constatations (64).

Le tableau suivant résume une série de 69 patientes, avec un diagnostic de tératome immature pur de stade IA et de grade 1. Parmi celles-ci, 68 ont bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur sans CT adjuvante. Les quatre patientes qui ont présenté une récurrence n'ont pas eu de stadification chirurgicale

lors de la chirurgie initiale. Trois d'entre elles sont décédées malgré un traitement associant une reprise chirurgicale et/ou une radiothérapie sans CT.

Tableau XIV : CT adjuvante pour les tératomes immatures stade I

Série	Nombre	Traitement	Stadification chirurgicale	récidive	Décès	Survie
O'Connor et al. 94 (88)	52	Chirurgie conservatrice	NP	4	3	49
Cushing et al. 99 (84)	13	Chirurgie conservatrice	13	0	0	13
Dark et al (89)	9	Chirurgie conservatrice	NP	0	0	9
Heslan et al (90).	1	Chirurgie conservatrice puis CT	NP	0	0	1
Le Goarant et al. 05 (91)	1	Chirurgie conservatrice	NP	0	0	1
Cheung et al. 94 (92)	1	Chirurgie conservatrice	1	0	0	1
Sagae et al. 00 (93)		Chirurgie conservatrice	1	0	0	1
A. Gueye et al. (19)		Chirurgie conservatrice	1	0	0	1

Dysgerminome pur stade IA :

Le dysgerminome pur stade IA peut être traité par chirurgie seule étant le faible taux de récurrence estimé de 15 à 25 %. Sur une série de 51 patientes atteintes de dysgerminome pur de stade IA, nous avons observé cinq récidives (10 %). Aucune de ces patientes ayant récidivé n'avait bénéficié d'une stadification chirurgicale initiale. Toutes les patientes en récidive ont pu bénéficier d'un traitement de sauvetage. Le taux de survie est de 100 % dans cette série (2,93,94).

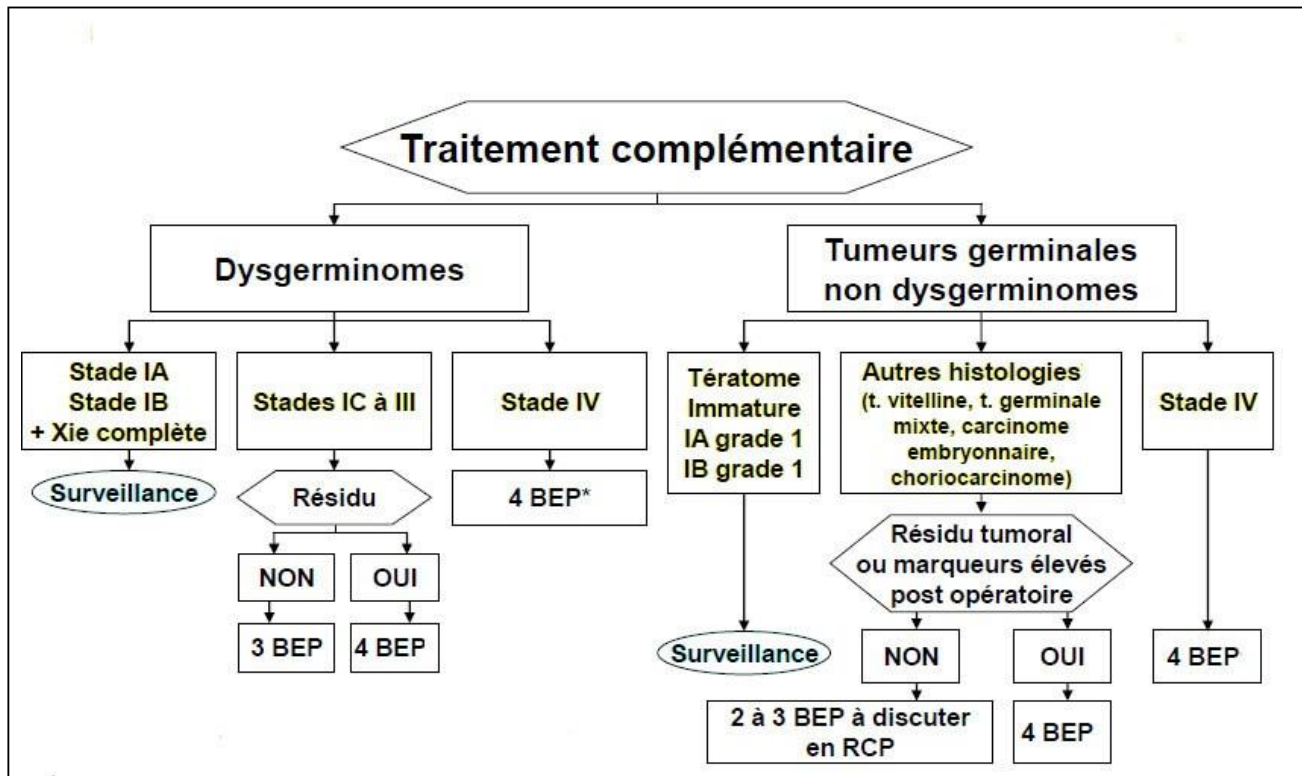


Figure n°11 : Traitement adjuvant pour les TGM

1.7.3. Chimiothérapie de rattrapage :

Il n'existe pas de protocole standard pour ces situations. On différencie les tumeurs sensibles au platine (rechute survenant plus de six mois après la chimiothérapie initiale) des tumeurs résistantes (progression initiale ou rechute très précoce).

Des taux de réponses complètes et durables ont été observés avec des protocoles contenant cisplatine et ifosfamide (95).

La combinaison de l'ifosfamide avec le cisplatine et la vinblastine a été étudiée chez les patients en rechute ou réfractaires à un traitement de première ligne. Le taux de réponse complète était de 36% et la survie médiane était de 18 mois (95).

Le protocole VIP (étoposide, ifosfamide et cisplatine) a été testé chez les patients atteints de TGM métastatiques réfractaires au PVB. Cette association a donné 33% de rémission complète et 42% de rémission partielle. Ce protocole, comparé au BEP est aussi efficace mais plus toxique (96).

Une CT par cisplatine, ifosfamide et taxol a permis d'obtenir un taux de rémission complète estimé à 70%, qui était durable dans 63% des cas et un taux de survie sans progression à 2 ans estimé à 65%. Malgré l'utilisation systématique des facteurs de croissance, le taux de neutropénie fébrile était de 48% (97).

Plus récemment, le protocole GIP associant gemcitabine, ifosfamide et cisplatine a montré de bons résultats. Pour l'instant, il s'agit uniquement d'essais de phase II. K. fizazi et al. rapportait dans un essai incluant 37 patients, un taux de rémission complète et un taux de survie à 2 ans respectifs de 54% et 78%. Ce protocole était mieux toléré par rapport au TIP (cisplatine, ifosfamide et taxol) sur le plan hématologique avec un taux de neutropénie estimé à 22% versus 48%. Aucun cas de neuropathie grade 3 ou 4 n'a été noté (98).

Pour les patients réfractaires au cisplatine, des nouvelles associations de CT ont été évaluées en phase II. Ainsi, les associations gemcitabine et oxaliplatine ou irinotecan et oxaliplatine montrent des résultats encourageants avec quelques patients en rémission complète durable (99,100). En revanche, l'étude de phase II évaluant le sunitinib chez les patients en rechute ou réfractaires n'a pas montré d'activité significative aux doses standard (101).

Le rôle de l'intensification suivie d'autogreffe de cellules souches est controversé. Bien que quelques études rétrospectives ont montré un bénéfice en terme de survie globale, le seul essai randomisé de phase III regroupant 280 patients n'a pas montré de bénéfice ni en terme de survie globale ni en terme de survie sans progression dans le bras intensification versus le bras de CT conventionnelle (102).

1.8. Evolution:

1.8.1. Dysgerminome :

L'extension du dysgerminome se fait vers l'ovaire controlatéral, le pelvis, les ganglions retro péritonéaux, médistinaux et sus claviculaires (103).

Les métastases à distance sont rares, elles se font par voie hématogène et atteignent avec prédilection le foie (90% des cas), le poumon, l'os et le cerveau.

Alwin J et al. (104) suggèrent une surveillance rigoureuse après traitement des dysgerminomes car 15 à 25% des cas récidivent généralement dans les deux premières années. Ils insistent sur la nécessité d'un suivi à long terme surtout chez les patientes n'ayant pas eu de traitement adjuvant (104). Le taux de rechute après traitement conservateur varie en fonction de la qualité du staging de 17 à 35% des cas (105).

1.8.2. Tumeur vitelline :

C'est la tumeur la plus agressive parmi les TGM de l'ovaire. Elle métastase rapidement aussi bien par voie lymphatique que par voie hématogène et envahit les organes de voisinage ainsi que toute la cavité péritonéale. Dans 30% des cas il existe d'emblée des métastases hépatiques, épiploïques et ganglionnaires (22).

Le décès survient dans les 6 à 18 mois (36).

Paradoxalement aux données de la littérature; dans notre série, les deux patientes sont en rémission complète dès la fin du traitement avec des reculs respectifs de 3 ans et demi et 13 ans.

1.8.3. Choriocarcinome :

Il s'agit d'une tumeur rare et agressive (17).

Son évolution est rapidement mortelle par invasion des organes de voisinage de la cavité péritonéale et par diffusion métastatique pulmonaire (18).

1.8.4. Carcinome embryonnaire :

C'est une tumeur agressive, hautement maligne et qui métastase

rapidement. L'extension se fait par voie lymphatique et secondairement par voie hématogène. L'évolution est mortelle par invasion des organes abdominaux et par métastases cérébrales et pulmonaires (106).

Nous avons isolé un cas de carcinome embryonnaire d'emblée métastatique au niveau hépatique et ganglionnaire dans notre série. L'évolution était fatale et la patiente a été décédée après sa première cure de CT.

1.8.5. Tératome immature :

Le tératome immature est caractérisé par l'augmentation rapide de sa taille.

La rupture capsulaire est particulièrement fréquente (42).

La dissémination se fait par voie péritonéale donnant la gliomatose péritonéale, par voie lymphatiques touchant les ganglions iliaques et lombosacrés et par voie sanguine vers le foie et les poumons (28,107).

Nous avons isolé un cas de métastases hépatiques synchrones et un cas de gliomatose péritonéale dans notre série.

Les récurrences surviennent assez rapidement surtout si la masse tumorale a été rompue spontanément ou lors de l'intervention (108).

Nous n'avons noté aucun cas de récurrence dans notre série.

1.8.6. Goitre ovarien :

Son évolution est lente et ses métastases sont rares et tardives.

Keders a décrit des métastases après 26 ans d'évolution (109).

Le pronostic demeure difficile à évaluer du fait de la rareté de la maladie.

Notre patiente est actuellement en rémission complète de 6 ans.

1.8.7. Tumeurs germinales mixtes :

Leur évolution rejoint celle des types histologiques qui les composent (55).

1.9. Facteurs pronostiques :

Nous n'avons pas procédé à l'étude des différents facteurs pronostiques

dans notre série vu le faible nombre des cas, les différents facteurs pronostiques rapportés dans la littérature sont :

1.9.1. Age :

Giles P (55), dans une étude à propos de 62 cas de TGM, n'a pas trouvé de différence significative entre les survies sans progression à 5 ans des patientes âgées de moins de 15 ans et celles âgées de plus de 15 ans. (Respectivement 63 et 88%)

Ayhan A et al ainsi que Kawai M et al, après avoir étudié ce facteur, ont conclu à l'absence de différence entre les taux de survie chez les moins de 20 ans et ceux des plus de 20 ans (110,111).

Pour Mayordomo Ji et al (112), un âge supérieur à 22 ans est élément de mauvais pronostic.

Le Blanc (113) retrouve quant à lui un taux de survie significativement plus bas chez les moins de 15 ans et chez les plus de 40 ans.

1.9.2. Taille tumorale :

Une taille tumorale supérieure à 10 cm est associée à un mauvais pronostic (110,111).

1.9.3. Stade tumoral :

Le stade tumoral est un facteur pronostique important impactant la survie rapporté par plusieurs auteurs.

Gilles P (55) a noté une survie sans progression à 5 ans de 77 et 54 % respectivement pour les stades I et les stades avancés. Kawai et al (111) ont

trouvé une survie globale à 5 ans de 91,6% pour les tumeurs classées stade I et de 23.3 % pour les tumeurs classées stade III avec une différence significative ($P=0,03$).

1.9.4. Type histologique :

Tous les auteurs distinguent dysgerminomes et tumeur germinales non dysgerminomateuses et s'accordent sur le fait que les dysgerminomes sont de meilleur pronostic.

Pour Yilmaz et al. (114), le pronostic des dysgerminomes était significativement plus favorable que celui des tumeurs germinales non dysgerminomateuses.

Parmi les tumeurs germinales non dysgerminomateuses, les carcinomes embryonnaires et les choriocarcinomes sont plus agressifs.

Gilles P (55) a trouvé que les tumeurs du sac vitellin sont de moins bon pronostic avec une survie de 28% à un an.

Pour les tératomes immatures, le pronostic dépend du grade histologique.

Pour les tumeurs germinales mixtes, le pronostic dépend de la proposition de chaque contingent. Si la tumeur est composée de plus d'un tiers de son volume par une tumeur vitelline, un choriocarcinome ou un tératome immature grade III, elle est considérée de mauvais pronostic (61).

1.9.5. Résidu tumoral :

Une chirurgie complète est associée à un meilleur pronostic.

Pour Chyong H et al, la survie globale à 5 ans des patientes sans résidu tumoral était de 100% (9).

De même, dans l'étude de Kawai et al, le taux de rémission complète chez les patientes sans résidu tumoral était meilleur que celui des patientes avec résidu ; respectivement 58 et 16% (111).

2. TUMEURS DU STROMA ET DES CORDONS SEXUELS MALIGNES:

2.1. Epidémiologie :

2.1.1. Fréquence :

Les TSCSM représentent 1,2 à 8% des tumeurs ovariennes malignes (4,7,115). Leur incidence annuelle en France est de 0,12 pour 100000 femmes. Aux Etats- Unis, l'incidence de ces tumeurs est de 0,2 pour 100000 femmes. Ce taux est plus élevé chez les femmes noires que chez les femmes blanches (0,44 contre 0,18 pour 100000 femmes) (7). Dans notre série, nous avons recensé 6 cas de TSCSM.

Les TCG représentent plus de 70 % des TSCSM mais seulement 2 à 5% des cancers de l'ovaire. L'incidence annuelle rapportée de ces tumeurs dans les pays développés varie de 0.58 à 1.6 pour 100000 femmes (116). On distingue deux types: les TCG de type juvénile et les TCG de type adulte qui sont de loin plus fréquentes représentant 95% des TCG (4,117,118). Les TCG juvéniles représentent 5% des cancers ovariens de l'enfant (119).

Les Tumeurs à Cellules de Sertoli-Leydig ou arrhénoblastomes représentent la majorité des tumeurs virilisantes. Elles sont peu répandues et représentent 15% des TSCSM et entre 0,1 et 0,5% de toutes les tumeurs ovariennes primitives. C'est le second type par ordre de fréquence (3,120).

Les tumeurs stéroïdiennes représentent 0,1% de tous les néoplasmes ovariens (3).

2.1.2. Age :

Les TSCSM peuvent se voir à tout âge. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 50 ans comparé à un âge de 60 ans pour les tumeurs épithéliales de l'ovaire (7).

Dans notre série, l'âge moyen était de 50 ans avec des extrêmes allant de 32 à 70 ans.

La forme adulte est diagnostiquée aussi bien chez des femmes en âge de procréation que chez des femmes ménopausées, avec deux pics de fréquence: 45 et 55 ans (117,121). Ces tumeurs peuvent aussi se voir chez des enfants (cas le plus précoce rapporté: six ans) (122). La forme juvénile est diagnostiquée chez les patientes de moins de 30, 20 et 10 ans dans 90, 80 et 50% des cas, respectivement, justifiant ainsi son préfixe "juvénile». Dans notre série, l'âge moyen des TCG était de 52 ans.

Les Tumeurs à Cellules de Sertoli-Leydig surviennent à tout âge mais habituellement chez des patientes jeunes; 70 à 75% de ces tumeurs surviennent à la 2ème, 3ème et 4ème décade de vie avec un pic de fréquence à 27 ans et moins de 10% surviennent avant la puberté ou après la ménopause (120,123). Les tumeurs avec une composante rétiforme surviennent chez des patientes plus jeunes et sont plus fréquentes avant l'âge de 20 ans (124). L'âge moyen de survenue des tumeurs avec des éléments hétérologues est de 23 ans (125). Les âges respectifs de nos patientes étaient de 40 et 54 ans.

2.1.3. Facteurs de risque :

2.1.3.1. Facteurs génétiques :

Les auteurs estiment que 10% environ des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique notamment pour les tumeurs épithéliales. Les TSCSM peuvent également s'inscrire dans un contexte héréditaire:

Le Syndrome de Peutz-Jeghers peut se voir pour quelques cas de TCG et des tumeurs à Cellules de Sertoli-Leydig. Il s'agit d'un trouble autosomique héréditaire rare lié à la mutation du gène suppresseur de tumeur STK11 sur le chromosome 19 (126). Les patientes atteintes de ce syndrome sont sujettes à une polypose gastro-intestinale hamartomateuse et à une pigmentation cutané-

muqueuse des lèvres et de la muqueuse buccale. Elles ont un risque accru de tumeurs bénignes et malignes de divers organes (adénocarcinome du col de l'utérus, cancers du tractus gastro-intestinal, du pancréas, du sein...) (126,127).

Maladie d'Ollier et Syndrome de Maffucci: La littérature contient une multitude de cas rapportés d'association d'une TCG type juvénile avec la maladie d'Ollier et le syndrome de Maffucci (127,128). La maladie d'Ollier ou enchondromatose est caractérisée par la présence d'enchondromes multiples avec une distribution asymétrique. Les enchondromes sont des tumeurs intra osseuses cartilagineuses fréquentes, généralement bénignes, qui se développent à proximité du cartilage de croissance. Les manifestations débutent généralement dans la première décennie de la vie. Les lésions du cartilage peuvent être très variables (en terme de taille, de nombre, de localisation, d'évolution, d'âge au moment du diagnostic, et d'implications chirurgicales). Lorsqu'une enchondromatose est associée à des hémangiomes des parties molles on parle de syndrome de Maffucci (128).

2.1.3.2. Hyperstimulation :

L'exposition continue de l'ovaire aux médicaments inducteurs de l'ovulation tels que les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, le citrate de clomifène, ou à de fortes concentrations de gonadotrophines pituitaires dans le cadre du traitement de l'infertilité a été rapporté comme facteur de risque des TCG. Toutefois, les patientes recevant un traitement pour infertilité sont soumises à une surveillance plus que la population générale. Ce qui pourrait erroner ces constatations (129).

2.2. Etude clinique

2.2.1. Circonstance de découverte :

2.2.1.1. Tumeurs de la granulosa :

La symptomatologie clinique est diverse.

Les manifestations endocriniennes, liées à la sécrétion tumorale d'œstrogènes sont notées dans 66 % des cas (116). Chez les femmes pré pubères, ces effets peuvent se voir sous forme d'une pseudo puberté précoce iso sexuelle comprenant un développement précoce des seins et de la pilosité pubienne ainsi qu'un saignement vaginal anormal (122). Les patientes en âge de procréation peuvent présenter des irrégularités menstruelles telles que des ménorragies, des métrorragies ou des aménorrhées secondaires. Chez les femmes ménopausées le saignement vaginal est le symptôme le plus fréquent (130). Une hyperplasie endométriale peut être associée dans 4 à 10% et même un adénocarcinome de l'endomètre peut être observé dans 5 à 35 % des cas.

Des signes de virilisations sont aussi rapportés dans la littérature.

Des douleurs abdominales et une distension peuvent révéler la maladie.

Un abdomen aigu est observé dans 8% des cas.

Dans notre série, les douleurs abdominales ont été notées dans 3 cas, la distension abdominale dans un cas et des troubles de cycle dans un cas.

2.2.1.2. Tumeurs à cellules de Sertoli Leydig :

Le syndrome virilisant est le mode de révélation de ces tumeurs dans 50% des cas ; il se constitue en trois temps (123–125):

Trouble de cycle en période d'activité génitale (oligoménorrhée ou aménorrhée) ; la tumeur est découverte à ce stade dans 11 à 38% des cas.

Des signes de déféminisation avec diminution du volume des seins, perte du contour féminin de la silhouette, alopécie des lobes front pariétaux, ces signes ne constituent pas habituellement un motif de consultation car ils passent souvent inaperçus.

Des signes de masculinisation s'installent en un troisième temps, ils comprennent un hirsutisme, une raucité de la voix, une hypertrophie

clitoridienne et une hyper séborrhée. Le tableau de virilisation complet constitue un motif de découverte dans 30 à 50% des cas.

Chez la femme ménopausée, le tableau de virilisation s'accompagne souvent de métrorragies en rapport avec une hyperplasie glandulokystique de l'endomètre sous l'effet de l'inflation des œstrogènes par aromatisation périphérique des androgènes (4).

Nous n'avons pas observé de syndrome de virilisation dans notre série, cependant les douleurs abdominales ont été notées dans un cas et la distension dans un cas.

2.2.1.3. Tumeur à Cellules Stéroïdes

Les tumeurs à cellules stéroïdes peuvent s'accompagner de signe de virilisation et rarement de manifestation d'hyper oestrogénie (3).

2.2.2. Examen Clinique:

L'examen physique permet de retrouver une masse abdomino-pelvienne dans 50 à 95% des cas. Quant à l'ascite, sa découverte à l'examen peut être masquée par le développement tumoral surtout quand elle est de faible abondance. Nous avons observé quatre cas de masse abdomino-pelvienne et trois cas d'ascite.

D'autres signes physiques peuvent être relevés tels que les signes de localisations métastatiques (Adénopathies sus claviculaires, métastases hépatiques...) (3,7).

2.3. Explorations radiologiques:

2.3.1. Echographie abdomino pelvienne :

L'aspect en échographie des TSCSM n'est pas univoque du fait de leur hétérogénéité, de leur présentation macroscopique excessivement variable et de leur rareté. Néanmoins, les signes retenus comme évocateurs sont soit une masse

principalement kystique multi cloisonnée avec des portions tissulaires de taille variable, soit une masse mixte solidokystique (131).

Les TCG sont le plus souvent multiloculaires avec des cordons cellulaires très vascularisés. Plus rarement, cette tumeur peut être mixte, essentiellement tissulaire, exceptionnellement kystique uniloculaire à paroi plus ou moins épaisse, ressemblant parfois à un kyste fonctionnel. Ces tumeurs ne contiennent ni des calcifications ni de la graisse et ne sont pas associées, en général, au moment du diagnostic à de l'ascite ou à des implants péritonéaux (10,132). Des signes d'hyper oestrogénie doivent être recherchés à type d'épaississement endométrial ou de modification de la morphologie utérine (133). Ko et al. ont classé les TCG en 5 modèles morphologiques échographiques : kystique multiloculaire, uniloculaires kystique à paroi épaisse, uniloculaire kystique à paroi mince, solide homogène et solide hétérogène (134).

L'aspect échographique des tumeurs à cellules stéroïdes est dans la plupart des cas celui d'une masse le plus souvent unilatérale, de grande taille, solide, hétérogène avec des plages de graisse intra tumorale (135).

Dans notre série, toutes les patientes ont eu une échographie abdomino-pelvienne, l'aspect d'une masse solido-kystique a été observé dans tous les cas.

2.3.2. Tomodensitométrie :

L'aspect scannographique est peu spécifique. Les TSCSM ont une vascularisation très développée. Celle-ci permet de les détecter, radiologiquement, même lorsqu'elles sont de petite taille. Cette vascularisation responsable d'une prise de contraste très précoce, relativement homogène (plus précoce que dans les tumeurs épithéliales) est tout à fait caractéristique (134).

2.3.3. Imagerie Par résonnance magnétique :

Du fait de leur rareté, la séméiologie à l'IRM des TSCSM est peu rapportée. Cependant, certaines études auraient prouvé la supériorité de l'IRM

par rapport au scanner et à l'échographie Doppler pour caractériser les masses annexielles (49,136). Le signal d'intensité à l'IRM des TSCSM reflète le degré de fibrose stromale (3).

Les études traitant de la séméiologie IRM des TCG avaient des populations n'excédant pas sept patientes (49,134,137). L'hémorragie intra tumorale a été signalée dans 60 à 71,4 % des cas. En effet, l'existence de foyers hémorragiques intra tumoraux essentiellement reconnues en IRM est très évocatrice (49).

L'IRM dynamique apparait utile pour démasquer l'hyper vascularisation majeure des tumeurs à cellules stéroïdes souvent de petite taille.

L'IRM permet aussi de détecter les anomalies utérines qui peuvent être associées à savoir: une augmentation de la taille utérine, un épaississement endométrial, une hémorragie...) (134).

2.4. Marqueurs tumoraux:

Les principaux marqueurs tumoraux sériques sont l'inhibine, l'œstradiol, et l'hormone antimüllérienne (AMH).

2.4.1. Inhibine

Il s'agit d'une glycoprotéine formée par deux sous unités (A et B), appartenant à la famille des TGF β . Elle est produite essentiellement par les cellules de la granulosa chez les femmes (118,138).

Son rôle est d'inhiber la méiose et moduler la folliculogénèse en régulant la production et la sécrétion de l'hormone folliculostimulante (FSH) par l'antéhypophyse par rétrocontrôle négatif (139).

Lappöhn et al. ont été les premiers à signaler la production d'inhibine par les TCG et d'identifier une corrélation entre des taux élevés d'inhibine sérique et la taille de la tumeur, ce qui démontre son utilité potentielle comme un marqueur de la maladie (140). D'autres études prospectives ont conclu que l'inhibine B est

la forme principale de l'inhibine sécrétée par les TSCSM et que son dosage sérique est un test plus précis que celui de l'inhibine A dans leur détection et reflète également le volume tumorale (141).

2.4.2. Œstradiol :

Chez la femme, l'œstradiol est irréversiblement converti, à partir de l'androstènedione grâce à l'enzyme cytochrome P450 aromatase. Au cours de la période de procréation, les cellules de la granulosa représentent le principal site de production d'œstradiol. Les TCG sécrètent généralement des quantités accrues d'œstradiol en raison de l'expression abondante et non réglementée de l'aromatase (142). Cette hyper ostéogénie est responsable de certaines manifestations cliniques de la maladie suggérant qu'il peut servir de marqueur tumoral utile pour les TCG (143). Cependant, Rey et al. (144) n'ont trouvé aucune corrélation entre les taux sanguins d'œstradiol et l'évolution de la maladie. En fait, les TCG ne produisent pas d'œstradiol chez environ 30 % des cas en raison d'absence des cellules de la thèque dans le stroma tumoral.

2.4.3. Hormone antimüllérienne :

L'AMH est une hormone endocrine glycoprotéique sécrétée par les cellules de Sertoli, se trouvant dans le testicule fœtal. Cette hormone est responsable de la régression des canaux de Muller, permettant le développement du fœtus mâle (144).

Rey et al. (144) ont suivi la cinétique de l'AMH, l'inhibine et l'œstradiol chez des patientes avec des TCG (6-47 mois de suivi). Ils ont noté que l'AMH et l'inhibine commencent à augmenter au moins 11 mois avant que la récurrence ne soit cliniquement détectable.

Cependant, Antonien et al. ont constaté que l'expression du gène de l'AMH est inversement corrélée avec la taille des TCG, avec une expression réduite dans 87% des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre. Cette constatation

peut suggérer que la AMH est un marqueur moins utile que le dosage de l'inhibine pour les stades avancés de la maladie (138).

2.4.4. Protéine de régulation folliculaire:

Il s'agit d'une protéine sécrétée par les cellules granuleuses, normalement présente dans le sérum d'une femme normo réglée. Des taux sériques élevés de cette protéine ont été détectés chez des patientes atteintes de TCG.

L'importance clinique de ce marqueur n'est pas encore bien connue (118).

2.4.5. Testostérone et Androgènes :

Dans les tumeurs virilisantes des cordons sexuels, il existe des anomalies de la stéroïdogénèse secondaires à des troubles enzymatiques et responsables d'une androgénosécrétion. Ainsi les effets virilisants sont dus à une accumulation de la testostérone secondaire à un déficit en enzymes catabolisant la testostérone en 17 cétostéroïdes et catalysant son aromatisation en œstrogènes. L'origine ovarienne de cette androgénosécrétion est prouvée par l'épreuve de freination surrénalienne-stimulation ovarienne et est confirmée par la réduction surprenante du taux des androgènes dans le sang périphérique après exérèse tumorale (145).

2.5. Biologie moléculaire:

De nouveaux bio marqueurs ont été rapportés dans les TSCSM. En effet, une anomalie spécifique des TCG type adulte a été décrite sous la forme d'une mutation ponctuelle du gène FOXL2 (402C → G) dans 95 à 97 % de ces tumeurs contre 10 % des TCG type juvénile, 20 % des thécomes, et aucune des tumeurs de Sertoli-Leydig, ni les tumeurs épithéliales (146). Ce gène est localisé sur le chromosome 3q23 et code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement embryonnaire des cellules folliculaires de l'ovaire. Cette mutation ponctuelle faux sens (C402G) induit un changement acide aminé (C134W), mais n'altère pas la fonction protéique, ni sa localisation. L'immuno

détection nucléaire de la protéine dans les tumeurs n'est pas liée à la présence ou non de la mutation, mais est un marqueur diagnostique pour la catégorie des TSCSM, quel que soit le sous-type histologique (147).

YoonJ et al. (148) ont également identifié des mutations des gènes Fas, FLIP et bcl-2 liées à des altérations de l'apoptose. Ala-Fossi et al. (149) ont aussi noté la mutation dep53 chez certaines patientes avec TCG.

La mutation somatique des exons 26 ou 27 du gène DICER-1, un gène codant pour une RNAIII endoribonucléase indispensable pour la transformation des miRNA, a été mise en évidence dans 60 % des tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (Figure 7) et 7 % des TCG type juvénile (150). Ce gène présente une mutation constitutionnelle dans les blastèmes pleuro-pulmonaires et le syndrome familial dysplasique. La protéine mutée présente un maintien de l'activité Raseiniai et une perte de l'activité RNaseIIIb aboutissant à un profil miRNA oncogène dans ces tumeurs (151).

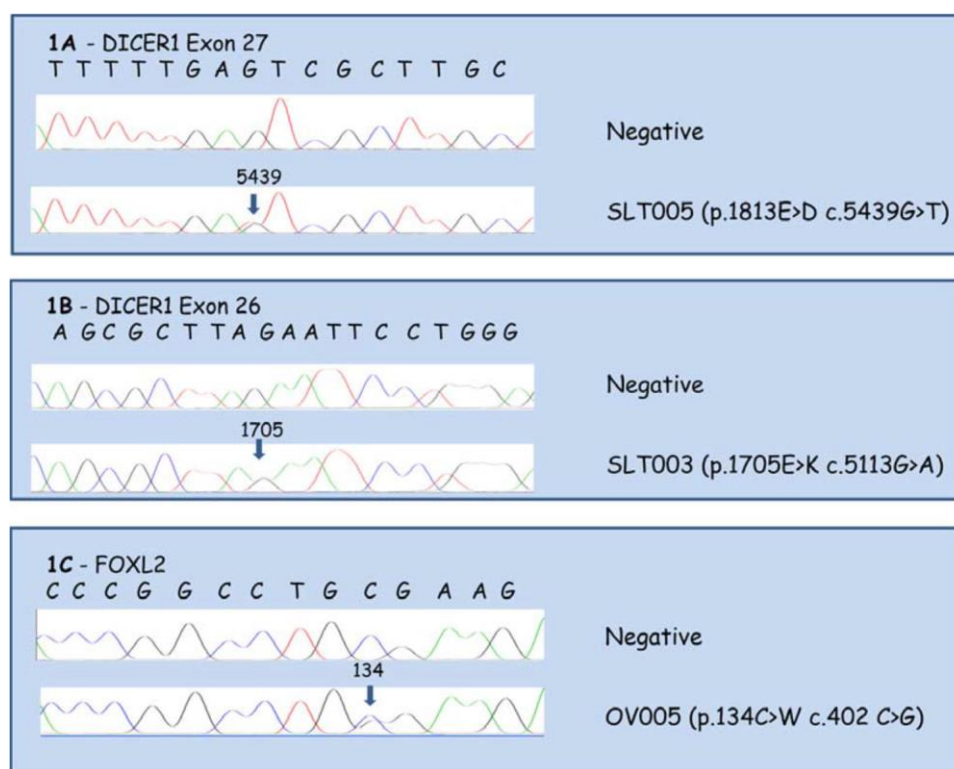


Figure n°12 : Un Séquençage des exons 27 (A) et 26 (B) du gène DICER1 et de l'exon 1 du gène FOXL2 (C)

2.6. Données anatomopathologiques :

La nouvelle classification de l'OMS distingue :

- ❖ Les tumeurs stromales pures
- ❖ Les tumeurs des cordons sexuels pures
- ❖ Les tumeurs stromales et des cordons sexuels mixtes

2.6.1. Tumeurs stromales malignes pures :

La majorité des tumeurs stromales pures sont des tumeurs bénignes, les tumeurs malignes sont représentées par les tumeurs à cellules stéroïdes malignes et les fibrosarcomes.

2.6.1.1. Les tumeurs à cellules stéroïdes :

La tumeur à cellule stéroïde est maligne dans un tiers des cas (152).

❖ Macroscopie :

Normalement c'est une tumeur solide, jaune-orangée ou brun-rougeâtre. Les remaniements hémorragiques sont fréquents (152).

❖ Histologie :

L'architecture est habituellement diffuse, parfois en amas, en petits nids, en fins cordons. Le stroma est grêle dans 75% des cas, rarement abondant œdémateux ou myxoïde. Un faible contingent fibromateux peut être observé (152).

Les cellules tumorales sont polygonales ou arrondies, à bords net avec un noyau rond macro nucleolé. Le cytoplasme est abondant, éosinophile et granuleux dans les formes pauvres en lipides et vacuolaire à spongieux dans les formes riches en lipides (152).

Selon l'OMS les critères de malignité sont:

- La taille tumorale supérieure à 7 cm
- Plus de 2 mitoses/10 champs au fort grossissement

- La nécrose
- L'hémorragie
- Des atypies nucléaires manifestes

❖ Immunohistochimie :

Ces cellules expriment la calrétinine, l'inhibine la vimentine et le steroidogénic factor-1. Elles sont toujours positives pour la melan-Art négatives pour FOXL2 (152).

2.6.1.2. Fibrosarcome :

C'est une tumeur fibroblastique maligne rare très agressive.

❖ Macroscopie :

Elle est souvent unilatérale, de grande taille, solide avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques (152).

❖ Histologie :

C'est une prolifération souvent hyper cellulaire formée par des faisceaux longs de cellules fusiformes présentant des atypies modérées à marquées et de nombreuses figures de mitoses souvent anormales (152).

Le diagnostic différentiel se pose avec le fibrome cellulaire mitotique (>4 mitoses/ 10CFG, absence d'atypies ou atypies légères.)

2.6.2. Tumeurs des cordons sexuels malignes pures

2.6.2.1. Tumeurs à cellules de la granulosa adulte :

Par définition, c'est une tumeur de bas grade de malignité composée par des cellules de la granulosa associées souvent à un grand nombre variable de cellules fibroblastiques et thécales (152).

❖ Macroscopie :

Les TCG type adulte sont unilatérales dans 95% des cas. La taille et l'aspect de ces tumeurs sont polymorphes avec un diamètre moyen estimé à 12

cm et des extrêmes allant de 1 à 30 cm. Plus fréquemment, il s'agit d'une tumeur solidokystique, de couleur grise, blanche ou jaunâtre, comportant des cavités remplies de sang coagulé ou de liquide séreux ce qui peut être associé dans 10 à 12% à un abdomen aigu (152,153).

❖ **Histologie :**

On distingue plusieurs sous-types pour la forme adulte: le type micro folliculaire qui est le plus fréquent, donnant un aspect caractéristique de corps de « call exner » (138,152).

Les cellules tumorales présentent un cytoplasme éosinophile parfois basophile et des noyaux ovales ou polygonales, pâles et rainurés réalisant un aspect en graines de café. Il existe une prolifération de cellules thécales d'accompagnement (138). De rares cellules lutéinisées peuvent se voir.

Les autres sous-types restants sont : macro folliculaire, trabéculaire, insulaire et tubulaire diffus ou en zigzag (152).

Un mélange de ces architectures est souvent trouvé dans une tumeur individuelle (138).

❖ **Immunohistochimie :**

Les principaux marqueurs exprimés par les cellules des TCG sont la vimentine (100 %), le CD 56, le CD 99 et l'actine muscle lisse (92 %). L'inhibine est le marqueur le plus intensément positif (152).

2.6.2.2. Tumeurs à cellules de la granulosa juvénile :

Les deux types des TCG partagent des aspects macroscopiques, histologiques et immunohistochimiques similaires (154), mais les TCG type juvénile se caractérisent histologiquement par rapport au TCG type adulte par (152):

- ❖ Une architecture souvent lobulée, creusée souvent de cavités macro folliculaires

- ❖ Des corps Call-Exner rares
- ❖ De nombreuses cellules lutéinisées
- ❖ Peu de rainures nucléaires
- ❖ Un pléomorphisme cellulaire
- ❖ Un index mitotique plus élevé
- ❖ Un stroma plus œdémateux

Pour notre série, on a isolé 2 cas de TCG type adulte et 2 cas de TCG type juvénile.

2.6.2.3. Tumeurs à cellules de Sertoli maligne :

La tumeur à cellules de Sertoli est souvent bénigne et confinée à l'ovaire. Rarement, elle est maligne et les facteurs de malignité sont (152):

- ❖ Taille > 5cm
- ❖ 5 mitoses/10 CFG
- ❖ Atypies nucléaires
- ❖ Nécrose

2.6.2.4. Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires :

Cette tumeur est bénigne chez les femmes présentant un syndrome de Peutz-Jeghres. Environ 20% des cas sporadiques sont des tumeurs de bas grade de malignité (152).

2.6.3. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes mixtes :

Ces tumeurs sont représentées par les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig, appelées aussi des androblastomes ou arrhénoblastomes.

2.6.3.1. Macroscopie:

Ces tumeurs sont unilatérales dans 97 % des cas.

La taille est très variable en moyenne de 13,5 cm (2-35cm). Les tumeurs les moins différenciées sont plus grandes. Les tumeurs hétérologues ou

rétiiformes sont plus fréquemment kystiques (155). Pour nos deux cas, la taille moyenne était de 13 cm.

Ce sont des tumeurs souvent arrondies, parfois polylobées, solides ou solido-kystiques, bien limitées, à surface lisse avec présence d'une capsule nette dans 90% des cas. Elles présentent assez souvent des zones hémorragiques ou nécrotiques (155).

2.6.3.2. **Histologie:**

Les tumeurs de Sertoli-Leydig comportent en proportions variables des cellules de Sertoli, des cellules de Leydig et des cellules stromales indifférenciées avec ou sans des éléments hétérologues. Le potentiel de malignité est déterminé par le degré de différenciation (155).

On distingue 4 formes:

- ❖ Forme bien différenciée : est une tumeur bénigne où les cellules de Sertoli forment des tubes et ne présentent ni des atypies ni des mitoses ; le stroma est fibreux comportant quelques cellules de Leydig.
- ❖ Forme moyennement différenciée : faite de lobules de cellules stromales associées à des cellules de Sertoli agencées en cordons et en structures tubulaires peu développées présentant quelques atypies et mitoses (en moyenne 5 mitoses /10 CFG), les cellules de Leydig sont dépourvues d'atypies nucléaires et présentent moins de mitoses.
- ❖ Forme peu différenciée : l'aspect histologique est sarcomatoïde rappelant le stroma gonadique primitif. Les atypies et les mitoses sont plus fréquentes (>20 mitoses / 10 CFG).
- ❖ Forme rétiiforme : lorsque la tumeur présente des foyers d'espaces anastomotiques qui ressemblent au rete testis. Ces espaces sont bordés par des cellules cubiques ou cylindriques avec focalement des structures papillaires et multi kystiques.

Une composante hétérologue se voit dans 5% de tous les cas de TSL et dans 20 à 25% des formes peu, moyennement différenciées et rétiiforme; ces éléments hétérologues sont de deux types ; endodermiques : épithélium gastro-intestinal mucosécrétants parfois associées à des carcinoïdes, et mésenchymateux sous forme de cartilage immature, muscle strié, moins fréquemment muscle lisse, os et tissu adipeux (156). L'origine de ces éléments hétérologues est encore discutée. En effet, certains auteurs comme Young et Scully (123) les considèrent comme des cas de métaplasie endodermique sur tumeurs d'origine mésodermique, d'autres auteurs ont décrit des plages d'androblastomes dans des tératomes kystiques de l'ovaire (157).

Dans notre série, on a deux cas de tumeur à cellules de Sertoli Leydig ; la première est moyennement différenciée avec une composante hétérologue de type adénocarcinome muco-sécrétant et la deuxième est peu différenciée largement nécrosée.

2.6.3.3. Immunohistochimie:

Ces tumeurs expriment la vimentine, la kératine, l'alpha-inhibine et la calrétinine (155).

2.7. Traitement :

2.7.1. Moyens :

2.7.1.1. Chirurgie :

L'exérèse des lésions tumorales reste la base du traitement et de la stadification. Le traitement de référence consiste en une laparotomie médiane, l'exploration abdominale avec palpation des aires ganglionnaires, une cytologie première puis une annexectomie bilatérale, une hystérectomie, une omentectomie et l'ablation de toute lésion anormale (4).

La pratique d'un curage ganglionnaire n'a pas été évoquée vu que l'envahissement ganglionnaire est peu fréquent. Thrall et al. (158) ont mené une étude à propos de 47 patientes avec TCG, le curage ganglionnaire réalisé chez

toutes les patientes n'a trouvé aucune métastase. En accord avec ces résultats, Park et al. (159) ont publié récemment leur série à propos de 93 patientes avec maladie localisée, 25 patientes d'entre elles ont eu un curage ganglionnaire, aucune métastase non plus n'a été trouvée. En 2009, le GOG a rapporté les résultats d'une étude rétrospective de 262 TSCSM où le curage ganglionnaire réalisé chez 58 malades selon les recommandations des tumeurs épithéliales était négatif et n'était pas associé à une amélioration de la survie globale ni la survie sans récurrence avec une morbidité non négligeable (160). Donc, le curage ganglionnaire a un rôle très limité, et peut être omis de la stratification chirurgicale.

En revanche, une étude publiée en 2005 a signalé quatre prélèvements ganglionnaires positifs parmi 55 réalisés lors de la chirurgie initiale pour TSCSM (161). En outre, une étude de 68 patientes atteintes de TCG a documenté 15% de récurrences au niveau des ganglions rétro péritonéaux (162).

Chez la jeune femme avec désir de grossesse et présentant un stade localisé IA ou IC, un traitement conservateur peut être proposé, basé sur une annexectomie unilatérale avec un Staging complet de la maladie, et une biopsie de l'ovaire controlatérale bien que la bilatéralité soit rare mais décrite dans la littérature (116,153). Une étude publiée par Pautier et al. (138) menée à l'institut Gustave Roussy à propos de 47 cas avec TCG. Parmi les stades localisés, neuf patientes ont eu une chirurgie complète, et n'ont jamais récidivé, contrairement à six patientes qui ont eu une chirurgie conservatrice et qui ont toutes rechuté. Cela explique pourquoi certaines équipes préconisent une chirurgie complète même aux stades localisés.

Thrall et Brown ont noté une maladie résiduelle dans l'ovaire restant en cas de simple kystectomie pour TSCSM dans 12 et 20% des cas (158,160).

Dans les formes avancées et récidivantes, la chirurgie consiste à une cytoréduction maximale de la tumeur (138).

Dans notre série, trois patientes ont eu une chirurgie radicale et deux ont eu une chirurgie conservatrice. Ces deux dernières étaient des jeunes femmes de 35 ans désireuses de grossesse.

Les indications la chirurgie de second look ne sont pas clairement établies pour les TSCSM (163).

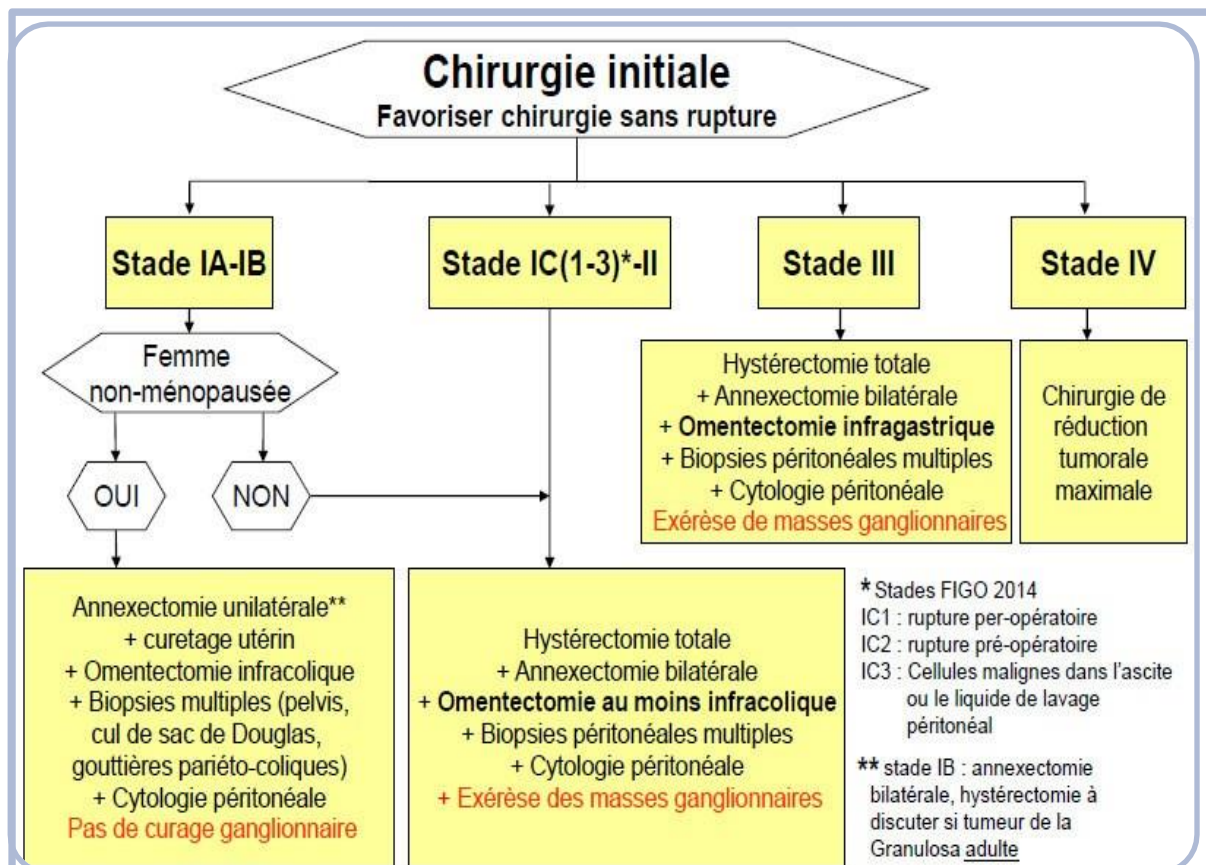


Figure n°13 : Prise en charge chirurgicale initiale des TSCSM

2.7.1.2. Chimiothérapie :

❖ Tumeurs à cellules de la granulosa :

Avant l'ère de la platine, les agents alkylants et l'adriamycine avaient une activité modeste sur les TCG avec des réponses de courte durée (164). La première étude testant l'efficacité du cisplatine dans les TCG a été publiée en 1979 par Schulman et al. (165). D'autres protocoles, à base de cisplatine ont été élaborés par la suite ; cisplatine/adriamycine, CAP (cyclophosphamide / adriamycine / cisplatine), PVB (cisplatine/vinblasine/ bléomycine) et BEP (bléomycine/ étoposide/ cisplatine) (143,166–173).

Tableau XV : CT des TSCSM

Auteurs	Année	Chimiothérapie	N	RP N(%)	RC N (%)
Schulmann (165)	1979	CAP	1	1(100)	-
Jacobs (171)	1982	CDDP-ADR	2	2(100)	-
Camlibel (166)	1983	CAP	1	1(100)	-
Kaye (143)	1986	CAP	2	2(100)	-
Colombo (170)	1986	PVB	11	3(27)	6(54)
Pecorelli (168)	1988	PVB	13	5(37)	7(54)
Zambetti (169)	1990	PVB	7	0	3(42)
Pectasides (167)	1992	CAP	10	1(10)	5(50)
Gershenson (174)	1996	BEP	6	3(50)	3(50)
Savage (172)	1998	P V B B E P	5 3	3(60) 1(33)	1(20) 0
Homesley (175)	1999	BEP	57	4 (7)	6(10)

N: Nombre de patientes, RP: Réponse partielle, RC: Réponse complète, CAP: Cyclophosphamide-Adriamycine-Cisplatine, ADR: Adriamycine, CDDP: Cisplatine, PVB: Cisplatine-Vinblastine-Bléomycine, BEP: Bléomycine-Etoposide-Cisplatine.

Depuis 2004, et suite à la publication du GOG, il semble que la prise en charge des patientes présentant des TSCSM puisse être réalisée avec l'association Carboplatine-Taxol utilisée pour les tumeurs épithéliales (138,176). Dans cette étude rétrospective, les taux de réponse et la survie sans rechute ne sont pas significativement différents entre l'association Carboplatine-Taxol et le protocole BEP en première ligne localement avancée, métastatique ou en rechute, même après l'utilisation d'une CT par BEP.

❖ Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig :

Un certain nombre de protocoles de CT ont été utilisés dans les tumeurs à cellules de Sertoli Leydig: alkylants, adriamycine, CAP, PVB, BEP. Dans la majorité des cas, l'effet n'est pas évaluable à cause du nombre restreints du nombre de patientes dans les séries rapportées (138). Actuellement, elles sont

traitées par les mêmes drogues que les TCG, bien que leur sensibilité à la CT semble moins bonne.

❖ **Autres types des tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes :**

Ces tumeurs, extrêmement rares, sont traitées par les mêmes protocoles de CT que les TCG et les tumeurs à cellules de Sertoli Leydig.

2.7.2. Indications :

Le traitement chirurgical initial sera conservateur incluant une annexectomie unilatérale chez les patientes désirant conserver leur fertilité et ayant des tumeurs classées stade IA. Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale doit être effectuée pour les patientes porteuses de tumeurs à un stade plus avancé et pour les patientes ménopausées ou ne désirant pas conserver leur fertilité indépendamment du stade tumoral (4,81).

Une hystéroscopie et un curetage endométrial doivent être effectués en cas de chirurgie conservatrice pour exclure un cancer synchrone de l'endomètre (4,81,118).

Les patientes atteintes de TSCSM stade I ont un excellent pronostic et très souvent, ne nécessitent aucun traitement supplémentaire adjuvant. Cependant, une CT adjuvante peut être indiquée pour les stade I à haut risque de rechute : les tumeurs de grande taille, les tumeurs peu différenciées, celles avec un index mitotique élevé ou en cas rupture tumorale (81,177).

Le protocole le plus utilisé est le BEP. Les associations taxol-carboplatine et adriamycine-endoxan-cisplatine représentent une option thérapeutique (81).

2.8. Facteurs pronostiques :

Nous n'avons pas procédé à l'étude des différents facteurs pronostiques dans notre série vu le faible nombre des cas, les différents facteurs pronostiques rapportés dans la littérature sont :

Divers facteurs conditionnent le pronostic ainsi que la survie des TSCSM. Le facteur pronostique le plus important selon la littérature est le stade.

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

Les taux de survie à cinq ans et à dix ans ont été étudiés par Malmstrom *et al.*, ils ont été de 94 % et 88 % respectivement pour les stades I, et de 44 % pour les stades II et III (138). Wu L *et al.*, ont également rapporté leurs résultats à propos de la survie de 100 patientes atteintes de TCG, les taux de survie à cinq ans et à dix ans étaient respectivement de 98 % et 96 % (stade I), et de 70 % et 60 % pour le stade II respectivement (178).

Le taux de récurrence est également lié au stade de la maladie. Sur la base des résultats d'étude d'Ahyant *et al.*, à propos de 80 patientes avec TGO, les taux de récurrence étaient respectivement de 5,4 %, 21 % et 40 % pour le stade I, le stade II et le stade III (132).

2.8.2. Âge :

Un âge inférieur à 40 ans est associé à un meilleur pronostic. Zhang *et al.*, dans une étude à propos de 339 TCG et 37 TCSL, ont conclu que les patientes dont l'âge est inférieur ou égal à 40 ans avaient une meilleure survie que celles qui avaient plus de 40 ans (93% versus 84%, $p < 0,001$) (179). Cependant les avis divergent, dans l'étude d'Ahyant *et al.*, les patientes âgées de moins de 60 ans avaient une meilleure médiane de survie (154,6 versus 89,2 mois, $p = 0,015$) (132).

2.8.3. Taille tumorale :

Pour la plupart des auteurs, la taille tumorale est aussi associée à un mauvais pronostic en particulier pour les tumeurs qui mesurent plus de 10 cm (138).

Dans l'étude de Thrall *et al.* concernant 87 TSCSM dont 37 avaient une taille supérieure à 10 cm, la taille tumorale a été un facteur indépendant de la survie. La médiane de survie était de 177 mois pour les femmes ayant des

tumeurs de moins de 10 cm et 101 mois pour les autres. En outre, aucune récurrence n'a été observée chez les femmes dont les tumeurs de moins de 7 cm. La taille tumorale était significativement associée à un risque de récurrence de la maladie, avec une augmentation de 20 % du risque de récurrence pour chaque augmentation de taille de la tumeur de 1 cm (158).

Toutefois, Zhang et al. n'ont pas pu identifier une importante différence de survie chez les personnes avec une taille tumorale supérieure ou inférieure 10 cm (survie à 5 ans de 89 % versus 91%, $p = 0,42$) (179).

2.8.4. Rupture tumorale:

Plusieurs études, notamment celle de Schumer et Cannistra, ont montré que la rupture tumorale est l'un des facteurs de mauvais pronostics (116). Dans l'étude de Bjorkholm et al., les patientes présentant des TCG de stade I intègres avaient un taux de survie à 25 ans de 86%, tandis que celles présentant des tumeurs rompues de mêmes stade avaient un taux de survie de 60% (180).

2.8.5. Résidu tumoral:

Selon certaines études, la présence de résidu tumoral après la chirurgie est aussi un autre facteur de mauvais pronostic.

Dans l'étude de Sehouli, la survie globale était plus faible chez les patientes avec une maladie résiduelle postopératoire (181). De même, dans l'étude de Lee et al. à propos de 89 cas de TCG, le résidu tumoral post opératoire est constaté comme facteur de risque indépendant de survie (182). Dans l'étude de Schneider et al., quatre des 15 patientes ayant une résection incomplète ont présenté des récurrences, alors que toutes les patientes complètement réséquées sont restées en rémission (177).

2.8.6. Atypies nucléaires :

Les tumeurs avec des atypies nucléaires sont plus agressives. Dans les études de Bjorkholm et de Stenwig, le taux de survie à 25 ans était de 80% chez les patientes dont les tumeurs ont démontré une légère atypie nucléaire par rapport à 60% pour celles dont les tumeurs ont montré une atypie nucléaire plus marquée (180,183).

2.8.7. Nombre de mitoses :

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostique reconnu, il existe une relation inversement proportionnelle entre la survie et le nombre de mitoses.

Malmstrom et al. (184) ont déterminé l'index mitotique dans 42 des 54 cas de TCG et ont démontré que la survie était significativement meilleure chez les patientes dont les tumeurs étaient classées stade I et avaient un nombre de mitose $\leq 10/10$ champs au fort grossissement. Dans l'étude de Stenwig et al. (183), les patientes dont les tumeurs avaient un faible index mitotique (< 3 mitoses par 10 champs au fort grossissement) avaient une survie à 10 ans de 70% comparativement à 37% pour celles dont les tumeurs avaient un index plus élevé.

2.8.8. Mutations :

Sur le plan moléculaire, l'expression de mutation du gène *p53* est fréquente et peut être associée à un mauvais pronostic. Ala-Fossiet *al.* (149) ont noté que la survie des patientes sans mutations de *p53* était dix fois plus que les patientes ayant cette mutation.

2.8.9. Inhibine :

Pour les TCG, la valeur de l'inhibine peut être corrélée à la masse tumorale, et son ascension dans le sérum peut précéder la rechute clinique (138).

CONCLUSION :

Les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire représentent moins de 2 % des tumeurs ovariennes de l'adulte. Il s'agit essentiellement des tumeurs germinales et des tumeurs du stroma et des cordons sexuels. L'âge au diagnostic, le stade initial et le pronostic sont très différents des tumeurs épithéliales ovariennes ; la prise en charge peut parfois s'en rapprocher. La prise en charge chirurgicale dépend alors de l'âge de la patiente avec pour objectif, quand cela est possible, de conserver la fertilité. La chimiothérapie de ces tumeurs non épithéliales est le plus souvent calquée sur celle des tumeurs germinales testiculaires.

La chirurgie représente la pierre angulaire du traitement des tumeurs non épithéliales de l'ovaire. Elle permet de faire le diagnostic, d'établir l'inventaire des lésions et de réaliser le premier acte thérapeutique. L'étendue de la chirurgie dépend du stade de la maladie, de l'âge de la patiente et du désir de grossesse, avec pour objectif, lorsque cela est envisageable et sans risque, de conserver la fertilité.

Le traitement adjuvant reste controversé en raison du nombre restreint de patientes dans les séries rapportées. Les indications dépendent essentiellement du type histologique, du stade tumoral et de la qualité d'exérèse. En fait, il n'y a pas un standard concernant la place de la chimiothérapie pour les dysgerminomes, les tératomes immatures grade 1 et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels malignes de stade I. le protocole BEP est actuellement le standard.

L'évolution dépend du type histologique ; celle des TSCSM est caractérisée par la tendance aux récurrences tardives justifiant ainsi une surveillance rigoureuse et prolongée.

Leur pronostic est difficile à établir du fait de l'extrême rareté de ces tumeurs et de l'absence des études rétrospectives. Nous n'avons pas procédé à l'étude des différents facteurs pronostiques dans notre série vu le faible nombre des cas.

Les nouveautés thérapeutiques pour les tumeurs non épithéliales de l'ovaire sont surtout issues de données rétrospectives. Elles font supposer aujourd'hui l'absence de bénéfice à un geste chirurgical délabrant pour les tumeurs germinales, l'absence d'intérêt du curage ganglionnaire, une place potentielle pour la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel pour les tumeurs des cordons sexuels en première ou deuxième ligne et enfin le début de l'ère de la biologie moléculaire avec l'exploration du rôle de FOXL2 pour les tumeurs de la granulosa forme adulte.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Dällenbach P, Bonnefoi H, Pelte M-F, Vlastos G. Yolk sac tumours of the ovary: an update. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. déc 2006;32(10):1063-75.
2. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer*. 15 juill 2000;89(2):391-8.
3. Bats A-S, Larousserie F, Belda M-ALF, Metzger U, Lécuru F. Tumeurs non épithéliales malignes de l’ovaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2009;37:627-32.
4. Ray-Coquard I, Pautier P, Pujade-Lauraine E, Méeus P, Morice P, Treilleux I, et al. [Rare ovarian tumours: therapeutic strategies in 2010, national website observatory for rare ovarian cancers and delineation of referent centers in France]. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2010;97(1):123-35.
5. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. juin 2012;125(3):515-7.
6. A A, C T, G B, S A, A A, K Y. Endodermal sinus tumor of the ovary: the Hacettepe University experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 déc 2005;123(2):230-4.
7. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian Stromal and Germ Cell Tumors. *ResearchGate*. 1 mai 2009;36(2):126-36.
8. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*. janv 2000;95(1):128-33.
9. Lai C-H, Chang T-C, Hsueh S, Wu T-I, Chao A, Chou H-H, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol*. mars 2005;96(3):784-91.
10. Outwater EK, Dunton CJ. Imaging of the ovary and adnexa: clinical issues and applications of MR imaging. *Radiology*. janv 1995;194(1):1-18.
11. Dardik RB, Dardik M, Westra W, Montz FJ. Malignant struma ovarii: two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol*. juin 1999;73(3):447-51.
12. Noun M, Ennachit M, Boufettal H, Elmouatacim K. Tématome immature de l’ovaire avec gliomase péritonéale. A propos d’un cas et revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mai 2007;36(1):595–601.
13. Kunstmann L, Fénichel P. Goitre ovarien: une forme particulière de tématome de l’ovaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. janv 2007;35(1):49-54.
14. Berghella V, Ngadiman S, Rosenberg H, Hoda S, Zuna RE. Malignant Struma ovarii. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(1):68-72.
15. Makani S, Kim W, Gaba AR. Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. sept 2004;94(3):835-9.

16. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. *Gynecol Oncol.* juin 2003;89(3):543-8.
17. Vautier-Rit S, Ducarme G, Devisme L, Vinatier D, Leroy J-L. Choriocarcinome primitif de l'ovaire : à propos d'un cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juill 2004;32(7-8):620-3.
18. Aucouturier JS, Bader G, El Fata G, Guyot B, Louboutin A, Camus E. Choriocarcinome ovarien: à propos d'un cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2003;31(6):539-42.
19. Gueye A, Narducci F, Baranzelli M-C, Collinet P, Farine O, Fournier C, et al. Tumeurs germinales malignes de l'ovaire. À propos de 36 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2007;35(5):406-19.
20. Saadi H, Fatemi H, Bousfiha N, Errarhay S, Sqalli N, Bouchikhi C, et al. Dysgerminome ovarien associé à une tumeur du sac vitellin : quelles particularités ? À propos d'un cas. *Imag Femme.* mars 2012;22(1):45-8.
21. You W, Dainty LA, Rose GS, Krivak T, McHale MT, Olsen CH, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol.* juin 2005;105(6):1405-9.
22. Even C, Lhommé C, Duvillard P, Morice P, Balleyguier C, Pautier P, et al. Tumeurs du sac vitellin de l'ovaire: revue de la littérature. *Bulletin du cancer.* aout 2001;98(8):963-75.
23. Desirotte G, Pintiaux A, Foidart J, Nisolle M. Le cas clinique du mois: quatre cas de dysgerminome. *Rev Med Liège.* 2007;62:1-4.
24. Shaaban AM, Rezvani M, Elsayes KM, Baskin H, Mourad A, Foster BR, et al. Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: Cellular Classification and Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics.* 1 mai 2014;34(3):777-801.
25. Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer.* déc 1976;38(6):2404-19.
26. Frédéric S. Tumeurs germinales et tératomes ovariens malins: Prise en charge thérapeutique. *Euro Cancer.* juin 2013;2:45-90.
27. Kehila M, Skhiri R, Boughizane S, Fekih M, Kebaili S, Rameh S, et al. Tumeur vitelline de l'ovaire révélée par une ascite de grande abondance. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* oct 2009;38(6):516-20.
28. Wu X, Han LY, Xu X, Li Z. Recurrent immature teratoma of the ovary: a case report of radical secondary cytoreduction with replacement of the aortic bifurcation. *Gynecol Oncol.* déc 2004;95(3):746-9.
29. Ray Coquard I. Tumeurs malignes ovariennes germinales. *Encyclopédie Orphanet.* mars 2004;1:1-5.

30. Errarhay S, Bouchikhi C, Chraybi M, Châara H, Bouguern H, Amarti A, et al. Traitement conservateur des tumeurs germinales mixtes de l'ovaire associant dysgerminome et tumeur du sac vitellin. À propos d'un cas et revue de la littérature. *Oncologie*. 1 déc 2010;12(1):113-7.
31. Sever M, Jones TD, Roth LM, Karim FWA, Zheng W, Michael H, et al. Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. nov 2005;18(11):1411-6.
32. Rifki-Jai R, Ennaciri R, Erguibi D, Bouteffal R. Syndrome testiculaire féminisant révélé tardivement par un seminome, à propos d'un cas et revue de la littérature. *J Maroc Urol*. 2010;20:41-4.
33. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: The need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *Journal of Pediatric Urology*. mars 2011;7:367-72.
34. Faure-Contier C, Rocourt N, Sudour-Bonnange H, Vérité C, Martelli H, Patte C, et al. Les tumeurs germinales de l'enfant. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2013;100(4):381-91.
35. Teilum G, Albrechtsen R, Norgaard-Pedersen B. The histogenetic-embryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. janv 1975;83(1):80-6.
36. Fishman DA, Schwartz PE. Current approaches to diagnosis and treatment of ovarian germ cell malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. févr 1994;6(1):98-104.
37. Zalel Y, Piura B, Elchalal U, Czernobilsky B, Antebi S, Dgani R. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *Int J Gynecol Obstet*. 1 oct 1996;55(1):1-10.
38. LaPolla JP, Benda J, Vigliotti AP, Anderson B. Dysgerminoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. juin 1987;69(6):859-64.
39. Axe SR, Klein VR, Woodruff JD. Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. juill 1985;66(1):111-4.
40. Gücer F, Oz-Puyan F, Mülayim N, Yüce MA. Ovarian dysgerminoma associated with Pseudo-Meigs' syndrome and functioning ovarian stroma: a case report. *Gynecol Oncol*. mai 2005;97(2):681-4.
41. About I. Tumeurs germinales malignes de l'ovaire: analyse commentée d'une série de 26 cas vus au centre Claudius Regaud de 1974 à 1989. Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 1992.
42. I H, J L, G H, P P, Jm G, M C, et al. Tératome immature de l'ovaire. A propos de trois observations. *Revue de la littérature et mise au point. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1994;23(7):790-6.
43. Devaney K, Snyder R, Norris HJ, Tavassoli FA. Proliferative and histologically malignant struma ovarii: a clinicopathologic study of 54 cases. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. oct 1993;12(4):333-43.

44. P C, Y G, S L, A G, D C, Jp B, et al. Séminome ovarien et grossesse. A propos d'un nouveau cas. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1989;18(4):487-91.
45. Brammer HM, Buck JL, Hayes WS, Sheth S, Tavassoli FA. From the archives of the AFIP. Malignant germ cell tumors of the ovary: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* juill 1990;10(4):715-24.
46. Lack EE, Young RH, Scully RE. Pathology of ovarian neoplasms in childhood and adolescence. *Pathol Annu.* 1992;27 Pt 2:281-356.
47. Damarey B, Farine MO, Vinatier D, Collinet P, Lucot JP, Kerdraon O, et al. Tératomes ovariens matures et immatures : caractéristiques en échographie, TDM et IRM. *J Radiol.* janv 2010;91(1, Part 1):27-36.
48. Zalel Y, Seidman DS, Oren M, Achiron R, Gotlieb W, Mashlach S, et al. Sonographic and clinical characteristics of struma ovarii. *J Ultrasound Med.* 1 déc 2000;19(12):857-61.
49. Millet I, Rathat G, Perrochia H, Hoa D, Mériegeaud S, Curros-Doyon F, et al. Imaging features of granulosa cell tumors of the ovary: About three cases. *ResearchGate.* 1 mars 2011;92(3):236-42.
50. Vahrson HW, Nitz U, Bender HG. Malignancies of the Ovaries. In: MD PDHWV, éditeur. *Radiation Oncology of Gynecological Cancers.* 1997; 297-396.
51. Jumean HG, Komorowski R, Mahvi D, Anderson T. Immature teratoma of the ovary--an unusual case. *Gynecol Oncol.* juill 1992;46(1):111-4.
52. Thomassin-Naggara I, Balvay D, Rockall A, Carette MF, Ballester M, Darai E, et al. Added Value of Assessing Adnexal Masses with Advanced MRI Techniques. *BioMed Res Int.* 27 août 2015;2015:e785206.
53. Kitajima K, Hayashi M, Kuwata Y, Imanaka K, Sugimura K. MRI appearances of ovarian dysgerminoma. *Eur J Radiol Extra.* janv 2007;61(1):23-5.
54. Dubernard G, Bazot M, Barranger E, Detchev R, David-Montefiore E, Uzan S, et al. Intérêt de l'IRM associée à l'échographie pour la caractérisation des masses annexielles persistantes au cours de la grossesse: à propos de neuf cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005;33(5):293-8.
55. Gilles P. Les tumeurs germinales malignes de l'ovaire: analyse des pratiques chirurgicales et médicales. Montpellier; 2004.
56. Mosbech CH, Svingen T, Nielsen JE, Toft BG, Rechnitzer C, Petersen BL, et al. Expression pattern of clinically relevant markers in paediatric germ cell- and sex-cord stromal tumours is similar to adult testicular tumours. *Virchows Arch Int J Pathol.* nov 2014;465(5):567-77.
57. von Eyben FE. Laboratory markers and germ cell tumors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* août 2003;40(4):377-427.

58. Takizawa A, Kishida T, Miura T, Ishida H, Noguchi K, Hattori Y, et al. [Clinical effectiveness of measurement of serum total human chorionic gonadotropin for diagnosis and management of testicular seminomatous germ cell tumor]. *Hinyokika Kiyo.* mars 2012;58(3):137-42.
59. Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakashima N, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1 juin 1992;45(3):248-53.
60. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2001;19(9):2534-41.
61. Brat J, Cao D, Carinelli S., Nogalas F., Vang R, Zaloudek C. Germ cell tumours. In: Robert J Kurman, Maria-Luisa Carcangiu, C Simon Herrington, Robert H Young WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p57-62.
62. Nogales FF, Bergeron C, Carvia RE, Alvaro T, Fulwood HR. Ovarian endometrioid tumors with yolk sac tumor component, an unusual form of ovarian neoplasm. Analysis of six cases. *Am J Surg Pathol.* sept 1996;20(9):1056-66.
63. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. second series ed. Washington : Armed forces institute of patholo.
64. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer.* mai 1976;37(5):2359-72.
65. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* oct 1994;13(4):283-9.
66. Makni SK, Bahri I, Ellouze S, Mnif H, Ayadi L, Ghariani M, et al. Goitre ovarien malin. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2005;34(8):815-18.
67. Pautier P, Lhommé C. Traitement des tumeurs germinales de l'ovaire. In: Les cancers ovariens . Springer Paris; 2006. p. 485-97.
68. Nishio S, Ushijima K, Fukui A, Fujiyoshi N, Kawano K, Komai K, et al. Fertility-preserving treatment for patients with malignant germ cell tumors of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res.* 1 août 2006;32(4):416-21.
69. Bazot M, Daraï E, Nassar-Slaba J, Lafont C, Thomassin-Naggara I. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review. *J Comput Assist Tomogr.* oct 2008;32(5):712-23.
70. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, Lentz SS, Aghajanian C, Armstrong DK. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* déc 2004;95(3):496-9.

-
71. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer*. 15 juill 1985;56(2):243-8.
 72. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer*. 15 févr 1993;71(4 Suppl):1581-90.
 73. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of Disseminated Germ-Cell Tumors with Cisplatin, Bleomycin, and either Vinblastine or Etoposide. *N Engl J Med*. 4 juin 1987;316(23):1435-40.
 74. Williams SD. Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin in Advanced and Recurrent Ovarian Germ-Cell Tumors: A Trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med*. 1 juill 1989;111(1):22.
 75. Culine S, Kattan J, Lhomme C, Duvillard P, Michel G, Castaigne D, et al. A phase II study of high-dose cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide (PVeBV regimen) in malignant nondysgerminomatous germ-cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. juill 1994;54(1):47-53.
 76. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Kohorn E, McIntosh S. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. *Gynecol Oncol*. avr 1992;45(1):26-31.
 77. Yamamoto E. Choriocarcinoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2009;13(9):683-685
 78. Kang H, Kim T-J, Kim WY, Choi CH, Lee J-W, Kim B-G, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol*. oct 2008;111(1):106-10.
 79. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1990;8(4):715-20.
 80. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1994;12(4):701-6.
 81. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2012;23(7):20-26.
 82. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2008;18(1):43-50.
 83. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1999;17(7):2137-43.
-

-
84. Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol.* août 1999;181(2):353-8.
 85. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, Davis M, Schlatter MG, Olson TA, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2014;32(5):465-70.
 86. Gershenon DM, Morris M, Canqir A, Kavanaqh JJ. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol.* avr 1990;8(4):715-20.
 87. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol.* oct 2010;119(1):48-52.
 88. Devarmani S, Meenakshi S. Immature teratoma of ovary, a case report. *Journal Of Evolution Of Medical And Dental Sciences.* fév 2013;2(6):1-5.
 89. Dark J, Bower M, Newlands ES, Paradinas F. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. - *jco.* 1997;15(2):620-24.
 90. Heslan I, Levêque J, Horyn G, Panel P, Goujon JM, Chahal M, et al. [Immature teratoma of the ovary. Apropos of 3 cases. Review of the literature and an evaluation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1994;23(7):790-6.
 91. Rajaonarisoa MN, Fenomanana MS, Riel MA, Randriamelomanana JA. Tératome ovarien immature, à propos d'un cas. *Journal Malgache de Gynécologie Obstétrique.* 2015;1:19-20.
 92. Major T, Borsos A, Lampé L, Juhász B. Ovarian malignancies in childhood and adolescence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 nov 1995;63(1):65-8.
 93. Sagae S, Kudo R. Surgery for germ cell tumors. *Semin Surg Oncol.* 1 juill 2000;19(1):76-81.
 94. Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome R, Free K, et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* févr 1994;12(2):378-84.
 95. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1997;15(7):2559-63.
 96. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer.* 15 avr 2003;97(8):1869-75.
-

97. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Tumors: *Journal of Clinical Oncology*: sep 2005;23(27):6549-55.
98. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): A prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol*. 4 mars 2014;8:1-9.
99. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2004;22(1):108-14.
100. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol*. août 2004;46(2):216-21.
101. Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, Ishill N, Patil S, Carousso M, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs*. août 2010;28(4):523-8.
102. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2005;16(7):1152-9.
103. De Palo G, Pilotti S, Kenda R, Ratti E, Musumeci R, Mangioni C, et al. Natural history of dysgerminoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1 août 1982;143(7):799-807.
104. Bekaii-Saab T, Einhorn LH, Williams SD. Late Relapse of Ovarian Dysgerminoma: Case Report and Literature Review. *ResearchGate*. 1 févr 1999;72(1):111-2.
105. Asadourian LA, Taylor HB. Dysgerminoma. An analysis of 105 cases. *Obstet Gynecol*. mars 1969;33(3):370-9.
106. Wang Y, Zhou F, Qian Z, Qing J, Zhao M, Huang L. Mixed ovarian germ cell tumor composed of immature teratoma, yolk sac tumor and embryonal carcinoma. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. nov 2014;24 Suppl 3:S198-200.
107. Boufettal H, Samouh N. [Recurrence of an immature ovarian teratoma with peritoneal gliomatosis]. *Pan Afr Med J*. 2015;20:54.
108. Li X, Zhu D, Lv LI, Yu J. An uncommon recurrence of an immature teratoma: A case report. *Oncol Lett*. avr 2016;11(4):2453-6.
109. Yoo S-C, Chang K-H, Lyu M-O, Chang S-J, Ryu H-S, Kim H-S. Clinical characteristics of struma ovarii. *J Gynecol Oncol*. 1 juin 2008;19(2):135-8.

110. Ayhan A, Tuncer ZS, Yanik F, Bükülmez O, Yanik A, Küçükali T. Malignant germ cell tumors of the ovary: Hacettepe hospital experience. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mai 1995;74(5):384-90.
111. Kawai M, Kano T, Furuhashi Y, Mizuno K, Nakashima N, Hattori S-E, et al. Prognostic factors in yolk sac tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 29 cases. *Cancer.* 1 janv 1991;67(1):184-92.
112. Mayordomo JI, Paz-Ares L, Rivera F, López-Brea M, López Martín E, Mendiola C, et al. Ovarian and extragonadal malignant germ-cell tumors in females: a single-institution experience with 43 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 1994;5(3):225-31.
113. Leblanc P, Coche-Dequeant B, Querleu D, Raviart S, Crepin G. Le dysgerminome ovarien: actualité diagnostique et thérapeutique. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique.* 1988;83(1):51-61.
114. F Y, T G, Ak U. Malignant ovarian germ cell tumors: analysis of 32 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):569-73.
115. V Z, B P, E S. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(4):431-8.
116. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *J Clin Oncol.* 15 mars 2003;21(6):1180-9.
117. Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu E-I, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lichtenegger W, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol.* nov 2010;119(2):285-90.
118. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev.* févr 2008;34(1):1-12.
119. Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, Pienkowski C, Ecochard A, et al. Tumeurs juvéniles de la granulosa : expression clinique et moléculaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2009;37(1):33-44.
120. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A retrospective MITO study. *Gynecol Oncol.* juin 2012;125(3):673-6.
121. Ellouze S, Krichen-Makni S, Trabelssi K, Ayadi L. Tumeur de la granulosa de l'ovaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* dec 2006;35(8):767-72.
122. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1988;6(6):990-5.
123. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol.* août 1985;9(8):543-69.

124. Mooney EE, Nogales FF, Bergeron C, Tavassoli FA. Retiform Sertoli–Leydig cell tumours: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathology*. 1 août 2002;41(2):110-7.
125. Xiao H, Li B, Zuo J, Feng X, Li X, Zhang R, et al. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor: a report of seven cases and a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 1 mars 2013;29(3):192-5.
126. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR. Increased risk cancer in Peutz-Jeghers Syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511-4.
127. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer*. 1 oct 1982;50(7):1384-402.
128. Tamimi HK, Bolen JW. Enchondromatosis (Ollier’s disease) and ovarian juvenile granulosa cell tumor. *Cancer*. 1 avr 1984;53(7):1605-8.
129. Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet Lond Engl*. 17 avr 1993;341(8851):986-8.
130. Khottaratil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in Granulosa Cell Tumors Ovary. *Indian J Sur Oncol*. 2013;4(1):37-47.
131. Cai S-Q, Zhao S-H, Qiang J-W, Zhang G-F, Wang X-Z, Wang L. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumors: MRI findings and pathological correlation. *J Ovarian Res*. 2013;6:73.
132. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol*. sept 2009;20(3):158-63.
133. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1 mai 2000;15(5):365-71.
134. Jung SE, Rha SE, Lee JM, Park SY, Oh SN, Cho KS, et al. CT and MRI Findings of Sex Cord–Stromal Tumor of the Ovary. *Am J Roentgenol*. 1 juill 2005;185(1):207-15.
135. Mark J, Donald F. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. *National Guideline Clearinghouse*. dec 2011;62:1-4.
136. Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb J a. W, Vantrappen PO, Jacobs IJ, et al. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol*. mar 2005;60(3):340-8.
137. Ohara N, Kurachi O, Murao S. Characteristics of magnetic resonance imaging findings of ovarian adult granulosa cell tumour. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. mai 2002;22(3):332-3.
138. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, M’Rabti H, El Ghissassi I, Errihani H. Les tumeurs de la granulosa de l’ovaire. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2014;101(1):93-101.

-
139. Kim J-H, Kim M-R, Lee Y-J, Hwang S-J, Jo HH, Ryu K-S, et al. Serum Levels and Expressions of Inhibin A and Inhibin B in the Ovaries of Perimenopausal Women. *Obstet Gynecol Sci.* 2003;46(12):2392-402.
 140. Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 21 sept 1989;321(12):790-3.
 141. Rawlins ML, La'ulu SL, Erickson JA, Roberts WL. Performance characteristics of the Access® Inhibin A assay. *Clin Chim Acta.* nov 2008;397(1-2):32-5.
 142. Bulun SE, Simpson ER. Aromatase Expression in Women's Cancers. In: DMS LMBM, MD RJS. 2008;8:5-12.
 143. Kaye SB, Davies E. Cyclophosphamide, adriamycin, and cis-platinum for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol.* juin 1986;24(2):261-4.
 144. Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* mars 1996;174(3):958-65.
 145. Mahesh VB, McDonough PG, Deleo CA. Endocrine studies in the arrhenoblastoma. *Am J Obstet Gynecol.* 15 mai 1970;107(2):183-7.
 146. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in Granulosa-Cell Tumors of the Ovary. *N Engl J Med.* 25 juin 2009;360(26):2719-29.
 147. Köbel M, Gilks CB, Huntsman DG. Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res.* 15 déc 2009;69(24):9160-2.
 148. Yoo NJ, Kim MS, Lee SH. Expression and mutation analyses of Fas, FLIP and Bcl-2 in granulosa cell tumor of ovary. *Tumori.* oct 2012;98(5):118e-121e.
 149. Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* sept 1997;66(3):475-9.
 150. Schultz KAP, Pacheco MC, Yang J, Williams GM, Messinger Y, Hill DA, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol.* août 2011;122(2):246-50.
 151. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng S-WG, Senz J, Yang W, Prentice L, et al. Recurrent Somatic DICER1 Mutations in Nonepithelial Ovarian Cancers. *N Engl J Med.* 19 janv 2012;366(3):234-42.
 152. Zaloudek C., Mooney E., Staats P., Young R. Sex cord-stromal tumours - pure sex cord tumours. In: Robert J Kurman, Maria-Luisa Carcangiu, C Simon Herrington, Robert H Young WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Agency for Research on Cancer. Lyon; 2014. p. 50-3.
-

153. Ellouze S, Krichen-Makni S, Trabelsi K, Ayadi L, Sellami A, Khabir A, et al. [Granulosa-cell tumor of the ovary: report of 16 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2006;35(8 Pt 1):767-72.
154. Gittleman AM, Price AP, Coren C, Akhtar M, Donovan V, Katz DS. Juvenile granulosa cell tumor. *Clin Imaging*. août 2003;27(4):221-4.
155. Zaloudek C., Mooney E., Staats P., Young R. Mixed sex cord-stromal tumours. In: Robert J Kurman, Maria-Luisa Carcangiu, C Simon Herrington, Robert H Young WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon; 2014. p. 54-5.
156. Kostopoulou E, Talerman A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate differentiation with immature skeletal muscle heterologous elements. *Acta Obstet Gynecol Scand*. févr 2003;82(2):197-8.
157. Seidman JD, Patterson JA, Bitterman P. Sertoli-Leydig cell tumor associated with a mature cystic teratoma in a single ovary. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. nov 1989;2(6):687-92.
158. Thrall M. Paley P, Pizer E, Garcia R. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. aout 2011;122(2):242-5.
159. Park J-Y, Jin KL, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim K-R, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. avr 2012;125(1):80-6.
160. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol*. avr 2009;113(1):86-90.
161. Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. janv 2005;96(1):204-9.
162. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. oct 2006;103(1):31-4.
163. Ray-Coquard I, Weber B, Lotz JP, Tournigand C, Provencal J, Mayeur D, et al. Management of rare ovarian cancers: the experience of the French website « Observatory for rare malignant tumours of the ovaries » by the GINECO group: interim analysis of the first 100 patients. *Gynecol Oncol*. oct 2010;119(1):53-9.
164. Barlow JJ, Piver MS, Chuang JT, Cortes EP, Onuma T, Holland JF. Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers. *ResearchGate*. 1 nov 1973;32(4):735-43.
165. Schulman P, Cheng E, Cvitkovic E, Golbey R. Spontaneous pneumothorax as a result of intensive cytotoxic chemotherapy. *Chest*. févr 1979;75(2):194-6.
166. Camlibel FT, Caputo TA. Chemotherapy of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 15 mars 1983;145(6):763-5.

167. Pectasides D, Alevizakos N, Athanassiou AE. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumours of the ovary. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 1992;3(4):316-8.
168. Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB, Curran D, Beex LVA, Wiltshaw E, et al. Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC gynaecological cancer cooperative group study. *Eur J Cancer.* sept 1999;35(9):1331-7.
169. Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S, De Palo G. cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* mars 1990;36(3):317-20.
170. Colombo N, Sessa C, Landoni F, Sartori E, Pecorelli S, Mangioni C. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol.* févr 1986;67(2):265-8.
171. Jacobs AJ, Deppe G, Cohen CJ. Combination chemotherapy of ovarian granulosa cell tumor with cis-platinum and doxorubicin. *Gynecol Oncol.* déc 1982;14(3):294-7.
172. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumours of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 1998;10(4):242-5.
173. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Stringer CA, Saul PB, Wharton JT. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol.* nov 1987;70(5):765-9.
174. Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Levenback C, Matthews CM, Wharton JT. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol.* 1 avr 1996;87(4):527-31.
175. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* févr 1999;72(2):131-7.
176. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Ramondetta LM, Burke TW, Munsell MF, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* mai 2005;97(2):489-96.
177. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juin 2003;21(12):2357-63.
178. Wu L, Zhang W, Li L. [Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* nov 2000;35(11):673-6.
179. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* févr 2007;104(2):396-400.

180. Björkholm E, Silfverswärd C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol.* juin 1981;11(3):261-74.
181. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kühn W, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res.* avr 2004;24(2C):1223-9.
182. Lee Y-K, Park N-H, Kim JW, Song Y-S, Kang S-B, Lee H-P. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* août 2008;18(4):642-7.
183. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* avr 1979;7(2):136-52.
184. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* janv 1994;52(1):50-5.

ANNEXES :

Annexe 1: Classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO)

I : Tumeur limitée aux ovaires

IA : Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, pas de tumeur à la surface de l'ovaire, pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal.

IB : Tumeurs des deux ovaires ; capsules intactes, pas de tumeur à la surface des ovaires, pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal.

IC : Tumeur d'un ou deux ovaires avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal

II : Tumeur d'un ou de deux ovaires étendue au pelvis

IIA : Extension et /ou implants sur l'utérus et/ou aux trompes, pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal

IIB : Extension aux autres tissus pelviens, pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal

IIC : Extension pelvienne avec cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal

III : Tumeur d'un ou deux ovaires avec métastases péritonéales abdominales au-delà du pelvis incluant les métastases sur la surface hépatique et/ou adénopathie métastatique régionale

IIIA : Métastase péritonéale microscopique au-delà du pelvis

IIIB : Métastase macroscopique au-delà du pelvis $\leq 2\text{cm}$

IIIC : Métastase macroscopique $> 2\text{cm}$ et /ou adénopathie métastatique régionale (rétro péritonéale ou inguinale)

IV : Métastase à distance (autre que métastase péritonéale)

Annexe 2: Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS 2014)

1. Tumeurs épithéliales communes
2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels
 - Tumeurs stromales pures
 - Fibromes
 - Fibrome cellulaire
 - Thécomes
 - Thécome lutéinisé associée à une péritonite sclérosante
 - Fibrosarcomes
 - Tumeurs stromales sclérosante
 - Tumeurs stromales à cellules en bague à chaton
 - Tumeur stromale microcystique
 - Tumeurs à cellules de Leydig
 - Tumeurs à cellules stéroïdiennes bénignes
 - Tumeurs à cellules stéroïdiennes malignes
 - Tumeurs des cordons sexuels pures
 - Tumeurs à cellules de la granulosa adulte
 - Tumeurs à cellules de la granulosa juvénile
 - Tumeurs à cellules de Sertoli
 - Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires
 - Tumeurs des cordons sexuels mixtes
 - Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (androblastomes)
 - Bien différenciées
 - Moyennement différenciées
 - Avec éléments hétérologues
 - Peu différenciées
 - Avec éléments hétérologues
 - Rétiformes
 - Avec éléments hétérologues
 - Tumeurs des cordons sexuels non spécifiques
2. Tumeurs germinales
 - Dysgerminome
 - Tumeur vitelline
 - Choriocarcinome non gestationnel pur
 - Carcinome embryonnaire
 - Tératome mature
 - Tératome immature
 - Tératome mono tissulaire
 - Tumeur germinale mixte
4. Tumeurs mixtes des cordons sexuels et germinales
5. Tumeurs lymphoïdes et myéloïdes
6. Tumeurs secondaires

Résumé :

Problématique:

Les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire sont rares. Elles surviennent chez des femmes relativement jeunes. Du fait de leur rareté et leur hétérogénéité, le traitement et le pronostic restent encore un sujet de recherche et de controverse.

But du travail:

Analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques de ces tumeurs afin d'apporter aux patientes les meilleurs soins possibles.

Matériel et Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 17 cas de tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire colligés et traités au service de GOII du CHU Fès, de Janvier 2016 à Décembre 2021.

Résultats:

Le principal critère d'inclusion a été le type histologique de la tumeur. les tumeurs du cordon sexuel ont été représentées par 11 cas dont les tumeurs de granulosa de type adulte représentant 64% des cas alors que Les tumeurs germinales ont été représentées par 4 cas(23% des cas), et nous avons colligés un cas de Rhabdomyosarcome ovarien et un cas de sarcome ovarien inclassé. La symptomatologie clinique était dominée par la distension abdominale associée souvent à des algies pelviennes chroniques. La taille tumorale moyenne était de 205 mm dans le groupe des TGM et de 141mm dans les TSCS avec un aspect solido-kystique à l'échographie pelvienne dans tous les cas Le dosage des marqueurs tumoraux (hormone chorionique gonadotrope, lactate déshydrogénase, CA 125, alpha-fœtoprotéine) n'a pas été réalisé chez toutes les patientes par manque de moyens. Toutes les patientes ont bénéficié d'un acte chirurgicale au début (une laparotomie exploratrice)pour preuve histologique.

Conclusion:

Les tumeurs non épithéliales de l'ovaire sont découvertes le plus souvent à un stade précoce chez des femmes jeunes expliquant le taux élevé de chirurgie conservatrice. Le pronostic de ces tumeurs a été largement amélioré par l'introduction d'une CT à base de cisplatine.