



Université de Poitiers Faculté de Médecine Pharmacie



et

ANNEE 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 6 Octobre 2022 à Poitiers
par **Madame Téma ANTONIO**

Titre

**Signes cliniques en lien avec une sécrétion hormonale inappropriée devant faire
suspecter une tumeur sécrétante de l'ovaire**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier FRITEL

Membres :

- Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD
- Monsieur le Docteur Sheik EMAMBUX



Directeur de thèse : Monsieur le Docteur



Cédric NADEAU

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 6 Octobre 2022 à Poitiers
par **Madame Téma ANTONIO**

Titre

Signes cliniques en lien avec une sécrétion hormonale inappropriée devant faire suspecter une tumeur sécrétante de l'ovaire

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier FRITEL

Membres :

- Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD
- Monsieur le Docteur Sheik EMAMBUX

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric NADEAU



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOIJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive (retraite au 01/01/2022)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémie, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie (en mission 1an a/c du 12/07/2021)
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires

- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARQC Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Je remercie le Professeur FRITEL de me faire l'honneur de présider ma thèse, pour son enseignement et pour m'avoir poussée à dépasser mes limites.

Je remercie le Professeur MARECHAUD pour son grand intérêt pour le sujet de ma thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie le Docteur EMAMBUX d'avoir accepté de juger ce travail et de son intérêt.

Je remercie le Docteur NADEAU de m'avoir proposé ce sujet qui m'a passionné, de m'avoir encouragée, d'avoir fait preuve de patience malgré mes longs moments sans réponse ainsi que pour son enseignement sur la cancérologie gynécologique.

Je remercie les équipes de médecine de la reproduction du CHU de Poitiers (Stéphanie, Caroline, Diane, Cécile) et du CHIC (Nathalie, Jean-Marc, Thibaut, Maud, Hélène, Claire, Ines, Mélodie, Nathalia, Florine et les infirmières de choc) de m'avoir formée dans le domaine qui me passionne et m'avoir poussée à me faire confiance.

A mon équipe cœur, le CHA (Mélanie, Delphine, Mélie, Damien, Brigitte, Jean-Marie, Hadda, Anne) qui m'a vue et fait grandir en tant que médecin et future Gynécologue médicale. A leur équipe de sage-femmes, auxiliaires puéricultrice, infirmières et secrétaires sans qui rien n'aurait été pareil.

Je remercie mes co-internes avec qui j'ai passé les meilleurs moments de mon internat : Edwin (ou Edkin selon les stages, merci encore pour ton aide de dernière minute), Manon, Olivia, Margaux, Camille, Cécile-Marie, Lisa, Tom,

Floriane, Hélène, Léa, Clémence, Carlito, Mathilde, Raphie, Margot, Cécile, Elisa, Isabelle, Pauline.

A Lucie, Alix, Thomas, Ophélie, Jordan et Martin, un grand merci à vous pour votre aide sur cette dernière ligne droite, votre soutien, nos moments de rire et puis nos alertes déjeuner.

A ma Béné, merci pour ton soutien de chaque jour, pour tes encouragements, pour ton amitié qui m'est devenue indispensable, pour nos moments de pur fou rire passés et futurs et pour tes « je t'assure que je suis drôle ». Merci à toi sans qui rien n'aurait été pareil et avec qui j'espère travailler plus tard.

A mes chefs qui m'ont tant appris, accueillie à Poitiers dans la joie, et que j'ai connu aussi en tant qu'internes : Barnabé, Sandrine, Karima, Marion, Marlène.

A la Team KB (Aline, Alexandre, Stéphanie, Linda, Christelle et Odile), mes amis pour la vie, merci pour votre soutien, nos retrouvailles chaque année qui sont mes petits rayons de soleil à travers le boulot.

A ma team Vacaciones (Muriel, Davy, Angel, Ingrid, Valérie, Aurore, Stacy, Menfield, Audrey, Rémalia), merci pour nos voyages « sentimental » depuis la Guadeloupe vers d'autres horizons, qui nous rapprochent malgré la distance et ceci depuis nos débuts en médecine dans l'amphithéâtre face à la mer.

Un grand merci particulièrement à Naomi, Yann, Sébastien, Grégi et Maëva pour votre écoute, votre présence à chaque moment de ma vie personnelle et professionnelle.

A mi Anoli a la que quiero tanto, gracias por apoyarme desde hace tantos años, tu eres como un hermano para mi.

A Doris, Arnaud, Vercine, Clara, Emilie, Larry, Enrick, Samuel, Anaïs x2, Cécile, Garry, Omar, ...

A la Casa di amore (Julie, Cédric, Astrid, Myriam, Théo, Marianne, Chadlia, Louise-Moorea, Charlotte, J-C, Thomas, Alex, Juliette), une aventure à 13/14 que je n'oublierai jamais, qui m'aura tant apporté et sans qui je ne serais pas la même aujourd'hui. Merci de m'avoir supportée pendant les mois les plus difficiles de ce travail qui a été possible grâce à vous.

A ma mère, qui m'a donnée la vie, m'a appris le respect des autres et accepte tant bien que mal mon caractère et mes principes, qui m'aime tant et a fait de moi la femme que je suis aujourd'hui.

A mes frères et sœurs (Simone, Jonathan, Cécile, Shaza, Arnaud et Axel), mes oncles et tantes, mes marraines (Colette, Eliane) et parrains (Tony, Georges) et tout particulièrement ma défunte tante Michèle qui m'aura appris à m'épanouir dans mon métier centré sur la prise en charge de la femme.

A mes cousins et cousines (Mélissa, Alexandre, Nathalie, Prisca, Danielle, Alain ...) qui sont pour moi comme des frères et sœurs.

A mon chéri, mon partenaire de Salsa et dans la vie depuis peu mais qui m'a soutenu depuis le début de notre relation et m'a poussé sans relâche à me dépasser.

A mes patientes et patients que j'ai pris, que je prends et que je prendrai en charge, qui m'accordent leur confiance, me font progresser chaque jour que Dieu fait et sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

PLAN

Introduction

Matériels et méthodes

Généralités

Les tumeurs de la granulosa

Les tumeurs de Sertoli-Leydig

Les tumeurs à cellules de Leydig

Les gynandroblastomes

Les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision

Les thécomes

Les tumeurs à stroma fonctionnel

Cas cliniques

Cas n°1

Cas n°2

Synthèse des cas cliniques

Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Introduction

Chez la femme en âge de procréer, le follicule antral constitue l'unité fonctionnel au niveau de l'ovaire. Il est formé, du centre vers la périphérie, d'un ovocyte bloqué en prophase I entouré de cellules de la granulosa et d'un stroma périphérique différencié réparti en 2 couches : la thèque interne et la thèque externe. Les cellules de la granulosa vont synthétiser de l'œstradiol, par aromatisation des androgènes, et de l'inhibine B sous le contrôle de la FSH produite par l'antéhypophyse. Cette sécrétion va entraîner un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope expliquant la baisse de la FSH observée en 2^{ème} partie de la phase folliculaire. La thèque interne est constituée de cellules stéroïdogènes responsables de la production ovarienne en androgènes sous le contrôle de la LH antéhypophysaire et de l'inhibine B (Figure 1). La thèque externe isole le follicule du reste du stroma et correspond au tissu conjonctif fibrocellulaire (1).

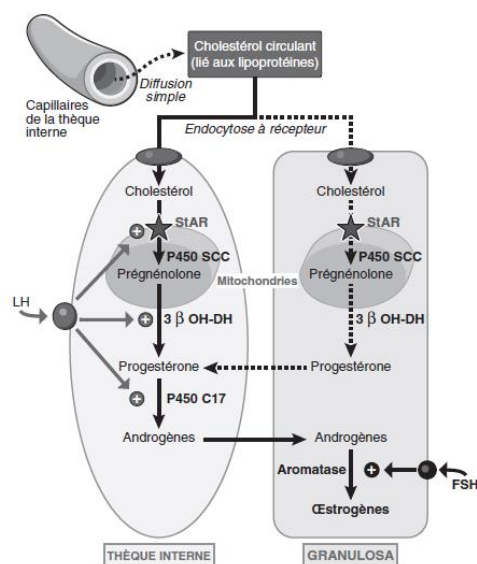


Figure 1 : Stéroïdogénèse ovarienne pendant la phase folliculaire précoce

Source : Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 71-86.:(1)

En fonction du type initial de cellule qui prolifère, on distingue différents types histologiques de tumeurs de l'ovaire.

Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire sont des tumeurs rares qui représentent 1 à 7 % des tumeurs de l'ovaire et sont représentées principalement par des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels selon la classification OMS de 2014.

Ces tumeurs peuvent être responsables de manifestations cliniques en lien avec les sécrétions hormonales produites dans environ deux tiers des cas (2). Certaines produiront des hormones mâles pouvant donner des tableaux de virilisation et d'autres des hormones femelles.

Le diagnostic de ces tumeurs est parfois fait des années après l'apparition des premiers symptômes en lien avec les sécrétions hormonales. Ceci peut engendrer une errance médicale voire une absence de diagnostic entraînant une prise en charge non optimale.

Il est aujourd'hui recommandé pour mieux les connaître et permettre aux patientes d'accéder à des Réunions de Concertation pluridisciplinaires (RCP) dédiées, de déclarer, après avoir obtenu l'accord de la patiente, son cas sur le site <https://www.ovaire-rare.org>.

L'objectif de ce travail est de présenter les signes cliniques devant faire suspecter une sécrétion hormonale inappropriée en lien avec une tumeur sécrétante de l'ovaire afin d'orienter le bilan à réaliser et la prise en charge.

Matériels et méthodes

Après un rappel des différents types histologiques des tumeurs sécrétantes de l'ovaire, la démarche diagnostique sera illustrée par le cas de deux patientes prises en charge dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers entre 2020 et 2021. Pour chacune des observations, nous avons analysé les données cliniques, paracliniques et anatomopathologiques.

Généralités

Les tumeurs de la granulosa sont le type histologique de tumeurs sécrétantes de l'ovaire le plus fréquemment retrouvé, loin devant les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig, les tumeurs de Leydig, les gynandroblastomes, les tumeurs à cellules stéroïdiennes, les thécomes et les tumeurs à stroma fonctionnel. Certaines de ces tumeurs sont bénignes et d'autres malignes.

70% des tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels sont découvertes à un stade précoce permettant une prise en charge chirurgicale première. Elle consiste classiquement en une annexectomie bilatérale, une hystérectomie totale, une omentectomie infracolique avec des biopsies péritonéales et des lymphadectomies. Une annexectomie unilatérale pourra être envisagée au cas par cas en fonction du projet parental, de l'âge de la patiente et des caractéristiques de la tumeur. En cas de stade avancé, une chimiothérapie se discutera au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les tumeurs de la granulosa

Les tumeurs de la granulosa sécrètent principalement des hormones femelles responsables de signes d'hyperoestrogénie. Elles représentent 2 à 3 % des tumeurs de l'ovaire. On distingue les formes adultes qui représentent 95% des tumeurs de la granulosa et les formes juvéniles (3).

La forme adulte touche principalement la femme ménopausée. Dans 70% des cas, des signes cliniques d'imprégnation oestrogénique anormale sont visibles telles que : la présence de glaire cervicale, une trophicité du vagin,

une augmentation du volume utérin et une tension mammaire à l'examen clinique.

Des métrorragies post-ménopausiques sont possibles pouvant être en lien avec une hypertrophie de l'endomètre visible sur les différents examens d'imagerie réalisés. Dans environ 25 à 50 % des cas une anomalie endométriale est présente au diagnostic dont 5 à 13 % d'adénocarcinome de l'endomètre (4).

Chez la femme en âge de procréer, il peut y avoir des troubles du cycle de type ménorragies, métrorragies, spanioménorrhée voire une aménorrhée secondaire qui peuvent être associés à une infertilité.

La forme juvénile touche principalement des femmes de moins de 30 ans avec 80% des cas diagnostiqués chez des femmes de moins de 20 ans et même avant l'âge de 10 ans dans 50% des cas. Elles représentent 10 % des masses de l'ovaire de l'enfant.

Certaines de ces tumeurs vont se manifester par une puberté précoce périphérique chez 80-90% des patients de moins de 8 ans avec une thélarche voire une ménarche précoce, une accélération de la vitesse de croissance staturale et donc une avance sur l'âge osseux.

Dans moins de 10 % des cas, un tableau d'hyperandrogénie peut être vu (4) (5). Les signes cliniques pouvant être retrouvés dans ce cas sont l'alopécie, l'hirsutisme, l'acné et la clitoridomégalie.

Selon les recommandations du centre expert des Tumeurs malignes rares gynécologique (TMRG), l'inhibine, le CA125 et l'AMH sont des dosages à

réaliser en préopératoire en cas de signe d'hyperoestrogénie et/ou de tumeur de la granulosa.

La mutation de FOXL2 est retrouvée dans la tumeur chez 97% des patientes présentant une tumeur de la granulosa adulte et doit être recherchée si cette tumeur est suspectée. (6)

La majorité des tumeurs de la granulosa est diagnostiquée à un stade précoce (4) (7).

Ce sont des tumeurs de bon pronostic avec un taux de survie à cinq ans entre 63 et 92% tous stades confondus malgré le risque de récurrence à très long terme (jusqu'à 30 ans) qui est de 10 à 50% (3) (4) (6) (7).

Les tumeurs de Sertoli-Leydig

Ce sont des tumeurs mixtes composées en proportions variables de cellules de Sertoli, de cellules de Leydig, de cellules stromales et d'autres composantes. Elles dérivent du mésenchyme et des cordons sexuels et regroupent toutes les phases du développement embryonnaire du testicule. Elles représentent 0,2% de toutes les tumeurs ovariennes (8).

Les tumeurs de Sertoli-Leydig appelées également androblastomes ou arrhénoblastomes représentent la principale tumeur ovarienne responsable de virilisation. Elles surviennent principalement chez la femme de 30-40 ans (9).

Les tumeurs de Sertoli-Leydig présentent dans 35 à 50% des signes d'hyperandrogénie avec un hirsutisme, une rauçité de la voix, de l'acné d'apparition récente, une hypertrophie clitoridienne et une alopécie (3) (6) (10) (7). Des troubles du cycles peuvent également être présents avec notamment une aménorrhée, une spanioménorrhée ou des métrorragies.

Ce sont des tumeurs malignes qui, contrairement aux tumeurs de la granulosa, ont des récives précoces avec 20 à 25% de récives ou de métastase (6) (7).

Les tumeurs à cellules de Leydig

Les tumeurs à cellules de Leydig sont des tumeurs stromales responsables de virilisation chez la femme mais qui surviennent principalement chez la femme ménopausée (11) (5). Elles sont bénignes.

Les patientes peuvent présenter une hyperandrogénie et une déféminisation avec un hirsutisme, une alopecie, une répartition androïdes des graisses, une hypertrophie musculaire, une raucité de la voix, une hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, des troubles du cycles de type spanioménorrhée.

Ce sont des tumeurs de petites tailles qui peuvent ne pas être mise en évidence sur les examens d'imagerie classiques et sont généralement unilatérales. (11) L'analyse de la pièce avec marquage par calrétinine retrouve des cristaux de Reinke qui leur sont pathognomoniques (7).

Les gynandroblastomes

Ce sont des tumeurs très rares pour lesquelles il existe peu de publications. Ces tumeurs représentent moins de 1% des tumeurs des cordons sexuels (6). Elles atteignent des femmes entre 30 et 50 ans et sont décrites comme volumineuses (3) (6).

Les gynandroblastomes sont composés de cellules de la granulosa et de cellules de Sertoli-Leydig en proportion variable mais significative et

proviennent probablement du mésenchyme indifférencié, ce qui expliquerait leur potentiel bisexuel. Les signes de virilisation sont souvent plus marqués que ceux liés à l'hyperoestrogénie (6).

Des troubles du cycle à type d'aménorrhée et de métrorragies sont retrouvés dans la plupart des cas publiés (12).

Ce sont dans la majorité des cas des tumeurs bénignes.

Une hyperplasie endométriale y est souvent associée.

Les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision

Ce sont des tumeurs survenant le plus souvent chez la femme jeune en âge de procréer. Elles représentent 0,1% des tumeurs de l'ovaire. Ces tumeurs peuvent être responsables le plus souvent de tableau d'hyperandrogénie mais également de syndrome de Cushing ou d'hyperoestrogénie (3) (6) (7) (11).

Elles sont androgéniques dans 75% des cas avec un tableau de virilisation (5).

Ces tumeurs ont un potentiel malin dans un tiers des cas corrélés à la taille de la tumeur.(3)

Les thécomes

Ce sont des tumeurs très rares qui touchent principalement la femme en péri-ménopause ou à la ménopause. Elles font partie des tumeurs fibrothécales de l'ovaire d'origine stromale. A contrario des autres types de tumeurs fibrothécales que sont les fibromes ovariens et les fibromes cellulaires, elles sont susceptibles d'avoir une sécrétion oestrogénique ou de façon exceptionnelle une sécrétion androgénique (13).

La majorité des thécomes sont estrogéno-sécrétants et peut être responsable de métrorragies post-ménopausique secondaire à une pathologie endométriale dans 20% des cas (9).

Dans 5% des cas, les thécomes sont bilatéraux.

Les tumeurs à stroma fonctionnel

Ce sont des tumeurs qui ne sont pas sécrétantes par elles-mêmes mais par une activité réactionnelle du stroma ovarien péri-tumoral. Elles sont associées à certains types de tumeurs épithéliales, de tumeurs germinales ou de tumeurs secondaires. Le plus souvent elles sont responsables de manifestations estrogéniques mais peuvent également être responsables d'une sécrétion androgénique (5) (11).

Elles constituent un diagnostic différentiel des différentes tumeurs des cordons sexuels et du stroma.

Cas cliniques

Cas n°1

Une patiente de 62 ans présentait des ménorragies depuis 5 ans. Plusieurs hystéroscopies avaient été réalisées dont la dernière retrouvant un endomètre hypertrophique en phase proliférative avec hyperplasie simple et un polype.

Une masse ovarienne droite de 7x 6 cm avec une composante tissulaire et une composante liquidienne classée O-RADS 5 avait été découverte de façon fortuite lors d'une IRM lombaire pour sciatique.

L'examen clinique retrouvait une glaire cervicale abondante avec une imprégnation des muqueuses vaginales. Devant ces signes pouvant être en lien avec une sécrétion inappropriée en œstrogène ainsi qu'une suspicion de tumeur de la granulosa, un bilan hormonal a été réalisé et retrouve une sécrétion élevée d'Inhibine B > 5000 pg/ml et d'AMH à 116,3 ng/ml et un taux d'œstradiol à 281,1 pmol/L chez une patiente non obèse avec un IMC 28 kg/m². (Tableau 1)

La patiente décrivait également une alopécie depuis 1 an pouvant être un signe d'hyperandrogénie clinique. La testostéronémie était élevée à 2,1 nmol/L.

Une hystérectomie totale non conservatrice avec omentectomie et biopsie péritonéale a été réalisée et a retrouvé une tumeur de la granulosa adulte ovarienne droite d'exérèse complète sans extension péritonéale avec présence d'emboles tumoraux classée pT1a (UICC8ème édition) et Stade FIGO IA. Ki67 estimé à 5-10% L'étude du gène FOXL2 a retrouvé une mutation p.Cys134Trp.

Le bilan biologique réalisé en post-opératoire est revenu normal à 1 mois de l'opération et négatif 6 mois plus tard (Tableau 1).

Une surveillance sur une durée de 20 ans a été décidée en raison du risque de récurrence à distance important.

	Norme	Préopératoire	1 mois postopératoire	6 mois postopératoire
Inhibine B (pg/ml)	< 15	> 5 000		< 15
AMH (pmol/L)	< 14	831	0,7	< 0,1
Estradiol (pmol/L)	< 505	281,1		
Testostérone (nmol/L)	< 1,4	2,1		
AFP (µg/L)	< 7	4,3		
ACE (µg/L)	< 3,8	1,1		
CA 125 (U/ml)	< 35	13		
CA 19-9 (U/ml)	< 27	14		

Tableau 1 : Bilan pré et post-opération du cas n°1

Cas n°2

La patiente âgée de 70 ans présentait un hirsutisme facial et des jambes avec une alopécie frontale et du vertex prononcée associés à des douleurs abdominales anciennes et une aménorrhée secondaire depuis l'âge de 36 ans (Figure 2a et 2b).

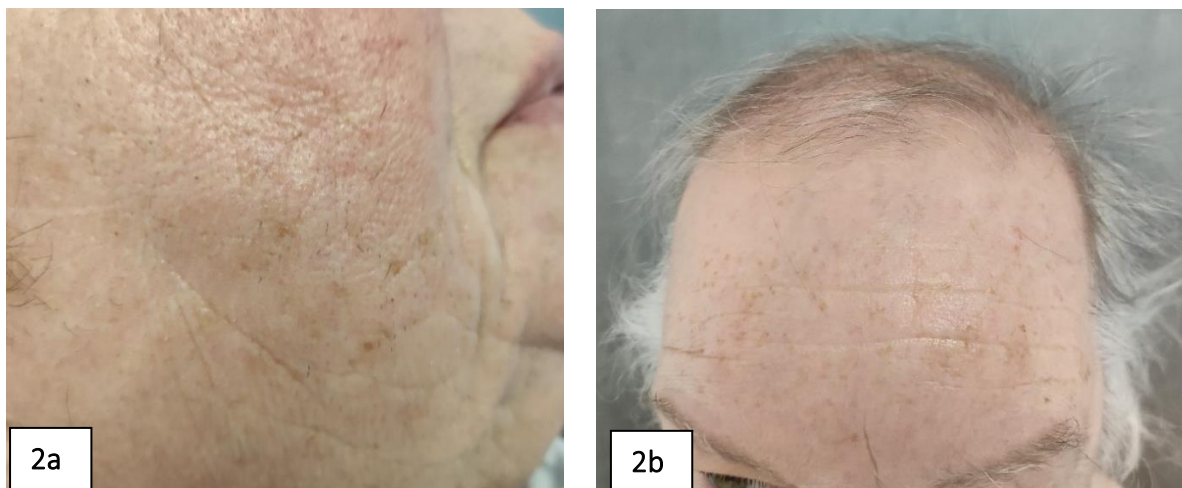


Figure 2a hirsutisme avant prise en charge dermatologique, 1b alopecie avant prise en charge dermatologique

Une échographie avait été réalisée et retrouvait un kyste ovarien de 62 mm avec un endomètre de 10 mm d'épaisseur d'aspect glandulokystique, ceci a été confirmé à l'IRM pelvienne.

L'alopecie étant un signe d'hyperandrogénie un bilan hormonal a été réalisé et retrouvait une testostéronémie élevée à 4,5 nmol/L une SDHEA à 3429 nmol/L avec une Delta 4 androsténedione normale à 3,8 nmol/L, un estradiol, une inhibine, un ACE, un CA125 et un CA 19.9 normaux (Tableau 2). Devant l'hypertrophie endométriale chez une femme ménopausée, une pipelle de Cornier a été réalisée et retrouvait une hyperplasie glandulokystique sans atypie.

Elle a bénéficié d'une hystérectomie totale non conservatrice retrouvant un pseudo-kyste péritonéale, des annexes remaniés sans aspect tumoral. L'analyse anatomo-pathologique met en évidence une hyperplasie des cellules de Leydig ovarienne diffuse bilatérale et un polype glandulokystique de l'endomètre sans élément suspect de malignité. Le bilan hormonal s'est normalisé en post-opératoire (Tableau 2).

	Normes	Préopératoire	6 semaines du post-opératoire
Testostérone (nmol/L)	< 1,4	4,2	0,55
Estradiol (pmol/L)	< 505	194	
Progestérone (nmol/L)		< 0,64	
Inhibine B (pg/ml)	< 15	< 15	
AMH (pmol/L)	< 14		
Delta 4 androstenedione (nmol/L)	1,75 - 8,73	2,6	
SDHEA (nmol/L)	< 3 195	3390	
17 OHP (nmol/L)		0,9	

Tableau 2 : Bilan pré et post-opération du cas n°2

La patiente a bénéficié d'une prise en charge de son hyperpilosité faciale et de son alopécie androgénogénique en dermatologie permettant une nette amélioration de l'alopécie sous Spironolactone en 3 mois et une prise en charge à 100% de laser YAG (Figure 3).



Figure 3 : amélioration de l'alopécie 3 mois après l'introduction de spironolactone

Synthèse des cas cliniques

Dans ces deux cas cliniques, les patientes étaient ménopausées et présentaient une alopécie en lien avec une sécrétion inappropriée d'androgènes retrouvée au bilan hormonal. Il s'agissait du principal signe clinique identifié pour la deuxième patiente. Par ailleurs, l'hyperpilosité faciale de cette patiente nécessitait un rasage quotidien. Elles avaient également toutes les deux une hypertrophie endométriale à l'imagerie mais seule la première patiente présentait des métrorragies. Cette dernière avait également des signes cliniques en lien avec une hyperoestrogénie, ce qui est discordant par rapport à son statut de femme ménopausée en dehors de tout traitement hormonal de la ménopause.

Chez les deux patientes, le diagnostic de tumeur ovarienne sécrétante n'a été suggéré que bien après l'apparition des signes cliniques avec le recours à une prise en charge non optimale.

Pour le deuxième cas, l'aménorrhée secondaire à l'âge de 36 ans pouvait interpellier sur la possibilité d'une tumeur d'origine ovarienne de type tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig ou à cellule de Leydig qui surviennent chez les femmes de 30-40 ans, et ce d'autant plus si des signes de virilisation étaient déjà présents. Cette aménorrhée n'a jamais été explorée avant qu'elle atteigne l'âge de 70 ans.

Discussion

Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire sont des tumeurs rares qui diffèrent par leur type histologique et leur présentation clinico-biologique. Chaque année, on retrouve dans la littérature la publication de cas cliniques sur la découverte d'une tumeur sécrétante de l'ovaire, et dans la majorité des cas, des années après l'apparition des premiers symptômes témoins d'une sécrétion hormonale inappropriée mais peu de revues.

Les tumeurs féminisantes sont les tumeurs sécrétantes de l'ovaire les plus fréquentes cependant leurs manifestations cliniques peuvent être difficilement mises en évidence en péri-ménopause ou chez la femme jeune.

Les métrorragies représentent le signe en lien avec une sécrétion hormonale inappropriée le plus fréquemment retrouvé dans la littérature, suivi de l'aménorrhée et l'infertilité qui peut constituer le motif principal de consultation (14) (15) (16).

Au niveau endométrial, les œstrogènes vont stimuler la prolifération des cellules endométriales à partir de sa partie basale, du stroma et des vaisseaux au cours de la phase folliculaire entraînant ainsi une augmentation de son volume et donc de son épaisseur. Ils vont également stimuler la synthèse des récepteurs aux œstrogènes au niveau des glandes et du stroma. La progestérone, quant à elle, va inhiber la synthèse des récepteurs aux œstrogènes entraînant leur disparition en phase sécrétoire. En cas de persistance d'imprégnation oestrogénique et en l'absence de progestérone,

l'endomètre peut prendre un aspect prolifératif, hyperplasique ou néoplasique (17).

Les hyperplasies de l'endomètre et les cancers de l'endomètre sont des pathologies endométriales retrouvées plus fréquemment dans un contexte d'hyperoestrogénies notamment en péri-ménopause (18).

Une pathologie endométriale est retrouvée dans un quart des tumeurs de la granulosa, témoin d'un climat d'hyperoestrogénie. Dans 15% il s'agit d'hyperplasie simple, dans 4% une hyperplasie complexe et dans 2 à 20% un carcinome. Il apparaît donc important de réaliser une biopsie d'endomètre pour étayer ce climat d'hyperoestrogénie et pour ne pas méconnaître une pathologie de l'endomètre associée (3) (15) .

Dans la série de A.Mancaux, l'infertilité était le mode de découverte dans la moitié des cas rapportés. Le diagnostic de tumeur de la granulosa avait pu être orienté devant les taux élevée d'inhibine B ou d'AMH lors du bilan hormonal réalisé dans le cadre de cette infertilité.

Dans près de 70% des cas de tumeur de la granulosa adulte et juvénile, qui est la tumeur féminisante la plus fréquemment identifiée, l'estradiol plasmatique est élevé. L'inhibine B et l'AMH sont également élevées et constituent une aide au diagnostic (2) (19) (20).

L'AMH représente un bon marqueur diagnostique pour les tumeurs de la granulosa de même que l'inhibine B. Leur dosage se normalise rapidement dans la majorité des cas en post-opératoire comme pour les deux cas présentés.

Dans l'étude de S. Chen évaluant l'intérêt diagnostique de l'AMH pour les tumeurs de la granulosa, 12% des patientes avaient un taux normal d'AMH alors qu'elles avaient une tumeur de la granulosa (21). Toutes les tumeurs de la granulosa ne sécrètent pas de façon égale les trois hormones, oestradiol, AMH et inhibine B, il est donc important de doser les trois en préopératoire afin d'objectiver l'hypersécrétion.

La sécrétion de ces hormones peut réapparaître plus précocement que les signes cliniques en cas de récives (19). Ces dosages ont donc un intérêt pour le suivi et le diagnostic précoce d'une récive (22) (21) (20).

Il apparaît d'autant plus judicieux de les doser en préopératoire afin d'identifier celles pouvant constituer des marqueurs sériques de l'évolution de la tumeur.

Chez la femme ménopausée, il existe une carence oestrogénique en lien avec l'épuisement de la réserve ovarienne entraînant une aménorrhée. La réapparition d'une imprégnation oestrogénique des muqueuses avec notamment une glaire cervicale filante à l'examen chez une femme ménopausée sans traitement hormonal de la ménopause doit alerter le clinicien. La survenue de tout épisode de métrorragie doit être explorée par échographie et biopsie d'endomètre en première intention. Cette biopsie pourra mettre en évidence un climat hyperestrogénique comme pour le premier cas présenté.

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire sont plus rares que les tumeurs féminisantes et représentent un quart des tumeurs endocrines de l'ovaire mais elles ont un tableau plus bruyant (5).

Les signes d'hyperandrogénie les plus souvent retrouvés dans la littérature sont l'alopecie et l'hirsutisme ainsi que les troubles du cycle.

L'alopecie androgénétique sera diffuse avec une diminution de la densité des cheveux prédominant au niveau du vertex avec respect des zones fronto-temporales et occipitales. Les cheveux seront plus fins, plus courts et plus rares rendant visible le cuir chevelu. L'alopecie pourra être classée en 3 stades selon la classification de Ludwig (Figure 4) (23).



Figure 4 Evaluation de l'alopecie selon la classification de Ludwig

L'hirsutisme secondaire à une forte stimulation androgénique se développera principalement au niveau du visage, de la partie supérieure du pubis et sur le thorax avec une susceptibilité individuelle. Il pourra être évalué par l'échelle de Ferriman et Gallwey (Figure 5).

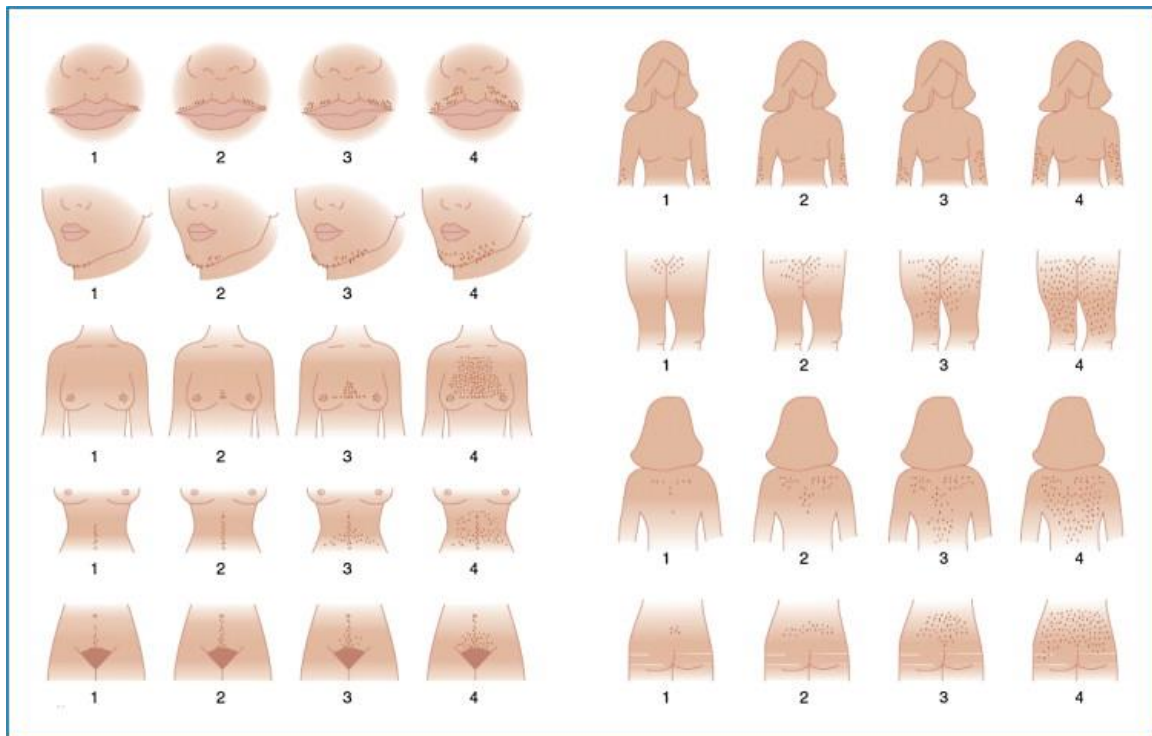


Figure 5 : classification de l'hirsutisme selon la classification de Ferriman et Gallwey

On peut également retrouver un développement de la musculature, une hypertrophie clitoridienne ou des grandes lèvres, une raucité de la voix, des golfes frontaux, une sudation importante, une acné et une séborrhée (11) (5) (24).

L'acné dans le cadre d'une hyperandrogénie sera inflammatoire et sévère prédominant au niveau du menton, du cou et du thorax. Les troubles du cycles tels que l'oligoménorrhée ou l'aménorrhée en lien avec l'hyperandrogénie peuvent apparaître après des signes de déféminisation avec une diminution du volume des seins, une atrophie graisseuse au niveau des hanches entraînant une répartition dite androïde des graisses, une atrophie vulvaire ou une involution utérine (11) (25).

Classiquement, le syndrome virilisant s'installe en trois temps avec les troubles du cycle, suivis des signes de déféminisation avant que les signes de

masculinisation s'imposent et constituent un motif de découverte de la tumeur (26).

L'apparition récente et l'aggravation rapide d'un syndrome virilisant orientent vers une origine tumorale, que celle-ci soit d'origine ovarienne ou surrénalienne (27).

L'association d'une hyperandrogénie à une fragilité cutanée avec des vergetures pourpres, une répartition facio-tronculaire des graisses avec un comblement des creux sus-claviculaire, une bosse de bison et une érythrose du visage fera évoquer un syndrome de Cushing et orientera donc vers une origine surrénalienne (5).

Chez la femme ménopausée, il existe de façon physiologique une carence en 17-bêta-oestradiol visible au niveau biologique avec une production d'androgènes par les cellules de la thèque sous l'impulsion de la LH qui augmente de façon progressive et par diminution de la SHBG lié à la carence oestrogénique. Ceci explique les signes d'hyperandrogénie pouvant être retrouvés de façon physiologique chez la femme ménopausée rendant parfois le diagnostic de tumeur sécrétante de l'ovaire compliqué. Ceux-ci seront a contrario d'installation progressive (5).

Le dosage de la testostérone est le premier dosage à réaliser devant un tableau d'hyperandrogénie. Un dosage supérieur à 1,5 ng/L voire 2 fois la limite supérieure de la norme du laboratoire semble le cut-off le plus discriminant pour le diagnostic de sécrétion inappropriée d'origine tumorale (11).

Cependant, ce dosage effectué de manière isolée ne permet pas de préciser l'origine de la sécrétion. 50% de la testostérone provient de la conversion

périphérique de précurseurs au niveau du foie et des tissus cibles que sont la peau, le muscle et le tissu adipeux, 25% de la sécrétion surrénalienne et 25% de celle de l'ovaire.

Une testostéronémie augmentée peut se retrouver dans plusieurs pathologies différentes telles que le corticosurréalome androgénosécrétant, le syndrome de Cushing mais également dans le syndrome des ovaires polykystique, le bloc en 21-hydroxylase.

Le dosage de la SDHEA permet de préciser l'origine de la sécrétion. La SDHEA est principalement sécrétée par la corticosurrénale. Ainsi, si la SDHEA est élevée ($> 16 \mu\text{mol/L}$) cela oriente vers un corticosurréalome et au contraire si ce dosage est inférieur à $16 \mu\text{mol/L}$ cela oriente plutôt vers une tumeur ovarienne ou une hyperthécose. L'hyperthécose ovarienne sera volontiers associée à une insulino-résistance et une hyperinsulinémie (27). La 17-hydroxyprogestérone sera classiquement augmentée en cas de bloc enzymatique de la 21-hydroxylase (figure 6). Un dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures ou un freinage minute du cortisol par dexaméthasone peuvent être réalisés pour le diagnostic de syndrome de Cushing.

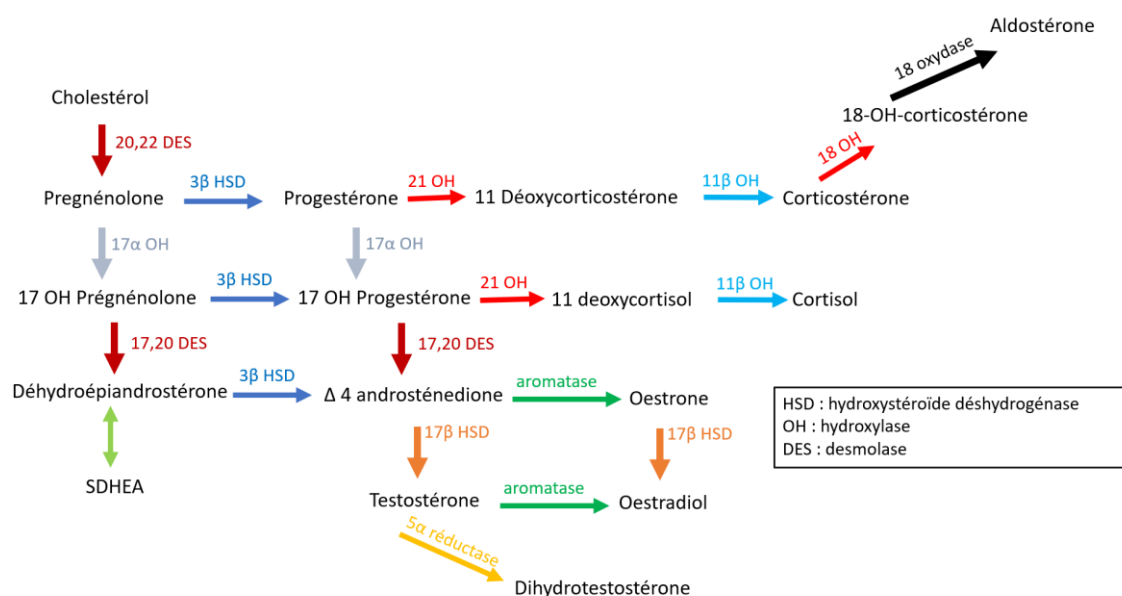


Figure 6 : Biosynthèse des hormones stéroïdiennes

En cas de testostéronémie normale et de symptômes évidents d'hyperandrogénie clinique, la SHBG pourra être dosée pour corriger l'interprétation de la testostérone totale et d'évaluer le taux de testostérone libre. La SHBG peut être diminuée en cas d'obésité, de syndrome métabolique, d'insulinorésistance ou de contexte familial de diabète (28).

La delta-4 androsténédione sécrétée par les cellules de la thèque et par la corticosurrénale est transformée en Œstrone par aromatisation au niveau au niveau du tissu graisseux périphérique, de la peau et du foie. L'Œstrone est un œstrogène faible et peut être partiellement transformée par la sulfatase et la 17 bêta hydroxystéroïde deshydrogénase en 17 bêta Estradiol (29). Ceci peut expliquer les signes d'imprégnation oestrogénique parfois associés aux tumeurs androgéno-sécrétante de l'ovaire.

Comme pour les tumeurs de la granulosa, on peut retrouver une pathologie endométriale telle qu'une hyperplasie endométriale, consécutive à cette aromatisation des androgènes en œstrogènes qui peut être responsable de métrorragies post-ménopausique chez la femme ménopausée (11) (5).

Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire se manifestent parfois par des signes cliniques non spécifiques ne permettant pas d'orienter vers un type de tumeur plutôt qu'un autre.

Ces signes cliniques sont en lien avec le syndrome tumoral : l'augmentation du volume abdominal, la palpation d'une masse abdominale, une pesanteur ou une douleur abdominale. Le syndrome tumoral constitue le deuxième signe clinique retrouvé en terme de fréquence pour les tumeurs de la

granulosa et du mode de découverte de 50 % des tumeurs de Sertoli-Leydig (4).

Dans la série de N. Kalfa (30), 12,5 % des tumeurs juvéniles de la granulosa se révélait par une symptomatologie aiguë pseudo-chirurgicale et se compliquait d'une rupture intra-péritonéale ou une ischémie aigue par torsion de l'ovaire. La FSH et la LH plasmatique étaient effondrées du fait du rétrocontrôle exercé par les œstrogènes et de l'inhibine B d'origine tumorale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'échographie pelvienne réalisée dans le contexte de suspicion de tumeur ovarienne peut permettre de la visualiser et de la caractériser, d'examiner l'endomètre, de mettre en évidence la présence d'ascite retrouvée dans 20 % des cas des tumeurs de la granulosa (26). Il s'agit de l'examen d'imagerie de première intention à réaliser en raison de sa facilité d'accès, son coût faible et l'absence d'irradiation générée.

Classiquement, une tumeur de la granulosa apparaîtra comme une structure mixte avec une composante solide volontiers hémorragique contenant de nombreuses images kystiques ou bien une composante solide pure. Une tumeur de Sertoli-Leydig se présentera comme une tumeur solide pure homogène, richement vascularisé ou bien une tumeur mixte solide et liquidienne multiloculaire.

Le thécome aura une structure très hypoéchogène et peu vascularisée à l'échographie (31).

Cependant la tumeur n'est visualisée en échographie endovaginale que dans la moitié des cas dans un contexte d'hyperandrogénie et on peut être amené

à réaliser d'autres examens comme une IRM pelvienne, un scanner abdomino-pelvien voire plus invasifs tel que le cathétérisme des veines ovariennes afin de préciser leur localisation. C'est le cas des tumeurs à cellules stéroïdes qui sont de petite taille et sont difficilement visualisées dans la majorité des cas en échographie et au scanner. L'hypervascularisation de ces tumeurs aide à les repérer (32).

Les signes d'hyperandrogénie, en particulier l'hirsutisme, l'alopécie et la raucité de la voix sont les signes les plus remarquables à l'examen clinique et peuvent être source d'un préjudice esthétique et psychologique pour les patientes avec notamment l'emploi de moyens cosmétiques coûteux pour le cacher voire un retrait de la vie sociale (24).

Le recours à certains traitements de l'hirsutisme comme l'épilation laser peut-être pris en charge par la sécurité sociale, si l'hirsutisme est confirmé et documenté comme étant d'origine tumorale, dans un but thérapeutique. L'alopécie s'améliore en générale en post-opératoire avec la normalisation du bilan hormonal mais elle peut nécessiter un traitement complémentaire comme pour le cas de la deuxième patiente.

Le traitement des tumeurs fonctionnelles de l'ovaire repose sur la chirurgie avec le plus souvent une annexectomie bilatérale associée à une hystérectomie mais une annexectomie unilatérale peut être réalisée en cas de désir de grossesse dans les stades précoces et notamment en cas de tumeur de la granulosa juvénile (4) (6) (33). Ce traitement permet le plus souvent une normalisation des sécrétions hormonales avec parfois une régression des signes cliniques liés à l'hypersécrétion inappropriée (24). Ceci explique l'importance de réaliser les dosages hormonaux avant la prise en

charge chirurgicale pour déterminer les marqueurs tumoraux à doser pour le suivi permettant de faire un diagnostic précoce des récidives, et éventuellement la prise en charge des séances de dépilation laser pour les hirsutismes majeurs.

Conclusion

Les signes cliniques liés à la sécrétion hormonale des tumeurs sécrétantes de l'ovaire sont présents parfois des années avant que le diagnostic soit établi.

Chez la femme ménopausée, des signes d'hyperoestrogénie, des signes d'hyperandrogénies ou des métrorragies post-ménopausique doivent alerter et faire penser à une sécrétion hormonale inappropriée en lien avec une tumeur sécrétante de l'ovaire.

En cas de signe d'hyperoestrogénie tels que la présence de glaire cervicale abondante et filante, l'imprégnation des muqueuses, l'Œstradiol, l'AMH, l'inhibine B sont des dosages à réaliser.

En cas de signes d'hyperandrogénie tel que l'alopecie, la clitoridomégalie, raucité de la voix, répartition des graisses androgénique et de la morphologie, l'hirsutisme, l'acné, le dosage de la testostérone, la SDHEA, la delta-4androsténédione et la 17 OHP est à réaliser pour identifier l'origine de la sécrétion.

Une échographie pelvienne est à pratiquer en cas de saignement post-ménopausique, et une biopsie d'endomètre est à prélever en systématique afin d'objectiver une éventuelle pathologie endométriale et retrouver d'éventuels signes d'imprégnation hormonale.

Chez la femme en âge de procréer, des troubles du cycle avec soit des métrorragies ou au contraire une aménorrhée, une spanioménorrhée ou une infertilité sont des signes d'alerte qui doivent mener à une exploration étiologique.

Réaliser le bilan hormonal avant toute prise en charge chirurgicale est essentiel pour établir le diagnostic de tumeur sécrétante de l'ovaire, identifier les marqueurs tumoraux pour le suivi et détecter plus précocement les récidives.

Il permet également d'adapter la prise en charge globale des patientes en termes de préjudice esthétique, thérapeutique et le suivi.

Références bibliographiques

1. Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 71-86.
2. Aust S, Eberst L, Tredan O, Rousset-Jablonski C, Treilleux I, Méeus P, et al. Detailed overview on rare malignant ovarian tumors. Bull Cancer (Paris). 1 mars 2020;107(3):385-90.
3. Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécuru F. Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 juill 2009;37(7):627-32.
4. Levin G, Zigron R, Haj-Yahya R, Matan LS, Rottenstreich A. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 juin 2018;225:57-61.
5. Catteau-Jonard S, Ambassa N, Proust-Richard C, Dewailly D. Chapitre 14 - Causes rares et tumorales d'hyperandrogénie. In: Lettombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 161-5.
6. Ray-Coquard I, Pautier P, Pujade-Lauraine E, Méeus P, Morice P, Treilleux I, et al. Les tumeurs rares de l'ovaire : stratégies thérapeutiques en 2010, Observatoire francophone des tumeurs rares de l'ovaire et émergence des centres de références. Bull Cancer (Paris). 1 janv 2010;97(1):123-35.
7. Carcopino X, Levêque J, Riethmuller D. Chapitre 2 - Anatomie pathologique. In: Carcopino X, Levêque J, Riethmuller D, éditeurs. Cancers Gynécologiques Pelviens. Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 15-73.
8. Ray-Coquard DI. Tumeur des cordons sexuels et du stroma. mars 2004;5.
9. SFEndocrino.
10. Grouthier V, Touraine P. Chapitre 36 - Hyperandrogénie d'origine ovarienne. In: Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. La Ménopause en Pratique. Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 227-33.

11. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Médicale*. 1 nov 2013;42(11):1487-99.
12. Kapella M, Bakeland D, Blin V, Menzli A, Massri K. Gynandroblastome: une tumeur rare de l'ovaire. À propos d'un cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mars 2007;35(3):228-31.
13. Chechia A, Koubâa A, Makhoul T, El Hitmi N, Messaoudi Y, Terras K, et al. Les tumeurs fibrothécales de l'ovaire. À propos de 12 observations. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 mai 2001;29(5):349-53.
14. Rebstock LE, Leufflen L, Leroux A, Harter V, Verhaeghe JL, Marchal F. Tumeur de la Granulosa de l'ovaire : étude rétrospective à propos de 17 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 mai 2014;42(5):331-3.
15. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol*. 1 sept 2011;22(3):188-95.
16. Mancaux A, Grardel Chambenoit E, Gagneur O, Nasreddine A, Gondry J, Merviel P. Tumeur de la granulosa : difficultés diagnostiques et apport de l'imagerie. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juill 2013;41(7):439-45.
17. Bergeron C. Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 déc 2002;30(12):933-7.
18. Fiche M. Pathogenèse du cancer de l'endomètre de type I : de l'hyperplasie au cancer. *Imag Femme*. 1 juin 2016;26(2):48-54.
19. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev*. 1 févr 2008;34(1):1-12.
20. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2003;21(6):1180-9.
21. Chen S, Yang B, Fan J. Diagnostic value of Anti-Müllerian hormone in ovarian granulosa cell tumor: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 oct 2020;253:266-72.
22. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 janv 2019;48(1):19-24.

23. Droitcourt C. Conduite diagnostique à tenir devant une alopécie. Rev Francoph Lab. 1 juill 2013;2013(454):59-67.
24. Nadeau C, Gibelin H, Breheret J, Fieuzal S, Lefort G, Kraimps JL, et al. Tumeurs virilisantes de l'ovaire chez la femme ménopausée. J Chir (Paris). 1 oct 2008;145(5):493-5.
25. Wémeau JL. Chapitre 6 - Ovaires. In: Wémeau JL, éditeur. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 137-46.
26. Lansac J, Bonnamy L. Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire.
27. Sarfati J, Moraillon-Bougerolle M, Christin-Maitre S. Une hyperandrogénie chez la femme ménopausée : origine ovarienne ou origine surrénalienne ? Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 21 mai 2022;
28. Plotton I, Raverot V, Chardon L, Pugeat M. Chapitre 11 - Stratégie d'exploration des hyperandrogénies. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 139-48.
29. Baffet H, Rolland AL, Letombe B, Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 25 - La ménopause: physiologie et prise en charge thérapeutique. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 313-33.
30. 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. 1 janv 2009;37(1):33-44.
31. Perrot N, Frey I, éditeurs. Chapitre 5 - Pathologie ovarienne. In: Échographie endovaginale doppler-3D (Sixième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 127-60.
32. Mamouni N, Saadi H, Erraghay S, Bouchikhi C, Banani A. Tumeurs rares de l'ovaire: à propos d'une série de 11 cas de tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. Pan Afr Med J. 24 févr 2015;20:174.
33. Dridi M, Chraiet N, Batti R, Ayadi M, Mokrani A, Meddeb K, et al. Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Retrospective Study of 31 Cases and a Review of the Literature. Int J Surg Oncol. 2018;2018:4547892.

Résumé

Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire sont des tumeurs rares pouvant être responsables de signes cliniques précoces en lien avec des sécrétions hormonales. Le diagnostic de ces tumeurs est parfois posé des années après l'apparition de ces signes occasionnant une prise en charge non optimale.

L'objectif de ce travail est d'identifier les signes devant faire suspecter une tumeur sécrétante de l'ovaire afin d'orienter la prise en charge en s'appuyant sur un cas de tumeur de la granulosa et un cas d'hyperplasie des cellules de Leydig ovarienne diffuse bilatérale.

En cas de tumeur féminisante, des troubles du cycles, des métrorragies, une infertilité, une imprégnation oestrogénique des muqueuses sont des signes cliniques retrouvés. L'estradiol, l'inhibine B et l'AMH doivent alors être dosés.

En cas de tumeur virilisante, un hirsutisme, une alopécie, une acné, des troubles du cycle, une hypertrophie clitoridienne, une raucité de la voix sont des signes à rechercher. La testostérone sera le premier dosage à réaliser et sera complété par ceux de la SDHEA, de la 17-OHP, du cortisol libre urinaire, de la SHBG et de la delta-4 androsténédione pour identifier l'origine de la sécrétion. L'échographie pelvienne voire l'IRM pelvienne seront réalisées pour localiser la tumeur. Une prise en charge spécifique des symptômes tels que l'hirsutisme ou l'alopécie sera discutée en plus du traitement de la tumeur.

Mots clés

Tumeurs sécrétantes de l'ovaire ; signes cliniques ; prise en charge



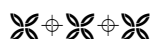
Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire sont des tumeurs rares pouvant être responsables de signes cliniques précoces en lien avec des sécrétions hormonales. Le diagnostic de ces tumeurs est parfois posé des années après l'apparition de ces signes occasionnant une prise en charge non optimale.

L'objectif de ce travail est d'identifier les signes devant faire suspecter une tumeur sécrétante de l'ovaire afin d'orienter la prise en charge en s'appuyant sur un cas de tumeur de la granulosa et un cas d'hyperplasie des cellules de Leydig ovarienne diffuse bilatérale.

En cas de tumeur féminisante, des troubles du cycles, des métrorragies, une infertilité, une imprégnation oestrogénique des muqueuses sont des signes cliniques retrouvés. L'estradiol, l'inhibine B et l'AMH doivent alors être dosés.

En cas de tumeur virilisante, un hirsutisme, une alopécie, une acné, des troubles du cycle, une hypertrophie clitoridienne, une raucité de la voix sont des signes à rechercher. La testostérone sera le premier dosage à réaliser et sera complété par ceux de la SDHEA, de la 17-OHP, du cortisol libre urinaire, de la SHBG et de la delta-4 androsténédione pour identifier l'origine de la sécrétion. L'échographie pelvienne voire l'IRM pelvienne seront réalisées pour localiser la tumeur. Une prise en charge spécifique des symptômes tels que l'hirsutisme ou l'alopécie sera discutée en plus du traitement de la tumeur.

Mots clés

Tumeurs sécrétantes de l'ovaire ; signes cliniques ; prise en charge