

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 252

**LES TUMEURS GERMINALES MALIGNES DE L'ENFANT :
EVALUATION DU PROTOCOLE TGM 95 AU SERVICE D'HEMATOLOGIE
ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE RABAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Abdelwahad SERRAJI
Né le 01 Janvier 1991 à Témara

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeurs germinales malignes – Enfant – Chimiothérapie –
Toxicité – Réponse.

JURY

Mr. M. KHATTAB
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. L. HESSISSEN
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. A. KILI
Professeur de Pédiatrie

Mr. M. KISRA
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

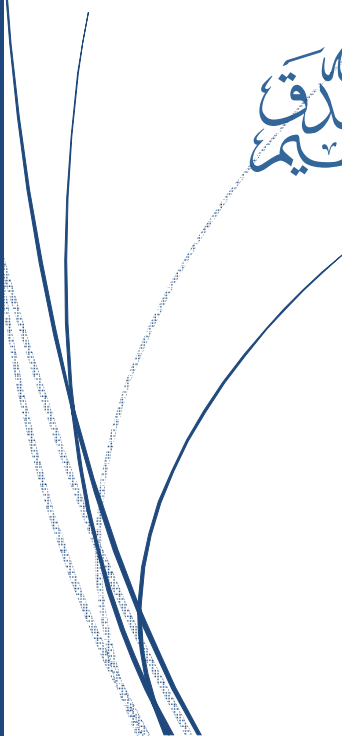
Mme. M. EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم
سورة البقرة: الآية: 31



صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

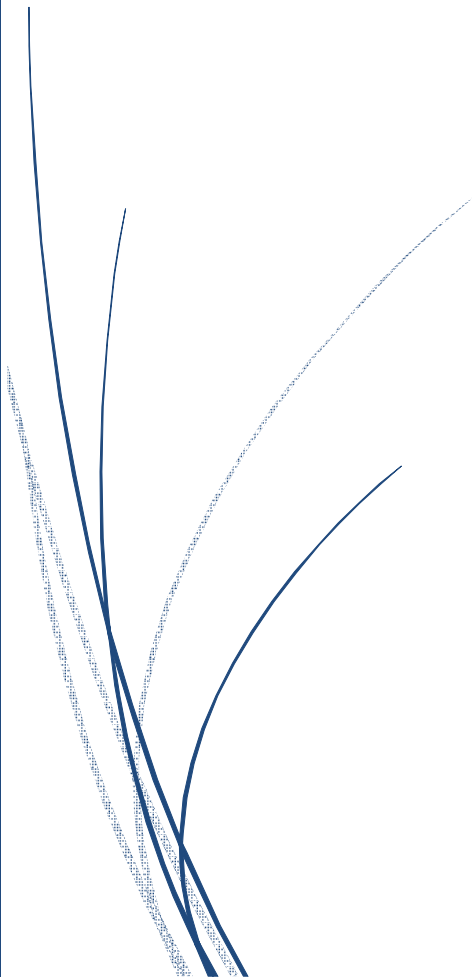
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Qu'Allah tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

*A mes très chers sœurs et frères,
Mohammed et sa femme, Fatima et son mari, Aziz et sa femme, Rachid et
sa femme et Ilham*

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.*

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve
pour vous tous.*

*Que dieu vous protège, consolide les liens sacrés qui nous unissent et
préserve vos enfants.*

A mes grand-mères, tantes et oncles

Merci d'être toujours chaleureux et accueillants et de rendre les moments passés ensemble agréables. Puisse Dieu vous accorder la santé et préserver vos enfants.

A la mémoire de mes grand-pères

Malgré le peu de temps que nous avons passé ensemble, les doux souvenirs en votre compagnie sont toujours présents dans ma mémoire. Puisse Dieu le tout Puissant vous accorder sa clémence et sa miséricorde.

A tous mes amis (es) et collègues

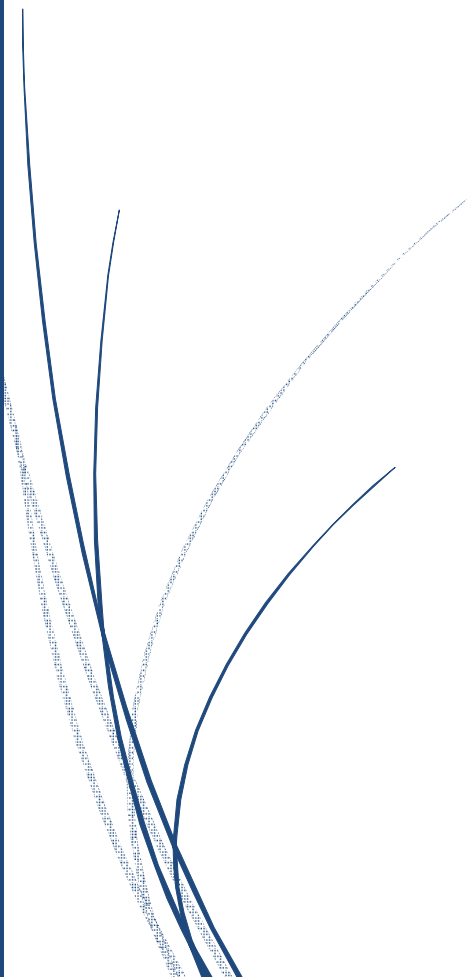
*Mohammed, Younes, Yassine, Idriss, Zakaria, Abdelali, Chouaib,
Said, Youssef, Ahmed, Mohcine, Hanane, Sara*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail. Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.



Remerciements



À notre maître et président de thèse :

Monsieur Khattab Mohammed

Professeur de pédiatrie

*Chef de service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique,
à l'hôpital d'enfant Rabat*

Vous me faites l'honneur en acceptant de présider ce Jury et de juger mon travail, merci pour le temps que vous consacrer au service des étudiants pour nous apporter une formation de qualité.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.

Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À notre maître et rapporteur de thèse :

Madame Hessissen Laila

Professeur de pédiatrie

*Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique,
à l'hôpital d'enfant Rabat*

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

À notre maitre et jury de thèse :

Madame Kili Amina

Professeur de pédiatrie

*Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique,
à l'hôpital d'enfant Rabat*

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez nous cher maitre de vous exprimer notre plus grand respect et notre sincère gratitude.

À notre maitre et jury de thèse :

Monsieur Kjsra Mounir

Professeur de pédiatrie

Chef du service de chirurgie pédiatrique

A. hôpital d'enfant Rabat

Vous nous faites un grand honneur de siéger parmi les membres du jury de cette thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour vos qualités d'enseignant et votre dynamisme.

Veillez trouver cher Maître dans ce travail, le témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.

À notre maitre et jury de thèse :

Madame EL Kababri Maria

Professeur de pédiatrie

*Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique,
à l'hôpital d'enfant Rabat*

Votre présence dans ce jury témoigne de l'importance que vous accordez à chacun de vos étudiants.

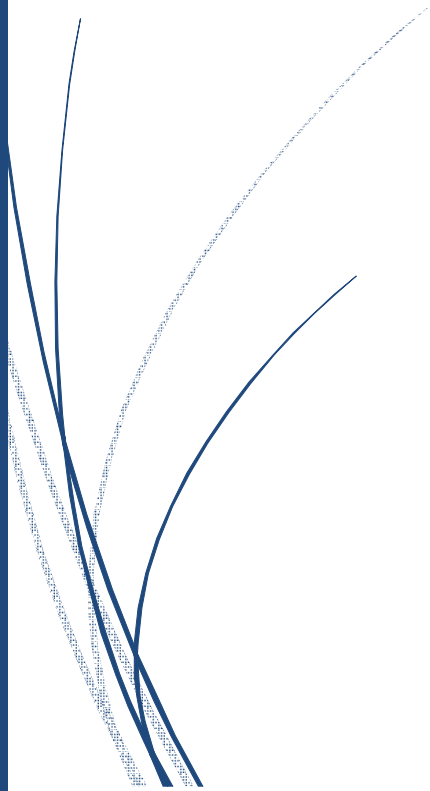
Permettez-nous de vous remercier pour l'amabilité d'avoir accepté de faire partie de nos juges et de vous exprimer notre profonde admiration.

*A tout le personnel du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de
l'hôpital d'enfant de Rabat, en particulier Dr. EL Ansari.*

*Au personnel du laboratoire de biostatistique
de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.*



Liste des abréviations



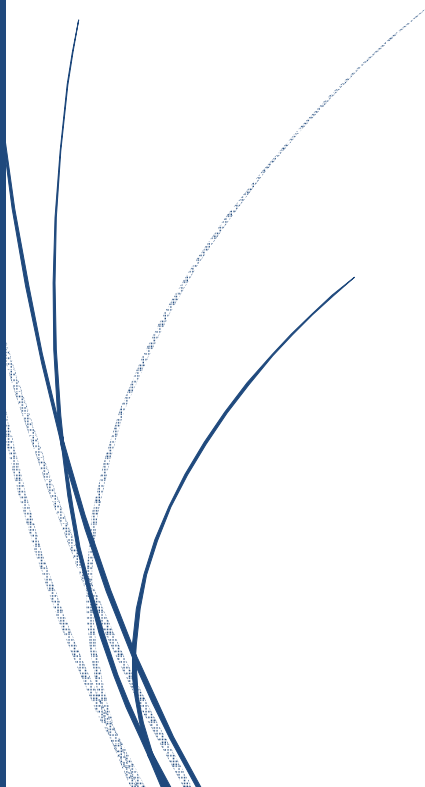
Abbreviations

ADP	: Adénopathie
AFP	: Alpha foeto-protéine
AVK	: Antivitamine K
CA-125	: Cancer antigen 125
CC	: Choriocarcinome
CCG	: Children Cancer Group
CE	: Carcinome embryonnaire
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CNOPS	: Caisse Nationale d'Organisme de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CPM	: Cyclophosphamide
F	: Féminin
FSH	: Follicle stimulating factor
GPOH	: German Society of Pediatric Oncology and Hematology
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
HR	: Haut risque
IRA	: Insuffisance rénale aigue
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineux
LACP	: Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
LDH	: Lactate déshydrogénase

LH	: Hormone lutéinisante
M	: Masculin
MAGIC	: Malignant Germ Cell Tumours International Collaborative
MT	: Marqueurs tumoraux
POG	: Paediatric Oncology Group
RAMED	: Régime d'Assistance Médicale
RC	: Rémission complète
RS	: Risque standard
SFCE	: Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et l'adolescent
SFOP	: Société Française d'Oncologie Pédiatrique
SHOP	: Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
SLT	: Syndrome de lyse tumorale
Tc 99	: Technétium 99
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Tumeur germinale
TGM	: Tumeur germinale maligne
TGNS	: Tumeur germinale non séminomateuse
TI	: Tératome immature
TM	: Tératome mature
TSH	: Thyréostimuline
UKCCSG	: United Kingdom Children's Cancer Study Group
YST	: Yolk sac tumor



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Schéma de Teilum. Ter : tératome ; Embryon. : Embryonnaire	4
Figure 2 : La répartition des patients selon le sexe.....	18
Figure 3 : La répartition des patients selon l'âge et le sexe.	18
Figure 4 : La répartition des patients selon l'origine géographique.....	19
Figure 5 : Les types de couverture médicale chez les patients assurés.	20
Figure 6 : Les principaux antécédents relevés chez nos patients.	21
Figure 7 : La répartition des patients selon le délai diagnostic.	23
Figure 8 : La répartition des TGM selon leurs sièges.....	29
Figure 9 : L'extension locorégionale et générale des TGM.....	32
Figure 10 : La répartition des TGM selon la nature de prélèvement.....	35
Figure 11 : La répartition des patients en fonction du type histologique.	39
Figure 12 : La répartition des patients en fonction du stade TNM au diagnostic.....	40
Figure 13 : La répartition des patients atteints de TGM en fonction des groupes de risque pronostiques.	42
Figure 14 : Le timing de la chimiothérapie.	47
Figure 15 : La répartition de l'intervalle J1-J1 selon le nombre de jours.....	51
Figure 16 : La répartition des cures : tolérables, toxiques, non évaluées.	52
Figure 17 : Les indications de traitement palliatif.	58
Figure 18 : La survie globale pour les patients suivis/non suivis le protocole TGM 95 de notre série.	69
Figure 19 : La survie sans événement pour les patients suivis/non suivis le protocole TGM 95 de notre série.....	69

Figure 20 : Les différentes localisations extracrâniennes possibles des TGM de l'enfant	80
Figure 21 : La classification d'Altman pour les tératomes sacrococcygiens	83
Figure 22 : La survie sans événement dans les deux séries (1995-2005) et (2005-2016).	125

Liste des tableaux

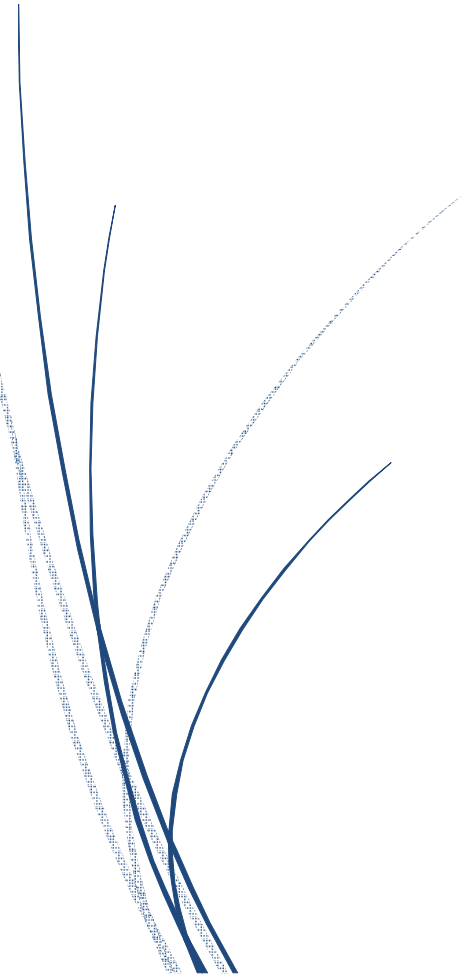
Tableau I : La répartition par année des nouveaux cas de TGM suivis au sein de SHOP de Rabat.	16
Tableau II : La répartition de cas de TGM selon l'âge au diagnostic.....	17
Tableau III : La répartition des patients selon le délai et l'année de diagnostic.....	23
Tableau IV : Les signes révélateurs des TGM chez les patients de notre série. 25	
Tableau V : Les signes de l'examen clinique à l'admission chez les patients de notre série.....	27
Tableau VI : La répartition des patients selon la localisation primitive.	28
Tableau VII : Les différents moyens utilisés pour le diagnostic des TGM dans notre série.....	30
Tableau VIII : La répartition des TGM selon l'année et le stade de diagnostic.....	33
Tableau IX : Les types histologiques des patients suivis pour TGM.	35
Tableau X : Les résultats de la relecture des lames d'histologie.	37
Tableau XI : La répartition de cas des TGM selon l'âge, la localisation et l'histologie.	38
Tableau XII : Le traitement reçu.....	43
Tableau XIII : Le nombre de malades opérés.....	44
Tableau XIV : La répartition des malades en fonction du délai entre la chimiothérapie et la chirurgie.	46
Tableau XV : La chimiothérapie : nombre de cures, moyenne et extrêmes de cures.....	49
Tableau XVI : Les protocoles de la chimiothérapie utilisés.....	50

Tableau XVII : La répartition des patients selon l'intervalle moyen inter cures.....	51
Tableau XVIII : Taux de toxicité grade 3-4 selon le type de la chimiothérapie.....	53
Tableau XIX : Type de toxicité grade 3-4 selon la chimiothérapie.....	54
Tableau XX : Le nombre des épisodes de la toxicité hématologique aiguë enregistrés selon le type de la chimiothérapie.....	56
Tableau XXI : Le nombre des épisodes de la toxicité clinique aiguë enregistrés selon le type de la chimiothérapie.....	57
Tableau XXII : Les raisons du traitement non protocolaire.	59
Tableau XXIII : L'évolution des patients selon le risque.	61
Tableau XXIV : Les caractères des patients rechutés.	62
Tableau XXV : Les caractères des patients en progression.....	64
Tableau XXVI : La répartition des cas d'abandon de traitement selon les régions administratives.....	65
Tableau XXVII : L'évolution des malades suivis pour TGM par localisations selon le type d'événement.	67
Tableau XXVIII : L'évolution des patients selon suivi/non suivi le protocole.....	68
Tableau XXIX : L'incidence des TGM dans différentes séries.	73
Tableau XXX : L'âge des patients dans différentes séries.	74
Tableau XXXI : Le sexe-ratio des patients dans différentes études.	75
Tableau XXXII : La fréquence de différentes localisations selon les séries. ...	86
Tableau XXXIII : Les TGM les plus fréquentes chez l'enfant par groupe d'âge, localisation et type histologique	88
Tableau XXXIV : Les aspects cytologiques des tumeurs germinales	102

Tableau XXXV: Les types histologiques retrouvés dans les différentes séries.....	104
Tableau XXXVI : La répartition des patients en fonction du stade selon la classification TNM dans les différentes études.....	105
Tableau XXXVII : La classification pronostic des TGM selon l'International Germ Cell Cancer Collaborateur Group	107
Tableau XXXVIII : La stratification de risque proposé pour les TGM extracrâniennes	108
Tableau XXXIX : La chimiothérapie TGM risque standard.....	113
Tableau XXXX : La chimiothérapie TGM haut risque.....	113
Tableau XXXXI : Les agents antimitotiques, les principaux effets secondaires et les précautions	123
Tableau XXXXII : La survie globale des TGM dans les différentes séries. ..	125
Tableau XXXXIII : Les recommandations minimales de suivi pour les TGNS de stade I	131
Tableau XXXXIV : Les recommandations minimales de suivi des tumeurs germinales séminomateuses (TGS) de stade I	131
Tableau XXXXV : Les recommandations minimales de suivi post-thérapeutique des TGS et TGNS de stade métastatique en rémission après chimiothérapie.....	132
Tableau XXXXVI : La comparaison entre le protocole TGM 95 et TGM 2013.....	133
Tableau XXXXVII : Le protocole TGM 2013.....	134



Sommaire



INTRODUCTION	1
OBJECTIF DU TRAVAIL	5
MATERIELS ET METHODES	7
I. TYPE D'ETUDE	8
II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	8
1. Les critères d'inclusion	8
2. Les critères d'exclusion	8
III. METHODES	9
IV. ANALYSE STATISTIQUE.....	11
RESULTATS	13
I. PROFIL GENERAL DES PATIENTS	15
1. La fréquence	15
2. L'âge	17
3. Le sexe	18
4. L'origine géographique	19
5. Le niveau socio-économique	20
II. ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DES PATIENTS ..	21
III. DONNEES CLINIQUES	22

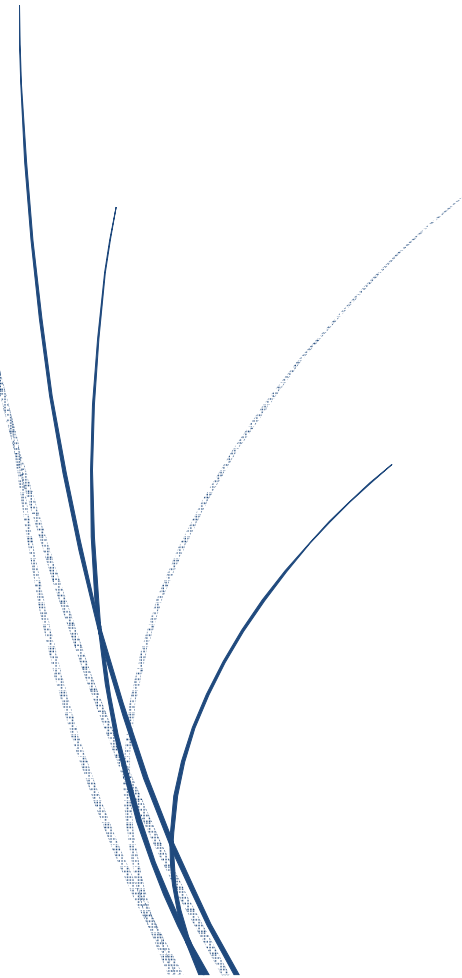
1. Le délai diagnostic	22
2. Les signes révélateurs	24
3. Les signes cliniques	26
4. La localisation primitive	28
IV. DONNEES PARACLINIQUES	30
1. Les moyens diagnostiques	30
2. La radiologie	31
3. Les marqueurs tumoraux	34
4. L'étude histologique	34
V. Classification	39
1. La classification selon le type histologique	39
2. La classification selon l'extension tumorale	40
3. La classification selon le risque	41
VI. TRAITEMENT.....	42
1. Les moyens thérapeutiques	42
2. La chirurgie	43
2.1. Le timing de la chirurgie	43
2.2. Le type de la chirurgie	44
2.3. Le délai entre la chimiothérapie et la chirurgie	46

3. La chimiothérapie	46
3.1. Le timing de la chimiothérapie	46
3.2. Le type de la chimiothérapie	47
3.3. Le délai moyen inter cure	50
4. La toxicité de la chimiothérapie	52
5. Le traitement palliatif	58
6. L'adhésion au protocole thérapeutique TGM 95	59
VII : EVOLUTION	61
1. Les rechutes	61
2. Les progressions	63
3. Les abandons	64
4. Les décès	66
5. Le calcul de la survie	68
DISCUSSION	70
I : SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE	71
II : DONNEES CLINIQUES	79
1. Le délai diagnostic.....	79
2. La présentation clinique.....	79
III : DIAGNOSTIC DES TUMEURS GERMINALES MALIGNES	89

1. Les marqueurs tumoraux	89
2. Le bilan radiologique	93
3. L'histologie	95
IV : CLASSIFICATION	103
V : TRAITEMENT	109
VI : EVOLUTION	124
ICONOGRAPHIE	135
CONCLUSION	140
ANNEXES	143
RESUMES	157
BIBLIOGRAPHIE	161



Introduction



Les tumeurs germinale malignes (TGM), représentent environ 3% des cancers de l'enfant de moins de 15 ans, mais jusqu'à 16% des cancers dans la population des 15 à 19 ans [1]. 20% des tumeurs germinales sont des tumeurs malignes et le taux de malignité varie selon l'âge et le site tumoral [2]. Elles se caractérisent par une grande hétérogénéité tant sur le plan clinique que radiologique, biologique, anatomopathologique, et cytogénétique [3].

Selon la théorie holistique de Teilum, leur point commun est de dériver d'une cellule germinale primordiale totipotente normalement destinée à devenir un gamète dans l'ovaire ou le testicule [4]. Leur transformation tumorale donnerait lieu aux tumeurs germinales, et le défaut de migration cellulaire au cours de l'embryogenèse pourrait expliquer leur présence et leur développement dans des territoires extragonadiques, en principe sur la ligne médiane du corps [1].

Ainsi, la théorie de Teilum ou théorie germinale admet que les cellules germinales prolifèrent à la manière d'un embryon. Elles sont appelées alors embryome ou dysembryome. Si la tumeur dérive de la cellule germinale non fécondée ou gonocyte, elle va donner naissance à un séminome, par contre si elle dérive de la cellule embryonnaire au stade indifférenciée, elle donne naissance à un carcinome embryonnaire. Pour les tératomes ils dérivent des cellules qui se sont différenciées en feuillets intra-embryonnaires (ectoderme, endoderme, ou mésoderme). La tumeur résultant de cellules différenciées en feuillets extra-embryonnaires va donner une tumeur vitelline ou un choriocarcinome [5,6,7].

Cliniquement, on distingue les TGM gonadiques qui sont de loin les plus fréquentes et les TGM extragonadiques qui peuvent siéger principalement au niveau cérébral, médiastinal, rétropéritonéal, ou sacrococcygien [3].

Le diagnostic des TGM est basé sur le dosage des marqueurs tumoraux et /ou sur l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Le bilan d'extension a pour but de rechercher d'éventuelles métastases. Parmi les différents types histologiques des TGM, deux sont associés à une sécrétion de marqueurs tumoraux sériques : la tumeur vitelline sécrétant l'alpha foeto-protéine (AFP) et le choriocarcinome qui sécrète l'hormone chorionique gonadotrope (β HCG). Ce caractère sécrétant est particulièrement important à la fois pour le diagnostic et le suivi pendant et après le traitement [8,9].

Les TGM ont une meilleure sensibilité à la chimiothérapie, en particulier aux sels de platine, comme cela a été initialement rapporté par Einhorn et al [10]. La combinaison de la chirurgie et de la chimiothérapie dans le traitement de ces tumeurs et essentiellement les protocoles comportant les sels de platines a permis l'obtention d'un taux de survie supérieur à 80 % [11].

Ce travail consiste en une étude rétrospective descriptive portant sur les enfants suivis pour tumeurs germinales malignes extra-cérébrales et traités selon les lignes directrices du protocole français de la SFOP/SFCE TGM 95, au sein du Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (SHOP) de Rabat, sur une période de 12 ans allant de 2005 à 2016.

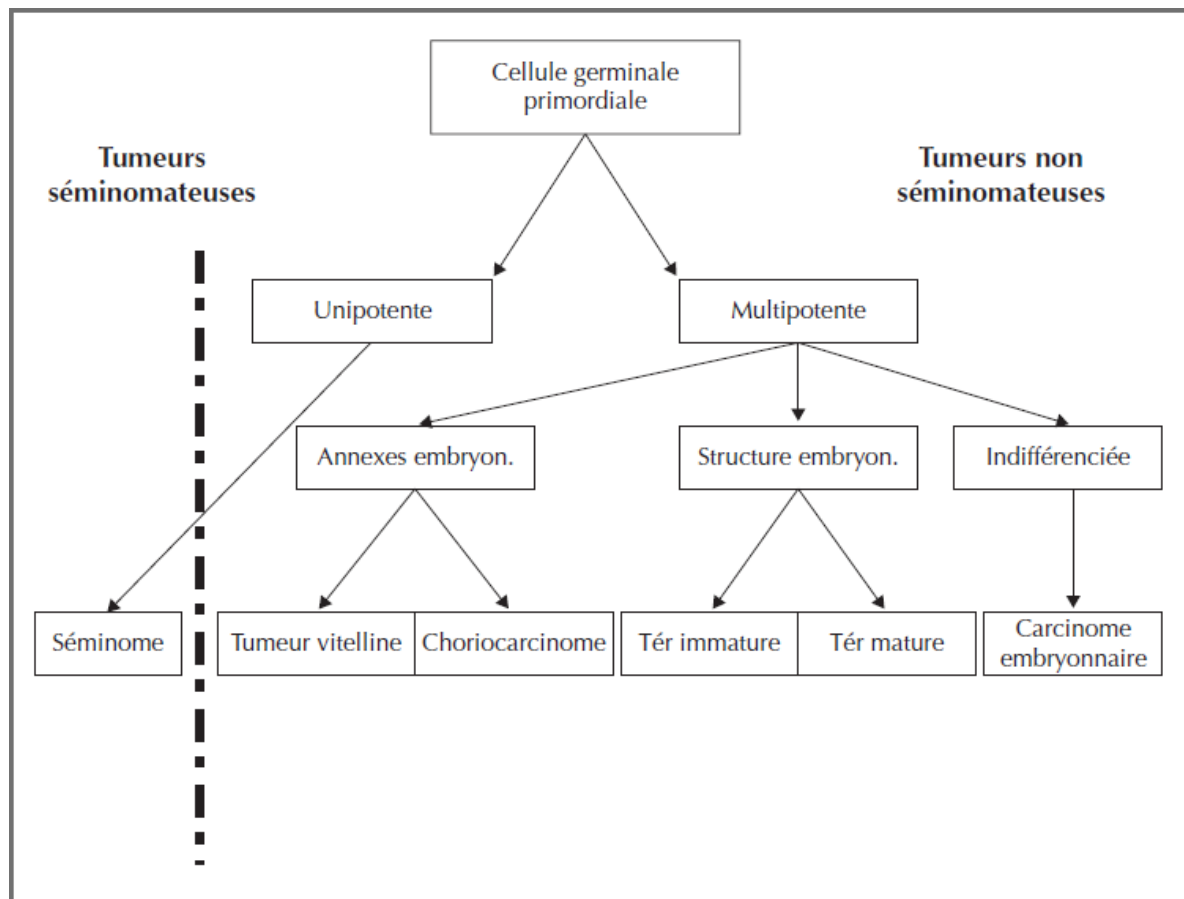
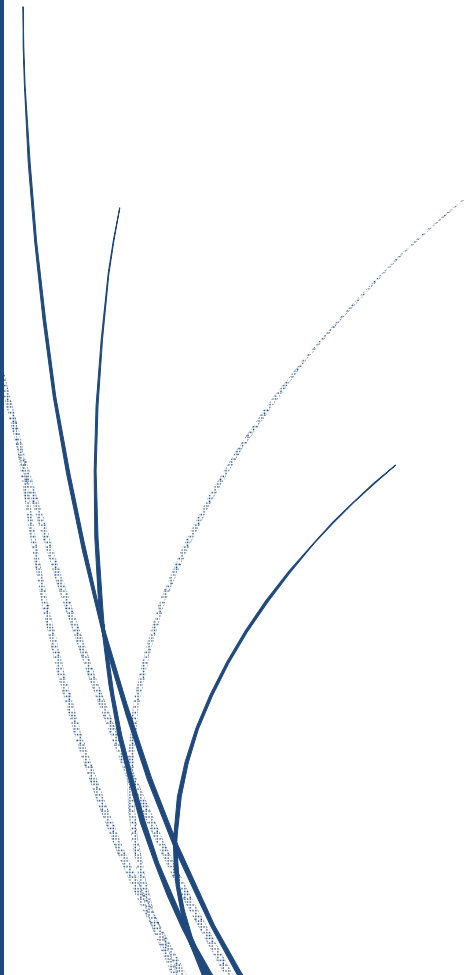


Figure 1 : Schéma de Teilmann. Ter : tératome ; Embryon. : Embryonnaire [1].



Objectif du travail



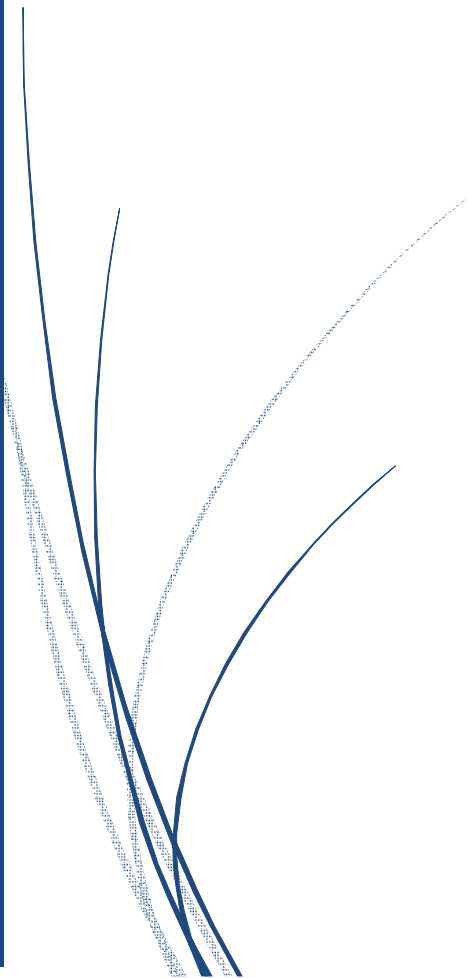
L'objectif principal est de rapporter les résultats obtenus chez les patients traités par le protocole TGM 95.

Les objectifs intermédiaires de notre travail étaient de :

1. Décrire le profil général des patients.
2. Evaluer la tolérance du traitement par l'étude de la toxicité aiguë.
3. Evaluer l'efficacité du traitement par l'étude des survies.



Matériels et méthodes



I. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les cas suivis pour tumeurs germinales malignes extracrâniennes au sein de service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfant de Rabat durant une période de 12 ans, allant du 1^{er} Janvier 2005 à 31 Décembre 2016.

II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

Nous avons sélectionné nos malades selon les critères suivants :

1. Les critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude :

- Tous les patients de la naissance jusqu'à l'adolescence,
- Suivis pour une TGM extracrâniennes,
- Au sein de service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfant de Rabat,
- Durant la période qui s'étale du 1^{er} Janvier 2005 à 31 Décembre 2016.

Le diagnostique a été établi en se basant sur les données de l'imagerie et/ou des marqueurs biologiques (alfa FP ou bêta HCG) et/ou de l'histologie.

2. Les critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude :

- Les cas de TGM intracrâniennes (la stratégie thérapeutique TGM 95 s'applique uniquement aux tumeurs germinales malignes extracérébrales),
- Les enfants qui présentent des tumeurs germinales bénignes,

- Les cancers non TGM,
- Les dossiers inexploitable : incomplets et non trouvés.

Un cas de tumeur germinale non maligne considéré initialement comme maligne à cause de l'extension initiale de la tumeur et de l'élévation du taux de marqueurs et traité comme tel a été inclus dans l'étude.

III. METHODES :

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons collecté les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives selon des fiches d'exploitation préétablies (annexe 1), avec comme support les dossiers médicaux archivés au sein du SHOP.

Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques : le nom et prénom, la date d'admission au SHOP, l'âge du malade au moment de diagnostique, le sexe, le niveau socio-économique, l'origine géographique et le numéro de téléphone.
- Les Données cliniques : le délai diagnostic correspond au délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, ses antécédents (consanguinité, cryptorchidie, histoire de cancer dans la fratrie et la famille) ainsi que les signes cliniques révélateurs de la maladie et ceux qui ont été retrouvés par l'examen clinique initial.
- Les données des moyens diagnostiques : radiologiques, marqueurs biologiques et histologiques. Les marqueurs biologiques utilisés étaient l'alfa foeto-protéines et bêta HCG. Les dosages d'AFP ont été référés au

tableau des valeurs sériques moyennes d'AFP observées selon l'âge des enfants (annexe 2).

- Le siège initial de la tumeur, les métastases, et le stade TNM clinique (une classification a été établie a posteriori) et post opératoire (annexe 4).
- La stratégie thérapeutique utilisée a été celle du protocole TGM 95 (annexe 5) :
 - La chimiothérapie : le type de la chimiothérapie, le nombre de cures, la date de chaque cure, la toxicité survenue (clinique et biologique) qu'est évaluée selon la classification OMS des toxicités de la chimiothérapie (annexe 6) et le résultat de l'évaluation radiologique et biologique après chaque cure.
 - La chirurgie : la date, le type et les données anatomopathologiques de la pièce opératoires.
- L'évolution :
 - Rémission complète : si normalisation soutenue des marqueurs tumoraux, disparition complète des symptômes et des signes associés à la maladie et pas de tumeur décelable à l'examen clinique ou à l'imagerie.
 - Rechute : si bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après l'arrêt du traitement. En fonction de sa localisation, on parlera de rechute : locale, régionale ou à distance.

- Progression : l'augmentation du volume tumorale, l'apparition de nouvelles lésions métastatiques ou l'augmentation du taux sériques des marqueurs tumoraux.
- Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.
- Décès : sa date de survenue et la cause
- Perdu de vue : regroupe les patients qui ont terminé le traitement et non revu au contrôle.
- Etat des patients à la date des dernières nouvelles : il a été détaillé en précisant si le patient était vivant ou décédé et pour les patients vivant quelle était leur situation (rémission complète continue, 2^{ème} rémission complète, rechute, progression ou perdu de vue).

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel ' Microsoft Excel 2007' et SPSS.

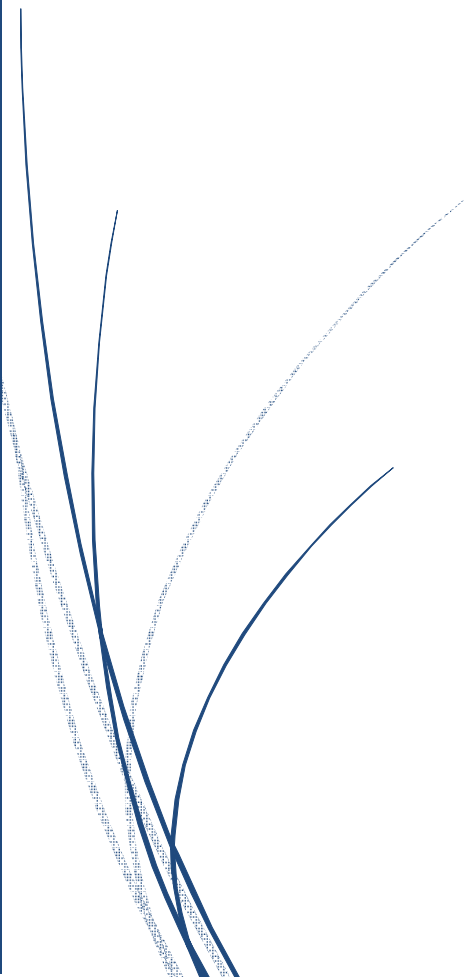
Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant des médianes et des extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentage.

L'évaluation des patients s'est basée sur l'étude de la survie sans évènement (SSE) et la survie globale (SG) selon la méthode de Kaplan Meier. La SSE a été calculée à partir du délai entre le diagnostic et la survenue d'un évènement ou du

délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles si aucun évènement n'a été enregistré. On a considéré comme évènement la survenu d'une rechute, quel que soit son siège, la progression et le décès. Les abandons de traitement ont été censurés à la date des dernières nouvelles.



Résultats



Pendant la période intéressée par l'étude, 83 cas de TGM ont été répertoriés au niveau de la base de données du SHOP de Rabat. Sur ces 83 cas, 60 ont été inclus dans notre étude et 23 cas ont été exclus dont :

- 5 cas de TGM intracrâniennes.
- 1 cas de TG bénigne.
- 6 cas non TGM.
- 11 cas dont les dossiers ont été inexploitable/non trouvés.

Les cas non TGM étaient :

- Un carcinome épidermoïde de bas grade de la glande parotide.
- Une tumeur à cellules de Sertoli-Leydig de l'ovaire.
- Une tumeur de la granulosa juvénile de l'ovaire.
- Une tumeur mésenchymateuse (angiolipome bénin après la relecture) d'une masse fessière.
- Un kyste ovarien nécrosé avec remaniements inflammatoires dont la nature ne peut être précise.
- Un tératome sacrococcygien sans preuve biologique ou histologique d'une TGM.

L'analyse des données nous a permis de relever les données suivantes :

I. PROFIL GENERAL DES PATIENTS :

1. La fréquence :

Durant la période de l'étude allant de Janvier 2005 à Décembre 2016, 3664 nouveaux cas d'oncologie pédiatrique ont été admis au SHOP de Rabat, dont 60 ont été des cas de TGM extracrâniennes, ce qui correspond à 1.64% des cas de l'ensemble des tumeurs admis.

Le nombre de cas de TGM diagnostiqué par an variait entre un minimum de 2 et un maximum de 9 cas. Le pourcentage médian par année des cas de TGM par rapport au nombre total de patients suivis pour une pathologie cancéreuse était de 1.51 avec des extrêmes allant de 0.59 à 2.79.

Le tableau suivant montre la répartition annuelle des TGM extracrâniennes par rapport à l'ensemble des tumeurs pédiatriques suivis au sein de SHOP de Rabat :

Tableau I : La répartition par année des nouveaux cas de TGM suivis au sein de SHOP de Rabat.

Année	Nombre de nouveaux cas	Nombre de TGM	Pourcentage %
2005	318	4	1.26%
2006	340	2	0.59%
2007	317	6	1.89%
2008	323	9	2.79%
2009	318	5	1.57%
2010	355	5	1.41%
2011	318	3	0.94%
2012	259	6	2.32%
2013	287	7	2.44%
2014	275	4	1.45%
2015	276	4	1.45%
2016	278	5	1.80%

2. L'âge :

L'âge médian des patients de notre série était de 2 ans et 6 mois avec des extrêmes allant de 7 jours à 15 ans. Le maximum de fréquence des TGM est estimé entre 0 et 3 ans (38 cas soit 63.3%), suivie par la tranche d'âge entre 11 et 15 ans (9 cas soit 15%), puis la tranche d'âge entre 3 et 7 ans (7 cas soit 11.7%). 6 patients avaient un âge entre 7 et 11 ans soit 10% des cas.

Tableau II : La répartition de cas de TGM selon l'âge au diagnostic.

Age au diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage %
0 – 3 ans	38	63.3%
3 – 7 ans	7	11.7%
7 – 11 ans	6	10%
11 – 15 ans	9	15%

3. Le sexe :

La population étudiée se répartissait en 23 de sexe masculin soit 38.3% des cas et 37 de sexe féminin soit 61.7% des cas avec un sex-ratio M/F de 0.6.

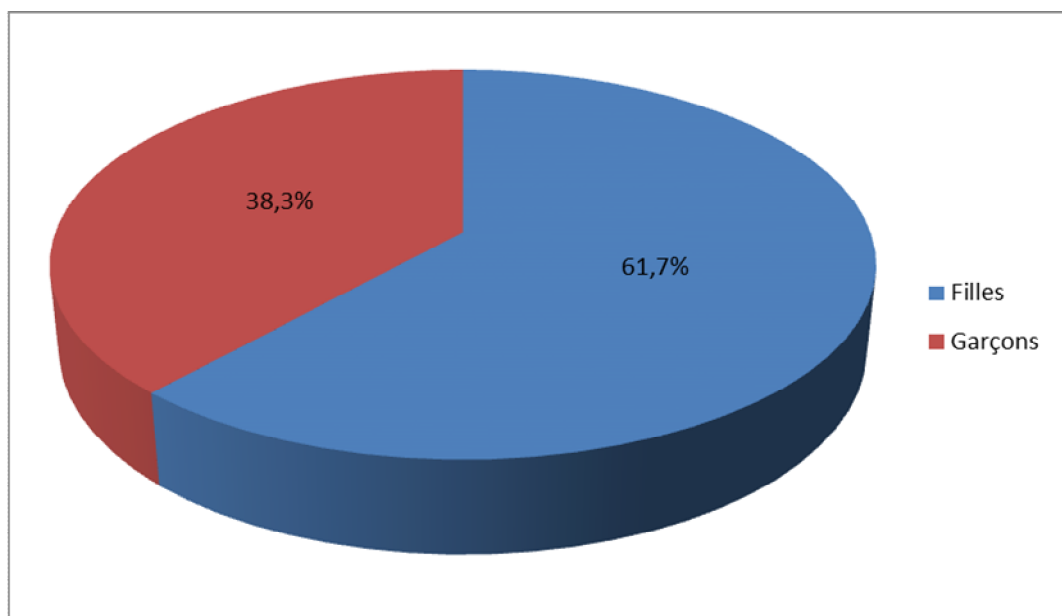


Figure 2 : La répartition des patients selon le sexe.

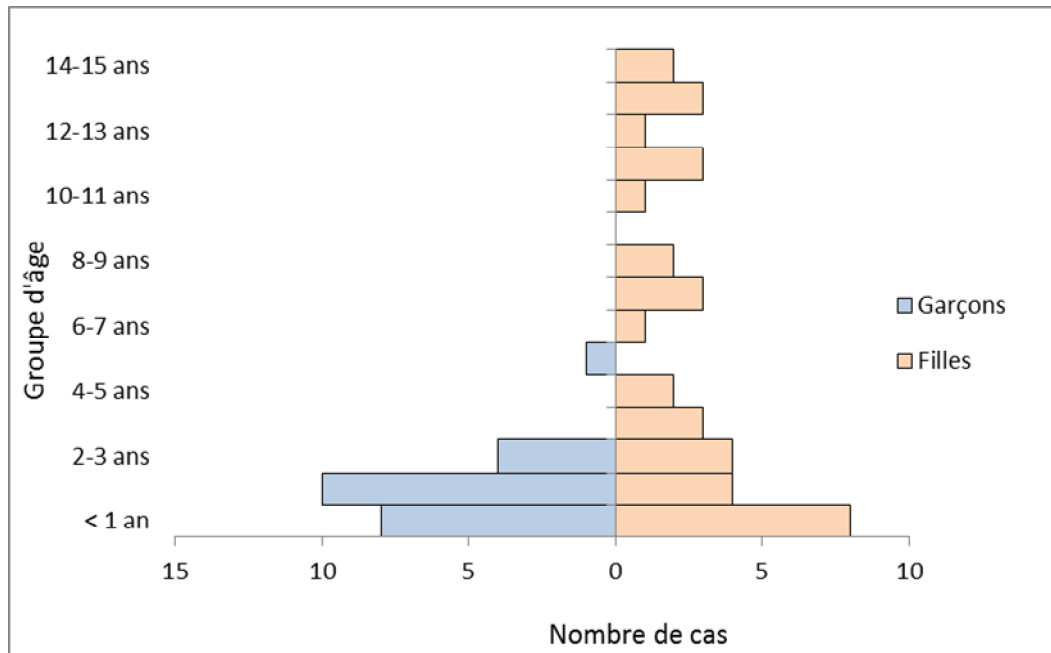


Figure 3 : La répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Le diagramme de la figure 3 montre une répartition égale entre les filles et les garçons chez les enfants âgés de moins de 3 ans alors que chez les plus grands, la prédominance féminine est plus nette. Ainsi, on note une distribution bimodale avec un premier pic durant les trois premières années et un second pic vers l'adolescence.

4. L'origine géographique :

L'origine géographique précisée chez non patients, retrouve que les régions de Rabat-Salé-Kénitra, de Tanger-Tétouan-Al Hoceima et de Fès-Meknès comprennent 47 cas soit 78.3%.

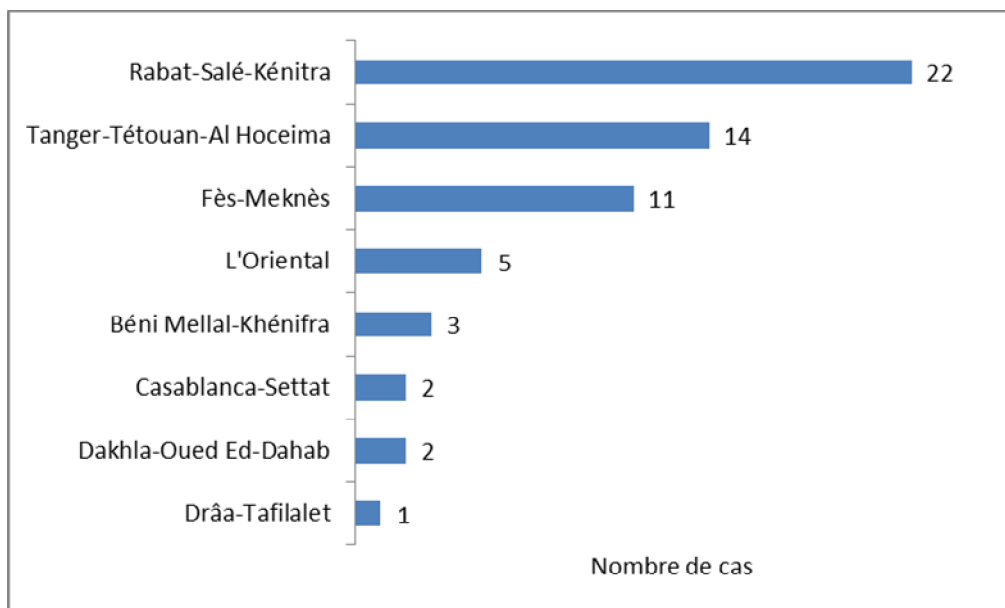


Figure 4 : La répartition des patients selon l'origine géographique.

5. Le niveau socio-économique :

Dans notre série, 48 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 80% des cas, et 12 patients sont de classe moyenne, soit 20% des cas.

28 patients sont indigents, 14 patients ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED », 3 patients sont payants et 15 patients sont mutualistes.

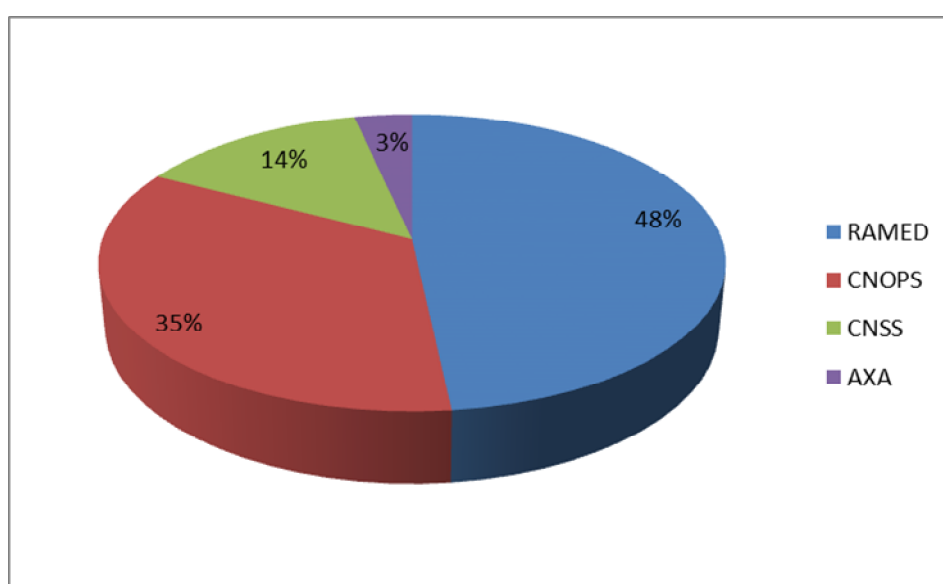


Figure 5 : Les types de couverture médicale chez les patients assurés.

II. ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DES PATIENTS :

Les antécédents personnels et familiaux étudiés chez 60 patients, sont sans particularités chez 47 d'entre eux (78.3%), et chez les 13 autres différents antécédents sont rapportés (21.7%).

La notion de consanguinité a été retrouvée chez 10 cas soit 16.7%. Elle est de 1^{er} degré chez 6 cas, de 2^{ème} degré chez un cas et de 3^{ème} degré chez 2 cas. Chez 1 cas le degré n'est pas précisé.

La notion de l'ectopie testiculaire inguinale a été retrouvée chez 1 seul enfant soit 1.7%.

La notion d'antécédent de cancer dans la famille a été rapportée chez 2 cas soit 3.3%. Il n'y avait pas de notion de cancer dans la fratrie.

Pas de notion de malformation associée a été rapportée mis, à part un hypospadias.

La notion de retard mental et d'épilepsie a été précisée chez une fille.

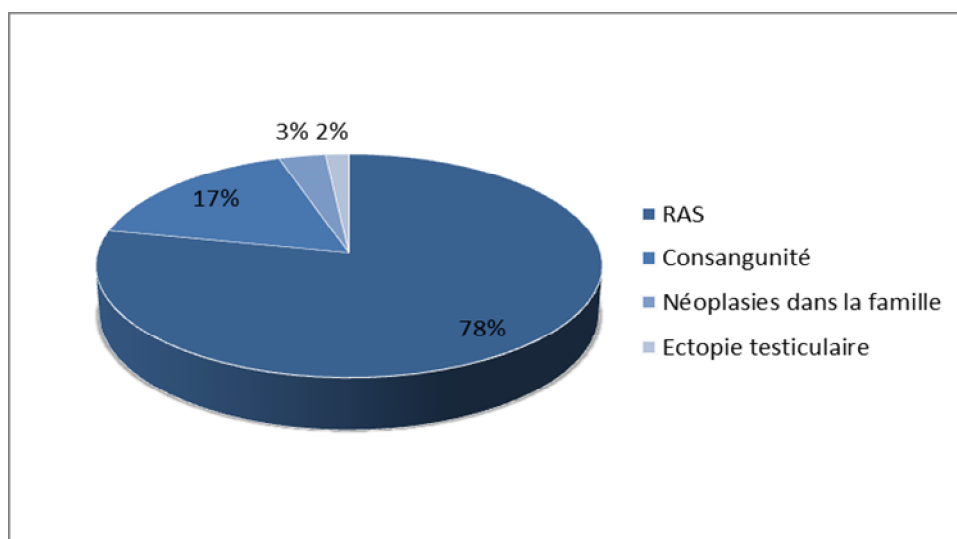


Figure 6 : Les principaux antécédents relevés chez nos patients.

III. DONNEES CLINIQUE :

1. Le délai diagnostique :

C'est le délai entre le début de la symptomatologie et la première fois que le diagnostic de tumeur germinale a été retenu.

Pour nos patients, le délai diagnostique médian est de 2 mois avec des extrêmes allant de 0 jours à 32 mois soit 2 ans et 8 mois.

- 22 cas soit 36.7% ont consulté au cours du premier mois dont 1 cas a été diagnostiqué en anténatal grâce à une échographie de routine du 3^{ème} trimestre.
- 22 cas (36.7%) ont consulté dans un délai entre 1 et 3 mois.
- 9 cas (15%) ont consulté dans un délai entre 3 et 6 mois.
- 7 cas (11.6%) ont consulté après une durée d'évolution supérieure à 6 mois.

On note que les 3/4 des cas (73.4%) ont un délai diagnostique inférieur à 3 mois, et que 7 patients (11.6%) ont été diagnostiqués après 6 mois d'évolution.

Concernant le cas particulier d'une patiente diagnostiquée après 32 mois d'évolution, il s'agissait d'une patiente âgée de 2 ans et 8 mois ayant une masse interfessière remontant au premier mois de vie, pour laquelle la famille n'a consulté qu'après une aggravation de la lésion initiale.

Ainsi, la durée d'évolution de deux ans a été notée chez une patiente ayant une TGM de la joue gauche qui s'est manifestée par une masse jugale gauche remontant au premier mois de vie, pour laquelle la famille n'a consulté qu'après une aggravation de la lésion initiale qui est devenue bourgeonnante avec déviation de la langue et fermeture impossible de la bouche.

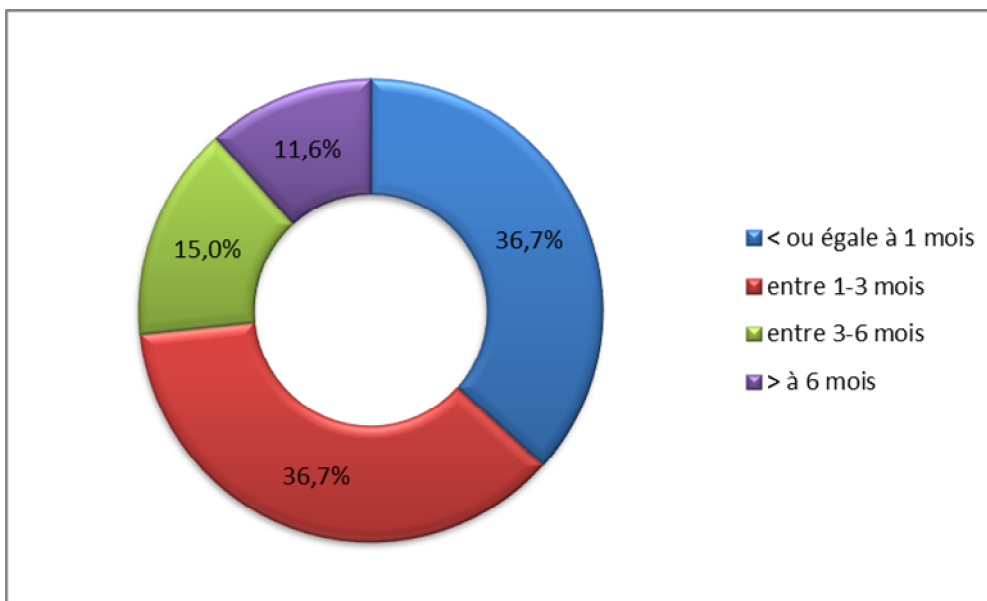


Figure 7 : La répartition des patients selon le délai diagnostique.

Tableau III : La répartition des patients selon le délai et l'année de diagnostic.

Année	< ou égale à 1 mois	Entre 1-3 mois	Entre 3-6 mois	> à 6 mois
2005	2	-	-	2
2006	-	1	1	-
2007	2	2	2	-
2008	6	3		-
2009	1	1	1	2
2010	2	2	-	1
2011	-	2	1	-
2012	4	2	-	-
2013	1	3	3	-
2014	2	1	-	1
2015	-	3	-	1
2016	2	2	1	-

On note que 5 cas sur 7 qu'ont été diagnostiqués après une durée d'évolution supérieure à 6 mois sont des cas diagnostiqués avant 2010.

2. Les signes révélateurs :

Les signes révélateurs d'une TGM extracrâniennes chez nos patients étaient essentiellement basés sur l'apparition de symptômes fonctionnels souvent constatés en premier lieu par les parents, et qui ont motivé ces derniers à amener leurs enfants en consultation. Seulement un seul cas de diagnostic anténatal a été retrouvé. La diversité des tumeurs germinales malignes de l'enfant explique l'hétérogénéité des signes fonctionnels en fonction de la localisation de la tumeur et de son extension locorégionale et métastatique.

Les données sur les signes cliniques révélateurs ont été recueillies chez les 60 patients. Le tableau suivant illustre les signes cliniques révélateurs :

Tableau IV : Les signes révélateurs des TGM chez les patients de notre série.

Signes révélateurs	Nombre de cas	Pourcentage
<u>Manifestations abdomino-pelviennes :</u>	<u>34</u>	<u>57%</u>
Douleurs abdomino-pelviennes	5	8%
Distension abdominale	9	17%
Douleur-distension abdominale	10	15%
Masse fessière	7	12%
Masse sacrée	3	5%
<u>Manifestations génito-urinaires :</u>	<u>21</u>	<u>33%</u>
Tuméfaction testiculaire	18	30%
Tuméfaction inguinale	1	1%
Rétention aiguë des urines	2	2%
<u>Manifestations cervico-faciales et ophtalmologiques :</u>	<u>3</u>	<u>6%</u>
Masse jugale + exophtalmie	1	2%
Masse jugale et latéro-cervicale	1	2%
Exophtalmie	1	2%
<u>Autres :</u>	<u>2</u>	<u>4%</u>
Régression de la marche	1	2%
Découverte fortuite	1	2%

Les signes cliniques révélateurs les plus fréquents ont été les manifestations abdomino-pelviennes retrouvées chez 57% des patients. Ces manifestations étaient essentiellement à type d'augmentation du volume de l'abdomen et/ou une douleur abdomino-pelvienne. On retrouve également des signes génito-urinaires à type de tuméfaction testiculaire et rétention aiguë des urines chez 33% des patients. Les manifestations cervico-faciales et ophtalmologiques ont été notées chez 3 patients soit 6%.

Ainsi, une constipation a été signalée chez 6 patients, dysurie chez 3 patients et rectorragie chez une seule fille.

3. Les signes cliniques :

Les données de l'examen clinique initial avant toute intervention thérapeutique étaient disponible chez 48 patients et trouvait une masse abdomino-pelvienne dans 38% des cas, une masse testiculaire chez environ 23% des cas. Le reste des résultats est donné dans le tableau ci-dessous :

**Tableau V : Les signes de l'examen clinique à l'admission
chez les patients de notre série.**

Signes cliniques	Nombres des cas	Pourcentage %
Etat général altéré	9	19%
Pâleur cutanéomuqueuse	4	8%
Masse abdomino-pelvienne	18	38%
Masse testiculaire	11	23%
Masse sacro-coccygienne	10	21%
Masse inguinale droite	1	2%
Masse jugale	2	4%
Exophtalmie	2	4%
ADP inguinales bilatérales	3	6%
ADP axillaire droite et inguinale gauche	1	2%
Hernie inguinale et hypospadias	1	2%
Gêne respiratoire	2	4%
Trouble de la marche	2	4%
Gynécomastie bilatérale et pilosité stade 3 de Tanner	1	2%
œdème des membres inférieurs	1	2%
Sans particularité	1	2%

4. La localisation primitive :

Dans notre série, la localisation la plus fréquente est celle de testicule avec 31.7% des cas suivie de la localisation ovarienne (28.3%) et puis sacrococcygienne (21.7%). La localisation rétropéritonéale et abdomino-pelvienne est retrouvée chez 7 cas (11.6%) dont 1 cas a été purement abdominale et 2 cas ont été purement pelvienne. Les autres localisations sont moins fréquentes : joue (3.3%), médiastin (1.7%), orbite (1.7%).

Tableau VI : La répartition des patients selon la localisation primitive.

Localisation primitive	Nombre de cas	Pourcentage %
Testiculaire	19	31.7%
Ovarienne	17	28.3%
Sacrococcygienne	13	21.7%
Rétropéritonéale et abdomino-pelvienne	7	11.6%
Faciale	3	5%
Médiastinale	1	1.7%

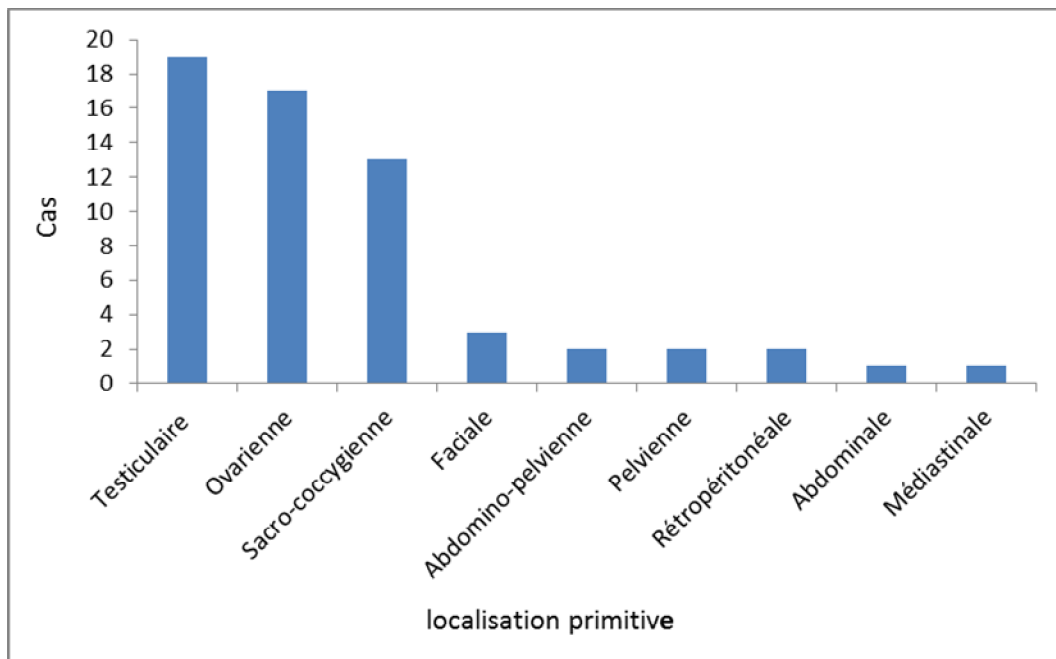


Figure 8 : La répartition des TGM selon leurs sièges.

IV. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Les moyens diagnostiques :

Le diagnostic des TGM extracrâniennes a été établi en se basant sur les données de l'imagerie et/ou des marqueurs biologiques (alfa FP ou bêta HCG) et/ou de l'histologie. Pour les tumeurs sécrétantes, la mise en évidence de marqueurs biologiques nous a suffi pour poser le diagnostic de TGM. Le tableau suivant montre les différents moyens utilisés pour le diagnostic des TGM dans notre série :

Tableau VII : Les différents moyens utilisés pour le diagnostic des TGM dans notre série.

Moyens diagnostiques	Nombre	Pourcentage %
Imagerie + dosage des MT	26	43.3%
Imagerie + histologie	6	10%
Imagerie + dosage des MT + histologie	23	38.3%
Dosage des MT + histologie	2	3.3%
Histologie	3	5%

Pour retenir le diagnostic de TGM, l'imagerie a été utilisée chez 55 patients associée aux marqueurs tumoraux dans 43.3% des cas et à l'histologie dans 10% des cas. Ainsi, l'imagerie a été combinée aux marqueurs tumoraux et à l'étude anatomopathologique dans 38.4% des cas. Dans les autres cas (8.3%), le diagnostic a été posé sur les données histologiques associées ou non aux marqueurs.

2. La radiologie :

On dispose du bilan radiologique préopératoire de 55 patients. Les examens complémentaires systématiques étaient :

- un bilan local : échographie et scanographique.
- une radiographie de thorax.

D'autres bilans étaient demandés selon:

- en cas de tumeur testiculaire : échographie abdominale avec scanner abdomino-pelvien.
- en cas de tumeur sacro-coccygienne, radiographie du rachis dorso-lombaire et scintigraphie osseuse.
- en cas de métastase : scanner pulmonaire et cérébral, la scintigraphie osseuse n'est qu'en cas de signe d'appel.

Sur les 55 cas disposant d'une exploration radiologique (du bilan local et du bilan d'extension locorégional et général), 30 cas (55%) étaient localisés au moment du diagnostic et 25 cas (45%) présentaient des signes évocateurs d'extension locorégionale (ganglionnaire, péritonéale ou endocanalaire) et/ou métastases à distance dont 15 étaient locorégionaux et 10 métastatiques à distances (4 cas avec extension locorégionale associée).

Au total dans notre série on note :

- Des métastases pulmonaires chez trois cas.
- Des métastases osseuses chez deux cas.
- Des métastases hépatiques chez un cas.

- Des métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses avec extension endocanalaire chez un cas.
- Des métastases pulmonaires, ganglionnaires et extension endocanalaire chez un cas.
- Une carcinose péritonéale avec des métastases hépatiques chez un cas.
- Une carcinose péritonéale avec des métastases gréliques chez un cas.
- Une carcinose péritonéale a été relevée chez cinq cas.
- Des métastases ganglionnaires chez six cas.
- Une carcinose péritonéale et métastases ganglionnaires chez deux cas.
- Une extension endocanalaire chez deux cas.

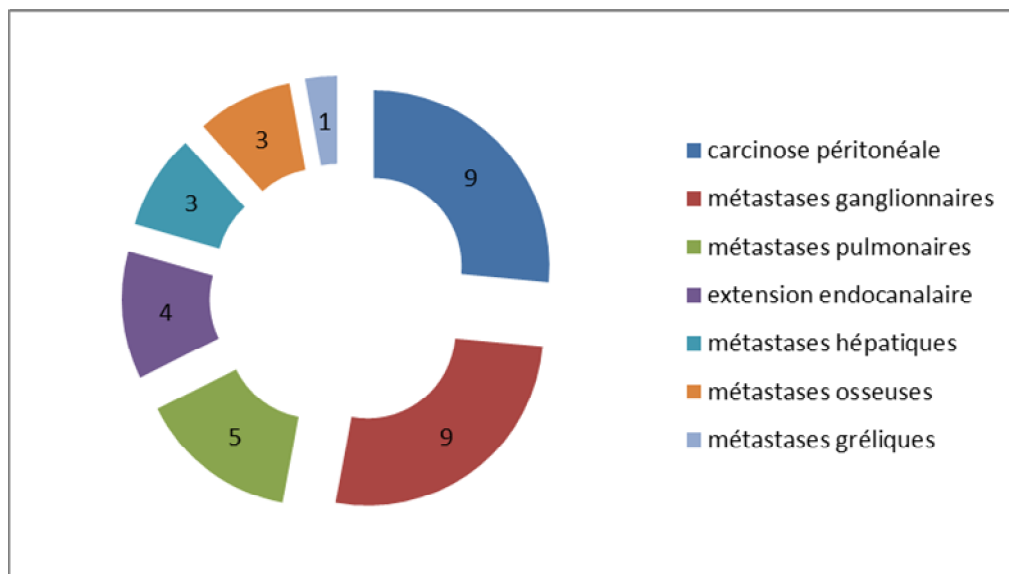


Figure 9 : L'extension locorégionale et générale des TGM.

Tableau VIII : La répartition des TGM selon l'année et le stade de diagnostic.

Année	Nombre de cas	TGM localisée	TGM métastatique	
			Locorégionale	A distance
2005	4	3	1	-
2006	2	-	1	1
2007	6	6	-	-
2008	9	4	3	-
2009	5	4	-	1
2010	5	3	-	1
2011	3	1	1	1
2012	6	1	2	1
2013	7	2	2	3
2014	4	1	3	-
2015	4	1	2	1
2016	5	4	-	1

Le tableau VIII montre qu'entre 2005 et 2010 il s'agissait essentiellement de formes localisées. Puis de 2011 jusqu'en 2015 la majorité des cas étaient métastatiques ou étendus. Les patients recrutés par la suite en 2016 avaient majoritairement des formes localisées.

Parmi les 10 cas qu'ont été diagnostiqués avec des métastases à distances, 4 cas présentaient des signes d'extension locorégionale associés.

3. Les marqueurs tumoraux :

Le dosage des AFP a été disponible en préopératoire chez 51 patients soit 85% des cas. Il a été positif chez 44 patients soit 86% des cas, 21 patients parmi eux avaient une valeur supérieure à 15000 ng/ml variant entre 16030 et 240000 ng/ml.

Le dosage de HCG était disponible chez 38 patients soit 63% des cas, il était positif chez 3 patients soit 7% des cas.

4. L'étude histologique :

Afin d'obtenir un diagnostic anatomo-pathologique, l'étude histologique de la masse tumorale, soit après exérèse chirurgicale ou après biopsie, a été réalisée chez 34 patients soit 56,6% :

- 17 patients ont bénéficié d'une chirurgie première avec étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire soit 50%.
- 14 patients ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale première soit 41%, dont 2 biopsies ont été réalisées au moment de la chirurgie exploratrice.
- Une biopsie radioguidée a été réalisée chez 3 patients soit 9%, elle était écho-guidée dans les 3 cas.

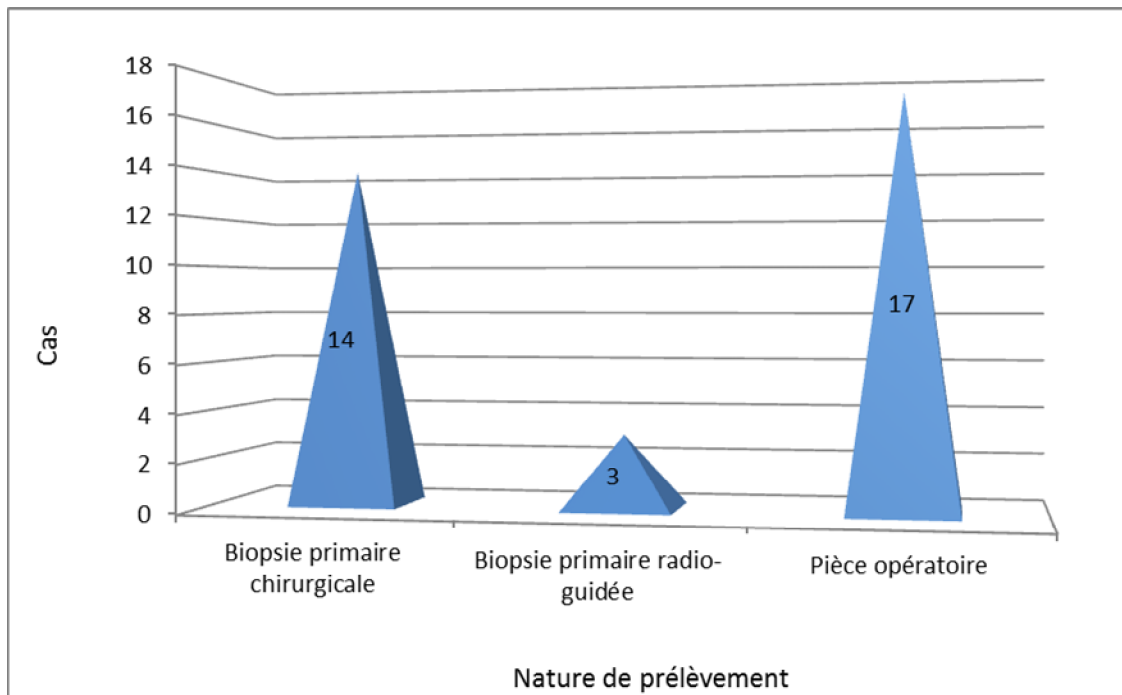


Figure 10 : La répartition des TGM selon la nature de prélèvement.

Tableau IX : Les types histologiques des patients suivis pour TGM.

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
Tumeur du sac vitellin	19	55.9%
Dysgerminome	3	8.9%
Carcinome embryonnaire	1	2.9%
Tératome immature	5	14.7%
TGM mixte	5	14.7%
Tératome mature pluritissulaire*	1	2.9%

Les types histologiques retrouvés dans cette série étaient par ordre de fréquence: les tumeurs du sac vitellin (Yolk sac tumor) dans 55.9% des cas, le tératome immature et les TGM mixtes dans 14.7% des cas pour chaque type, le séminome ou dysgerminome dans 8.9% des cas, et le carcinome embryonnaire dans 2.9% des cas. Aucun cas de choriocarcinome n'a été retrouvé dans cette série.

Concernant le tératome mature pluritissulaire, c'est une tumeur histologiquement bénigne mais elle a été considérée initialement comme maligne vu l'inopérabilité d'emblée et donc biopsiée et traitée comme TGM en se basant sur les données de l'imagerie et résultat des marqueurs qui ont été considérés positif.

Dans notre série, sur les 5 cas de tératomes immatures, 1 cas était de grade 2 de Scully, 1 cas de grade 3 de Norris, un cas de siège abdomino-pelvien était de grade 2-3 de Norris et le grading n'a pas été déterminé dans 2 cas.

Pour les TGM mixtes on note :

- Un cas de dysgerminome + tumeur du cordon sexuel.
- Deux cas de tumeur vitelline + tératome mature.
- Un cas de tumeur vitelline + carcinome embryonnaire.
- Un cas de carcinome embryonnaire + tératome immature.

La révision des lames pour une relecture a été demandée dans le cas où l'examen anatomo-pathologique a été réalisé en dehors du Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (LACP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER).

Tableau X : Les résultats de la relecture des lames d'histologie.

Résultat initial	Résultat de la relecture
Tumeur du sac vitellin + carcinome embryonnaire + choriocarcinome	Tumeur du sac vitellin + carcinome embryonnaire
Carcinome embryonnaire	Tumeur du sac vitellin
Tumeur à cellules de la granulosa juvénile	Dysgerminome
Carcinome embryonnaire où tératome immature	Tumeur du sac vitellin
Tératome mixte	Tératome immature

Dans les autres cas où le diagnostic de TGM a été porté sur les données de l'imagerie et des marqueurs tumoraux, l'étude histologique de la pièce opératoire après une chimiothérapie première a trouvé : une tumeur totalement nécrosée siégée de remaniements fibreux (absence de résidu tumoral) chez 9 cas, une tumeur ovarienne nécrosée à 95% avec un foyer de tumeur de sac vitellin chez 2 cas, la persistance d'un résidu tumoral en faveur d'une tumeur de sac vitellin chez 2 cas, un résidu de tératome mature chez 3 cas, un résidu tumoral constitué de YST + tératome mature chez 2 cas, un tératome multissulaire avec une composante immature grade 1 de Norris chez 1 cas et un tératome immature sans grading chez 1 cas. Le résultat était non disponible chez 1 cas.

Tableau XI : La répartition de cas des TGM selon l'âge, la localisation et l'histologie.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Localisation la plus fréquente				Type histologique le plus fréquent	
		Masculin		Féminin		Masculin	Féminin
0-3 ans	38	testiculaire	18	sacrococcygienne	9	YST	tératome YST
3-11 ans	13	testiculaire	1	ovarienne	9	YST	tératome TGM mixte
11-15 ans	9	-	-	ovarienne	8	-	YST dysgerminome

Dans notre série :

- Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, la localisation était essentiellement testiculaire chez les garçons et sacro coccygienne chez les filles avec prédominance des tumeurs vitellines chez les deux sexes et les tératomes que chez la fille.
- Chez l'enfant plus âgé, les tumeurs ovariennes de nature tératomateuses ou mixte étaient les plus retrouvées.
- Chez l'adolescent, il s'agissait absolument des tumeurs ovariennes chez la fille et histologiquement, il s'agit d'un dysgerminome ou tumeur vitelline.

V. Classification :

1. La classification selon le type histologique :

Au total, les données de l'étude anatomopathologique chez les patients opérés d'emblée et de ceux bénéficiés d'une biopsie et/ou ceux opérés après chimiothérapie première nous donne un total de 45 pour 60 patients :

- La tumeur du sac vitellin dans 51% (23 cas).
- Le tératome immature dans 15% (7 cas).
- Les TGM mixtes dans 15% (7 cas).
- Le tératome mature dans 9% (4 cas).
- Le dysgerminome dans 7% (3 cas).
- Le carcinome embryonnaire dans 2% (1 cas).

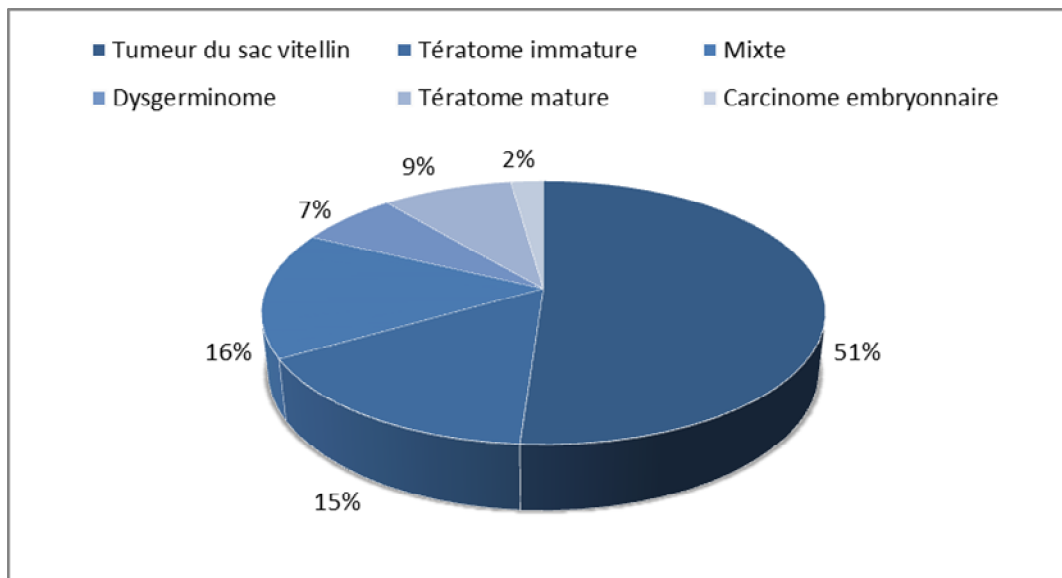


Figure 11 : La répartition des patients en fonction du type histologique.

2. La classification selon l'extension tumorale :

Le stade clinique TNM a pu être établi a posteriori en entier chez 53 cas soit 88%.

Les patients de notre série ont été classés comme suit :

- 3 patients ont été diagnostiqués au stade I (2%).
- 25 patients au stade II (49%).
- 15 patients au stade III (29%).
- 10 patients au stade IV (20%).

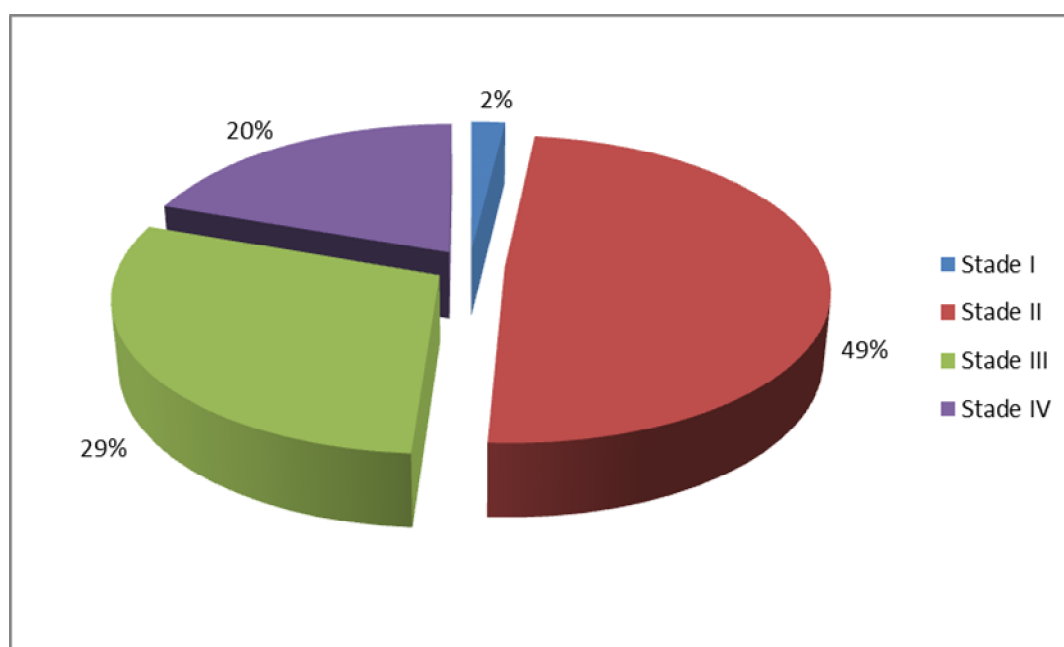


Figure 12 : La répartition des patients en fonction du stade TNM au diagnostic.

La classification TNM postopératoire a été trouvée seulement chez 6 patients, dans les 6 cas ce fut un stade pS I.

3. La classification selon le risque :

Cette classification est basée sur le taux d'AFP initial et sur la présence ou non des métastases au diagnostic. Les patients ayant un taux d'AFP supérieur à 15000 ng/ml et/ou présence de métastase ont été classés de haut risque. Les patients ayant un taux d'AFP inférieur à 15000 ng/ml et pas de métastase ont été classés de risque standard.

Sur les 49 dossiers avec données paracliniques complètes, les cas qui ont été bénéficiés d'un bilan biologique et radiologique avant le début de traitement, 30 patients ont été classés en groupe haut risque, soit 61% des cas et 19 patients soit 39% des cas ont été classés de risque standard.

Parmi les 11 patients restant où la stadification préopératoire a été impossible d'établir soit par manque de taux des marqueurs tumoraux initiaux ou par non réalisation de bilan d'extension, deux cas ont été diagnostiqués au stade métastatique dont un cas avait une carcinose péritonéale et l'autre avait des métastases pulmonaires.

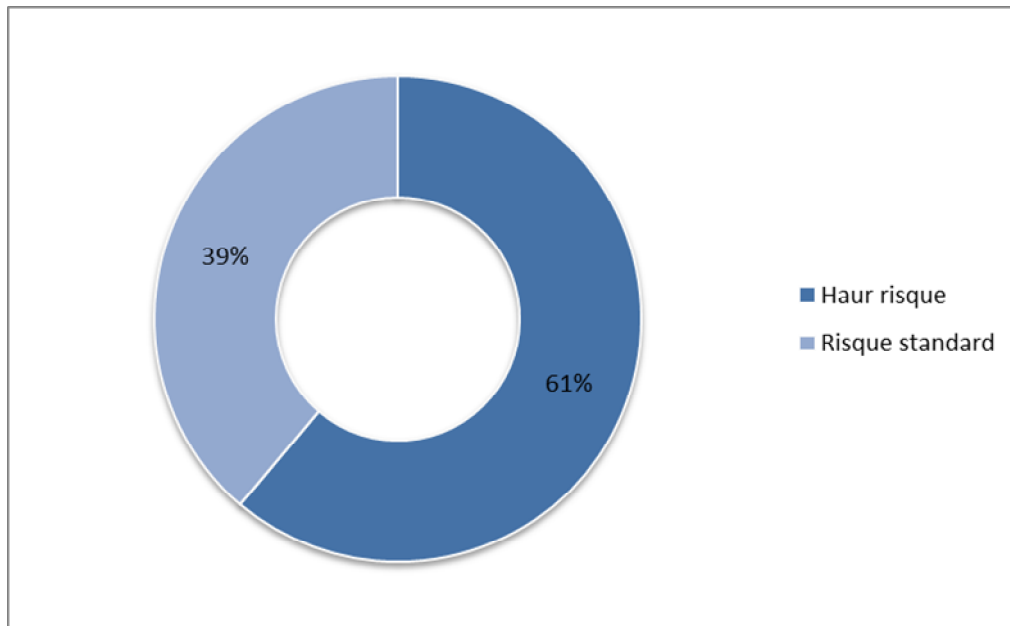


Figure 13 : La répartition des patients atteints de TGM en fonction des groupes de risque pronostiques.

VI. TRAITEMENT:

1. Les moyens thérapeutiques :

Le traitement selon le protocole TGM95 fait appel à deux armes importantes : la prise en charge chirurgicale, précédée et/ou suivie de chimiothérapie. La stratégie thérapeutique dépend de plusieurs paramètres : l'extension initiale de la maladie (stade clinique) et du stade post-opératoire, le caractère sécrétant ou non de la tumeur et de ses composants histologiques, et la disponibilité du traitement.

Tableau XII : Le traitement reçu.

Stratégie thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage %
Chimiothérapie + chirurgie	46	78%
Chirurgie seule	3	5%
Chimiothérapie seule	10	17%

Sur les 60 patients inclus, 59 ont été traités et un cas est décédé avant tout traitement. Dans notre série, 46 patients soit 78% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical associé à une chimiothérapie première et/ou post opératoire selon le protocole de la société française d'oncologie pédiatrique : TGM 95, 10 patient soit 17% des cas ont reçu de 1 à 5 cures de chimiothérapie première, 3 patients furent opérés sans traitement complémentaire soit 10%.

2. La chirurgie :

2.1. Le timing de la chirurgie :

Le nombre des malades opérés était de 49 cas soit 82% du nombre total de patients. Le nombre de malades ayant eu une chirurgie première était de 19 soit 39% des patients opérés dont trois (6%) ont été traités par une chirurgie seule.

Sur les 49 patients opérés, 30 soit 61% des cas ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante afin de réduire le volume tumorale.

Tableau XIII : Le nombre de malades opérés.

	Nombre de malade	Pourcentage %
Malades opérés	49	82%
Chirurgie première	19	39%
Chirurgie après chimiothérapie	30	61%
Malades non opérés	11	18%

2.2. Le type de la chirurgie :

Les TGM testiculaires : Sur 19 cas, le nombre de malades opérés était de 17 soit 89%, les deux patients restants ayant abandonné le traitement après chimiothérapie avant toute chirurgie. Dix cas soit 59% ont eu une chirurgie première, 7 ont été opérés après cures de chimiothérapie soit 41% dont 1 cas a reçu de la chimiothérapie pré et post opératoire. Deux malades ont été opérés sans traitement complémentaire, soit 12%. L'un a été abandonné le traitement, pour le deuxième patient la stratégie "watch and wait" a été utilisée avec une surveillance rigoureuse clinique et dosage des marqueurs dont le taux d'AFP s'est négativé après chirurgie sans avoir recours à la chimiothérapie.

L'acte chirurgical étant une orchidectomie par voie haute avec ligature haute du cordon spermatique dans 71% des cas (12 patients), et dans 12% des cas l'orchidectomie fut réalisée par voie scrotal (2 patients). Chez 3 patients, l'orchidectomie était associé à un curage ganglionnaire inguinal.

Sur 17 cas **de TGM ovariennes** , la chirurgie conservatrice a été réalisée chez 15 patientes :

- L'annexectomie unilatérale avec exploration du pelvis chez 13 patientes.
- L'ovariectomie chez 2 patientes.
- Une patiente a été opérée mais le résultat non disponible.

La patiente restante ayant abandonnée le traitement après 3 cures de chimiothérapie. Les gestes associés étaient :

- Appendicectomie et omentectomie chez une patiente.
- Résection de 4 anses gréliques et des ADP adjacentes chez une patiente.
- Omentectomie chez une patiente.
- Appendicectomie chez une patiente.

Les TGM sacrococcygiennes : Excepté 2 malades sur 13 qui n'ont pas bénéficié d'une chirurgie, 5 patients soit 46% ont bénéficié d'un traitement chirurgical consistant à l'exérèse totale de la masse avec la réalisation systématique de la coccygectomie, 1 cas (9%) a bénéficié d'abord d'une exérèse de la masse puis une coccygectomie dans 2^{ème} temps, 2 patients (18%) ont bénéficié d'une exérèse de la masse et exérèse incomplète du coccyx dont le reste du coccyx a été enlever après, 2 cas (18%) ont bénéficié d'une exérèse de la masse sans coccygectomie dont un cas qu'a été opéré à J7 de vie pour un tératome sacrococcygien. Le dernier cas (9%) a été bénéficié d'une coccygectomie seule puisque la masse a été complètement disparue sous la chimiothérapie.

Les TGM rétropéritonéales : Deux patientes (100%) ont bénéficié de l'exérèse d'une masse rétropéritonéale dont une après la chimiothérapie première.

Les TGM pelviennes : Une patiente a bénéficié d'une résection du col emportant la tumeur après une chimiothérapie première, et l'autre d'une exérèse d'une pastille du tissu fibreux au contact du pelvis (après chimiothérapie première).

Les TGM rétro-orbitaires : Un petit enfant a bénéficié d'une résection d'une masse rétro-orbitaire qui c'était incomplète.

2.3. Le délai entre la chimiothérapie et la chirurgie :

La médiane du délai entre la chimiothérapie première et la chirurgie était de 33,5 jours (entre 20 et 70 jours).

Tableau XIV : La répartition des malades en fonction du délai entre la chimiothérapie et la chirurgie.

Délai entre la chimiothérapie et la chirurgie	Effectif	Pourcentage
< ou égale 28 jours	14	47%
> 28 jours	16	53%

Concernant le cas particulier où le délai entre la chimiothérapie première et la chirurgie était 70 jours avec un retard d'un mois, les parents étaient injoignables.

3. La chimiothérapie :

3.1. Le timing de la chimiothérapie :

Durant la période de l'étude, le protocole thérapeutique utilisé était ceux de la SFOP : TGM 95. Le nombre de patients traités par chimiothérapie est 56 dont 32 cas soit 57.1% ont reçu une chimiothérapie première et 16 cas (28.6%) ont

reçu de la chimiothérapie en post opératoire, et 8 cas soit 14.3% ont reçu la chimiothérapie pré et post opératoire.

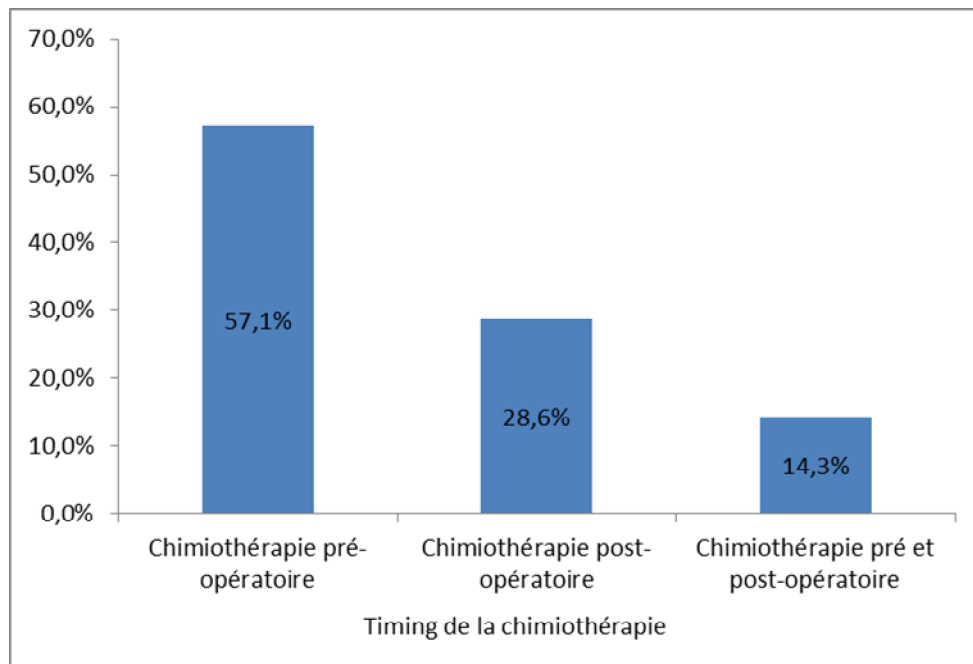


Figure 14 : Le timing de la chimiothérapie.

3.2. Le type de la chimiothérapie :

Elle est différente selon le groupe pronostique du protocole TGM 95. On définit:

- Des formes de risque standard : AFP initiales <15000 et pas de métastases.
- Des formes de haut risque : AFP initiales >15000 et/ou présence de métastases au diagnostic.

Dans les formes de risque standard (RS) : l'association chimiothérapie est le VBP :

- Vinblastine 3 mg/m²/j J1, J2
- Bléomycine 15 mg/m²/j J1, J2
- Cisplatine 100 mg/m²/j J3

Dans les formes de haut risque (HR) : l'association chimiothérapie utilisée est le VIP :

- Ifosfamide 3g/ m²/j J1, J2
- Etoposide 75 mg/m²/j J1, J2, J3, J4, J5
- Cisplatine 20 mg/m²/j J1, J2, J3, J4, J5

Sur les 56 patients qui ont reçu de la chimiothérapie : 32 patients soit 57% ont traité selon le protocole TGM 95 haut risque et 24 patients (43%) ont traité selon le protocole TGM 95 risque standard dont un nouveau-né a reçu 3 cures d'Endoxan et d'Actinomycine à 50% des doses.

Concernant les cas particuliers :

- Un patient âgé de 8 mois a bénéficié d'une chirurgie initiale, a reçu 3 cures de chimiothérapie post opératoire dont la 1^{ère} d'Endoxan et d'Actinomycine puis des cures VBP.
- Une fille âgée de 14 ans a traité par une chimiothérapie première type VBP et chirurgie, a reçu 4 cures VIP post opératoire vu la résection macroscopiquement incomplète (la tumeur adhère au corps utérin).
- Une fille âgée de 12 ans a reçu une cure VIP après 3 cures VBP suite à une augmentation d'AFP.

- Un nourrisson âgé de 4 mois a classé dans le groupe de haut risque, mais il' a traité selon le protocole risque standard, il a reçu la Vinblastine et la Bléomycine puis des cures VBP.

Tableau XV : La chimiothérapie : nombre de cures, moyenne et extrêmes de cures.

Type de chimiothérapie	Nombre de patient	Nombre de cure	Moyenne de cure	Extrêmes
VIP	32	138	4	1-7
VBP	23	85	4	1-6

Nos 32 patients traités selon le protocole TGM 95 haut risque ont été reçus un total de 138 cures VIP variait entre un minimum de 1 et un maximum de 7 cures avec une moyenne de 4 cures par patient.

Les 23 cas traités selon la forme risque standard ont été reçus un total de 85 cures VBP variait entre un minimum de 1 cure et un maximum de 6 cures avec une moyenne de 4 cures par cas.

En plus, pour les cas traités selon le risque standard :

- Deux cas ont reçu 1 cure VIP pour chacun dont un a reçu 2 cures VP 16 et Carboplatine.
- Un cas a reçu 4 cures VIP.
- Deux cas ont reçu un total de 4 cures d'Actinomycine et d'Endoxan.
- Un cas a reçu une cure de Vinblastine et Bléomycine.

Au total, le tableau suivant montre le nombre des cures reçu par nos patients selon les protocoles utilisés :

Tableau XVI : Les protocoles de la chimiothérapie utilisés.

Association	Nombre de cures
Vinblastine + Bléomycine + Cisplatine	85
Ifosfamide + Etoposide + Cisplatine	144
Endoxan + Actinomycine	4
Vinblastine + Bléomycine	1
Etoposide + Carboplatine	2

3.3. Le délai moyen inter cure :

L'intervalle J1-J1 a été calculé chez les patients ayant reçu 2 cures ou plus de chimiothérapie :

- L'intervalle J1-J1 < ou égale à 23 jours dans 84 fois (50%).
- L'intervalle J1-J1 < entre 24-28 jours dans 48 fois (29%).
- L'intervalle J1-J1 ou égale à 29 jours dans 36 fois (21%).

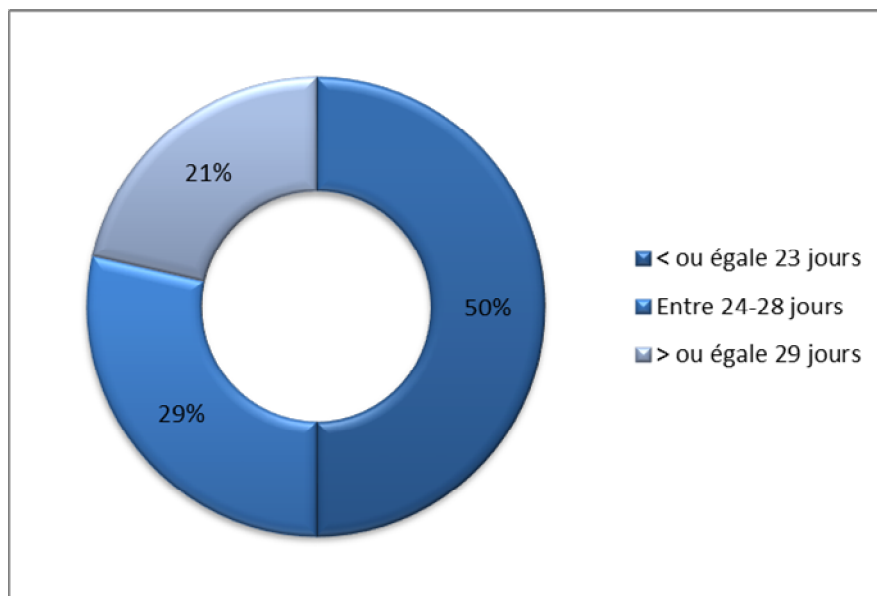


Figure 15 : La répartition de l'intervalle J1-J1 selon le nombre de jours.

L'intervalle moyen inter cures de chaque patient a été déterminé en divisant la somme des différents intervalles J1-J1 en jours sur le nombre des cures moins 1.

Tableau XVII : La répartition des patients selon l'intervalle moyen inter cures.

Intervalle moyen inter-cures	Nombre de cas
21 à 23 jours	20
24 à 30 jours	23
> à 30 jours	9

L'analyse des facteurs en rapport avec un intervalle inter-cures plus de 21 jours peut être expliquée soit par :

- Une toxicité hématologique (neutropénie).

- Le retard de résultat du bilan d'évaluation biologique de la cure précédente (AFP).
- Le manque de place.
- Les Problèmes administratifs.
- Le retard de la présence des parents en raison des problèmes de moyens.

4. La toxicité de la chimiothérapie :

Sur les 223 cures reçues par les patients de notre série, 102 cures (46%) étaient passées sans incidents clinique ou biologique, 15 cures (7%) dont les données de l'évaluation n'étaient pas enregistrées dans le dossier du malade et 106 cures (47%) entraînaient une toxicité clinique et/ou biologique de gravité variable allant de grade 0 à 4 selon la classification OMS des toxicités de la chimiothérapie.

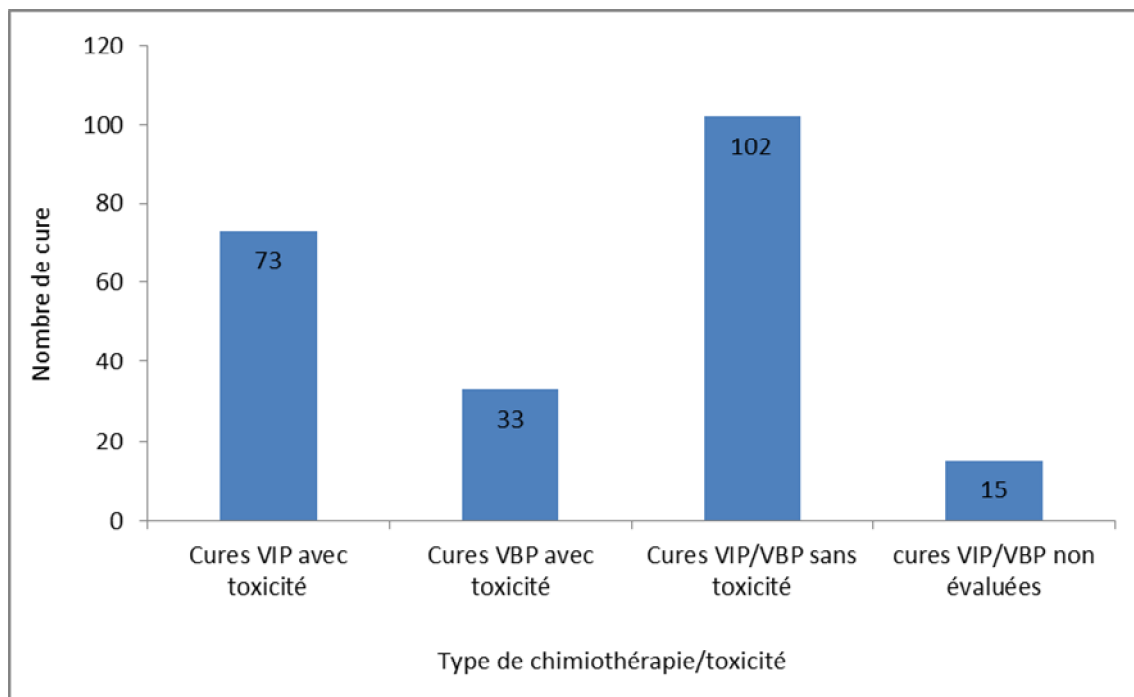


Figure 16 : La répartition des cures : tolérables, toxiques, non évaluées.

La toxicité est évaluée selon 5 grades de sévérité croissante (0 à 4). Les grades 3-4 correspondent aux toxicités les plus sévères. Le tableau suivant représente les différents taux de toxicités grade 3-4 (en dehors de l'alopecie) selon le type de traitement.

Tableau XVIII : Taux de toxicité grade 3-4 selon le type de la chimiothérapie.

Type de traitement	Nombre total de patients	Patients avec toxicité grade 3-4	Taux de toxicité grade 3-4
VIP	32	24	75%
VBP	23	9	39%

Le taux de toxicité grade 3-4 est 75% pour le groupe de patients traités par VIP, 39% pour le groupe traités par VBP. Pour le seul cas traité par l'Endoxan et l'Actinomycine, le taux de toxicité grade 3-4 est 0%.

Pour l'ensemble des patients, les principales toxicités sont hématologiques, digestives et infectieuses. Certains patients peuvent cumuler différents types de toxicité grade 3-4 (hématologique et digestive par exemple).

Le tableau ci-dessous montre que pour l'ensemble des patients, les principales toxicités sont hématologiques, digestives et infectieuses. Certains patients peuvent cumuler différents types de toxicité grade 3-4 (hématologique et digestive par exemple).

Tableau XIX : Type de toxicité grade 3-4 selon la chimiothérapie.

	Hématologique			Infectieuse	Métabolique	Digestive			Neurologique	Autre
	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie			Vomissement	Diarrhée	Mucite		
VIP (n*=32)	9	13	3	4	1 SLT 2 IRA	1	0	2	3	1 Thrombose de l'axe veineux iléo- fémorale droit étendue à la veine cave
VBP (n*=23)	2	6	0	2	1 IRA	2	1	1	1	

N* = nombre de patients.

Dans notre série, la toxicité hématologique était la plus fréquente avec :

- 45 épisodes d'anémie au cours des cures VIP dont 10 étaient de grade 3-4 contre 22 épisodes d'anémie au cours des cures VBP dont seulement 2 étaient de grade 3-4.
- 36 épisodes de neutropénie au cours des cures VIP dont 25 étaient de grade 3-4 contre 17 épisodes de neutropénie 7 au cours des cures VBP dont 7 étaient de grade 3-4.
- 7 épisodes de thrombopénie au cours des cures VIP dont 4 épisodes étaient de grade 3-4 contre 1 épisode de grade 2 au cours des cures VBP.

Tableau XX : Le nombre des épisodes de la toxicité hématologique aiguë enregistrés selon le type de la chimiothérapie.

Type de toxicité	Grade de toxicité	Nombre d'épisodes enregistrés selon le type de chimiothérapie	
		VIP (n = 138)	VBP (n = 85)
Anémie	grade 1	13	9
	grade 2	22	11
	grade 3	5	1
	grade 4	5	1
Neutropénie	grade 1	4	4
	grade 2	7	6
	grade 3	15	1
	grade 4	10	6
Thrombopénie	grade 1	1	0
	grade 2	2	1
	grade 3	1	0
	grade 4	3	0

Concernant les complications cliniques, toutes chimiothérapies confondues, on a noté :

- 10 épisodes d'infection essentiellement de neutropénie fébrile dont 6 étaient grade 3-4.
- 3 épisodes d'insuffisance rénale aiguë et 1 épisode de syndrome de lyse tumorale.
- 1 épisode de diarrhée grade 3 dans le cadre d'une colite toxique.

- 1 épisode de thrombose de l'axe veineux iléo-fémorale droit étendu à la veine cave.

Le reste des résultats est donné dans le tableau ci-dessous :

Tableau XXI : Le nombre des épisodes de la toxicité clinique aiguë enregistrés selon le type de la chimiothérapie.

Type de toxicité	Grade de toxicité	Nombre d'épisodes enregistrés selon le type de chimiothérapie	
		VIP (n = 138)	VBP (n = 85)
Infectieuse	grade 1	1	0
	grade 2	2	1
	grade 3	1	0
	grade 4	3	2
Mucite	grade 1	1	1
	grade 2	1	1
	grade 3	3	1
	grade 4	0	0
Vomissement	grade 1	0	0
	grade 2	11	4
	grade 3	1	0
	grade 4	0	0
Diarrhée	grade 1	0	0
	grade 2	0	0
	grade 3	0	1
	grade 4	0	0
Constipation	grade 1	0	0
	grade 2	2	0
	grade 3	0	0
	grade 4	0	0
Neurologique	grade 1	0	0
	grade 2	0	0
	grade 3	1	0
	grade 4	2	1

5. Le traitement palliatif :

Neuf patients ont bénéficié d'un traitement palliatif :

- Sept patients ont été mis sous traitement palliatif à base d'Endoxan par voie orale.
- Deux patients sous chimiothérapie métronomique à base de Cisplatine, d'Endoxan et de Valproate de Sodium.

Ce sont toutes de sexe féminin avec une TGM de localisation ovarienne ou sacrococcygienne dans 89%. L'indication du traitement palliatif était la progression tumorale chez 6 cas, la rechute chez 2 cas. Le cas restant, c'était une Patiente ayant une TGM sacrococcygienne avec métastases hépatique, osseuse, pulmonaire et extension endo-canalaire, mise sous Endoxan pendant 6 jours afin de limiter la progression tumorale puis une cure VIP 1/2 dose, vue les complications hématologiques et l'insuffisance rénale, elle a été traitée par CPM palliatif.

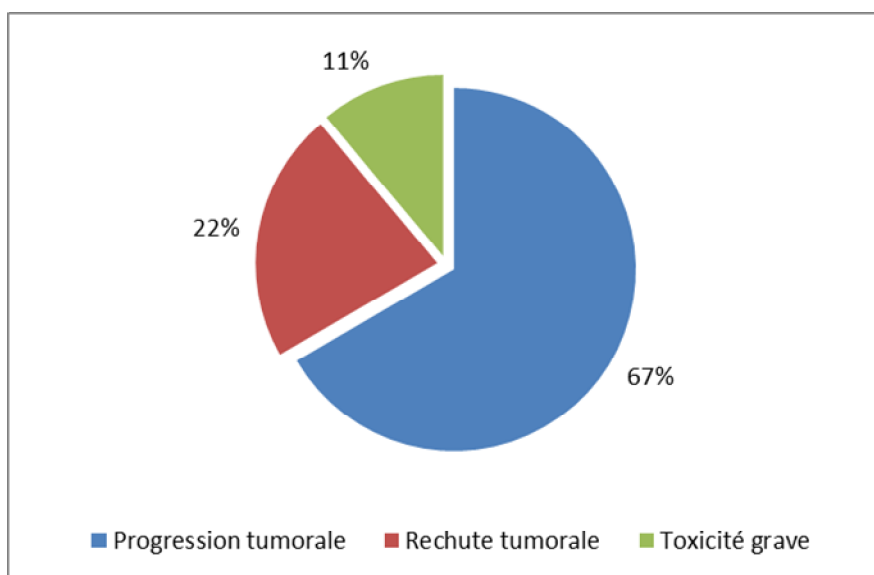


Figure 17 : Les indications de traitement palliatif.

6. L'adhésion au protocole thérapeutique TGM 95 :

Dans notre série, 30 patients ont suivi le protocole TGM 95 soit 50% dont 16 patients de haut risque et 14 patients de risque standard, alors que 30 patients soit **50% n'étaient pas protocolaires** pour les raisons suivantes :

- Non réalisation de l'AFP avant le traitement surtout pour les malades opérés au niveau des hôpitaux périphériques.
- Non disponibilité des drogues par périodes.
- Retard de la chirurgie.
- Abandon du traitement.

Le tableau XXII détaille les causes de déviation par rapport aux recommandations du protocole.

Tableau XXII : Les raisons du traitement non protocolaire.

Nombre de cas	Raison	Recommandation du protocole
2	Manque de Bléomycine (RS), ils ont reçu des cures VIP.	Patient RS traité par VBP.
1	Manque de Bléomycine (RS), il a reçu cure d'Endoxan et d'Actinomycine.	Patient RS traité par VBP.
1	Patient HR a reçu une cure VIP puis mise sous traitement palliatif.	Patient HR traité par VIP.
1	Marqueurs sont restés positifs, décision de rajouter 2 cures mais non reçu par manque de drogues faire chirurgie.	Faire une chimiothérapie de seconde ligne.
1	Nourrisson de moins de 3 mois a reçu un VBP.	Donner Actinomycine + Endoxan chez un nourrisson de moins de 3 mois.
4	AFP initiale non faite.	Faire AFP avant le traitement chimiothérapie.
2	AFP initiale non faite 3 cures après négativation des marqueurs.	Faire AFP avant traitement 2 cures après négativation des marqueurs.
1	AFP initiale non faite Nourrisson âgé moins de 6 mois a reçu VIP par manque de Bléomycine.	Faire AFP avant le traitement Donner VBP chez le nourrisson de 6 mois.
1	AFP initiale non faite Biopsie initiale d'une TGM testiculaire.	Faire AFP avant le traitement La biopsie est contre indiquée dans les tumeurs testiculaires.
3	Biopsie initiale d'une TGM testiculaire.	la biopsie est contre indiquée dans les tumeurs testiculaires.
1	AFP initiale non faite Orchidectomie par voie scrotale.	Faire AFP avant le traitement L'orchidectomie doit être faite par voie inguinale avec ligature haute du cordon.
1	Chirurgie faite 2 mois après la 5ème cure.	Faire la chirurgie après 21 jours à un mois.
8	Chirurgie non faite car abandon de traitement.	Faire la chirurgie obligatoire.
1	Orchidectomie qui non respect pas les règles de la chirurgie.	L'orchidectomie doit être faite par voie inguinale avec ligature haute du cordon.
1	Décision de rajouter 2 cures mais opérée immédiatement après la négativation des MT sans donner les 2 cures.	2 cures supplémentaires doivent être administrées après normalisation des marqueurs biologiques.
1	Traitement non reçu, décédé (détresse respiratoire).	-

VII : EVOLUTION :

L'évolution de nos malades est marquée par l'amélioration de l'état de 36 patients (60%), 27 d'entre eux ont consulté les 3 dernières années (2015-2016-2017), la consultation est stoppée pour 3 cas, 6 patients sont perdus de vue. Sur les 60, 14 patients soit 23.3% ont eu un événement et 10 patients soit 16.7% ont abandonné leur traitement.

Tableau XXIII : L'évolution des patients selon le risque.

Evolution	Haut risque		Risque standard		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Rémission complète	17	28.3%	19	31.7%	36	60.0%
Rechute	3	5.0%	2	3.3%	5	8.3%
Progression	6	10.0%	1	1.7%	7	11.7%
Abandon	6	10.0%	4	6.7%	10	16.7%
Décès	1	1.7%	1	1.7%	2	3.3%

1. Les rechutes :

Cinq patients ont rechuté, ce qui constitue 8.3% des cas. Il s'agit de 5 cas de TGM sacro-coccygienne dont 4 filles et 1 garçon. La maladie était localisée au diagnostic dans 1 cas, métastatique à distance dans 2 cas et présentaient des signes d'extension locorégionale dans les 2 cas restants.

Le type histologique le plus retrouvé chez nos malades était le tératome mature et la TGM mixte dans 2 cas pour chacun d'entre eux soit 80% des rechutes, suivi de tumeur de sac vitellin dans 1 cas (20%), sachant que le type histologique a

été déterminé dans les 5 cas sur pièces opératoires post chimiothérapie. Le délai moyen de survenue des rechutes est de 2,4 mois environ.

L'évolution après rechute a été marqué par :

- Deux patients sont décédés.
- Deux perdus de vue.
- Un patient est en 2^{ème} rémission complète avec un recul de 10 ans.

Tableau XXIV : Les caractères des patients rechutés.

Cas	Localisation	Délai de rechute	Mode de révélation	Traitement	Evolution
1	sacrococcygienne	3 mois	radiologique biologique	Endoxan	Perdu de vue
2	sacrococcygienne	1 mois	radiologique biologique	chirurgie + Endoxan	décédé
3	sacrococcygienne	3 mois	biologique	-	Perdu de vue
4	sacrococcygienne	3 mois	radiologique biologique	chirurgie (2) + 3 VIP	décédé
5	sacrococcygienne	2 mois	radiologique	chirurgie (3) + 2 VIP + 2 rattrapage + 2 CADO	RC 2

2. Les progressions :

Dans notre, étude nous avons noté 7 cas de progression tumorale, ce qui constitue 11.6% des cas. Il s'agit de 3 cas de TGM ovariennes, 2 cas de TGM sacro-coccygiennes et 2 cas de TGM abdomino-pelviennes. L'ensemble des cas étaient de sexe féminin. La maladie était localisée au diagnostic dans 2 cas, métastatique à distance dans 2 cas et présentaient des signes d'extension locorégionale dans les 3 cas restants.

Le type histologique le plus retrouvé chez nos malades était le tératome immature dans 2 cas, suivi de tumeur de sac vitellin, dysgerminome et TGM mixte dans 1 cas pour chacun entre eux. L'évolution a été marqué par :

- Deux patientes sont décédées.
- Quatre patients perdus de vue.
- Une patiente est toujours suivie en consultation, sous traitement palliatif.

Tableau XXV : Les caractères des patients en progression.

Cas	Localisation primitive	Type de progression	Siège des nouvelles lésions	Délai	Traitement	Evolution
1	ovarienne	régionale	péritonéale ganglionnaire	2 mois	6 cures TGM 90 + chimiothérapie métronomique	Perdu de vue
2	sacro-coccygienne	locorégionale	ganglionnaire	4 mois	chirurgie + Endoxan	sous traitement
3	pelvienne	locale et générale	hépatique	au cours du traitement	Endoxan	Perdu de vue
4	abdomino-pelvienne	locale	-	au cours du traitement	-	Perdu de vue
5	ovarienne	-	-	3 mois	Endoxan	décédé
6	sacro-coccygienne	locale	-	au cours du traitement	Endoxan	Perdu de vue
7	ovarienne	régionale	péritonéale	au cours du traitement	chimiothérapie métronomique puis l'Endoxan	décédé

3. Les abandons :

10 cas d'abandon de traitement ont été notés dans notre série, ce qui constitue 16.7% des cas. Il s'agissait de 5 patients de sexe féminin et de 5 garçons dont 9 étaient de NSE bas et 1 cas de NSE moyen.

Parmi les 10 cas d'abandon de traitement, quatre cas étaient de localisation testiculaire, deux de localisation jugale, un cas ovarienne, un sacro-coccygienne, un abdominale et un abdomino-pelvienne. Cinq cas d'abandon de traitement étaient des cas métastatiques. Huit cas ont abandonné le traitement au cours de la chimiothérapie : quatre patients ont abandonné le traitement après cinq cures de chimiothérapie, Les autres patients ont reçu entre 1 et 3 cures de chimiothérapie. Un cas a abandonné le traitement après avoir bénéficié d'un traitement chirurgical avec chimiothérapie (3 cures). Le cas restant a abandonné le traitement après une orchidectomie.

Tableau XXVI : La répartition des cas d'abandon de traitement selon les régions administratives.

Région	Nombre de cas
Tanger-Tétouan-Al Hoceima	2
Béni Mellal-Khénifra	2
L'Oriental	2
Rabat-Salé-Kénitra	1
Fès-Meknès	1
Dakhla-Oued Ed-Dahab	1
Drâa-Tafilalet	1

4. Les décès :

Parmi les 60 patients colligés dans notre série, deux patients sont décédés (3.3%). Un patient a été classé stade IV selon la classification TNM et un patient a été classé stade II. Un patient avait un taux d'AFP supérieur à 15000ng/ml. Le délai de diagnostic était 3 semaines pour l'un et un mois pour l'autre. Il s'agit de :

- Une patiente ayant une TGM médiastinale avec des métastases osseuses qui n'a pas reçu de traitement.
- Une patiente ayant une TGM abdomino-pelvienne qu'a décédé juste au début du traitement suite à une dénutrition avec déshydratation sévère.

Ainsi, on a compté 6 décès après le recontact téléphonique des patients perdus de vue en rechute/progression ou ceux abandonnés le traitement :

- Deux patients sont décédés suite à une rechute d'une TSC et mis sous traitement palliatif.
- Deux patientes ayant une tumeur ovarienne avec métastases hépatique et/ou péritonéale qui a progressé au cours du traitement.
- Un cas de TGM faciale et un cas TGM abdomino-pelvienne qu'ont été abandonnés le traitement après la chimiothérapie première.

Tableau XXVII : L'évolution des malades suivis pour TGM par localisations selon le type d'événement.

Localisation	Nombre total	Rémission complète	Rechute / Progression	Abandon	Décès	Rémission complète %
Testiculaire	19	15	-	4	-	78.9%
Ovarienne	17	13	3	1	-	76.5%
Sacro-coccygienne	13	5	7	1	-	38.5%
Abdomino et/ou pelvienne	5	1	2	2	-	20%
Rétropéritonéale	2	1	-	-	1	50%
Mediastinale	1	-	-	-	1	0%
Jugale	2	-	-	2	-	0%
Rétrorbitaire	1	1	-	-	-	100%
Total	60	36	12	10	2	60%

Le tableau montre :

- Pour les TGM testiculaires, tous les patients ont été en rémission, sauf quatre patients qui ont abandonné le traitement.
- Pour les TGM ovariennes, 76.5% des patients ont été en rémission contre 17.6% ont été en rechute/progression.
- Pour les TGM extragonadiques, seulement 1/3 des patients ont été en rémission : aucun cas de rémission dans les localisations jugale/médiastinale, et plus de rechute/progression que rémission dans les TGM sacrococcygiennes.

Tableau XXVIII : L'évolution des patients selon suivi/non suivi le protocole.

Protocole	Nombre de cas (%)	Evolution				
		Rémission complète (%)	Rechute (%)	Progression (%)	Abandon (%)	Décès (%)
Protocolaire	30 (50%)	24 (40%)	4 (6.7%)	2 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Non protocolaire	30 (50%)	12 (20%)	1 (1.7%)	5 (8.3%)	10 (16.7%)	2 (3.3%)

Dans notre série, 2/3 des patients en rémission ayant suivi le protocole. En revanche pour les patients en rechute/progression, il y a autant de malades protocolaires que les malades non protocolaires.

5. Le calcul de la survie :

L'évaluation des patients s'est basée sur l'étude de la survie globale (SG) et la survie sans évènement (SSE) selon la méthode de Kaplan Meier. La survie a été calculée à partir du délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles.

Nous avons considéré comme évènement la survenu d'une rechute, progression et le décès. Les abandons de traitement ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Le calcul de **la survie globale** par la méthode de Kaplan Meier, pour les patients suivis le protocole TGM 95, a montré une survie globale à 5 ans de 89,1% (figure 18).

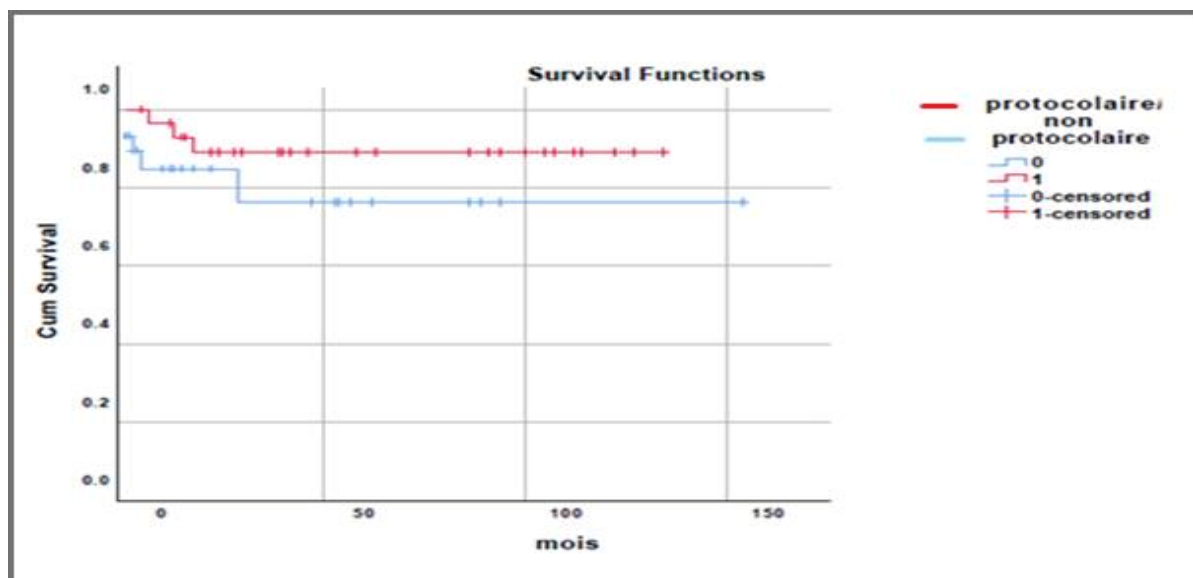


Figure 18 : La survie globale pour les patients suivis/non suivis le protocole TGM 95 de notre série.

La survie sans événement ; rechute, progression ou décès ; de 30 patients ayant suivis le protocole TGM 95 à 9 mois est estimée à 79.3% (figure 19).

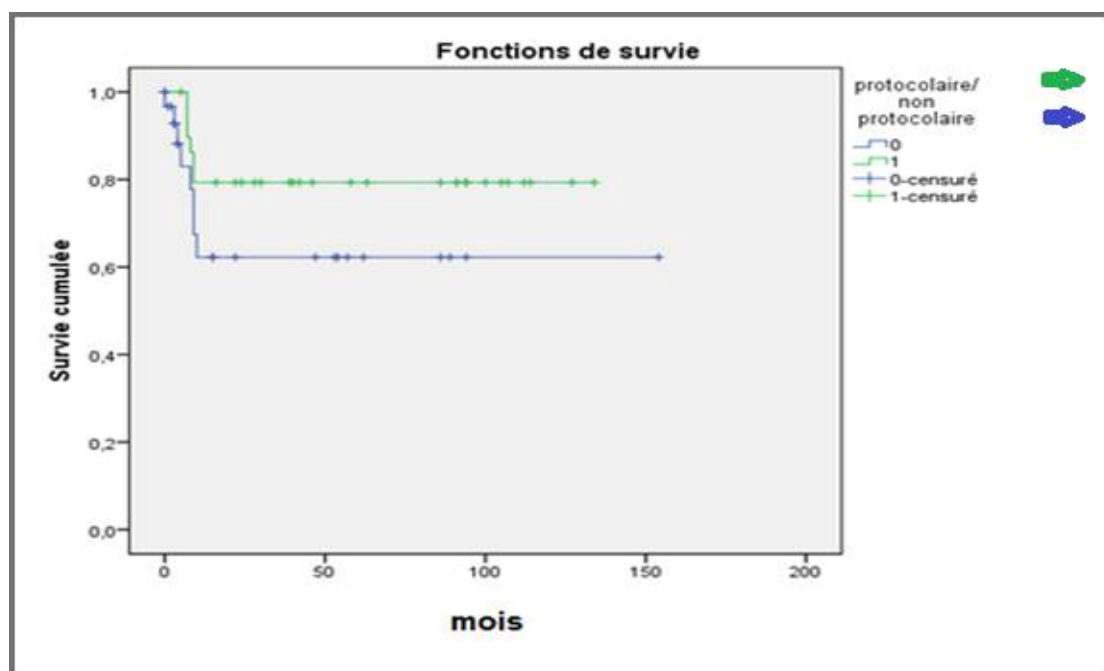
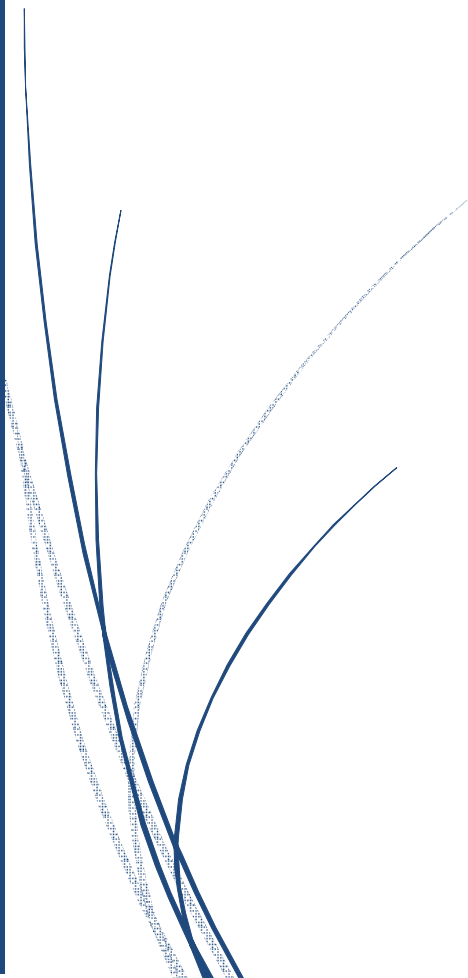


Figure 19 : La survie sans événement pour les patients suivis/non suivis le protocole TGM 95 de notre série.



Discussion



Ce travail reprend l'activité de 12 ans, allant de 2005 à 2016, du SHOP de Rabat autour des tumeurs germinales malignes extra-cérébrales de l'enfant en tenant compte du fait qu'un travail préalable de 11 ans a fait de 1995 à 2005 [12].

Nous avons ainsi pu colliger 60 dossiers de patients répondant aux critères d'inclusion, ce qui a constitué environ 1.64% de l'ensemble des tumeurs de l'enfant diagnostiquées au sein de notre établissement (SHOP).

Dans notre travail, un nombre assez important de dossiers n'a pu être retrouvé ou exploité par manque de certaines informations, ce qui a rendu l'échantillon de l'étude un peu réduit par rapport au nombre réel de malade durant la période d'étude.

I : SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :

Les tumeurs germinales malignes représentent environ 3% des cancers de l'enfant de moins de 15 ans, mais jusqu'à 16% des cancers dans la population des 15 à 19 ans [1]. Elles sont cérébrales dans 20% [12].

Selon les données américaines du SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), l'incidence annuelle des TGM de moins de 20 ans est estimée à dix cas par million de personnes dont 6.7 TGM gonadiques (4.1 testiculaires et 2.6 ovariennes), 1.6 TGM intracrâniennes, 1.7 TGM extracrâniennes extragonadiques (médiastinales et sacro-coccygiennes principalement) [1], soit 8.4 cas par million pour l'ensemble des TGM extracrâniennes.

Selon les données de Registre allemand des cancers infantiles, les TGM représentent 3,3% de toutes tumeurs malignes des enfants âgés moins de 15 ans [13], avec une incidence de 4,8 cas par million d'enfants de moins de 15 ans (4.4 pour les garçons et 5.3 pour les filles) [14].

Aux États-Unis, l'incidence chez les enfants âgés de moins de 15 ans est de 2.5 par million chez les enfants de race blanche et de 3 par million chez les enfants américains d'origine africaine [5]. Au Royaume-Uni, 30 à 40 cas pédiatriques de TGM sont diagnostiqués chaque année, avec une incidence plus élevée en fin d'adolescence, 35 cas par million pour les garçons et 25 cas par million pour les filles [15].

L'étude faite en Finlande à Helsinki entre 1969 et 2008, a démontré que 334 cas ont été diagnostiqués comme porteurs de TGM sur une période de 40 ans. L'incidence globale a été de 0,6 par 100 000 [16].

Au total, les taux d'incidence des TG de l'enfant ont augmenté en Europe, aux États-Unis et en Australie. La raison de cette augmentation est inconnue [14].

Au Maroc, l'incidence exacte des TGM n'est pas connue, puisqu'il ne dispose pas de registre national des cancers de l'enfant. Mais suite à un travail réalisé dans l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 5 ans allant de 2011 à 2016, les TGM extra-cérébrales représentent 2.6% des tumeurs pédiatriques [17].

Dans notre étude, la fréquence des TGM extra-cérébrales diagnostiquées au Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Rabat, sur l'ensemble des cas de cancers, est légèrement plus faible que celle de la littérature et correspond à 1.64%, ce qui peut être expliqué par le nombre assez important des dossiers non trouvés et/ou non exploités. Mais ce taux est discrètement supérieur à ceux trouvés dans le travail préalablement réalisé au SHOP entre 1995 et 2005 (1.4%) avec des TGM intracrâniennes incluses [12]. Donc, l'augmentation de l'incidence rapportée dans la littérature est objectivée dans notre étude.

Tableau XXIX: L'incidence des TGM dans différentes séries.

Pays d'étude	Incidence
Allemagne [14]	4.8/1 000 000
États-Unis [5]	2.5/1 000 000 * 3/1 000 000 **
Royaume-Uni [15]	30/1 000 000
Finlande [16]	0.6/100 000

* : Enfants américains de race blanche.

** : Enfants américains d'origine africaine.

Concernant l'âge des patients, les TGM peuvent survenir à n'importe quel âge mais chez l'enfant la tendance à une distribution bimodale a été retrouvée dans de nombreuses études [18,8] avec un premier pic durant les 2 premières années de vie et un second pic entre 7 et 10 ans. Ainsi, la fréquence des différentes TGM n'est pas homogène et varie en fonction de l'âge [19].

L'âge médian de nos patients était de 2 ans et 6 mois, l'âge moyen était de 4 ans et 3 mois avec des extrêmes allant de 7 jours à 15 ans. Un premier pic d'âge entre 0 et 3 ans de 63.3% des patients a été retrouvé et un second pic d'âge entre 11 et 15 ans de 15%. Contrairement au travail précédemment fait au SHOP, l'âge médian était de 3 ans et 4 mois avec taux d'incidence plus faible chez les patients âgés moins de 3 ans (53%) [12].

Dans l'étude Argentine menée entre septembre 1995 et décembre 2010, l'âge médian d'une série de 99 enfants atteints de TGM extra-cérébrales était de 133 mois soit 11.1 ans avec deux pics d'incidence. Le premier concerne les enfants

âgés de moins de 3 ans (26% des cas) et un second pic se situe au moment de la puberté (50% des cas) [20].

Les résultats de l'étude de Fès montrent que l'âge moyen des patients au diagnostic était de 3 ans et 6 mois, et que les plus hauts taux d'incidence des cas diagnostiqués ont été enregistrés dans le groupe d'âge des 0 à 3 ans (75% des cas), et les plus faibles, dans le groupe d'âge supérieurs à 11 ans (10% des cas) [17].

Une étude américaine réalisée entre 1986-1995 a montré que les groupes d'âges avec plus grande incidence des tumeurs germinales extracrâniennes sont les enfants âgés de 0-4 ans (7 cas par million pour les garçons et 5.8 cas par million pour les filles) et 15-19 ans (31 cas de sexe masculin par million et 25.3 cas de sexe féminin par million) [21].

Ces données confirment les résultats de notre étude où la distribution bimodale selon l'âge a été retrouvée, mais le taux d'incidence selon ce dernier est varié d'une série à l'autre.

Tableau XXX : L'âge des patients dans différentes séries.

	0-3 ans	3-11 ans	> 11 ans
Argentine [20]	26%	24%	50%
Fès [17]	75%	15%	10%
Rabat [12]	53%	29%	18%
Notre étude	63%	22%	15%

Concernant la répartition selon le sexe, notre étude a montré une prédominance féminine, 61.7% de filles et 38.3% de garçons, avec un sex-ratio de 0.6 qui est, presque, égale à ceux retrouvés dans l'étude précédente du SHOP.

L'étude de Pedro Zubizarreta réalisée à Buenos Aires en Argentine sur les TGM extracrâniennes dont 99 cas ont été colligés et traités selon le protocole SFOP/SFCE TGM 95, montre une distribution selon le sexe avec 49 garçons et 50 filles, avec un sexe ratio de 0.98 [20].

L'étude japonaise réalisée par Suita montre une légère prédominance des filles avec 51.2% des atteintes, sur les garçons avec 48.8%, un sex-ratio de 0.9 [22].

Dans une autre étude rétrospective menée réalisée au CHU Hassan II de Fès, 20 cas de TGM extra-cérébrales de l'enfant ont été colligés, dont 8 cas sont de sexe masculin et 12 de sexe féminin avec un sex-ratio de 0.6 [17].

Nos résultats synchrones aux données de la littérature en ce qui concerne la prédominance féminine.

Tableau XXXI : Le sex-ratio des patients dans différentes études.

	Garçons	Filles	Sexe-ratio
Argentine [20]	49	50	0.9
Japon [22]	57	60	0.9
Fès [17]	8	12	0.6
Rabat [12]	15	34	0.5
Notre étude	23	37	0.6

Concernant la répartition des TGM extra-cérébrales selon les différents **groupes ethniques**, il a été noté aux États-Unis une incidence réduite chez les enfants de race blanche par rapport aux enfants américains d'origine africaine [5].

Dans notre étude 60% des patients sont originaires de la région de Rabat-Salé-Kénitra ou du nord du Maroc, ce qui peut être expliqué par le fait que le SHOP, qui fait partie de 6 structures dédiées au traitement des enfants cancéreux au Maroc, accueille essentiellement les enfants de la région de Rabat et du Nord. Pour avoir une idée exhaustive sur la relation entre l'origine ethnique et l'incidence de la maladie, il faut avoir un registre national des cancers de l'enfant qui doit répondre à la définition d'un registre de population et effectuer un recueil continu et complet de données nominatives sur les nouveaux cas de cancer résidents au sein des différentes régions administratives du Maroc, à des fins de recherche de santé public.

Le taux de **couverture médicale** dans notre étude est de 48%. Les patients sans aucune couverture médicale étaient diagnostiqués avant la généralisation du Régime d'Assistance Médicale (RAMED) en 2011.

Concernant les facteurs de risque, la cause de la majorité des tumeurs germinales extracrâniennes de l'enfant reste inconnue, mais avoir certains troubles héréditaires peut augmenter le risque de ce type tumoral [21]. Ainsi, des facteurs épidémiologiques influencent l'histogénèse des TG qui varie en fonction de leurs localisations et ces variations sont en rapport avec ces derniers.

❖ **La cryptorchidie :**

C'est un facteur de risque de TGM testiculaire, justifiant l'abaissement systématique et précoce (avant l'âge de 2 ans) de la gonade ectopique [1]. La cryptorchidie est associée à un risque accru de TGM (notamment les séminomes) de 3 à 9 par rapport à la population générale masculine [23]. En effet, la cryptorchidie représente le principal facteur de risque associé à l'apparition d'un cancer de testicule [24]. Le risque de cancer est augmenté à la fois dans le testicule cryptorchide et dans le testicule controlatéral non cryptorchide [25]. Le risque semble être maximal en cas de cryptorchidie bilatérale [25]. Une étude faite en Philadelphie dans un service d'urologie pédiatrique, a montré que chez les enfants nés avec une cryptorchidie, l'incidence de survenue de cancer testiculaire est 40 fois supérieure à ceux nés avec des testicules en place [26]. Dans notre étude, un seul cas de TGM testiculaire sur testicule ectopique a été rapporté.

❖ **Les dysgénésies gonadiques :**

Elles prédisposent aux TGM dont un syndrome de Klinefelter (caryotype 47, XXY) est retrouvé dans 20 % des TGM médiastinales, un syndrome de Turner (caryotype 45, XO) et de Sywer (caryotype 46, XY) prédisposent aux gonadoblastomes, sur lesquels peut se développer un séminome, ce qui justifie une gonadectomie bilatérale. Donc, il est important de réaliser un caryotype constitutionnel en présence d'une TGM associée à une symptomatologie évocatrice d'anomalie chromosomique comme un phénotype turnérien ou une hypoplasie testiculaire, ainsi que de manière systématique en cas de TGM médiastinale [1]. Dans notre travail, aucun patient n'a bénéficié d'une étude cytogénétique.

❖ Les facteurs périnataux :

Des nombreuses études ont montré que certains facteurs périnataux étaient associés à l'incidence des tumeurs germinales testiculaires comme le faible poids de naissance, le jeune âge maternel, un âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée, l'hernie inguinale et l'utilisation d'hormone pendant la grossesse [27].

❖ Les formes familiales

Les formes familiales des tumeurs germinales testiculaires sont bien décrites dans la littérature [28]. Par contre, les formes familiales des tumeurs germinales ovariennes sont rares et peut être due à la rareté du cancer lui-même [29]. Ainsi, la survenue de tumeurs germinales dans la fratrie est plutôt rare. En 1974, Trentini et Palmieri ont décrit l'apparition d'un dysgerminome ovarien et un carcinome embryonnaire testiculaire chez une fille et son frère respectivement [30]. Dans notre série, 16.7% des patients sont issus d'un mariage consanguin, sachant que le taux de consanguinité au Maroc est de 15.25%. L'antécédent du cancer dans la famille a été trouvé chez 3.3% des patients et dont la nature histologique des tumeurs n'était pas précisée. Il n'y avait pas de notion de cancer dans la fratrie.

II : DONNEES CLINIQUES :

1. Le délai diagnostique, correspond au temps écoulé entre les premières manifestations cliniques liées à la tumeur et l'établissement du diagnostic. Dans notre étude, le délai pour le diagnostic des TGM extra-cérébrales a varié entre une découverte en anténatal grâce à une échographie de routine du 3^{ème} trimestre et 32 mois, avec une médiane de 2 mois et une moyenne de 3.6 mois.

Selon l'étude rétrospective réalisée à Ankara en Turquie sur 101 enfants porteurs de TGM extracrâniennes, 99% des cas ont consulté après une durée d'évolution entre 1 jour et 6 mois [31]. Ce qui ne rejoint pas les données de notre étude dans laquelle 11.6% ont consulté après une durée d'évolution supérieure à 6 mois. A l'opposé, dans le travail préalable réalisé entre 1995 et 2005 au SHOP, le délai diagnostique médian était de 4 mois et dans 40% des cas le délai était supérieur à six mois [98].

Le retard diagnostique dans notre série peut s'expliquer par la banalisation par les parents de l'ensemble des symptômes fréquemment traités symptomatiquement par l'automédication et le recours à la médecine traditionnelle et par l'accessibilité limitée de la population aux moyens d'imagerie complémentaire qui oriente le diagnostic de tumeur.

2. La présentation clinique des TGM dépend largement de leurs localisations primitives, mais également de l'âge du patient et de leurs types histologiques [12]. Les TGM peuvent siéger dans les gonades et sur n'importe quel point de l'axe médian du corps [5,18,32]. Elles sont essentiellement retrouvées dans le testicule et l'ovaire, mais elles peuvent également siéger dans

des localisations extragonadiques comme la glande pinéale, le médiastin antérieur, le rétropéritoine, et au niveau sacrococcygien [15].

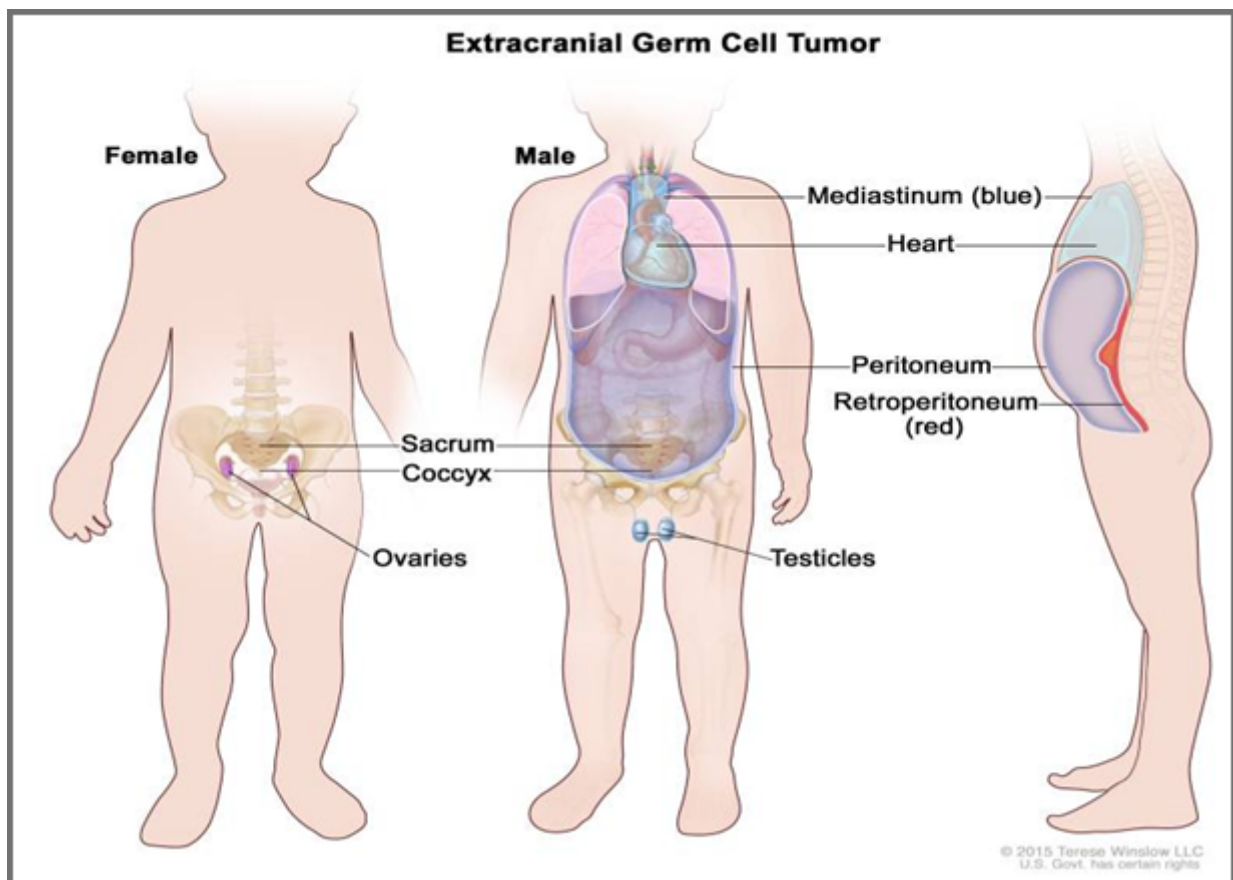


Figure 20 : Les différentes localisations extracrâniennes possibles des TGM de l'enfant [21].

Dans notre étude, les signes cliniques révélateurs les plus fréquents ont été les manifestations abdomino-pelviennes retrouvés chez 57% des cas. Ces manifestations étaient essentiellement à type d'augmentation du volume de l'abdomen associée ou non à une douleur abdomino-pelvienne. On a retrouvé également des signes génito-urinaires à type de tuméfaction testiculaire et rétention aigue des urines chez 33% des patients. Les manifestations cervico-faciales et ophtalmologiques à type d'exophtalmie ont été notées chez 6%. Nos

résultats rejoignent ceux retrouvés dans le travail préalable de SHOP où les manifestations abdomino-pelviennes étaient au premier plan (65% des cas) suivis par les manifestations génito-urinaires (25%) [12].

L'étude faite en Turquie a montré que la majorité des patients ont présenté une symptomatologie polymorphe. Cependant, les principaux signes révélateurs étaient une masse abdominale associée à des douleurs chez 44%, suivie par la distension abdominale secondaire à une masse abdominale et/ou pelvienne chez 21%. Le troisième symptôme important était l'augmentation de la taille des testicules avec une masse palpable, ce qui synchronise approximativement avec les données de notre étude [31].

Les TGM testiculaires représentent environ 17% de l'ensemble des TGM de l'enfant [13]. Le mode de découverte le plus fréquent chez le nourrisson est la perception lors de la toilette, d'une bourse augmentée de volume, d'où un diagnostic souvent précoce à un stade peu avancé de la maladie. Chez l'adolescent, le diagnostic est le plus souvent retardé, d'où des découvertes de masses plus volumineuses, à des stades plus avancés [1]. Parfois, le diagnostic est fait à l'occasion d'une intervention chirurgicale urgente réalisée suite à un tableau de torsion testiculaire [33].

Dans notre étude la tuméfaction testiculaire représente 95% de l'ensemble des signes révélateurs des TGM testiculaires.

Les TGM ovariennes expriment le cancer ovarien le plus fréquent de l'enfant, la jeune fille et la femme jeune [1]. Elles surviennent majoritairement entre 10 et 15 ans [34]. La présentation clinique est dominée par un syndrome de masse tumorale abdomino-pelvienne pouvant être très volumineuse donnant une

augmentation du volume abdominal. La masse peut être médiane ou latéralisée, parfois mobile [34]. La découverte de la tumeur peut se faire également devant un tableau d'abdomen aigu avec douleur abdominale et vomissements faisant évoquer le diagnostic d'appendicite aiguë, alors qu'il s'agit d'une torsion ou d'une rupture tumorale. La tumeur quand elle est volumineuse peut être à l'origine de signes de compression des voies urinaires ou intestinales, voir même donner une gêne respiratoire. Enfin la tumeur peut être révélée uniquement par des douleurs abdominales chroniques [32,34].

Concernant notre étude, les signes cliniques les fréquemment retrouvés en cas de localisation ovarienne de TGM sont la distension abdominale et la douleur, rarement associés à un trouble de transit type de diarrhée ou constipation ou à des signes urinaires type de dysurie.

Les TGM sacrococcygiennes représentent les TGM extragonadiques les plus fréquentes chez l'enfant. Il existe une nette prédominance des cas féminins avec un sexe-ratio de 3 à 4/1 [13]. Les signes cliniques révélateurs dépendent du développement endo- ou exopelvien. Les nouveau-nés se présentent majoritairement avec des tumeurs faisant protrusion dans le sillon interfessier. La tumeur est actuellement souvent détectée en anténatal lors des échographies obstétricales de suivi. Le pronostic vital peut être mis en jeu par les tumeurs les plus volumineuses responsables d'un détournement majeur de la masse sanguine (hydrops fœtal, défaillance cardiaque, troubles de la coagulation) nécessitant parfois une chirurgie in utero. Chez les enfants plus âgés, la tumeur a souvent un développement endopelvien expliquant le diagnostic retardé et la révélation par des signes de compression des organes endopelviens (constipation, rétention d'urine, névralgie) [1].

Dans cette localisation, les TGM sont classées en 4 types selon leur développement externe, intra-pelvien, ou intra-abdominal. Cette classification a été établie par Altman pour les tératomes sacro-coccygiens [3,35].

Type I : c'est le type le plus fréquent, la tumeur est surtout externe, avec un compartiment présacré minime.

Type II : la tumeur est externe mais comporte un compartiment intra-pelvien significatif.

Type III : la tumeur est externe mais s'étend au pelvis et à l'abdomen de façon significative.

Type IV : la tumeur est entièrement présacrée.

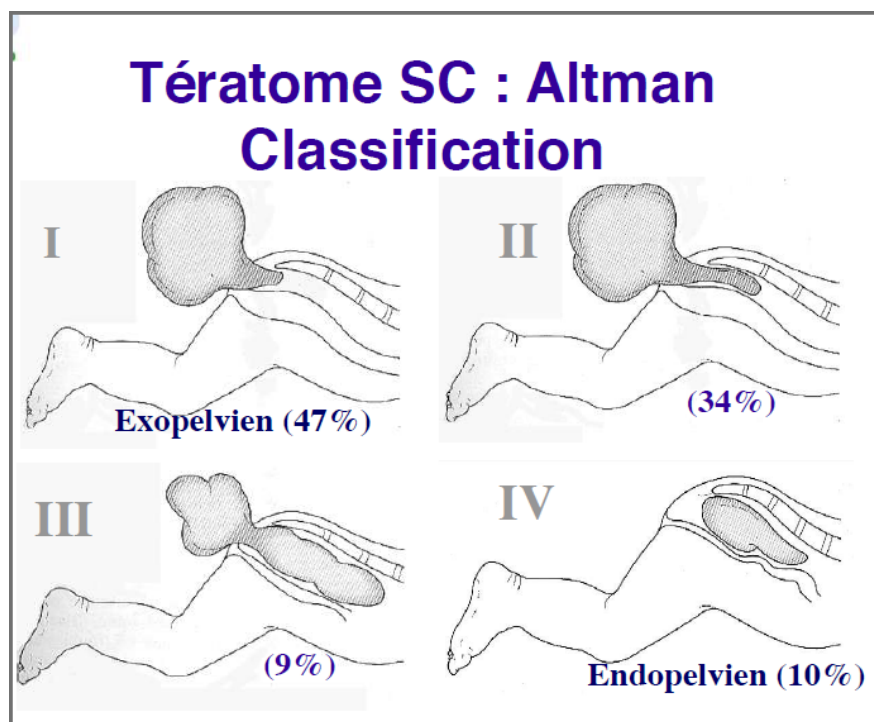


Figure 21 : La classification d'Altman pour les tératomes sacrococcygiens [3].

Dans notre série, la localisation sacrococcygienne constituait la localisation extragonadique la plus retrouvée (21.7% des cas), 85% des patients étaient âgés de plus de 6 mois avec prédominance féminine 5.5F/1M, ce qui est synchrones aux données de la littérature. 17% de nos patients ont présenté une masse fessière ou sacrée associée ou non à une constipation et/ou RAU.

Les TGM rétropéritonéales et abdominales expriment 5% de l'ensemble des tumeurs germinales [36], avec un sexe-ratio F/M de 2 [3]. Le diagnostic de TGM primitive rétropéritonéale suppose l'intégrité des gonades. Chez le garçon, une échographie testiculaire attentive élimine une lésion primitive du testicule, en particulier une tumeur primitive involuée associée à une évolution ganglionnaire lombo-aortique [1]. Les signes cliniques les plus fréquents sont les douleurs abdominales ou dorsales, mais des symptômes comme la constipation et la perte de poids peuvent être trouvés [37]. Notre étude a objectivé un taux (11.6%) de TGM rétropéritonéales et abdominales plus grand de ceux rapporté dans la littérature. Ainsi, 8% des cas colligés avaient une localisation abdominale et/ou pelvienne.

Les tumeurs germinales du médiastin représentent 5% de l'ensemble des tumeurs germinales et 6 à 18% de toutes tumeurs médiastinales pédiatriques. Cette localisation est particulière du fait de la proximité d'organes vitaux (cœur, aorte, poumon) et du risque compressif qui en découle. La tumeur se localise le plus souvent au niveau du médiastin antérieur et se manifeste chez le petit enfant surtout par un tableau de détresse respiratoire associé ou non à une fièvre. Le grand enfant peut se plaindre de douleurs thoraciques voire même d'un syndrome cave supérieur [3,32]. Enfin, la découverte de la tumeur peut se faire de façon fortuite à l'occasion d'une radiographie pulmonaire [32]. Ce qui

concerne notre étude, les TGM médiastinales étaient rares que ce qui a été décrit dans la littérature et le seul cas que nous avons rapporté était une TGM mixte chez une fille de 21 mois et qui a manifesté par une gêne respiratoire.

Les TG cervico-faciales s'agissent essentiellement de tératome néonataux, exceptionnellement de TGM. Leur topographie est très variée, elles peuvent situer au niveau de l'oreille, de la glande parotide, de l'orbite, de la langue, de la cavité nasale [1]. Elles nécessitent une prise en charge en urgence du fait du risque asphyxique et compressif qu'elles peuvent causer [32].

Dans notre série, 2 cas de tumeurs jugales manifestées par une masse jugale ont été diagnostiquées et un cas rétro-orbitaire soit 5% des cas, à un stade avancé avec extension générale et/ou locorégionale importante.

Les TGM vaginales rencontrées essentiellement chez les petites filles de moins de trois ans. Ces tumeurs s'enchâssent dans la paroi vaginale et le principal signe d'appel est la survenue d'hémorragie génitale. Elles sont perceptibles au toucher rectal [1]. Dans notre étude aucun cas de TGM vaginale n'a été enregistré.

Concernant la fréquence des TGM extracrâniennes selon leur localisation primitive, elle diffère d'une série à l'autre. Dans la série étudiée, les localisations étaient gonadiques dans 60% des cas. Les localisations gonadiques étaient testiculaires dans 31.7% des cas, et ovariennes dans 28.3% des cas. Les localisations extragonadiques étaient par ordre de fréquence : sacrococcygienne dans 21.7% des cas, rétropéritonéale et abdomino-pelvienne dans 7 cas soit 11.6% dont 1 cas a été purement abdominale et 2 cas ont été purement

pelvienne, jugales dans 2 cas soit 3.3%, rétro-orbitaire et médiastinale dans un cas pour chaque localisation soit 1.7%.

Aux Royaume Uni, près de 50% des TGM de l'enfant sont de localisation gonadique, avec 30% au niveau ovarien et 20% au niveau testiculaire. Les localisations extragonadiques représentent les 50% restants, avec 20% au niveau intracrânien et 30% au niveau extracrânien [18]. Aux USA, les TGM sont de localisation pinéale dans 6% des cas, médiastinale dans 7% des cas, rétropéritonéale dans 4% des cas, et sacrococcygienne dans 42% des cas. Les localisations gonadiques sont ovariennes dans 24% des cas et testiculaires dans 9 % des cas. Les autres localisations représentent 8% des cas [5].

Tableau XXXII : La fréquence de différentes localisations selon les séries.

	Argentine % [20]	UK % [17]	USA % [17]	Turquie % [31]	Japon % [22]	Fès % [17]	Rabat % [12]	Notre série %
Testiculaire	39	20	9	23.7	44.4	20	18	31.7
Ovarienne	38	30	24	33.6	26.4	5	39	28.3
Sacrococcygienne	8	32	42	28.8	18	25	14	21.7
Rétroptéritonéale et abdominale	-	20	4	12.9	4.2	20	6	11.6
Cervico-faciale	-	-	7	1	-	15	2	5
Médiastinale	6	12	7	-	5.1	-	2	1.7
Vaginale	-	-	7	-	1	10	2	-
Autres	9	-	-	-	-	-	16.5	-

Au total, nos résultats rejoignent ceux publiés par l'étude Japonaise et Turquie c'est-à-dire la localisation testiculaire en premier suivie par la localisation ovarienne, puis sacrococcygienne suivie la localisation rétropéritonéale et abdominale. Pour le travail antérieur de SHOP, la localisation la plus fréquente était celle de l'ovaire avec 39% des cas suivie de la localisation testiculaire (18%) et puis sacrococcygienne (14%).

Dans la littérature, la localisation extragonadique la plus fréquente notée chez l'enfant est sacrococcygienne avec une nette prédominance des cas féminins avec un sexe-ratio de 3 à 4/1 [13]. Ce qui rejoint les données de notre étude dans laquelle le sexe-ratio F/M était de 5.5/1.

Selon des études Françaises et Américaines, les TGM testiculaires sont surtout caractérisées par une distribution bimodale, le premier groupe étant représenté par les petits enfants et le deuxième par les adolescents en postopuberté [3,8,15]. Les TGM ovariennes et du système nerveux central sont observées le plus souvent en période péripubertaire [13]. Ces données ne synchronisent pas avec les données de nos résultats dans laquelle la distribution des TGM testiculaires était unimodale (94.7% des cas avaient un âge compris entre 0 et 3 ans) et 47% des cas de TGM ovariennes survenaient avant l'âge de 10 ans.

**Tableau XXXIII : Les TGM les plus fréquentes chez l'enfant par groupe d'âge,
localisation et type histologique [23]**

Groupe d'âge	Localisation	Histologie	Commentaire
Nouveau-né/ nourrisson	Sacrococcygienne (40%) Ovarienne Médiastinale (15-20%) Abddominale (5%) Cervico-faciale (5%)	Tératome	les TG sont les néoplasmes les plus fréquents chez les nouveau-nés (35 à 40% au cours du premier mois de vie), seulement 5% sont malignes (le plus souvent des YST).
Enfance	Testiculaire	Surtout des YST avec un faible taux de métastase (5%)	Comportements habituellement bénins / indolents dans les sites gonadiques. Le séminome gonadique et le dysgerminome sont rares et souvent associés avec dysgénésie gonadique.
	Ovarienne	Tératome (40%)	
	Mésiastinale	15% sont malignes. Le type histologique le plus fréquent est YST chez les filles et les jeunes garçons, chez les garçons plus âgés sont des TGM mixtes.	
Puberté / adolescence	Testiculaire	Les tératomes postpubertaires ont un potentiel métastatique supérieur à ceux du prépubères.	Les TG sont les tumeurs solides les plus fréquentes chez les adolescents de sexe masculin.
	Ovarienne	Incidence plus élevée de carcinome embryonnaire et de TGM mixte.	

III : DIAGNOSTIC DES TUMEURS GERMINALES MALIGNES :

Le diagnostic de tumeur germinale doit combiner les résultats de l'imagerie associées à des examens anatomo-pathologiques et/ou aux résultats biologiques (marqueurs tumoraux sériques) dont les conclusions sont complémentaires [12]. En cas des marqueurs tumoraux élevés, une image radiologique compatible est suffisante pour faire le diagnostic [15]. En revanche, dans les tumeurs non sécrétantes, la biopsie est indispensable [32].

1. Les marqueurs tumoraux :

Deux variantes histologiques des TGM s'accompagnent d'une sécrétion des marqueurs tumoraux ; la tumeur vitelline qui sécrète l'alpha foetoprotéine (AFP), et le choriocarcinome caractérisé par la sécrétion de la sous unité β de l'hormone chorionique gonadotrope (β HCG) [8]. Ils sont recherchés par dosage de leurs taux sériques ou par technique immunohistochimique sur coupes histologiques [38].

Les marqueurs ont un intérêt triple dans les TGM de l'enfant. Ils permettent de poser le diagnostic en détectant un contingent malin au sein de la tumeur, évitant ainsi le recours à la biopsie dans une grande majorité des cas. Ils permettent également un monitoring de la réponse tumorale à la chimiothérapie et permettent, enfin, de détecter d'éventuelles rechutes avant tout signe clinique ou radiologique [33].

Dans notre étude, ils ont été informatifs pour le diagnostic de TGM chez 41.7% des patients. Dans 43.3% des cas l'aspect de l'imagerie associé à des marqueurs positifs a été suffisant pour retenir le diagnostic.

L'AFP est identifiée chez les fœtus humains en 1956 par Bergstrand et Czar [39]. C'est une protéine sérique de transport produite par le sac vitellin fœtale, le foie et le tractus gastro-intestinal. Les concentrations les plus élevées qui sont aux environs de 3 mg/ml sont atteintes au cours de la 12 à la 14^{ème} semaine de gestation. Comme l'AFP traverse le placenta, il peut être mesuré dans le sérum de la femme enceinte [40].

Après la naissance, l'AFP est remplacée progressivement par l'albumine qui est exclusivement sécrétée par le foie. Cette production physiologique de l'AFP jusqu'aux stades tardifs de la vie fœtale permet d'expliquer la constatation de taux élevés de ce marqueur à la naissance sans pour autant être pathologiques. En effet l'AFP, à la naissance peut atteindre jusqu'à 41687 ng/ml puis elle va progressivement pour atteindre sa valeur normale chez l'adulte ($<10 \text{ KU/l} = 11.9 \text{ ng/ml}$) [41]. La demi-vie de l'AFP est comprise entre 5 et 7 jours [42]. L'interprétation des taux sériques de l'AFP chez le nouveau-né et le nourrisson est particulièrement difficile.

Dans les TGM, la constatation d'une élévation de l'AFP signe la présence d'un contingent vitellin au sein de la tumeur, il peut s'agir d'une tumeur vitelline pure ou d'une TGM mixte comportant un contingent de tumeur vitelline [43]. Une élévation modérée de son taux peut également se voir dans le carcinome embryonnaire et les tératomes immatures [41,43]. Toutefois, les taux d'AFP ne sont corrélés, ni avec la taille, ni avec le degré de différenciation de la tumeur [32]. Lorsque le niveau de l'AFP total est légèrement augmenté (par exemple à 5-20 ng/ml), une mesure de la fraction $\alpha\text{FP-L3\%}$ peut être utile pour le suivi des patients présentant des tumeurs germinales non séminomateuses et distinguer les cas faux positif [44].

La sensibilité de l'AFP dans les TGM est telle que son taux augmente avant même l'apparition des signes cliniques ou radiologiques, signalant ainsi une résistance au traitement ou une récurrence, imposant le changement de la stratégie thérapeutique. Le rythme de surveillance d'une TGM sous traitement est bien établi. En effet dans les cas associés à des taux élevés de l'AFP au moment du diagnostic, la surveillance sera hebdomadaire, puis elle va se faire tous les 1 à 3 mois, jusqu'à 3 ans après arrêt du traitement. Le taux de l'AFP permet également d'apprécier le pronostic de la tumeur ; toute tumeur associée à un taux > à 10000 ng/ml au moment du diagnostic est associée à un mauvais pronostic [41].

Dans notre étude l'AFP a été le marqueur le plus fréquemment dosé, il a été disponible en préopératoire chez 85% des cas. Il n'a pas été fait chez 9 patients ayant été opérés dans des hôpitaux périphériques avant de les adresser au SHOP, ce qui rend difficile leur suivi protocolaire par la suite.

B HCG est une glycoprotéine avec un poids moléculaire de 38 000 Da, produite par les cellules trophoblastiques du placenta très tôt dans la grossesse. Elle est composée de deux sous unités, une sous-unité alpha qui est commune avec d'autres hormones glycoprotéiques (LH, FSH, TSH), et la sous unité bêta qui lui est spécifique. La demi-vie de la β HCG est entre 24-36h, et son taux sérique normal est entre 5-10 MUI/ml [43].

Dans les TGM, la β HCG est positive lorsqu'une composante syncytiotrophoblastique est présente au sein de la tumeur. Ainsi, elle se trouve très élevée dans le choriocarcinome. Elle peut aussi être élevée dans le carcinome embryonnaire et le séminome avec une composante syncytiotrophoblastique où son taux ne dépasse pas typiquement 100 MUI/ml [5,43,45].

Une certaine réactivité croisée avec la sous-unité bêta du LH peut se produire et entraîner un test faussement positif. De plus, l'hypogonadisme peut induire la production d'hCG et la LH par l'hypophyse. Diverses tumeurs peuvent produire de l'hCG et inclure le foie, le pancréas, l'estomac, cancer du sein, du rein et de la vessie[43].

Dans notre série, le dosage de beta HCG était disponible chez 63% des cas, il était positif chez 7% des cas. Il n'a pas été fait chez 22 cas dont certains ayant été opérés dans des hôpitaux périphériques et ou probablement en partie pour des raisons économiques.

Autres marqueurs moins fréquemment utilisés existent et qui ont une valeur pronostic dans les cas où on ne peut pas identifier l'AFP et la beta HCG :

La LDH ou lactate déshydrogénase est une enzyme cytoplasmique de poids moléculaire de 134 000 Da, trouvée dans toutes les cellules vivantes [43]. C'est un marqueur non spécifique qui se trouve variablement élevé dans les TGM surtout de localisation ovarienne, et qui nécessite une charge tumorale assez importante pour produire une élévation significative de son taux. Ce n'est pas non plus un marqueur idéal pour les récurrences et les métastases, néanmoins il peut parfois être utile pour évaluer la réponse au traitement chez les patients ayant des taux élevés au moment du diagnostic [46].

Le CA-125 est également non spécifique des TGM, elle peut être élevée dans les TGM de l'ovaire chez l'enfant. Récemment des taux préopératoires élevés de la CA-125 ont été jugés liés à une maladie progressive pour les TGM ovariennes [46,47].

2. Le bilan radiologique :

L'apport de l'imagerie au diagnostic des TGM dans notre étude comme dans la littérature est très important. Par ailleurs, une fois le diagnostic est posé, l'imagerie permet la recherche de métastases. Le bilan d'imagerie initial comprend une imagerie locorégionale par tomodensitométrie (TDM) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominopelvienne pour les localisations sous diaphragmatiques, cervicothoracique pour la localisation médiastinale, (encéphalique pour les localisations intracrâniennes). Dans les localisations extracrâniennes, le bilan d'extension comporte un scanner thoracique dans tous les cas, une IRM du rachis et une scintigraphie osseuse au Tc99m dans les localisations sacrococcygiennes compte tenu de la fréquence des métastases vertébrales. Une IRM cérébrale est requise en cas de maladie métastatique ou de signes cliniques d'appel [1].

Il existe des similitudes entre l'aspect macroscopique des tumeurs germinales et leur caractérisation en imagerie [48]. Le TM comporte souvent des contingents kystiques, graisseux et tissulaires associés à des calcifications et ossifications permettant d'en évoquer facilement le diagnostic avant la chirurgie. Distinguer radiologiquement le TI du TM à prédominance solide peut s'avérer difficile. Sans être formels, les signes en faveur du caractère immature sont :

- une composante solide majoritaire (correspondant au tissu neural immature) se rehaussant après injection de produit de contraste ;
- une répartition éparses des calcifications ;
- une composante graisseuse moins importante.

Les tumeurs germinales séminomateuses apparaissent comme des masses uniformément solides, lobulés par des séptas fibrovasculaires qui prennent intensément le contraste. Les calcifications sont rares. Les séminomes sont très lymphophiles et leur extension métastatique ganglionnaire se fait de proche en proche après l'atteinte du premier relais [48].

Les TGMNS sont volumineuses, irrégulières aux limites mal définies et ont 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 hypervasculaire, 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 [48].

Ainsi après avoir confirmé le diagnostic histologiquement, les examens radiologiques vont permettre de faire un bilan d'extension, pour déterminer l'extension locorégionale, et métastatique à distance.

La dissémination métastatique des TGM se fait préférentiellement au niveau des poumons, du foie, de l'os et du cerveau [32]. Les métastases pulmonaires dans les TGM testiculaires sont les plus fréquentes, généralement les séminomes donnent des métastases de grande taille au moment du diagnostic qui atteignent 1 à 2 cm, les tumeurs germinales non séminomateuses sont à l'origine surtout de petits foyers métastatiques de situation périphérique [49]. Pour les métastases cérébrales elles sont plus retrouvées dans les choriocarcinomes [49,50].

D'autres sites métastatiques sont beaucoup moins fréquents à savoir les reins, les glandes surrénales, le muscle, la rate, le péricarde, la plèvre et le péritoine. Ces

sites inhabituels de métastases sont plus fréquemment retrouvés au moment de la rechute des patients traités [50].

Dans notre étude, les sites métastatiques les plus retrouvés étaient le péritoine et les ganglions suivie par le poumon puis le foie ce qui rejoint les données de la littérature précédemment décrites sauf pour le péritoine plus nettement élevé.

3. L'histologie :

La confirmation histologique a été réalisée chez 56.6% de nos patients. Les TGM regroupent différents types histologiques qui sont corrélés à l'âge, au sexe, et à la localisation tumorale. Ces tumeurs sont histologiquement identiques à leurs équivalents testiculaires ou ovariens pour lesquels la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est applicable (annexe 3) [7].

La classification des TG testiculaires a été mise à jour en 2004 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Elle classe les tumeurs germinales selon que la tumeur comporte un seul type histologique ou plus d'un seul type histologique [45]. On distingue : les tératomes matures (TM) qui sont des tumeurs bénignes chez l'enfant, les séminomes purs (appelés germinomes dans le système nerveux central et dysgerminomes au niveau de l'ovaire), les tumeurs germinales malignes non séminomateuses (TGMNS) et les tumeurs mixtes dans lesquelles différents contingents tumoraux sont associés de façon variable au sein d'une même tumeur. Au sein des TGMNS, sont distingués les tératomes immatures (TI), les tumeurs du sac vitellin ou tumeur vitelline ou yolk sac tumour (YST), les choriocarcinomes (CC), et les carcinomes embryonnaires (CE) [1].

Le séminome : son aspect macroscopique est assez caractéristique et relativement facile à reconnaître. Typiquement, la tumeur est d'aspect ferme, à

la coupe elle apparaît homogène et molle à la palpation, de couleur crème ou rose pâle. Elle est toujours bien circonscrite avec un contour qu'est généralement bosselé. La tumeur peut être sous forme d'un nodule unique ou de multiples nodules séparés par des cloisons de tissu fibreux épais. De petites zones de nécrose et d'hémorragie pétéchiiale sont fréquemment notées, mais de larges foyers de nécrose, d'hémorragie ou de remaniements kystiques ne sont pas communs [51,42].

Les foyers d'hémorragies peuvent indiquer la présence d'une composante non séminomateuse. Les petites tâches d'hémorragies sont très caractéristiques des séminomes avec une composante syncytiotrophoblastique [52].

Un examen macroscopique minutieux avec une bonne inspection et un bon échantillonnage de la tumeur est primordiale pour exclure une composante non séminomateuse pouvant changer complètement la stratégie thérapeutique [52].

Le germinome dans sa forme typique se manifeste morphologiquement par une prolifération cellulaire monomorphe. Les cellules s'agencent en cordons ou en travées, séparés par des cloisons fibrovasculaires fines riches en lymphocytes [53,54]. Typiquement, les cellules tumorales du germinome sont de grandes tailles, rondes ou polygonales, avec des limites cytoplasmiques bien définies. Le cytoplasme est fréquemment clair du fait de sa richesse en glycogène PAS+ ou en lipides. Les noyaux sont réguliers sphériques contenant 1 ou plus de nucléoles proéminents, la chromatine est granuleuse, les mitoses sont de nombre variable et facilement identifiables [45,47,52,54].

L'infiltration lymphoïde du stroma tumoral est habituelle (lymphocytes de phénotype T) et peut être utilisée comme un critère diagnostique dans les pièces

mal préservées ou mal traitées macroscopiquement [52]. Une véritable réaction granulomateuse peut également se voir. Elle est fréquente dans les séminomes testiculaires et se voit dans 1/3 des cas [52,53,54]. Cette réaction granulomateuse peut aussi être retrouvée au sein d'un ganglion métastatique [55].

La tumeur du sac vitellin : la dénomination initiale donnée par Teilum à la tumeur vitelline était tumeur du sinus endodermique. C'est une tumeur caractérisée par de nombreux aspects de différenciation, qui reproduisent le sac vitellin, l'allantoïde, et le mésenchyme extra-embryonnaire [45,53]. Chez l'enfant, la tumeur vitelline est presque toujours retrouvée dans sa forme pure, notamment avant l'âge de 5 ans [53,54]. Chez l'adulte la forme pure est extrêmement rare et la tumeur est souvent retrouvée comme une composante d'une TGM mixte [53, 54].

Macroscopiquement la tumeur vitelline pure est souvent de grande taille, mesurant de 5 à 30 cm [55,51]. Typiquement la tumeur apparaît non encapsulée, avec une surface de coupe solide, lisse et douce, de couleur jaune ou blanc-grise [45,55], présentant parfois un aspect gélatineux ou mucoïde [45]. Des zones de remaniements nécrotiques, hémorragiques, ou kystiques peuvent être présentes, particulièrement dans les tumeurs de grandes tailles [45,52].

Microscopiquement, l'aspect histopathologique est le même indépendamment de l'âge du patient [45]. La tumeur est caractérisée par un mélange de plusieurs aspects architecturaux, habituellement retrouvés en quantités égales, mais il n'est pas rare qu'un aspect soit prédominant. Par contre une tumeur composée entièrement par un seul aspect architecturale est rarement observée [45,53].

Les cellules tumorales contiennent de façon caractéristique des gouttelettes hyalines correspondant à la sécrétion de l'AFP et L' α 1-Antitrypsine [53,54].

Le signe caractéristique et distinctif dans la tumeur vitelline est la formation des corps de Schiller Duval [52,53]. Il s'agit de formations constituées par du mésenchyme extra-embryonnaire vascularisé au centre, entouré par une couche cellulaire endodermique faite de cellules tumorales cubiques et cerné par un espace lacunaire [54].

Le choriocarcinome : il est souvent retrouvé au sein d'une TGM mixte [45,53].

Macroscopiquement, la tumeur se manifeste par un nodule tumorale hémorragique, ou une masse mal limitée, avec de l'hémorragie et de la nécrose [45,53,55]. Dans le choriocarcinome pur, il s'agit de foyers hémorragiques étendus, alors que pour un choriocarcinome faisant partie d'une TGM mixte des foyers focaux d'hémorragies sont très caractéristiques de la composante choriocarcinomateuse [42].

Morphologiquement, la tumeur se compose d'un mélange de deux composantes cellulaires qui s'associent à des proportions variables [42,52,53], à savoir la composante cytotrophoblastique et la composante syncytiotrophoblastique. Parfois ils s'y associent une composante cellulaire trophoblastique intermédiaire [45]. Ces composantes cellulaires se disposent selon divers aspects architecturaux. Ces composantes cellulaires se disposent selon divers aspects architecturaux. Généralement les cellules syncytiotrophoblastiques qui sont typiquement des cellules larges multinuclées avec un cytoplasme éosinophile, dense ou vacuolaire, entourent les cellules cytotrophoblastiques. Ces dernières sont des cellules mononuclées, au cytoplasme clair, pâle avec des limites

membranaires bien définies, leurs noyaux sont relativement uniformes vésiculaires qui contrastent avec les noyaux larges, irrégulières, hyperchromatiques et fréquemment bizarres des cellules syncytiotrophoblastiques [42]. Les cellules trophoblastiques intermédiaires ressemblent aux cellules cytotrophoblastiques avec un cytoplasme plutôt éosinophile [52].

L'invasion vasculaire doit être recherchée, et elle est couramment retrouvée et typiquement marquée [42,45].

Le carcinome embryonnaire : il peut survenir sous une forme pure mais plus fréquemment, il est retrouvé mêlé aux autres types histologiques des TGM dans une TGM mixte [51].

Macroscopiquement, la tumeur apparaît sous forme d'une masse mal limitée, avec un aspect à la coupe lisse, ou granulaire ; de couleur blanc grisâtre, gris-pâle, ou rose [45,52,53]. De larges foyers de nécrose et d'hémorragies sont habituels [42,53]. Occasionnellement des cloisons fibreuses peuvent se voir, les remaniements kystiques sont rares [45].

Microscopiquement, le carcinome embryonnaire est formé par une prolifération de cellules tumorales au stade indifférencié d'architectures variables. En effet le schéma de croissance peut être solide, syncytial, ou papillaire avec ou sans axe fibro-vasculaire. On peut également retrouver un agencement fait de tubes ou de structures ressemblant à des glandes [42,45,52]. Les cellules tumorales sont très atypiques, il s'agit de cellules épithéliales primitives [52], de grande taille, polygonales. Le cytoplasme est abondant habituellement finement granuleux mais peut également être amphophile, éosinophile, basophile ou encore clair

[42,45,52]. Les bordures cellulaires sont indistinctes [45,52]. Les noyaux sont assez caractéristiques : ils sont irréguliers, habituellement vésiculeux mais peuvent être aussi hyperchromatiques. Ils présentent de profondes incisures ou un aspect anguleux, et comportent un ou plusieurs nucléoles proéminents et irréguliers. Les noyaux ont tendance à se chevaucher, les membranes nucléaires sont bien distinctes [45,54].

Comme la plupart des TGM, il est fréquent de trouver des cellules syncytiotrophoblastiques dispersées parmi les cellules tumorales [45,54]. Ceci ne doit pas faire porter le diagnostic de choriocarcinome.

Le tératome immature : c'est une tumeur germinale non séminomateuse, décrite pour la première fois en 1960 par Thurlbeck et Scully. Il s'agit d'une tumeur constituée par des tissus somatiques retrouvés chez l'embryon ou l'adulte mais qui sont indifférenciés. Ceci explique leur malignité potentielle [54]. La tumeur peut être retrouvée sous forme pure ou faisant partie d'une TGM mixte [56].

La composante essentielle et majoritaire dans les tératomes immatures est le tissu neuro-ectodermique immature qui permet de grader la tumeur. Dans l'ovaire ce grading doit intéresser aussi bien la tumeur ovarienne, que les implants péritonéaux et les métastases ganglionnaires.

Le grading des TI varie de 1 à 3 selon l'OMS, le grading des TI de l'ovaire selon l'OMS 2003 [56] :

Grading des TI de l'ovaire selon l'OMS 2003 [56] :

- **Grade 1** : Tumeur avec rares foyers de tissu neuroépithélial immature occupant moins d'un champ à l'objectif x 40, sur n'importe quelle lame.

- **Grade 2** : Tumeur avec éléments similaires occupant 1 à 3 champs à l'objectif x40, sur n'importe quelle lame.
- **Grade 3** : Tumeur contenant une quantité importante de tissu neuroépithélial immature occupant plus de 3 champs à l'objectif x40 sur n'importe quelle lame.

Macroscopiquement, le tératome immature se manifeste par une masse généralement de grande taille, surtout solide charnue, de couleur beige, qui peut contenir des remaniements kystiques, ainsi que des foyers d'hémorragie, et de nécrose [56].

Microscopiquement, la tumeur se compose de quantité variable de tissu embryonnaire ou fœtale, ou de tissu ne pouvant pas être reconnu comme adulte [53,56]. On peut retrouver surtout, un tissu neuro-ectodermique, qui s'organise en rosettes ou en tubules qui sont souvent associés à des tissus matures. Les rosettes neuro-épithéliales sont entourées par des cellules basophiles, présentant de nombreuses mitoses [56]. On peut également retrouver de tissu mésenchymateux immature avec une différenciation focale en un tissu cartilagineux, adipeux, ostéoïde ou rhabdomyoblastique immature. Des structures endodermiques, épithéliales immatures peuvent également se voir, en effet il peut s'agir d'un tissu hépatique, ou intestinal immature, des structures embryonnaires rénales rappelant la tumeur de Wilms sont aussi parfois visibles au sein de la tumeur [54,56]. Parfois des structures vasculaires immatures sont retrouvées et de façon importante [52].

Les TGM mixtes ou composites : On parle de TGM mixte quand la tumeur associe deux ou plusieurs types histologiques des TGM [53,54]. Sur le plan macroscopique, la tumeur présente un aspect hétérogène : la tranche de coupe

est très variable reflétant la différence des composantes de la tumeur, avec des zones solides qui se trouvent mêlés à des zones hémorragiques, des zones de nécrose et également des zones de remaniements kystiques [53,56]. L'examen macroscopique doit être réalisé avec une grande attention, avec un bon échantillonnage des différents aspects de la tumeur [55]. Microscopiquement, la tumeur est formée d'un mélange des différents types histologiques des TGM. Toutes les combinaisons sont possibles et chaque tumeur va reproduire le même aspect que dans sa forme pure. Le pronostic va dépendre de la composante la plus agressive, tumeur vitelline, carcinome embryonnaire, ou choriocarcinome [54].

Tableau XXXIV: Les aspects cytologiques des tumeurs germinales [57].

Tumeur	Architecture	Noyau	Cytoplasme
Tumeur du sinus endodermique (TSE) ou tumeur vitelline	Agrégats de structures Microglandulaires avec tendance à former des papilles ou des boules	Pléomorphe vésiculeux	Fréquemment vacuolisé
Carcinome embryonnaire	Même aspect que TSE avec prédominance des structures microglandulaires	Pléomorphe vésiculeux	Amphophile, parfois vacuolisé
Choriocarcinome	Placards et cellules isolées	Syncytiotrophoblaste : multiples nucléoles basophiles Cytotrophoblaste : excentré	Syncytiotrophoblaste : éosinophile abondant Cytotrophoblaste : basophile vacuolisé
Séminome	Cellules isolées	Excentré Nucléole proéminent	Fine couronne Basophile vacuolisée

Dans certains cas où le diagnostic doit se faire sur biopsie, ou lorsque le prélèvement a été mal préservé ou mal technique, ou lorsque l'analyse histologique se fait sur un prélèvement d'une métastase tumorale, ou d'une tumeur qui a subi une chimiothérapie, le diagnostic cytomorphologique peut être difficile [58]. Ainsi, La possibilité d'association de plusieurs formes histologiques au sein d'une TGM mixte est également une source de difficulté diagnostique surtout que les différents contingents doivent être reconnus, quantifiés et mentionnés dans le compte rendu anatomopathologique. Ce qui peut rendre la tâche difficile pour le pathologiste [45,53].

Toutes ces conditions, font que l'immunohistochimie est particulièrement importante dans la démarche diagnostique des TGM. Il y a eu plusieurs études dans le domaine de l'analyse immunohistochimique des différents types histologiques des TGM. Elles ont abouti à la découverte de plusieurs marqueurs très utiles dans le diagnostic différentiel.

IV : CLASSIFICATION :

Concernant la classification histologique, dans notre série, on a retrouvé essentiellement la tumeur du sac vitellin à hauteur de 51% des cas. Ce qui rejoint les données de la littérature qui rapportent que les YST viennent au 1^{er} rang des TGM chez l'enfant mais avec des proportions différentes selon les séries. Les TGM mixtes retrouvées dans notre série à hauteur de 15%, ce taux est similaire à celui de la série de Finlande (13%) mais largement inférieur à ce de la série de l'Argentine (52%). Les tératomes immatures retrouvées avec un taux identique à ce des TGM mixtes dans notre travail sont largement supérieur a celle de l'Argentine (3%) et encore beaucoup moins que la série de Finlande (29%).

Tableau XXXV: Les types histologiques retrouvés dans les différentes séries.

	YST %	TI %	CE %	CC %	TGM mixte %	Dysgerminome %	TM %
Finlande [16]	42	29	-	-	13	16	-
Argentine [20]	27	3	1	2	52	15	-
CHU Fès [17]	60	10	-	-	5	-	-
Rabat [12]	24	28	26	-	5	17	-
Notre série	51	15	2	-	15	7	9

La répartition des types histologiques retrouvés dans notre série en fonction de l'âge montre que les tumeurs vitellines et les tératomes sont les plus observés chez le petit enfant. Ce qui rejoint les données décrites dans la littérature [1]. Chez l'adolescent, les tumeurs germinales sont le plus souvent mixtes ou séminomateuses [1] mais dans notre travail les tumeurs vitellines et séminomateuses étaient les plus dominantes chez cette tranche d'âge.

Concernant la classification TNM, le stade clinique TNM de nos patients a pu être établi à posteriori en entier chez 53 cas soit 88% en se basant sur la classification TNM qu'est recommandé par la National Comprehensive Cancer Network et le groupe Européen de Consensus pour le cancer des cellules germinales [59], et qui est basée sur l'extension initiale de la maladie.

Dans notre série, l'effectif des patients classés stade I (2%) est très nettement inférieur à celui de Finlande (57%). 49% de nos patients ont été classés stade III et IV, c'est-à-dire stades d'envahissement locorégionale et métastatique à distance, ce taux est inférieur à ceux rapporté dans la série d'Argentine (64%) et

de Fès (55%) et encore supérieur de ceux rapporté dans la série de Finlande (43%).

Le taux élevé des patients diagnostiqués au stade métastatique dans notre travail peut être expliqué par le délai diagnostique très long dont 22.6% ont consulté après une durée d'évolution de la maladie supérieur à 3 mois. Les facteurs à l'origine de ce retard diagnostic probablement, autant qu'un pays en voie de développement, sont d'ordre médical par l'accès limitée de la population aux moyens d'imagerie complémentaire qui oriente le diagnostic, géographique dont parfois l'accès à la 1^{ère} consultation est assez ou très difficile pour les patients habitant dans des zones éloignées, et surtout socioéconomique sur lesquels on peut agir.

Nous notons par ailleurs une réduction de nombre de patients métastatiques entre la période de 2006 et 2010 qui sont les quatre années qui ont suivi le lancement du projet de diagnostic précoce dans le cadre de l'initiative « mon Enfant, ma bataille » mais par la suite le circuit du patient a été modifié et perturbé par les nouvelles voies administratives de références.

Tableau XXXVI : La répartition des patients en fonction du stade selon la classification TNM dans les différentes études.

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Finlande [16]	57%	-	27%	16%
CHU Fès [17]	20%	25%	20%	35%
Argentine [20]	19%	16%	31%	33%
Notre série	2%	49%	29%	20%

Les sites métastatiques les plus retrouvés dans notre série étaient, par ordre de fréquence, le péritoine et les ganglions suivis par le poumon puis le foie ce qui rejoint les données de la littérature précédemment décrites sauf pour le péritoine qu'a été plus nettement élevé.

Concernant la classification pronostique, elle prend en compte trois types de paramètres indépendants : le taux des marqueurs sériques (HCG, LDH, AFP), le site de la tumeur primitive et l'existence de métastases viscérales extrapulmonaires, elle reflète les groupes pronostiques identifiés par l'International Germ Cell Consensus Collaborative Group (IGCCCG). Cette classification parue en 1997, différencie trois groupes de pronostic différent : un premier groupe de bon pronostic avec une survie globale de 95 %, un groupe de pronostic intermédiaire avec une survie de 80 %, et un groupe de mauvais pronostic avec une survie de 50 % [60].

Tableau XXXVII : La classification pronostic des TGM selon l'International Germ Cell Cancer Collaborateur Group [61].

Pronostic	Tumeur germinale non séminomateuse (TGNS)	Tumeur germinale séminomateuse (TGS)
Bon	Tous les critères ci-dessous : - Primitif testiculaire ou rétropéritonéal - Absence de métastases extrapulmonaires - AFP < 1000 ng/ml - HCG < 5000 UI/l - LDH < 1,5 U/l	Tous les critères ci-dessous : - quel que soit le site primitif - Absence de métastases extrapulmonaires - AFP normale - Quel que soit HCG - Quel que soit LDH
Intermédiaire	Tous les critères ci-dessous : - Primitif testiculaire ou rétropéritonéal - Absence de métastases extrapulmonaires - AFP > 1000 ng/ml et <10000 ng/ml ou - HCG > 5000 UI/l et <50000 UI/l - ou - LDH > 1,5 U/l et < 10 UI/l	Un critère parmi les critères ci-dessous : - Quel que soit le site primitif - présence de métastases extrapulmonaires - αFP normale - Quel que soit HCG - Quel que soit LDH
Mauvais	Tous les critères ci-dessous : - Primitif médiastinal - présence de métastases extrapulmonaires - AFP > 10000 ng/ml ou - HCG > 50000 UI/l ou - LDH > 10 U/l	Pas de patient avec TGS classé en mauvais pronostic

Ainsi, en 2009, les chercheurs de **Children's Oncology Group** et **Children's Cancer and Leukaemia Group** assemblaient une grande base de données (**the Malignant Germ Cell_Tumours International Collaborative [MaGIC]**) de plus de 1100 enfants atteints de tumeurs germinales malignes traitées par sept

essais cliniques. La base de données a été utilisée pour développer un système de stratification du risque des TGM extracrâniennes.

Un âge de 11 ans ou plus, le site tumoral et un stade IV de la maladie étaient des prédicateurs significatifs de pire survie à long terme sans maladie. Par exemple, les patients âgés de plus de 11 ans avec un stade III-IV des TGM extragonadiques extracrâniennes ou stade IV de l'ovaire avaient une survie inférieure à 70%. Ces résultats formeront la base des nouveaux groupes pédiatriques à risque pour de futurs essais [62].

Tableau XXXVIII : La stratification de risque proposé pour les TGM extracrâniennes [62].

	COG stage	Age (years)
Low risk		
Testis	I	Any
Ovary	I	Any
Extragonadal	I	Any
Standard risk 1		
Testis	II-IV	<11
Ovary	II-IV	<11
Extragonadal	II-IV	<11
Standard risk 2		
Testis (IGCCCG good-risk)	II-IV	≥11
Ovary	II-III	≥11
Extragonadal	II	≥11
Poor risk		
Testis (IGCCCG intermediate-risk/poor-risk)	II-IV	≥11
Ovary	IV	≥11
Extragonadal	III-IV	≥11
COG=Children's Oncology Group. IGCCCG=International Germ Cell Cancer Collaborative Group. Adapted from Frazier et al. ⁶¹		
Table 1: Proposed Malignant Germ Cell Tumours International Collaborative risk stratification system		

V : TRAITEMENT :

Le protocole thérapeutique TGM 95 de la SFOP/SFCE utilisé au SHOP de Rabat dans le traitement des TGM extracrâniennes est issu de deux protocoles successifs TGM 85 et TGM 90 [63]. Les moyens thérapeutiques de ce protocole sont représentés par la chirurgie et la chimiothérapie à base de sels de platine.

L'indication de l'un des armes thérapeutiques de protocole TGM 95 dépend de l'extension initial de la maladie (stade clinique) et du stade post-opératoire, du caractère sécrétant ou non de la tumeur et de ses composants histologiques, en individualisant les TI non sécrétants des autres TGMNS et du niveau initial de sécrétion d'AFP supérieur ou inférieur à 15000 ng/ml [63].

La perspective pour les enfants atteints de TGM était déprimante avant l'introduction de la chimiothérapie [8]. Le pronostic des TGM a été très considérablement amélioré par l'introduction du cisplatine dans les années 1970 et également par l'amélioration constante des techniques opératoires faisant chuter la morbidité et la mortalité périopératoires [1].

Concernant la prise en charge chirurgicale, la chirurgie est le plus souvent programmée de façon élective, soit au diagnostic après le bilan, soit secondairement après chimiothérapie. Dans les deux cas, la chirurgie doit être la plus complète, mais aussi la plus conservatrice possible tout en emportant l'organe initialement atteint (ovaire, testicule, coccyx) [63].

Dans notre étude, 49 cas soit 82% du nombre total de patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dont 32% d'une chirurgie première et 50% après une chimiothérapie néo-adjuvante. Parmi les 11 patients non opérés (18%), 8

patients ont abandonné le traitement après la chimiothérapie première, 2 patients ont été en progression tumorale et le cas restant a été décédé dès leur admission.

La chirurgie initiale peut être indiquée soit dans un but diagnostique par simple biopsie d'une énorme tumeur et qu'est inutile en cas de tumeur sécrétante, ou dans un but thérapeutique par exérèse complète d'une tumeur, sécrétante ou non, quand le bilan pré-opératoire permet d'espérer une chirurgie complète et non délabrante [63].

Dans les tumeurs testiculaires, la biopsie est contre-indiquée du fait du risque important de récurrence locale et l'orchidectomie doit être faite par voie inguinale avec ligature haute du cordon [63]. La voie inguinale est préconisée par tous les auteurs vu les risques de contamination des lymphatiques inguinaux et d'encroisement cutané qui peuvent être engendrés par la voie scrotale [64,65,66]. La lymphadénectomie initiale est inutile et source de séquelles ultérieures [63].

Dans notre étude, une orchidectomie par voie haute avec ligature haute du cordon spermatique a été faite dans 71% des cas de TGM testiculaires. La biopsie testiculaire a été réalisée dans des hôpitaux de périphéries chez 3 cas, une orchidectomie par voie scrotale a été faite chez 2 cas. Chez 3 patients, l'orchidectomie était associée à un curage ganglionnaire inguinal.

Dans les tumeurs ovariennes, si la coelioscopie a toute sa place dans la prise en charge de la pathologie ovarienne, en particulier en urgence en cas de suspicion de torsion d'annexe, elle ne doit pas comporter de geste diagnostique ou thérapeutique pouvant aboutir à une effraction tumorale avec dissémination péritonéale, modifiant alors le stade d'une tumeur maligne et aggravant le pronostic [67]. Le geste chirurgical doit être le plus conservateur possible avec une salpingo-ovariectomie unilatérale avec l'exploration méthodique et minutieuse du pelvis [63].

Dans notre série, une annexectomie unilatérale avec exploration du pelvis a été réalisée chez 13 patientes, une ovariectomie a été réalisée chez 2 patientes. Aucun acte chirurgical réalisé par cœlioscopie n'a été enregistré.

Pour la chirurgie secondaire après chimiothérapie, lorsque la tumeur primitive a été enlevée initialement, il n'y a pas d'indication à une chirurgie secondaire après chimiothérapie que s'il persiste un résidu tumoral. Dans ce cas l'exérèse du résidu doit être complète si possible si les marqueurs sont normalisés. Si les marqueurs ne sont pas normalisés, il convient de privilégier la chimiothérapie en utilisant une chimiothérapie de seconde ligne. Cependant, chez des patients ayant une très grosse tumeur initiale et ayant reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, la chirurgie d'exérèse du résidu est à considérer. Certains patients ont pu être guéris dans conditions là. S'il n'y a pas eu de chirurgie initiale ou seulement une biopsie, il y a toujours une indication à une chirurgie secondaire pour enlever l'organe initialement atteint, même s'il n'y a pas de résidu tumoral et même si les marqueurs sont négatifs. Dans les tumeurs sacro-coccygiennes, l'exérèse du coccyx est indispensable [63], qui est considérée dans le monde entier comme une clé étape du protocole chirurgical pour éviter la récurrence. Dans notre étude, 5 patients ont bénéficié d'une exérèse totale de la masse avec une coccygectomie systématique, 1 cas a bénéficié d'abord d'une exérèse de la masse puis une coccygectomie dans 2^{ème} temps, 2 patients ont bénéficié d'une exérèse de la masse et exérèse incomplète du coccyx dont le reste du coccyx a été enlevé après, 2 cas ont bénéficié d'une exérèse de la masse sans coccygectomie dont un cas qui a été opéré à J7 de vie pour un tératome sacrococcygien, un autre cas (9%) où la masse a été complètement disparue sous la chimiothérapie et qui a bénéficié d'une coccygectomie seule.

En cas de métastases, s'il persiste un résidu tumoral, il est conseillé d'en faire l'exérèse. S'il n'y a pas de résidu, il n'y a une indication de chirurgie que dans les cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique initiale.

Concernant la chimiothérapie, les sels de platine ont transformé le pronostic des TGM qui était redoutable avant leurs utilisations. Dans notre étude, le protocole utilisé est le TGM 95 de la SFOP/SFCE qu'est issu de deux protocoles TGM 85 et TGM 90.

Les expériences et les résultats de ces derniers, émanent les principes du protocole TGM 95 qui sont [63] :

- La prise en compte le niveau de sécrétion initiale d'AFP pour les tumeurs sécrétantes, pour déterminer 2 groupes de patients de risque différents qui recevront des chimiothérapies d'intensité différente : des formes de risque standard avec un taux AFP initiales <15000 et pas de métastases qui recevront l'association de VBP et des formes de haut risque avec un taux d'AFP initiales >15000 et/ou présence de métastases au diagnostic qui recevront l'association de VIP.
- Retour à l'utilisation du Cisplatine en raison de sa meilleure efficacité et ceci malgré sa toxicité potentielle.
- Abandon de la cure Actinomycine D – Cyclophosphamide de façon à ce que les patients reçoivent du Cisplatine toutes les trois semaines.
- L'utilisation du VP16 et de l'Ifosfamide a été limitée au groupe de plus mauvais pronostic.
- Pour les patients de risque standard, on a conservé la Vinblastine dont la toxicité est nulle chez l'enfant et la Bléomycine dont l'administration sur 6

heures et avant le Cisplatinum ne s'est pas accompagnée de toxicité majeure.

Le schéma de la chimiothérapie du protocole actuel TGM 95 repose sur la classification selon le risque [63] :

La cure VBP est destinée aux patients classés risque standard :

Tableau XXXIX : La chimiothérapie TGM risque standard.

Molécules	Doses		J1	J2	J3
	>1an ou >10Kg	<1an ou <10Kg			
Vinblastine	3 mg/m ² /j	0.1 mg/kg/j	X	X	
Bléomycine	15 mg/m ² /j	0.5 mg/kg/j	X	X	
Cisplatinum	100 mg/m ² /j	3.3 mg/kg/j			X

Bilan préalable :

- NFS : a priori, il faut 1000 polynucléaires, 100 000 plaquettes pour faire la cure
- Bilan sanguin indispensable avant chaque cure de cisplatinum : ionogramme + créatinine, Ca +Mg dans le sang.

La cure VIP est destinée aux patients classés haut risque :

Tableau XXXX : La chimiothérapie TGM haut risque.

Molécules	Doses		J1	J2	J3	J4	J5
	>1an ou >10Kg	<1an ou <10Kg					
Ifosfamide	3 g /m ² /j	0,1 mg /kg/j	X	X			
Etoposide	75 mg/m ² /j	2,5 mg /kg/j	X	X	X	X	X
Cisplatinum	20 mg/m ² /j	0,65 mg/kg/j	X	X	X	X	X

Bilan préalable :

- NFS : a priori, il faut 1000 polynucléaires, 150 000 plaquettes pour faire la cure.
- Bilan rénal indispensable avant chaque cure de Cisplatinum : ionogramme, créatinine, Ca, Mg dans le sang.

L'intervalle entre deux cures est de 21 jours. La durée de la chimiothérapie est adaptée à la date de négativation des marqueurs (2 cures supplémentaires sont administrées après normalisation des marqueurs biologiques). La rapidité de décroissance des marqueurs reste une notion primordiale, un malade n'ayant pas négativé ses marqueurs en 3 cures maximum pour un risque standard et 4 cures maximum pour un haut risque est en non rémission et doit donc recevoir un traitement de rattrapage [63].

En cas de taux initial d'AFP inconnu, on commence le traitement par cure VBP. Pour l'enfant âgé moins de 3 mois on préconise la chimiothérapie à base d'Endoxan associé ou non à l'Actinomycine. Pour l'enfant âgé entre 3 et 6 mois même pour les TGMNS haut risque on administre du VBP à dose adapté jusqu'à l'âge de 6mois [63].

Dans notre étude, 56 patients soit 93.3% des cas, ont été traités par la chimiothérapie dont 57.1% par chimiothérapie première, 28.6% par chimiothérapie néo-adjuvante et 14.3% par chimiothérapie pré et postopératoire. Le protocole utilisé est le TGM 95. Une seule patiente (2%) a été traitée par cure de d'Actinomycine et d'Endoxan en raison de son âge très jeune, 23 cas (41%) ont traité selon la forme risque standard par cure VBP et 32 cas (57%) ont traité selon la forme haut risque par cures VIP. Concernant l'intervalle entre deux

cures (J1-J1), il a été supérieur ou égale à 29 jours dans 21%, ce retard peut être expliqué soit par une toxicité hématologique (neutropénie), le retard de résultat du bilan d'évaluation biologique de la cure précédente (AFP), le manque de place, les problèmes administratifs et le retard de la présence des parents en raison des problèmes surtout socioéconomiques.

Pour la radiothérapie, elle n'a pas fait preuve de son efficacité dans le TGMNS. A l'opposé, la curiethérapie peut encore être utilisée dans certaines localisations vaginales [63]. Ainsi, les séminomes testiculaires et médiastinaux chez les garçons et les dysgerminomes ovariennes chez les filles sont sensibles à la radiothérapie, mais la radiothérapie est rarement recommandée en raison des effets tardifs connus [21].

Concernant la stratégie thérapeutique, la prise en charge initiale dépend de la possibilité de réaliser une exérèse tumorale sans sacrifice autre que l'organe initialement atteint. Ces cas correspondent le plus souvent aux tumeurs gonadiques [1].

Si la maladie est localisée et que la chirurgie a pu être complète et adéquate, le patient est surveillé cliniquement, radiologiquement et biologiquement. En cas de récurrence, une chimiothérapie est alors indiquée avant une éventuelle reprise chirurgicale, le pronostic restant excellent [1].

Si la maladie est localement étendue, voire métastatique, une chimiothérapie première est indiquée, précédée d'une biopsie s'il existe un doute diagnostique, ou en l'absence d'élévation des marqueurs tumoraux. Cette chimiothérapie est toujours suivie d'une chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive et des métastases si elles persistent. L'organe initialement atteint doit être réséqué

(coccyx en cas de tumeur sacrococcygienne, gonade en cas de tumeur gonadique) [1].

En cas de non rémission, les TGM avec marqueurs non négativés après 3 VBP (pour les TGM à risque standard) et 4 VIP (pour les TGM à haut risque) ou les TGM dont le résidu après chimiothérapie VBP ou VIP contient des cellules tumorales viables autres que du tératome mature ou immature, l'indication d'une chimiothérapie de rattrapage peut être discutée [63].

Pour les patients mis initialement sous chimiothérapie à base de VBP, on peut passer au VIP en ajoutant 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures. Si la chimiothérapie initiale était le VIP, une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification thérapeutique par chimiothérapie lourde doit être considérée. La chirurgie peut avoir une place pour compléter la chimiothérapie et obtenir la rémission complète après 2 lignes de chimiothérapie [63].

Les schémas des indications thérapeutiques sont représentés en annexe.

Dans notre série, 30 patients soit 50% n'ont pas suivi le protocole TGM 95 à cause principalement de :

- **La non réalisation du dosage d'AFP avant la chirurgie**, ce qui concerne les patients qui ont bénéficié d'une chirurgie première dans des hôpitaux périphériques. Dans notre étude, 9 cas n'ont pas bénéficié d'un dosage d'AFP avant tout traitement ce qui représente 30% de l'ensemble des patients non suivis le protocole.

- **L'abandon du traitement**. En effet, la littérature rapporte que l'abandon du traitement est répandu dans les pays en développement et concerne tous les

cancers pédiatriques avec des taux variable selon le type de cancer [68]. Il constitue un problème majeur de santé [68]. Pour les TGM, le taux d'abandon en Inde était estimé à 35% en 2004 [69], à 31% en Iran en 2000 [70], et à 20% en Equateur en 2004 [71]. Dans l'étude réalisée au SHOP entre 1995 et 2005 sur les TGM chez l'enfant, le taux d'abandon du traitement était de 39% [12]. Dans notre étude, il est un peu réduit (16.7%) sachant qu'il a une différence dans les périodes d'étude. Parmi les raisons pour lesquelles les enfants et leurs parents abandonnent le traitement ; le faible niveau socioéconomique et éducatif des parents, à la non disponibilité et le coût élevé des médicaments (recherche de thérapie alternative avec moins d'effets secondaire), mais également à l'inconfort physique de l'enfant, l'incompréhension et l'incertitude sur l'efficacité de traitement et les difficultés de communication concernant le diagnostic et le traitement [68].

- **La non disponibilité des drogues** notamment la Bléomycine (3 cas de risque standard dont 2 cas traités selon la forme haut risque par VIP et l'autre cas a reçu l'Endoxan et l'Actinomycine). Le manque ou la non disponibilité des drogues constitue un problème non seulement national mais international [72]. Une étude américaine a montré que les pénuries en drogues sont fortement affecté l'oncologie pédiatrique et sont causées par de nombreux facteurs comme la non disponibilité des matières premières, les perturbations tout au long de chaîne de d'approvisionnement en médicaments ou les décisions prises par les systèmes de soins de santé [72].

- **La non suivi des modalités de la chirurgie recommandés** comme la réalisation d'une biopsie testiculaire initiale qui est formellement contre

indiquée (3 cas) ou une orchidectomie par voie scrotale ou qui ne respecte pas les règles de la chirurgie (2 cas).

- le retard de la chirurgie au-delà d'un mois pour un cas qui était injoignable pour des raisons de communication. Pour éviter cette situation, il est nécessaire de faire une programmation à l'avance de la chirurgie.

Concernant la toxicité de la chimiothérapie, la myélosuppression est le principal et le plus dangereux effet secondaire des antimitotiques. Les médicaments les plus fréquemment utilisés en oncologie pédiatrique sont à l'origine de cette myélosuppression. Elle est dépendante de la dose d'antimitotique utilisée. Les granulocytes sont les premiers à baisser du fait de leur courte demi-vie alors que l'anémie est plus tardive. Le taux des globules blancs diminue habituellement entre 5 et 14 jours. La neutropénie expose au risque infectieux qui est d'autant plus élevé que la neutropénie est plus profonde (inférieure à 500/mm³) et prolongée. Le développement récent de facteur de croissance hématopoïétique permet de réduire la durée et la profondeur de la neutropénie [73]. Les nausées et vomissements sont très fréquents mais mettent rarement en jeu le pronostic vital [73]. Les dérivés de platines sont les plus émétisants.

Dans notre étude, dans la limite des cures évaluées, l'association VBP a été le mieux tolérée avec moins d'épisodes de toxicité grade 3-4 pour les patients traités par cette chimiothérapie (39%). A l'inverse, le VIP est le moins bien toléré dans cette étude car 75% des patients traités par cette chimiothérapie ont présenté une toxicité grade 3-4. Pour le seul cas traité par l'Endoxan et l'Actinomycine, le taux de toxicité grade 3-4 est 0%. Le nombre de cycle moyen par patient était plus faible (4) pour le traitement par VIP et (4) par VBP avec

des extrêmes allant de 1 à 7 cures par patient pour VIP et des extrêmes allant de 1 à 6 cures par patient pour VBP. Le nombre faible de cures administrées aux patients peut expliquer par l'abandon de traitement et la toxicité sévère qu'a mené à arrêter complètement le traitement par chimiothérapie dans certaines situations (1 = colite toxique et 1 = insuffisance aigue rénale et neutropénie fébrile). La toxicité grade 3-4, toutes chimiothérapies confondues, était essentiellement hématologique puis digestive et infectieuse :

- 19 patients ont présenté des neutropénies sévères soit 34% (13 cas de VIP et 6 cas de VBP). Dans la série du Taiwan, 23% des patients ont présenté des neutropénies après des cures VBP [74]. Quant à la série canadienne, le taux des neutropénies chez les patients traités pour TGM risque intermédiaire est de 50% [75].
- 11 patients ont présenté des anémies sévères soit 20% (9 cas de VIP et 2 cas de VBP). Pour la série canadienne, le taux d'anémie sévère est de 7,1% [75].
- 6 patients ont présenté des neutropénies fébriles sévères soit 11% (4 cas de VIP et 2 cas de VBP). Pour la série du Canada, le taux des neutropénies fébriles est de 6,6% après VBP [75].

Le nombre des patients présentaient une toxicité sévère type neurologique ou métabolique n'est pas négligeable (3 = insuffisance rénale aiguë ; 1 = syndrome de lyse tumorale ; 2 = crise convulsive ; 1 = paralysie des membres inférieurs et 1 = hyperesthésie intolérable des MI). Ainsi, une complication vasculaire type de thrombose de l'axe veineux iléo-fémorale droit étendu à la veine cave a été enregistrée chez une patiente ayant une TGM pelvienne traitée par VIP.

Dans l'étude réalisée à Buenos Aires en Argentine sur les TGM extracrâniennes [20], 99 cas ont été colligés et traités selon le protocole SFOP/SFCE TGM 95. 85 patients ont reçu une chimiothérapie dont 47 patients ont traité par VBP et 38 patients ont traité par VIP. Les 47 patients traités selon le protocole TGM 95 risque standard ont été reçus un total de 125 cures, 15 épisodes de neutropénie fébrile grade 3-4 ont été enregistrés, ce chiffre est plus supérieur par rapport à nos résultats dans la limite des cures évaluées (2 épisodes de neutropénie fébrile grade 4 et 7 épisodes de neutropénie dans notre série). Aucun épisode de thrombopénie sévère n'a été enregistré, même chose dans notre étude. Les 38 patients traités selon le protocole TGM 95 haut risque ont été reçus un total de 258 cures, 149 épisodes de neutropénie fébrile grade 3-4 ont été enregistrés, ce chiffre est encore largement supérieur à nos résultats (4 épisodes de neutropénie fébrile et 22 épisodes de neutropénie). Ainsi, 88 épisodes de thrombopénie grade 3-4 a été enregistrés (4 épisodes dans notre étude). Cette grande différence dans le nombre des épisodes de toxicités hématologiques sévères peut être expliquée par le nombre total des cures administrées et par l'âge de population étudiée (l'âge médian dans la série d'Argentine = 11,1 ans ; l'âge médian dans notre série = 2 mois).

Une autre étude française portée sur 21 enfants atteints de TGM médiastinale ou rétropéritonéale a rapporté que la toxicité de la chimiothérapie conventionnelle était modérée. Il n'y avait pas de décès lié à la thérapie et aucun cas de l'insuffisance rénale grade 3-4 liée au cisplatine n'est survenue [76].

Pour les toxicités à long terme, les études publiées par des intergroupes POG et CCG [77] ont montré que 2% des patients suivis pour TGM de haut risque sont décédés par la toxicité thérapeutique. 'altération rénale à long terme a été notée

chez 45% des patients [78]. En effet, la toxicité rénale est l'effet secondaire majeur qui limite l'utilisation du cisplatine. Elle est due à l'accumulation de ses métabolites dans les cellules tubulaires proximales, responsables des lésions cellulaires. La survenue d'une tubulopathie avec fuite de magnésium survient chez quasi 100 % des enfants traités avec du cisplatine, parfois avec une atteinte cliniquement significative nécessitant une supplémentation en magnésium, calcium et potassium pour éviter la survenue de paresthésies, convulsions, voire d'arythmie cardiaque. La majorité des patients présentent par ailleurs une altération de leur fonction rénale par atteinte tubulo-interstitielle aiguë, dont la répétition au fil des cures peut entraîner une insuffisance rénale chronique avec une baisse du débit de filtration glomérulaire semblant directement corrélée au pic de concentration plasmatique et urinaire en relation avec les doses administrées et cumulées [79].

La toxicité auditive est survenue chez 67% des patients traités par des doses élevées de platine et chez 10,5% des patients mis sous doses standards. La perte d'audition a été retrouvée chez 10% des patients traités par cisplatine dans les études UKCCSG [78]. La susceptibilité individuelle à l'ototoxicité du cisplatine est variable, les enfants sont plus susceptibles à l'ototoxicité des agents du platine que les adultes [80]. Deux déterminants importants de l'ototoxicité sont l'âge à l'exposition et la dose cumulée. Dans un rapport de Knight et al, qui incluait des enfants recevant des composés du platine pour divers diagnostics oncologiques, le délai médian d'observation de l'ototoxicité était de 135 jours. Cependant, une série de Bertolini et coll, a observé une perte auditive progressive jusqu'à 136 mois après la fin du traitement avec des composés de platine dans une cohorte de 120 survivants de tumeurs solides pédiatriques [80].

Une autre complication tardive favorisée par la chimiothérapie des agents alkylants, est la survenue de leucémie aiguë myéloblastique dont l'incidence est de 4% à 20 ans [81], et d'autres tumeurs secondaires dont l'installation est favorisée par l'association à la radiothérapie. Les cancers secondaires surviennent habituellement cinq années après le traitement [73]. Chez les patients trisomiques 21, le risque de leucémie aiguë après chimiothérapie est plus élevé par rapport au reste de la population [82].

La toxicité pulmonaire liée à la Bléomycine se manifeste par une multitude de syndromes, y compris la bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée, l'hypersensibilité éosinophilique et la pneumonie interstitielle avec progression vers la fibrose pulmonaire [83]. La mortalité de la pneumonie interstitielle liée à la bléomycine est estimée à 3% [84] d'où l'importance de vérifier la fonction respiratoire avant tout traitement à la Bléomycine.

La toxicité gonadique est surtout observée avec les agents alkylants et se voit plus volontier chez les garçons de bas âge [73]. La fertilité des patients atteint de tumeur testiculaire peut être compromise par la maladie elle-même, et/ou par le traitement chirurgical, ou la chimiothérapie à base de cisplatine, toxique sur tous les types cellulaires de l'épithélium germinale, c'est une toxicité dose dépendante qui peut disparaître dans 50% des cas dans les deux ans suivant la fin du traitement [85]. La préservation de la fertilité doit toujours être envisagée pour les jeunes hommes mais aussi pour les enfants qui vont subir le traitement du cancer [86], le sperme stocké semble être viable pour un maximum de 28 ans.

Malheureusement dans notre série, la toxicité à long terme n'a pas été évaluée.

Tableau XXXXI : Les agents antimitotiques, les principaux effets secondaires et les précautions [73].

Agents antimitotiques	Principaux effets secondaires	Précautions/Interactions médicamenteuses
Bléomycine	- Pneumopathie pouvant aboutir à la fibrose en particulier en cas d'association à la radiothérapie. - Réaction d'hypersensibilité : fièvre, frissons, prurit, urticaire - Hyperpigmentation et lésions cutanées variées pouvant conduire à une dermatite exfoliative sévère. - Anorexie, mucite.	- Traitement à éviter en cas de pneumopathie chronique et en particulier interstitielle ou d'érythrodermie. - Les phénothiazines majorent la toxicité de la bléomycine. - La radiothérapie et l'oxygénothérapie majorent la toxicité pulmonaire de la bléomycine.
Cisplatine	- Toxicité rénale ++ - Neuropathie périphérique - Ototoxicité - Nausées/vomissements - Hypokaliémie, - Hypomagnésémie.	- Hyperdiurèse +++ - Administration systématique d'antiémétiques. - Surveillance de la créatinine, électrolytes (magnésium, calcium). - Le cisplatine inhibe l'élimination de la bléomycine, l'étoposide, le méthotrexate et l'ifosfamide. - Les agents néphrotoxiques tels les aminoglycosides augmentent le risque de néphrotoxicité.
Ifosfamide	- Myélosuppression - Cystite hémorragique - Neurotoxicité : Vertiges, confusion, ataxie, léthargie et rarement coma - Nausées/ vomissements Alopecie, stomatite, - Urticaire, Hyperpigmentation, - Acidose tubulaire rénale, SIADH	- Cystite : Prévenue par une hyperdiurèse forcée et administration préventive de Mesna. - Administration systématique d'antiémétiques. - Phénobarbital et phénytoïne, augmentent la production de métabolites toxiques. En association avec les AVK, il y a un risque hémorragique. - La cimetidine et l'allopurinol augmentent la toxicité de l'ifosfamide.
Etoposide (VP16)	- Myélosuppression - Nausées et vomissement - Alopecie	- Par voie IV, la perfusion doit être faite pendant au moins 30 min pour éviter l'hypotension. - L'administration concomitante d'inhibiteurs calciques ou de méthotrexate majore la toxicité du VP16. - Le VP16 majore également le risque hémorragique lors du traitement par AVK.
Vinblastine	- Toxicité neurologique : Hypoesthésie, paresthésie, aréflexie, douleur mandibulaire, paralysie des paires crâniennes, constipation pouvant évoluer vers l'iléus paralytique, atrophie optique, convulsion. - Leucopénie modérée. - Rarement : Nausées, vomissements.	- Le phénobarbital, les inhibiteurs calciques, la cimetidine, le métoclopramide augmentent la production de métabolites. - La Filgastrim, administrée concomitamment majore le risque de neuropathie.

VI : EVOLUTION :

Les TGM constituent un spectre de maladies ayant des caractéristiques particulières. Elles ont une bonne réponse aux chimiothérapies avec cisplatine ou d'autres composés du platine. Les patients porteurs de TGM de bon pronostic guérissent actuellement grâce à des traitements peu agressifs, voire limités à la seule chirurgie. Le problème du pronostic des stades IV chez les enfants âgés de plus de 1 an reste toujours très préoccupant. Certes, des progrès substantiels ont été faits au cours des dernières années, mais dans les meilleures séries il n'y a pas plus de 50% d'enfants survivants à long terme [87].

Dans notre série, le taux de la rémission complète noté est élevé, de l'ordre de 60% dont 80% chez les patients ayant suivi le protocole contre seulement 40% chez les patients non suivis le protocole. En outre, le taux de rémission était différent selon la localisation tumorale primitive. Les résultats semblent meilleurs dans la localisation testiculaire puisque sur 19 cas il y a eu 15 rémissions (9 ont été suivis le protocole) et quatre abandons. Ainsi sur 17 cas de TGM ovarienne, il y a eu 13 rémissions (9 ont été suivis le protocole), 3 cas étaient en progression et un abandon. En dehors des TGM gonadiques, les résultats étaient moins bons puisque sur 13 cas de TGM sacrococcygienne, sept cas étaient en rechute ou en progression, cinq rémissions et un abandon. Pour les TGM abdominale et/ou pelvienne le taux de rémission est de 20%. Pour les trois cas de localisation médiastinale et jugale, le taux de rémission est de 0%.

Le calcul de la survie globale pour les patients suivis le protocole TGM 95, a montré une survie globale à 5 ans de 89,1%. Nos résultat est similaire à ceux retrouvé dans le travail préalable réalisé au SHOP entre 1995-2005 [12].

Tableau XXXXII : La survie globale des TGM dans les différentes séries.

Série	Survie globale %
France [1]	90
Allemagne [14]	92
Finlande [16]	91
États-Unis [88]	93,9
Japon [22]	74.3
Fès [17]	75
Rabat [12]	90
Notre étude	89.1

En ce qui concerne la survie sans événement, elle est estimée de 79.3% à 94 mois pour les patients suivis le protocole TGM 95. A l'inverse, elle est de 44.4% à 94 mois dans le travail réalisé entre 1995-2005 [12]. Donc la SSE est nettement améliorée ces dernières années.

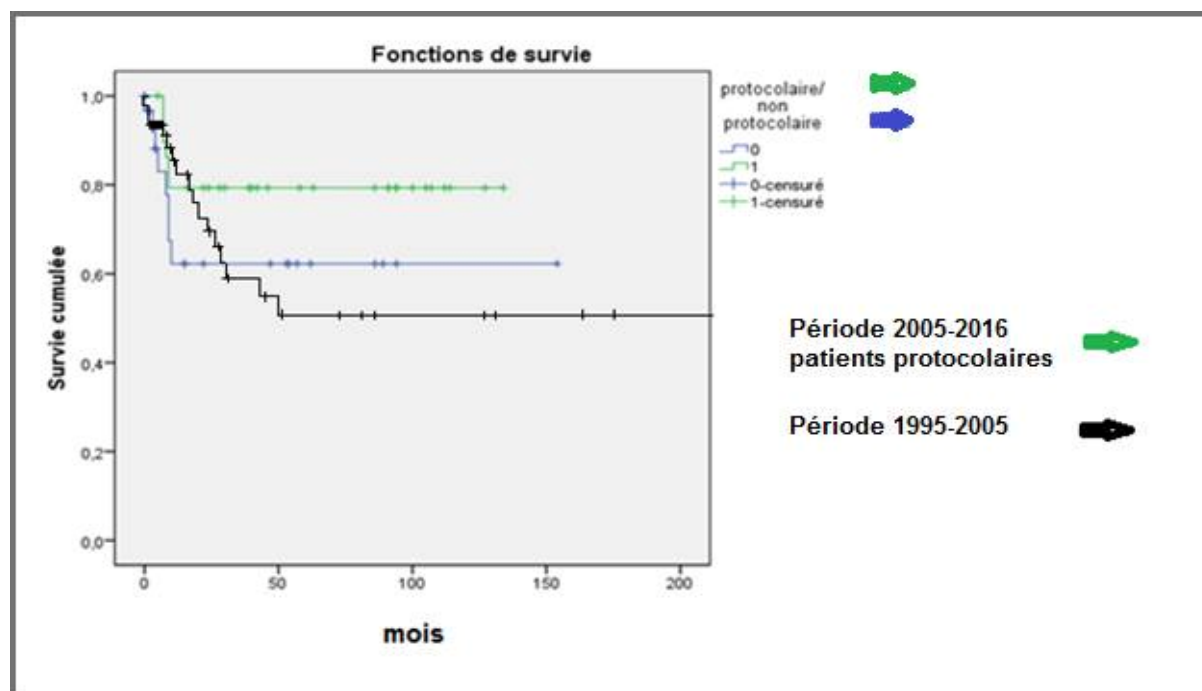


Figure 22 : La survie sans événement dans les deux séries (1995-2005) et (2005-2016).

Le rapport de la SFOP/SFCE sur le protocole TGM 95 a montré d'excellents résultats, avec un SSE et SG à 5 ans de 90% et 93% respectivement. Des résultats similaires ont également été obtenus par l'expérience de l'UKCCSG ou par German Intergroup ou les séries de Children Oncology Group [20].

Les études menées sur les TGM pédiatriques et qui utilise une stratégie thérapeutique commune restent rares. Les résultats du dernier protocole (TGM95) dans les TGMNS sont excellents, tout groupe confondu, la survie globale à cinq ans des 239 patients est de 93% dont 94 % pour les tumeurs de bas risque (tumeurs localisées à l'organe d'origine et opérée complètement), 92% pour les tumeurs de risque intermédiaire (tumeur localement avancée avec AFP < 15 000 ng/mL) et 95 % pour les tumeurs de haut risque (métastatique ou avec AFP > 15 000 ng/mL) [89].

De nombreuses études ont rapporté des résultats partiels sur les TGM selon leurs localisations ou selon le groupe de risque.

Une étude multicentrique a été faite en Pologne [90] en 1998 au département de pédiatrie, du centre de Gdansk afin d'évaluer l'efficacité du protocole TGM 95 dans le traitement des tumeurs testiculaires malignes pédiatriques. L'étude incluait 31 garçons âgés de 1 mois à 18 ans (médiane 14 ans) avec des tumeurs testiculaires malignes. Sur le plan histologiques, la tumeur du sac vitellin représentait (33%) et les tumeurs germinales mixtes représentait (42%) avec, dans la majorité des cas, une composante vitelline ou carcino-embryonnaire. Le taux d'AFP a été augmenté dans 63% des cas et le bêta-HCG chez 26 patients. 61% des patients avaient un stade clinique local et la tumeur a été localisée dans les testicules. Dans 39% des cas la tumeur excédait l'albuginée. 4 patients ont été exclus de l'analyse, 3 ont été traité, et 1 a décédé le deuxième jour de son

admission à l'hôpital. Tous les cas ont reçu un traitement selon le protocole TGM 95. Une orchidectomie a été réalisé chez 27 patients, 26 cas ont eu une chirurgie première (81% complète). 33% n'ont pas reçu aucune chimiothérapie après la chirurgie, 41% ont reçu le protocole VBP alors que 26% ont reçu le protocole VIP. Deux patients ont reçu également ABK (Adriamycine, la bléomycine, le carboplatine). Parmi les 26 enfants atteints de tumeurs germinales malignes, 25 sont vivants, 23 en première rémission complète après la fin de traitement, un enfant est mort à cause de métastase cérébrale et deux enfants ont eu une récurrence locale traitée avec chimiothérapie ou chirurgie avec bon résultat. Le suivi médian est de 45 mois. Le taux de survie à 45 mois et le taux de survie sans événement, tous stades confondus, étaient de 96% et 88.4% respectivement.

Une autre étude française, menée sur 79 patientes atteintes de TGM de l'ovaire dont l'âge médian était de 11.6 ans et qui ont été traitées suivant le protocole TGM 95, a conclu que le pronostic des TGM ovariennes est excellent ; seulement 6 patientes ont rechuté (5 rechutes locorégionales et 1 rechute pulmonaire) et 3 patientes sont décédées (une après rechute, une seconde d'une leucose et la troisième d'un accident) [91].

Une étude portée sur 57 cas de TGM sacro coccygiennes secondaires à une récurrence malignes d'un TSC fœtal opéré durant la période néonatale et TSC primaire et qui ont traité selon le protocole TGM95 a montré que les résultats étaient statistiquement similaires pour les deux types respectivement (Survie globale: 93.8% contre 86.2%; Survie sans événement : 89.2 contre 78.2%; $p > 0,34$ et $p > 0,32$) mais avec moins de thérapie. Les résultats de cette étude indiquent également la nécessité d'un suivi étroit après résection néonatale d'une

tumeur sacrococcygienne mature fœtale ou d'une tumeur néonatale contenant un petit composant immature neuroglial. Contrairement aux données des séries antérieures où les taux de survies des enfants atteints de TSC étaient faibles, cette localisation n'est plus considérée comme associée à une mauvaise survie dans les rapports plus récents depuis l'introduction du traitement à base de platine et les progrès de la chirurgie [92].

Dans les TGM médiastinales, le pronostic a déjà été considéré comme plus sombre par rapport aux autres localisations. Dans l'étude TGM 95, la SSE et la SG à 5 ans de l'ensemble de la cohorte étaient respectivement de 90 et 93%, alors qu'ils étaient de 68 et 82.5% pour les patients ayant une localisation médiastinale. Il a été suggéré que ce mauvais résultat reflète le stade avancé de la maladie habituellement présent au moment du diagnostic et la chimiosensibilité médiocre chez les adolescents. Certains facteurs pronostiques défavorables ont été rapportés comme le sexe masculin, l'âge de plus de 11 ans, le taux des MT élevées après chimiothérapie néo-adjuvante, la présence d'une composante immature sur pièce opératoire après la chimiothérapie et les métastases [76].

Les TGM rétropéritonéales sont associées à un pronostic plus sombre que leurs homologues gonadiques, mais un meilleur pronostic que la localisation médiastinale : dans les précédents protocoles français TGM85-90, la SSE et la SG à 3 ans étaient respectivement de 60 et 100% pour les TGM rétropéritonéales localisées, et 57 et 86% respectivement pour les TGM médiastinales. Dans la grande cohorte de Bokemeyer et al., chez 227 patients âgés de 14 à 79 ans, la SSE et la SG à 5 ans étaient respectivement de 45 et 62%

pour les tumeurs rétropéritonéale et de 44 et 45% dans la localisation médiastinale [76].

Pour les TGM extracrâniennes extragonadiques de localisation atypique, les cas rapportés dans la littérature restent très rares. Ces tumeurs peuvent se localiser dans l'orbite, la glande parotide, l'oreille, la cavité nasale, le cuir chevelu, épiploon et mésentère. Dans l'essai TGM 95, il représente 2.5% des TGM sécrétantes non séminomateuses, dont tous les patients sont en rémission complète avec un recul supérieur ou égale à 30 mois [93].

En cas de rechute, il est nécessaire de refaire un bilan local et général [63]. Les rechutes survenant après chirurgie exclusive ont un excellent pronostic par rapport aux rechutes survenant après traitement par chimiothérapie et chirurgie qui ont alors un pronostic sombre. Dans ce deuxième cas de figure, les facteurs pronostiques défavorables reconnus chez l'adulte sont : la non-obtention d'une rémission complète avec le traitement de première ligne, un taux d'AFP supérieur à 100 ng/mL (ou d'HCG supérieur à 100 UI/L) lors de la rechute et un délai de rechute précoce inférieur à deux ans [94]. Chez l'enfant, peu de données ont été publiées. Les rechutes sont le plus souvent locales ou combinées et précoces, dans les deux ans suivant le diagnostic initial. Quant à la prise en charge, si la rechute est non sécrétante, la chirurgie est nécessaire pour exérèse de la tumeur et diagnostic anatomo-pathologique. Par contre, si la rechute est sécrétante, il faut reprendre la chimiothérapie dont les modalités dépendront de celle administrée antérieurement : chimiothérapie de rattrapage, suivie d'une intensification thérapeutique par chimiothérapie lourde. Une chirurgie complémentaire selon la localisation et la persistance d'un résidu sera discutée [63]. La survie globale est de 32 % dans le TGM95 [95] et 42 % dans l'expérience allemande du MAKEI [96]. Dans notre étude, 5 patients soit 8.3%

des cas ont rechutés et 7 patients soit 11.6% sont notés en progression tumorale, 8 patients ont été mis sous traitement palliatif, 4 parmi eux sont décédés. Nos résultats rejoignent ceux de travail antérieurement réalisé au SHOP de Rabat entre 1995 et 2005 où 18% des patients ont présenté une rechute [12], et ceux de l'étude de CHU Fès où 20% des patients ont rechuté [17].

Concernant le suivi médical, il est actuellement reconnu par tous qu'un suivi prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est nécessaire. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque et qui sont concernés par les possibles effets tardifs de la maladie et des thérapeutiques reçues (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale. Actuellement, il n'existe aucune étude évaluant la fréquence et le mode de surveillance. Le choix des examens à réaliser pour le suivi des patients répond à des principes généraux: la fréquence et la durée des examens de surveillance doivent être adaptées à l'histoire naturelle, les examens doivent explorer les sites de récurrences les plus fréquemment concernés et avoir de bonnes valeurs prédictives. La majorité des récurrences interviennent dans les 2 premières années, cependant la possibilité de récurrences tardives après 5 ans peut justifier une surveillance à long terme. Les récurrences rétropéritonéales sont rares et la surveillance doit se concentrer sur le thorax. La chimiothérapie et la radiothérapie accroissent sensiblement le risque de second cancer à long terme. Une seule étude randomisée a démontré l'intérêt de réduire la fréquence de surveillance des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) de stade I, par tomodensitométrie, à 3 et 12 mois la première année [52]. Pour le reste, il ne s'agit que d'avis d'experts.

**Tableau XXXXIII : Les recommandations minimales de suivi
pour les TGNS de stade I [97].**

		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 10 ans
TGNS stade I Surveillance	Examen clinique	4 fois	4 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	6 fois	4 fois	2 fois la 3 ^e puis 1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	2 fois (M3 - M12)	2 fois	1 fois à 3 ans 1 fois à 5 ans
		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 10 ans
TGNS stade I Postchimio	Examen clinique	4 fois	4 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	4 fois	4 fois	1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	1 fois	1 fois	1 fois à 5 ans

**Tableau XXXXIV : Les recommandations minimales de suivi des tumeurs germinales
séminomateuses (TGS) de stade I [97].**

		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 10 ans
TGS stade I Surveillance	Examen clinique	3 fois	3 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	3 fois	3 fois	1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	2 fois	2 fois	1 fois à 5 ans
		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 5 ans
TGS stade I Postchimio	Examen clinique	2 fois	2 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	2 fois	2 fois	1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	1 fois	1 fois	-

Tableau XXXXV : Les recommandations minimales de suivi post-thérapeutique des TGS et TGNS de stade métastatique en rémission après chimiothérapie [97].

	1 ^{re} * année	2 ^e année	3 à 5 ans	5 à 10 ans
Examen clinique	4 fois	4 fois	2 fois par an	1 fois par an
Marqueurs tumoraux	6 fois	6 fois	2 fois par an	1 fois par an
TDM thorax-abdo-pelvis*†	2 fois	2 fois	1 fois	-
TDM encéphalique [°]	Si indiqué	Si indiqué	Si indiqué	Si indiqué

Etant donné des toxicités en particulier auditive et rénale, le protocole TGM 2013 a été élaboré par SFOP/SFCE [98] pour :

- Limiter le nombre de cures de chimiothérapie à 3 ou 4 cures pour diminuer la dose totale de cisplatine administrée.
- Classer en haut risque un nouveau groupe ayant un pronostic inférieur dans l'étude TGM 95 :
 - patients présentant un taux d'HCG > 5000 u/l,
 - et /ou une tumeur testiculaire ou extra gonadique et un âge supérieur à 10 ans.

Le protocole TGM 2013 est basé comme le protocole TGM 95 sur l'imagerie, les marqueurs tumoraux (AFP, HCG, LDH) et l'histologie actuellement utilisés dans notre service. D'autant plus qu'il est basé sur la réduction du nombre et le fractionnement des doses de cures qui va dans le sens de la diminution de la toxicité à long terme (rénale et auditive).

La comparaison entre les deux protocoles est synthétisée dans le tableau suivant :

Tableau XXXXVI : La comparaison entre le protocole TGM 95 et TGM 2013.

Critères	TGM 95	TGM 2013
Stratification	<u>2 paramètres :</u> - AFP - présence de métastases <u>2 groupes de risques :</u> - Haut risque : AFP > 15000 et ou métastases - Risque standard : AFP < 15000 et absence de métastase	<u>4 paramètres :</u> - Site tumoral : ovarien, testiculaire, extragonadique - Stade tumoral : extension A, B, C - Marqueurs : AFP, HCG, LDH - Age du patient : pour la localisation testiculaire et extragonadique <u>4 groupes de risques (voir tableau) :</u> - Intermédiaire RI : RI1, RI2 - Haut risque HR : HR1, HR2
Chimiothérapie	<u>a/ RS :</u> Cures VBP : 2 cures après négativation des marqueurs avec un minimum de 3 cures et maximum de 5 cures : Cisplatine 100 mg/m²/j J3 <u>b/ HR :</u> Cures VIP : 2 cures après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et maximum de 6 cures	<u>a/ RI :</u> Fractionner la dose totale de cisplat sur 3 jours pour la cure VBP : Cisplatine 33 mg/m²/j de J3 à J5 RI1 : 3 cures VBP RI2 : 4 cures VBP <u>b/ HR :</u> HR1 : 3 cures VIP HR2 : 4 cures VIP Cure BEP : alternative au VIP chez les patients pubères Prophylaxie par Bactrim
Marqueurs non faits	Démarrer par une cure VBP	Extrapolation à partir de la première valeur mesurée et de l'intervalle entre la date de cette mesure et la date du début de traitement en se basant sur une demi-vie estimée de 5 jours pour AFP et 3 jours pour HCG.
Nourrissons moins de 3 mois	Traitement : Endoxan +/- Actinomycine	- Moins de 5 kg : Etoposide-Carboplatine à 2/3 dose - Entre 5 kg et 10 kg : Etoposide-Carboplatine dose complète
Dysgerminome localisé (PS1)	Chirurgie + radiothérapie prophylactique	Chirurgie + surveillance Si rechute, chimiothérapie
Toxicité	N'est pas évaluée systématiquement	Est évaluée systématiquement, toxicité auditive par grading de Brock

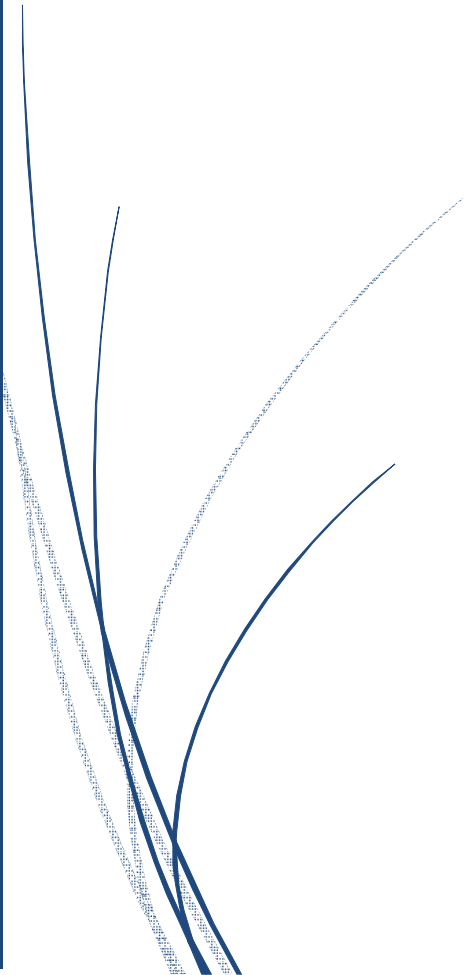
Tableau XXXXVII : Le protocole TGM 2013.

Site	Age	Marqueurs tumoraux	Groupe
Ovaire Extension B	tout	AFP<10000 ng/ml + HCG< 5000 UI/L	RI1= 3 VBP
		AFP≥ 10000 ou HCG≥ 5000	HR1= 3 VIP
Testicule Extension B	<10 ans	AFP<10000 + HCG< 5000	RI1= 3 VBP
		AFP≥ 10000 ou HCG≥ 5000	HR1= 3 VIP
	> 10 ans	<u>AFP< 1000</u> + HCG< 5000+ <u>LDH< 1.5 LSN</u>	HR1= 3 VIP
		<u>AFP≥1000</u> ou HCG≥5000 ou <u>LDH≥ 1.5 LSN</u>	HR2= 4 VIP
Extra gonadique Extension B	<10 ans	AFP<10000 + HCG< 5000	RI2 = 4 VBP
		AFP≥ 10000 ou HCG≥ 5000	HR2= 4 VIP
	> 10 ans	tout	HR2= 4 VIP
Tout site Extension C	tout	tout	HR2= 4 VIP

Détail des cures est donné en annexe.



Iconographie



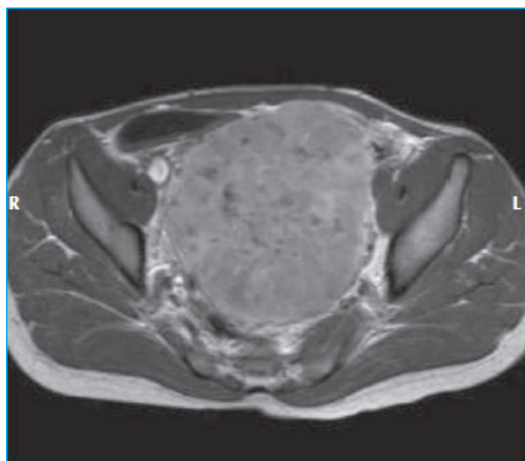


Figure 1 : Séminome ovarien chez une jeune fille de 12 ans. IRM coupe axiale, séquence en pondération T1 après injection de produit de contraste.

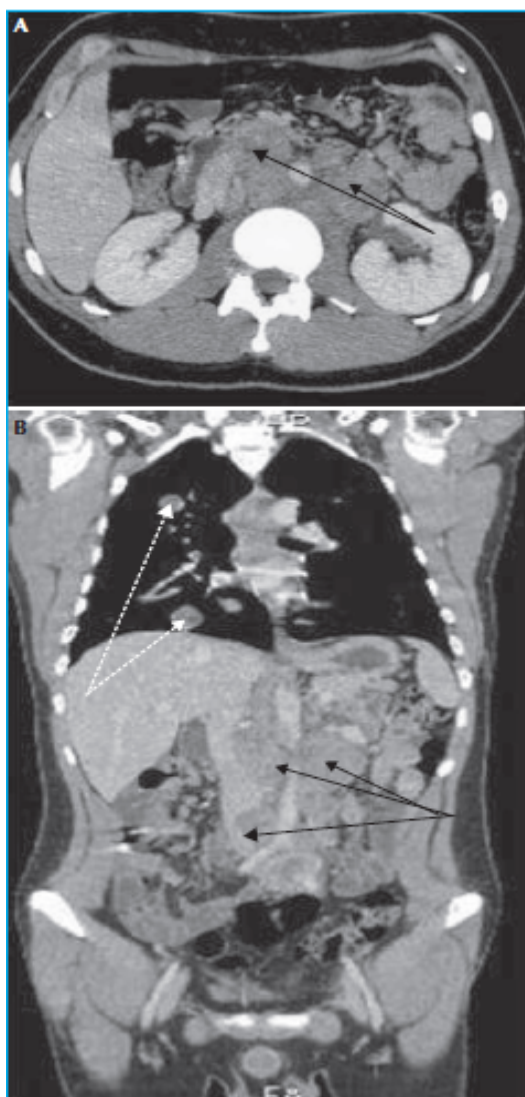


Figure 2 : A et B) Tumeur germinale maligne (TGM) testiculaire droite mixte, sécrétante (élévation de l'alpha-foetoprotéine [AFP] et l'hCG) métastatique au diagnostic avec atteinte ganglionnaire lomboaortique (flèches), médiastinale, sus-claviculaire et métastases pulmonaires (flèches en pointillé) chez un jeune homme de 17 ans. Scanner thoracoabdominopelvien après injection de produit de contraste : coupe axiale lomboaortique (A), reconstruction MPR coronale (B).

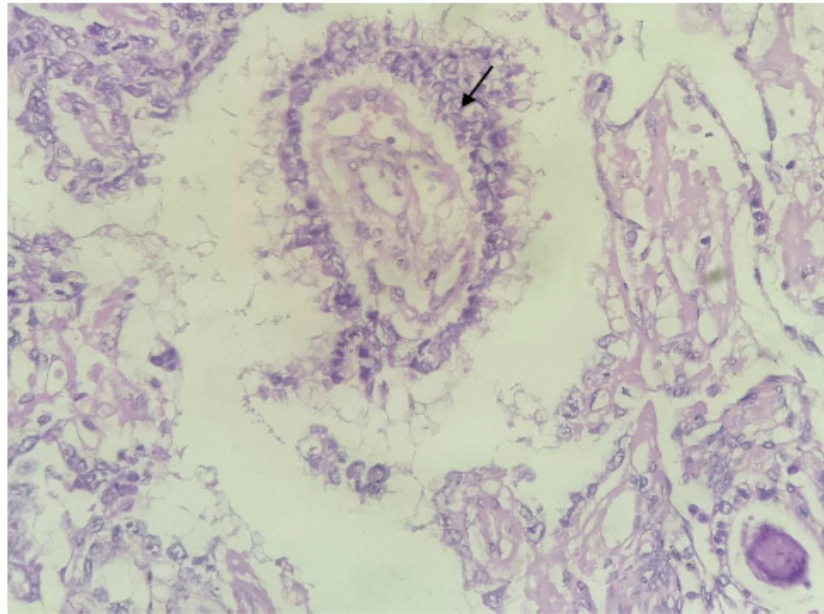


Figure 3 : (HESx400) Tumeur du sac vitellin qui comporte des cellules à noyaux atypiques, ovales, à chromatine fine et nucléolée. Les cellules prennent une architecture caractéristique, en couronne, centrée par un vaisseau sanguin (corps de Schiller-Duval) (flèche).

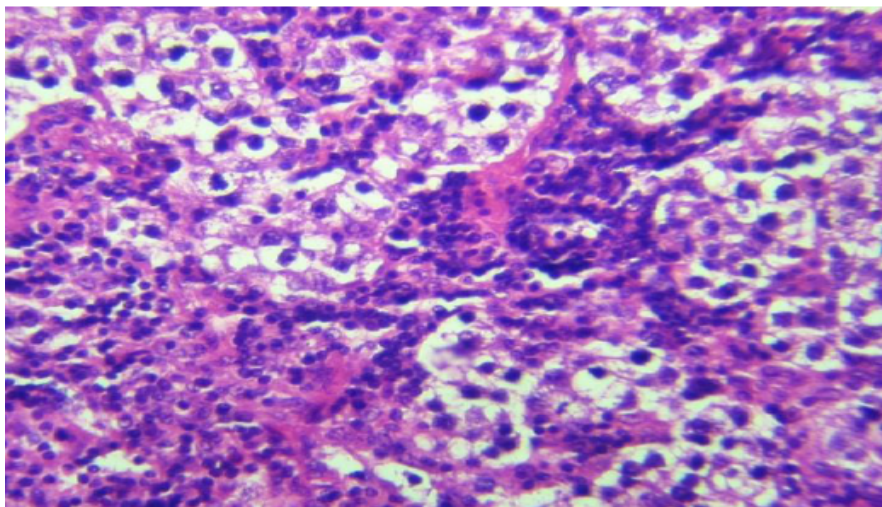


Figure 4 : (HE.GX40) Aspect morphologique d'un séminome : Prolifération de cellules de grande taille monomorphes, à cytoplasme clair agencées en travées et cordons, stroma caractéristique lymphocytaire.

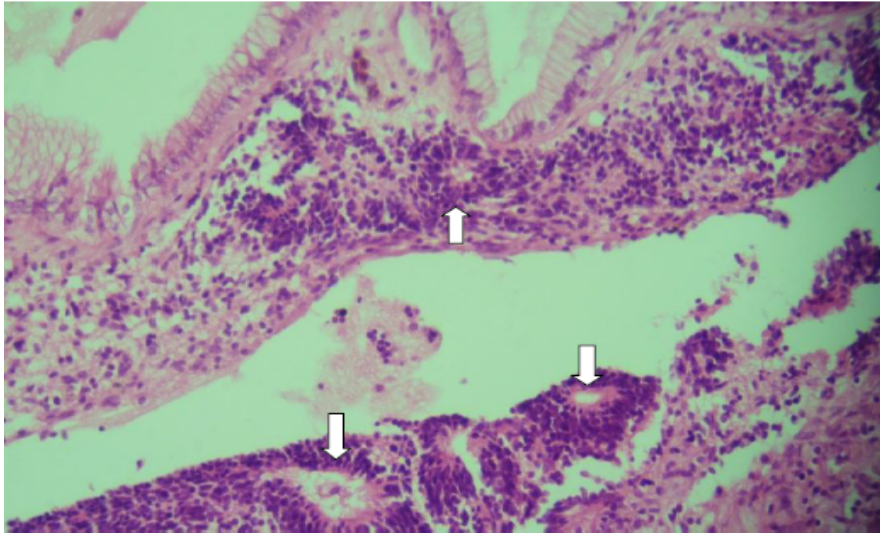


Figure 5 : (HE.GX20) Aspect morphologique d'un tératome immature : Présence de foyers de tissu neural immature (Flèche).

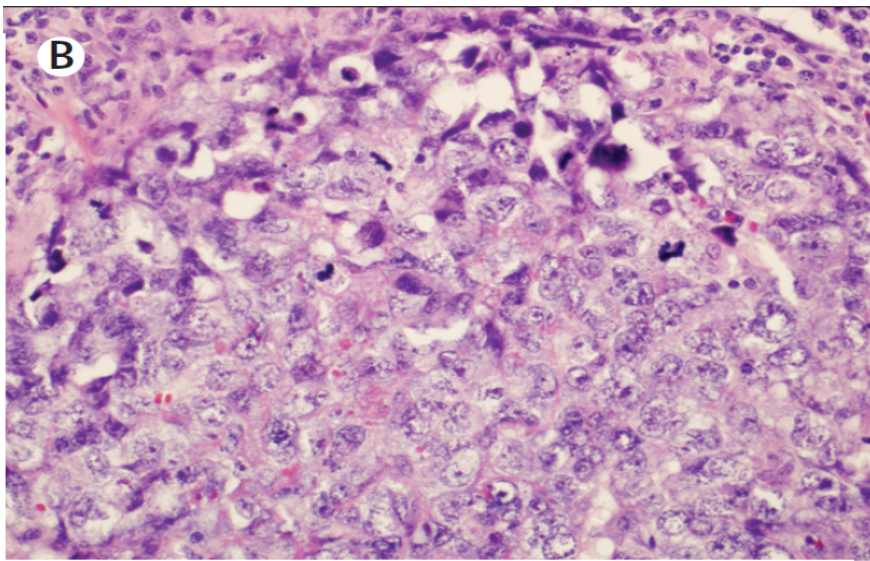


Figure 6 : carcinome embryonnaire. Architecture trabeculaire et glandulaire. Grandes cellules carcinomateuses à noyaux volumineux irrégulier à chromatine grossière et nucléole proéminent.

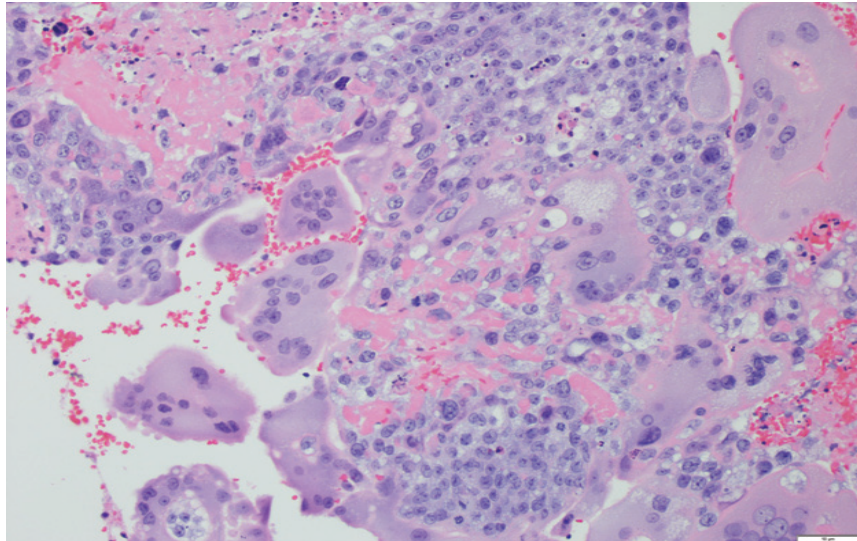
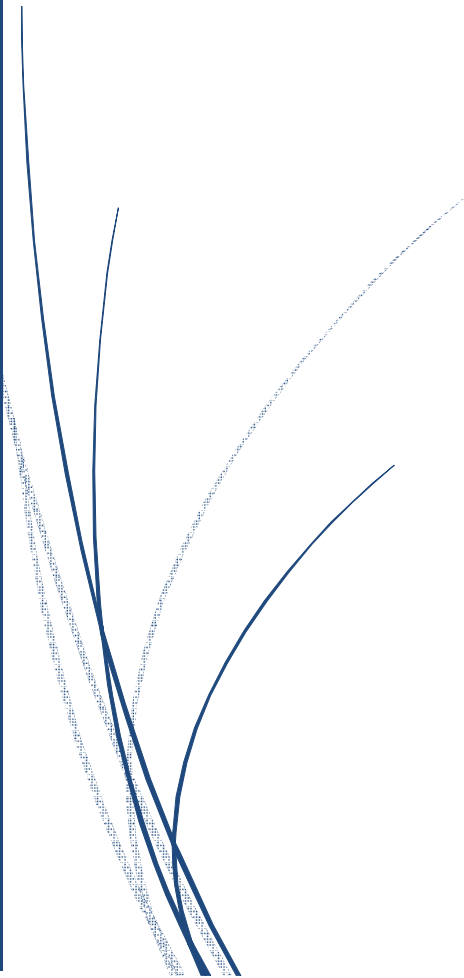


Figure 7 : choriocarcinome. Mélange de cellules syntitiotrophoblastiques plurinuclées de grande taille et de cellules cytotrophoblastiques mononuclées organisées autour de nappes hémorragiques.



Conclusion



Ce travail montre que les TGM semblent constituer une pathologie assez rare dans notre contexte, mais en absence d'un registre national des cancers de l'enfant, ce résultat reste que approximatif. Cependant, les résultats obtenus rejoignent globalement ceux rapportés dans la littérature. Les TGM semblent assez fréquentes dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans. La localisation testiculaire était la plus fréquente suivie du l'ovaire, de la localisation sacrococcygienne, la localisation abdomino-pelvienne et rétropéritonéale, jugale et une localisation rare au niveau de l'orbite.

Le type histologique le plus fréquent est la tumeur vitelline, suivie du tératome immature et les TGM mixtes, puis du séminome et de carcinome embryonnaire. Le délai du diagnostic reste élevé impliquant une prise en charge tardive des patients et un stade avancé de la maladie. Le diagnostic des TGM doit combiner les résultats des marqueurs à l'imagerie associés à des examens anatomopathologiques. Dans certains cas, les données de l'imagerie associées à des marqueurs positifs sont suffisantes pour retenir le diagnostic.

Sur le plan thérapeutique, le traitement a été basé sur les recommandations de la SFOP. Le pronostic des TGM a été considérablement amélioré avec l'utilisation de la chimiothérapie.

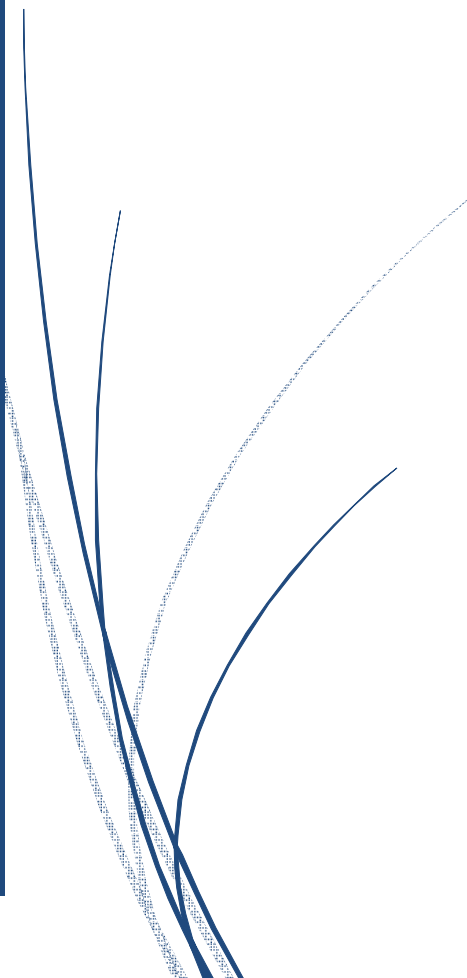
L'évaluation du protocole TGM 95 a montré un taux de rémission complète global de 60% qui passe à 80% chez les patients ayant suivi le protocole contre seulement 40% chez les patients non suivis le protocole. Les résultats thérapeutiques des TGM gonadiques étaient excellents par rapport aux autres localisations extracrâniennes. La toxicité aigue est essentiellement hématologique alors que la toxicité à long terme n'a pas été évaluée.

En guise d'améliorer encore plus le pronostic des patients, il est nécessaire de suivre une stratégie en:

- la mise en place d'une stratégie pour un diagnostic précoce des cancers de l'enfant permettant de diagnostiquer de plus en plus précocement ces tumeurs et donc de diminuer le nombre de patients reçus à un stade avancé de la maladie et les erreurs de prise en charge.
- prenant en charge le patient en sa globalité, aussi bien sur le plan médical, économique que social, étant donné le taux d'abandon important du traitement.
- la disponibilité des médicaments pour éviter les écarts thérapeutiques.
- évaluer la toxicité à long terme afin de décider s'il existe un intérêt à utiliser des protocoles thérapeutiques récents (TGM 2013).



Annexes



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

Tumeurs germinales malignes chez l'enfant.

Identité :

NE :

Date d'admission au SHOP :

Médecin traitant :

Sexe : M ☐ F ☐

Couverture sociale : Oui ☐ Non ☐

Origine géographique : Rabat ☐ U ☐ R ☐

Autre ville ☐ U ☐ R ☐

Téléphone :

Données cliniques :

Délai diagnostic :

ATCD :

Consanguinité : Oui ☐ Non ☐

Cryptorchidie : Oui ☐ Non ☐

Notion de cancer dans la fratrie : Oui ☐ Non ☐

Notion de cancer dans la famille : Oui ☐ Non ☐

Signes révélateurs :

Douleur Abdominale ☐ Abdomen aigue ☐

Distension abdominale ☐ Constipation ☐

Tuméfaction testiculaire ☐ Bourse aigue ☐ RAU ☐

Dyspnée ☐ Fortuite ☐

Signes cliniques :Etat général : Bon ☐ Altéré ☐Pâleur : Oui ☐ Non ☐Masse testiculaire ☐Masse sacro-coccygienne ☐Masse abdomino-pelvienne ☐

Données paracliniques :

AFP : B HCG : LDH :

ASP :

Radio de thorax :

Echographie :

Tomodensitométrie (TDM) :

Scintigraphie osseuse :

Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Localisations de la tumeur :Testiculaire ☐ Ovarienne ☐ Sacro-coccygienne ☐Thoracique ☐ Cérébrale ☐ Autres :Métastase : Oui ☐ Non ☐

Siège :

Classification :**Histologie :**Tératome immature ☐ Tumeur du sac vitellin ☐Carcinome embryonnaire ☐ Choriocarcinome ☐TGM mixte ☐**Diagnostic retenu :**

PRISE EN CHARGE :**Protocole de chimiothérapie : SFCE 95**♦ **TGM extracrânienne**

- VIP ☐
- VBP ☐
- Nombre de cures :

♦ TGM intracrânienne : SIOP europecarboPEI , PEI standard et PEI-HD ☐

chimiothérapie	date	Type/toxicité	Evaluation	
			Alfa FP	Imagerie

Traitement chirurgical :

- Biopsie première ☐
- Biopsie exérèse partielle première ☐
- Biopsie exérèse totale première ☐
- Exérèse post chimiothérapie partielle ☐
- Exérèse post chimiothérapie complète ☐

Radiothérapie : (Cérébrale)**Evolution :**Rémission complète ☐Rémission partielle ☐Rechute ☐

Délai :

Siège :

Traitement :

Evolution :

Décès ☐

Délai :

Causes :

Annexe 2 :

Valeurs sériques moyennes d'AFP observées selon l'âge des enfants [12]:

AGE	MOYENNE-+ DERIVATION STANDARD (ng /ml)
prématuré	13.4734 +- 41.44
Nouveau-né	48.406+-34.718
2 semaines	33.113 +-32.503
2 semaines -1 mois	9452+-12.610
2 mois	323+-278
3 mois	88+-87
4 mois	74+-56
5 mois	46,5+-19
6 mois	12,5+-9,8
7 mois	9,7+-7,1
8 mois	8,5+-5,5

Annexe 3:

Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs germinales du testicule [7].

A. Tumeurs à une seule composante histologique

-  Séminome
-  Séminome spermatocytaire
-  Carcinome embryonnaire
-  Tumeur vitelline
-  Polyembryome
-  Choriocarcinome
-  Tératome :
 - C mature ;
 - C immature ;
 - C cancérisé.

B. Tumeurs à plusieurs composantes histologiques

-  Carcinome embryonnaire et tératome (tératocarcinome)
-  Choriocarcinome et tout autre type de tumeurs
-  Autres combinaisons

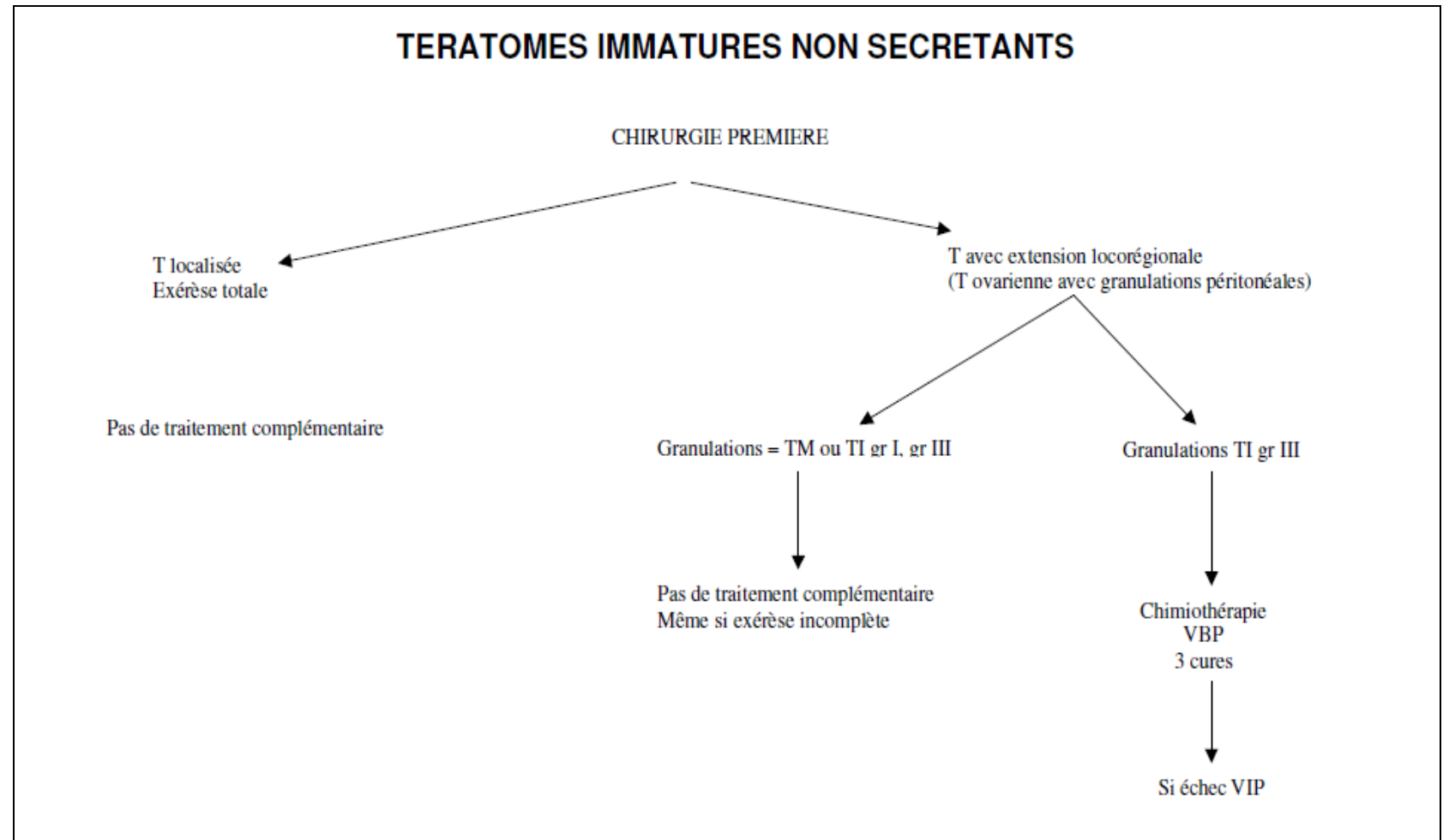
Annexe 4 :
Classification clinique TNM – SFOP [63].

Stade	Extension tumoral
CS I	Tumeur < 5cm, localisé à l'organe d'origine Pas de ganglion Pas de métastase
CS II	Tumeur >5cm Pas de ganglion Pas de métastase
CS III A	Tumeur quelle que soit sa taille Avec extension locorégionale ganglionnaire Pas de métastase
CSIII B	Tumeur quelle que soit sa taille Extension locorégionale (péritonéale et /ascite tumorale) Avec ou sans atteinte ganglionnaire Pas de métastase
CS IV	Tumeur quelle que soit sa taille, son extension Locorégionale et l'atteinte ganglionnaire Avec métastase à distance.

Classification postopératoire TNM – SFOP [63].

Stade	Extension tumoral
Ps I	Tumeur sans extension locorégionale et sans métastase Complètement enlevée
pS II	Tumeur avec extension locorégionale avec ou sans envahissement ganglionnaire Complètement enlevée Sans métastase
Ps III	Tumeur avec extension locorégionale Dont l'exérèse est incomplète, Sans métastase
Ps IIIa	Avec résidu microscopique
Ps IIIb	Avec résidu macroscopique ou ascite tumorale
Ps IV	Métastase à distance

Annexe 5



TI : Tératome immature TM : Tératome mature

Figure : Stratégie thérapeutique des tératomes immatures non sécrétants [63].

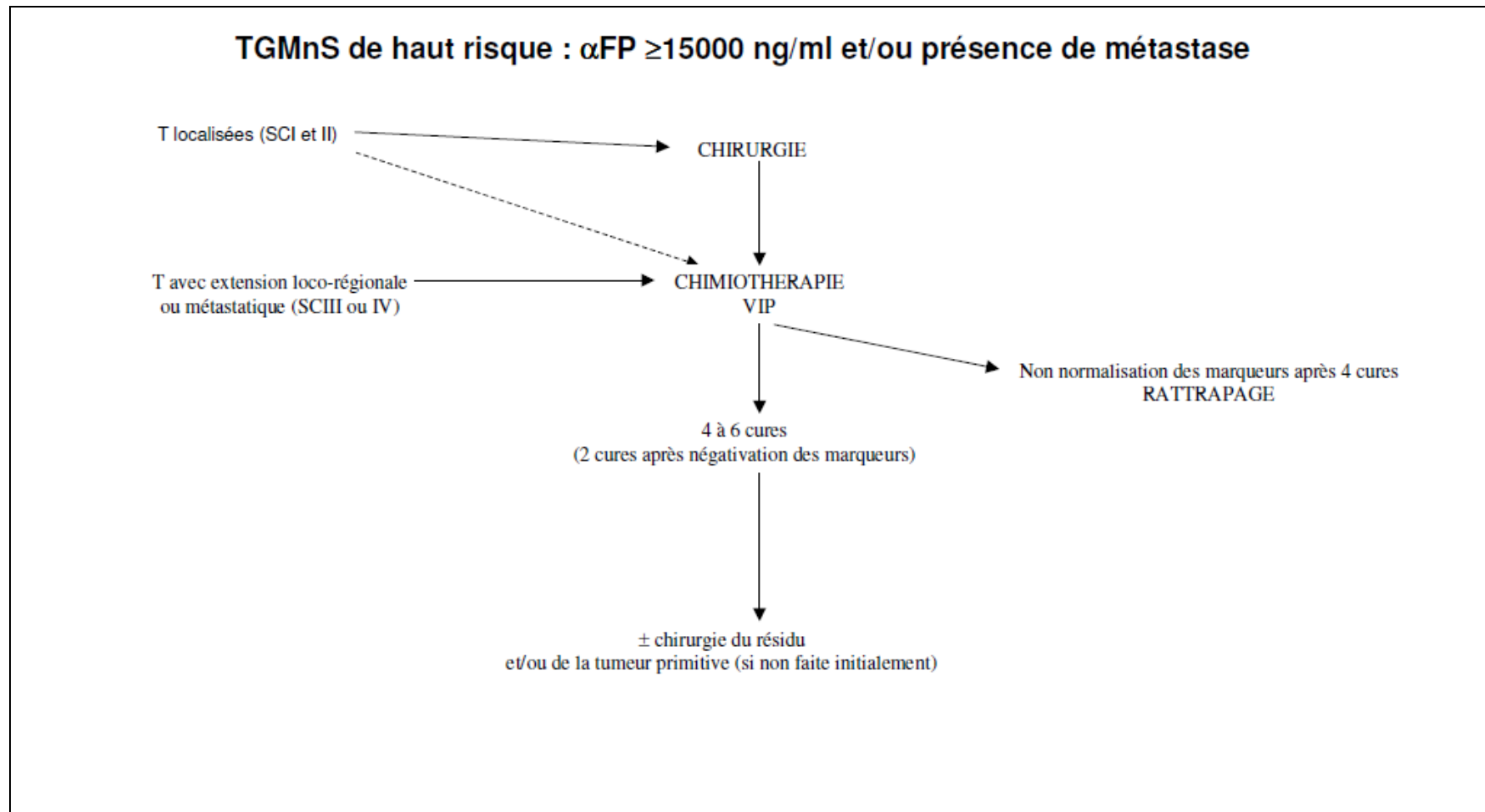


Figure : Les TGM de risque standard (AFP initiales <15000 NG/ML et absence de métastases) [63].

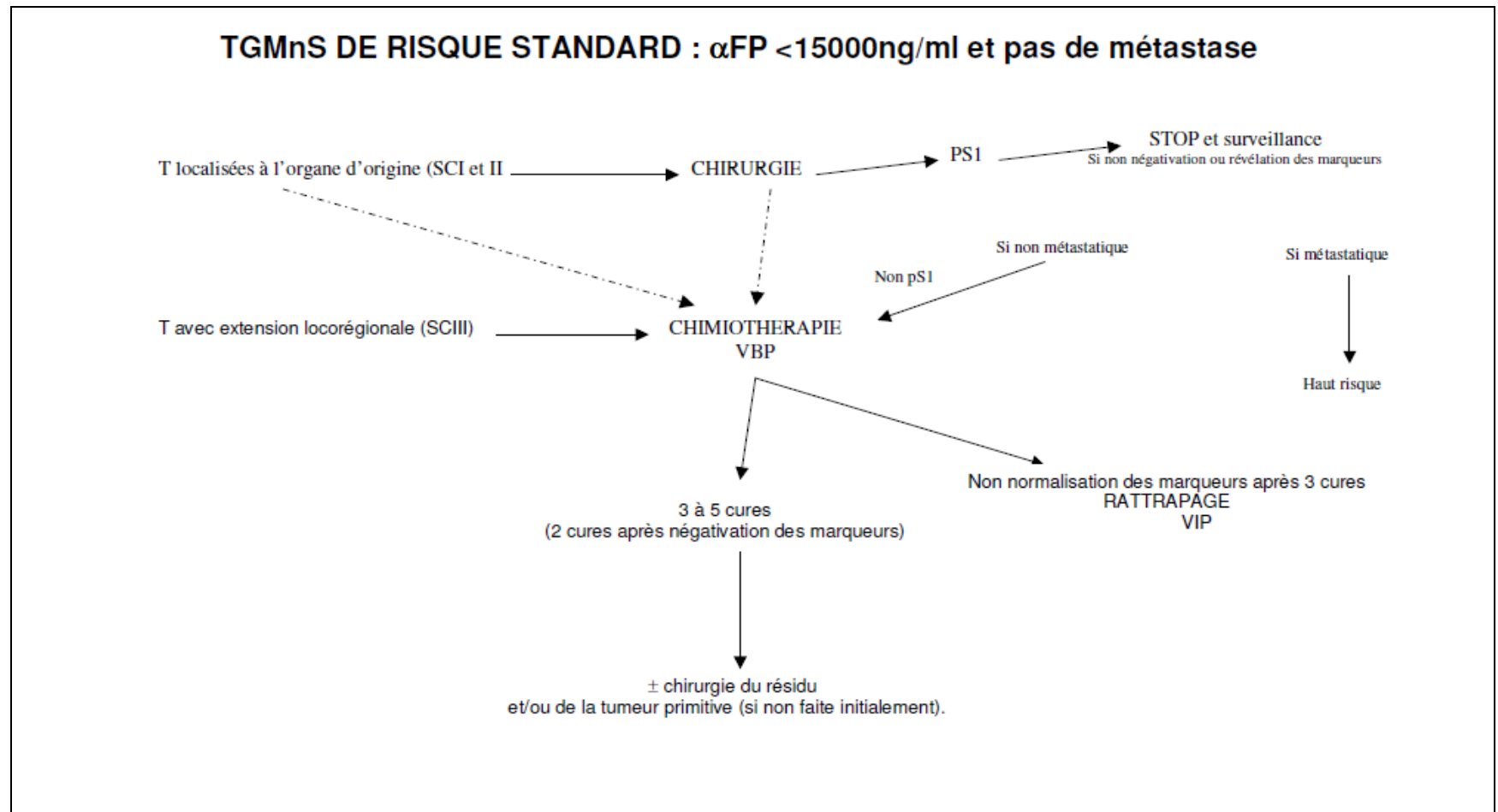


Figure : Stratégie thérapeutique des TGM de haut risque : (AFP > 15000 ng/ml et/ou présence de métastases) [63].

Annexe 6 : Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie [99].

1.1 Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<i>Signes Cliniques</i>					
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Toxicité cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension

Annexe 6 : Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie (suite) [99].

Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
BIOLOGIE					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10⁹/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Annexe 7 : Protocole TGM2013 [98].

Cure VBP

	J1	J2	J3	J4	J5
Vinblastine 3 mg/m ² /j IVD	X	X			
Bléomycine 15 mg/m ² /j IV 6 heures*	X	X			
Cisplatine 33 mg/m ² /j - IV 3 heures			X	X	X

J : jour, IV: intraveineux

* Pour la bléomycine UI = mg

Cure VIP

	J1	J2	J3	J4	J5
Ifosfamide 3 g/m ² /j – IV 3 heures	X	X			
Etoposide 75 mg/m ² /j – IV 2 heures	X	X	X	X	X
Cisplatine 20 mg/m ² /j - IV 3 heures	X	X	X	X	X

J : jour, IV: intraveineux

Cure BEP (alternative au VIP chez patients pubères)

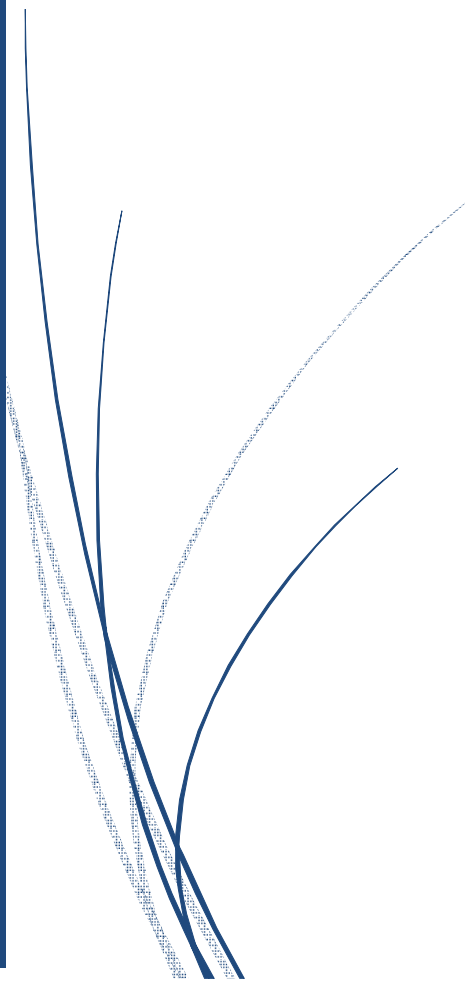
	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J15
Bléomycine 30 mg IV 10 minutes*	X					X	X
Etoposide 100 mg/m ² /j – IV 2 heures	X	X	X	X	X		
Cisplatine 20 mg/m ² /j - IV 3 heures	X	X	X	X	X		

J : jour, IV: intraveineux

* Pour la bléomycine UI = mg



Résumés



Résumé

Titre : Les tumeurs germinales malignes de l'enfant : évaluation du protocole TGM95 au service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Rabat.

Auteur : SERRAJI Abdelwahad.

Mots clés : Tumeurs germinales malignes - enfant - chimiothérapie - toxicité - réponse.

Les TGM de l'enfant constituent un groupe de maladies rares. Le but de notre travail est de rapporter les résultats obtenus chez les patients traités par le protocole TGM95.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les enfants suivis pour TGM extra-cérébrales et traités selon les lignes directrices du protocole français de la SFOP/SFCE TGM95, au sein du SHOP de Rabat, entre 2005 à 2016.

60 cas ont été inclus ce qui représentent 1.64% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques suivies au SHOP, l'âge médian était de 30 mois et le sexe ratio M/F était 0.6. Les localisations étaient gonadiques dans 60% et sacrococcygiennes dans 21.7%. Les types histologiques prédominant étaient : la tumeur du sac vitellin (51%), le tératome immature (15%), et les TGM mixtes (15%). 95% des patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie dont la chirurgie était associée dans 82%. La chirurgie était le seul traitement pour 5% des patients. Le taux de toxicité grade 3-4 était 75% et 39% pour les patients traités par VIP et VBP respectivement. Les principales toxicités aiguës étaient hématologiques et digestives. Le taux de rémission complète était de 60% des cas, la rechute (8.3%), la progression tumorale (11.7%), et le décès (3.3%). 16.7% des patients étaient abandonnés le traitement. La survie globale à 5 ans était de 89.1%.

Les résultats thérapeutiques des TGM gonadiques étaient excellents par rapport aux autres localisations extracrâniennes. Ainsi que, dans les situations de rechutes après chimiothérapie ou encore dans les formes réfractaires au traitement, le pronostic était péjoratif. Dans ces situations, la meilleure stratégie à adopter reste à définir.

Abstract

Title : Malignant germ cell tumors in children: evaluation of the TGM95 protocol in the Department of Pediatric Hematology and Oncology at Rabat.

Author : SERRAJI Abdelwahad.

Keywords : Malignant germ cell tumors – children – chemotherapy – toxicity – response.

Malignant germ cell tumors in children constitute a group of rare diseases. The objective of our work is to report the results obtained in patients treated with the TGM95 protocol.

It is a retrospective descriptive study on children with extracerebral MGCT were treated according to SFOP/SFCE TGM95, followed by the Department of Pediatric Hematology and Oncology (DPHO) at Rabat, between 2005 to 2016.

60 cases were included, representing 1.64% of the cases of all pediatric tumors followed by DPHO, the median age was 30 months and the M/F ratio was 0.6. The locations were gonadal in 60% and sacrococcygeal in 21.7% of cases. The predominant histological types were: yolk sac tumor (51%), immature teratoma (15%), and mixed GCT (15%). 95% of patients had received chemotherapy with 82% of their had a surgical treatment. Surgery was the only treatment for 5% of patients. The rates of toxicity grade 3-4 were 75% and 39% for the group of patients treated by VIP and VBP, respectively. The toxicities hematological, digestive were the most recorded. The complete remission rate was 60% of cases, the relapse (8,3%), the progression of tumor (11,7%), and the death (3,3%). 16.7% of patients were abandoned treatment. Overall survival at 5 years was 5

Therapy results of gonadal MGCT treated with the TGM95 protocol were excellent compared to others extracranial locations. The relapse or refractory diseases after chemotherapy carry a dismal prognosis and therapeutic strategies remain to be defined in such situations.

ملخص

العنوان : الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية عند الطفل : تقييم بروتوكول TGM95 بمصلحة أمراض الدم و سرطان الطفل بالرباط.

من طرف : سراجي عبد الواحد.

الكلمات الأساسية : الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية, الطفل, العلاج الكيميائي, المضاعفات, النتيجة.

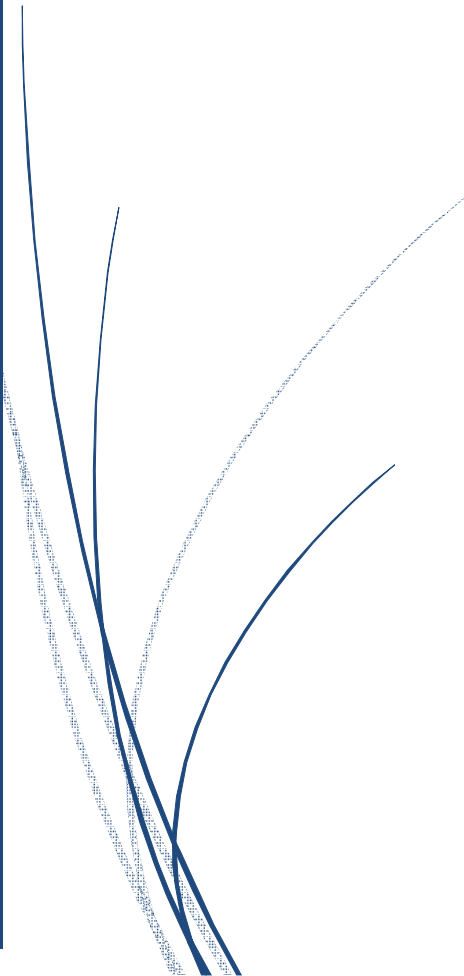
تشكل الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية عند الطفل مجموعة من الأمراض النادرة. يهدف إلى الإبلاغ عن النتائج التي تم الحصول عليها لدى المرضى الذين عولجوا بالبروتوكول TGM95. هذه دراسة إستيعادية وصفية أجريت حول الأطفال المصابين بأحد الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية الغير الدماغية و الذين خضعوا للعلاج وفقا لإرشادات البروتوكول المعتمد و يتم تتبعهم بمصلحة أمراض الدم و سرطان الطفل، بين 2005 إلى 2016.

60 حالة تم إدماجها أي ما يمثل 1.64% من مجموع الأورام عند الأطفال المتتبعة بالمصلحة, متوسط عمر المرضى هو 30 شهر و كانت نسبة الجنس ذكر/أنثى هي 0.6. مواقع الغدد التناسلية مثلت 60% من الحالات و العجز العصبي 21.7%. الأنواع النسيجية المهيمنة كانت كالتالي : ورم الكيس المحي (51%), الورم المسخي الغير الناضج (15%) و الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية المختلطة (15%). استفاد 95% من المرضى من العلاج الكيميائي و من ضمنهم 82% استفادوا من العلاج الجراحي, كما كانت الجراحة هي العلاج الوحيد ل 5% من الحالات. و قد بلغت نسبة المضاعفات من الدرجة 3-4 و الناتجة عن العلاج الكيميائي 75% و 39% من مجموع و المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً VIP و VBP توالياً. تمثلت المضاعفات الرئيسية في مضاعفات الدم, الجهاز الهضمي. و قد وصل معدل الشفاء التام لنسبة 60% من الحالات, معدل الإنتكاس (8.3%), معدل تطور الورم (11.7%), معدل الوفاة (3.3%), في حين أن نسبة المرضى الذي تخلوا عن العلاج بلغت 16.6%. بلغ معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 89.1%.

كانت النتائج العلاجية من الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية المتموضعة على مستوى الغدد ممتازة بالمقارنة مع غيرها من المواقع الغير الدماغية, كما كان التطور سلبي في حالات الإنتكاس بعد العلاج الكيميائي أو في الأشكال المقاومة للعلاج, الأمر الذي يستلزم تحديد إستراتيجية علاج يتم إتباعها في هذه الحالات.



Bibliographie



- [1] **Faure-Contier C, Rocourt N, Sudour-Bonnange H, et al.** Les tumeurs germinales de l'enfant. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 381-91.
- [2] **Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, et al.** Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 263-71.
- [3] **Horton Z, Schlatter M, Schulz S.** Pediatric germ cell tumor. *Surg oncol* 2007, 16, 3, pp205-213.
- [4] **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]* 1975 ; 83 : 80-6.
- [5] **Lanzkowsky P.** Germ cell tumors. *Manual of pediatric hematology and oncology* 2011, fifth edition, pp776-795.
- [6] **Chtaille B, Massard G, Falcoz P-E.** Les tumeurs germinales du médiastin : anatomopathologie classification, tératomes et tumeurs malignes. *Rev pneumol clin* 2010, 66, 1, pp63-70.
- [7] **Lemarié E, Diot P, Margo P, De et al.** Tumeurs médiastinales d'origine embryonnaire. *EMC-Pneumologie* 2005, 2, 2, 105-125.
- [8] **Billmire DF.** Malignant germ cell tumors in childhood. *Seminars pediatr surg* 2006, 15, 1, pp30-36.
- [9] **Billmire DF.** Germ cell tumors. *Surg clin north Am* 2006, 86, 2, pp489-503.

- [10] **Einhorn LH, Donohue J.** Cisdiamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-8.
- [11] **Madani A, Lazark F, Harif H, et al.** Tumeurs germinales malignes de l'enfant. *Revue Marocaine Maladie Enfant* 2004 ; 4 : 74-79.
- [12] **L Hessissen, A Kili, M Kababri, et al.** Les tumeurs germinales malignes chez l'enfant : Expérience du service d'oncologie pédiatrique de Rabat, oncologie clinique en afrique 2009- volume 5, n° 1.
- [13] **Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al.** Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 : 169-75.
- [14] **Kaatsch, P., Häfner, C., Calaminus, G. et al.** Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival. *Pediatrics*, peds-2014.
- [15] **Palmer RD, Nicholson J, Hale JP.** Management of germ cell tumours in childhood. *Current Paediatrics* 2003, 13, 3, pp213-220.
- [16] **Satu-Liisa Pauniah.** Germ Cell Tumors Biology, Clinical Presentation and Epidemiology, University oh Tempere, Helsinki, Finland. 2014.
- [17] **Khelifi Lamiae.** Les tumeurs germinales malignes extra-cérébrales de l'enfant : profil épidémio-clinique, biologique, thérapeutique et évolutif. Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Thèse n°15/17.

- [18] **Murry MJ, Nicholson JC.** Germ cell tumor in children and adolescents. *Pediatr child health* 2010, 20, 3, pp109-116.
- [19] **Lo Cm, Lumia F, Alaggio R et al.** Malignant germ cell tumors in childhood : results of the first Italian cooperative study « TCG 91 ». *Med Pediatr Oncol* 2003, 41 : 417-425.
- [20] **Zubizarreta, P., Rossa, A., Bailez, et al.** Malignant extra-cranial germ cell tumors in children and adolescents: Results following the guidelines of SFOP/SFCE 95 Protocol. *Medicina (Buenos Aires)* 2016, 76(5), 265-272.
- [21] **Board, P. P. T. E.** Childhood Extracranial Germ Cell Tumors Treatment (PDQ®).2017
- [22] **Suita, S., Shono, K., Tajiri, T., et al.** Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment, and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. *Journal of pediatric surgery* 2002, 37(12), 1703-1706.
- [23] **Zambrano, E., De Stefano, D. V., & Reyes-Múgica, M.** Pediatric Germ Cell Tumors. In *Pathology and Biology of Human Germ Cell Tumors* 2017 (pp. 381-395). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [24] **Swerdlow, A. J.** (1998). New research in testicular cancer epidemiology. *Germ Cell Tumours IV. 1998* ,3-8.

- [25] **Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., & Pike, M. C.** Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *Bmj* 1997, 314(7093), 1507.
- [26] **Baker LA, Silver RI and Docimo SG:** Cryptorchidism. In: Pediatric Urology. Edited by JP Gearhart, RC Rink and PD Mouriquant. Philadelphia: WB Saunders Co 2001; chapt 46.
- [27] **Fukawa, T., & Kanayama, H. O.** Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *International Journal of Urology* 2018.
- [28] **Cyriac, S., Rajendranath, R., Louis, A. R. Et al.** Familial germ cell tumor. *Indian journal of human genetics* 2012, 18(1), 119.
- [29] **Stettner AR, Hartenbach EM, Schink JC et al.** Familial Ovarian germ cell cancer. *Am J Med Genet.* 1999;84:43–6.
- [30] **Trentini GP, Palmieri B.** an unusual case of gonadic germinal tumor in a brother and sister. *Cancer.* 1974;33:250–5.
- [31] **İncesoy-Özdemir, S., Ertem, U., Şahin, et al .** Clinical and epidemiological characteristics of children with germ cell tumors: A single center experience in a developing country. *Turkish Journal of Pediatrics* 2017, 59(4).
- [32] **Baanzelli MC.** Tumeurs germinales malignes. EMC-Pediatrie, Article Archivé 1994, Publié initialement dans le traité EMC- Pediatrie- Maladies infectieuses.

- [33] **Veltman IM, Schepens MT, Looijenga LHJ et al.** Germ cell in neonates and infants : distinct subgroups, *APMIS*. 2003, 11 : 152-60.
- [34] **Oberlin O, Martelli H.** Pathologie benigne de l’ovaire et tumeurs malignes de l’ovaire, de l’utérus et du vagin chez l’enfant et l’adolescent.. *EMC-Gynecologie* 2010 (802-A-17).
- [35] **Lakhoo K. Neonatal teratomas.** *Early Human Development* 2010, 86, 10, pp643-647.
- [36] **Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al.** Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg*;2003;38(3):315–8; discussion 318.
- [37] **Rescorla FJ.** Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(1):51–60.
- [38] **Pabot du Chatelard P, Dover A.** Interet clinique de l’AFP et de la BHCG dans les tumeurs germinales testiculaires. *Imm Anal Biol Spec* 1993, 8, 4, PP228-233.
- [39] **C. Desbene, O. Gaillard.** Caractéristiques immuno-analytiques de l’alpha foetoprotéine *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 28, Issues 2–3, April–June 2013, Pages 158-165
- [40] **Schneider, D. T., Calaminus, G., & Göbel, U.** Diagnostic value of alpha1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatric hematology and oncology* 2001, 18(1), 11-26.

- [41] **Marry MJ, Nicholson JC.** Alpha Foeto-Proteine. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2011, 96, pp141-147.
- [42] **Ptersen RO, Sesterhnan IA, Davis CJ.** Neoplasmes of the testis. Urologic pathology, 2009, 3ème édition, pp332-360.
- [43] **Ehrlich Y, Beck DW, Foster RS, Bihrlé R, Einhorn LH.** Serum tumor markers in testicular cancer. Urol Oncol : Seminars and original investigations 2010.
- [44] **Michael C, Annie R ,Nathalie B et al.** Treatment of non metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the international society of pediatric oncology SIOP malignant Mesenchymal tumor 98. *Journal of clinical oncology*, 2005, vol. 23, no 12, p. 2618-2628.
- [45] **Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al.** Tumours of the testis and paratesticular tissue. World health organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs . Lyon IRAC Press 2004, pp217-278.
- [46] **Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM et al.** Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours. Gynecol Oncol 2011, 121, 3, pp625-636.
- [47] **Vaysse C, Delsol M, Carfagna L et al.** Ovarien germ cell tumors in children. Management, survival and ovarian prognosis. A report of 75 cases. J. Pediatr Surg 2010, 45, 7, pp 1484-1490.

- [48] **Ueno T, Tanaka YO, Nagata M, *et al.*** Spectrum of germ cell tumors : from head to toe. *Radiographics* 2004 ; 24 : 387-404.
- [49] **Sohaib SA, Cook G, Koh D-M.** Imaging Studies for Germ Cell Tumors. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 2011, 25, 3, pp487-502.
- [50] **Thomas D, Caty A, Gobet F, Lemaitre L.** Imagerie des tumeurs du testicule. *J Radiol* 2002, 83, N°6-C2, pp883-893.
- [51] **Bats A-S, Larousserie F, Le Frère Belda M-A et al.** Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. *Gynecologie obstétrique et infirtilité* 2009, 37, 7-8, pp627-632.
- [52] **Mikuz G.** Tumors of the testis and paratesticular structures. *Clinical pathology of urologic tumors*, 2007, section6, pp161-188.
- [53] **Bahrami A, Ro JY, Ayala AG.** An Overview of Testicular Germ Cell Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131, pp1267-1280.
- [54] **Baldet P.** Tumeurs germinales du testicule, conception actuelles. *Ann Pathol* 2001, 21, pp399-410.
- [55] **Clement PB, Young RH.** Non teratomatous germ cell tumours of the ovary. *Current Diagnostic Pathology* 1995, 2, 4, pp199-207.
- [56] **Tvassoli FA, Devilee P.** Germ cell tumours. *Wold health organisation classification of tumors. Pathologie and Genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon IRAC Press 2003, pp163-175.

- [57] **Mrad K, Abid L, Oubiche F et al.** Appport de la cytoponction dans le diagnostic des tumeurs germinales extragonadiques. *Ann Pathol*, 2004, 24(4), pp356-359.
- [58] **Nonaka D.** Differential expression of SOX2 and SOX17 in testicular germ cell tumors. *Clin Path* 2009, 131, 5, pp731-736.
- [59] **Baranzelli MC, Flamant F, De Lumley L et al.** Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumors in childhood : experience of the « société Française d'oncologie pédiatrique » MGCT 1985-1989 study. *Med Pediatr Oncol*, 1993, 21 : 395-401.
- [60] **Moulec, S., & Houlgatte, A.** Facteurs pronostiques des tumeurs germinales. *Cancer du testicule* 2006, 93-102.
- [61] **Chevreau, C., Gladieff, L., & Faure-Conter, C.** Tumeur germinale extracrânienne de l'adolescent et de l'adulte jeune, de l'intérêt d'un regard croisé entre oncologues d'adultes et oncopédiatres. *Bulletin du Cancer* 2016, 103(12), 1057-1063.
- [62] **Shaikh, F., Murray, M. J., Amatruda, J. F., et al.** Pediatric extracranial germ-cell tumours. *The Lancet Oncology* 2016, 17(4), e149-e162.
- [63] **Société française d'oncologie pédiatrique.** Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales de l'enfant. Stratégie thérapeutique TGM95. Décembre 1994.
- [64] **Lugagne P M.** Cancer du testicule. *Rev Prat*, 1999 ;49 :216-222.

- [65] **Bosl G.L, Motzer RJ.** Testicular germ cell cancer. *New England Journal of Medicine* ,July 1997
- [66] **Perin P, mansallier M, Mouriquant Pet al.** Chirurgie du cancer du testicule. *EMC Technique chirurgicales*, 1989 ;41420 .
- [67] **Martelli, H., & Patte, C.** Tumeurs des gonades chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2003, 10(3), 246-250.
- [68] **Arora, R. S., Eden, T., & Pizer, B.** The problem of treatment abandonment in children from developing countries with cancer. *Pediatric blood & cancer* 2007, 49(7), 941-946.
- [69] **Chaphekar M, Swami A, Mehta P, et al.** O057 Germ cell tumors: Addressing treatment refusal and abandonment for achieving a favourable outcome. [abstract] *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:341.
- [70] **Izadyar M, Ahmadi M.** U77 Germ cell tumour in 15 Years [abstract] *Med Pediatr Oncol* 2000;35:346.
- [71] **Borja A, Zambrano E, Franco D.** PJ050 Germ cell tumour, the experience in a developing country [abstract] *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:481.
- [72] **Beck, J. C., Smith, L. D., Gordon, B. G. et al.** An ethical framework for responding to drug shortages in pediatric oncology. *Pediatric blood & cancer* 2015, 62(6), 931-934.
- [73] **Mhamed Harif.** Le cancer chez l'enfant, aspects pratiques. 2010.

- [74] **Hou, J. Y., Liu, H. C., Yeh, T. C., et al.** Treatment results of extracranial malignant germ cell tumor with regimens of cisplatin, vinblastine, bleomycin or carboplatin, etoposide, and bleomycin with special emphasis on the sites of vagina and testis. *Pediatrics & Neonatology* 2015, 56(5), 301-306.
- [75] **Shaikh, F., Cullen, J. W., Olson, T. A., et al .** Reduced and Compressed Cisplatin-Based Chemotherapy in Children and Adolescents With Intermediate-Risk Extracranial Malignant Germ Cell Tumors: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35(11), 1203-1210.
- [76] **Sudour-Bonnange, H., Faure-Conter, C., Martelli, H., et al.** Primary mediastinal and retroperitoneal malignant germ cell tumors in children and adolescents: Results of the TGM95 trial, a study of the French Society of Pediatric Oncology (Societe Francaise des Cancers de l'Enfant). *Pediatric blood & cancer* 2017, 64(9).
- [77] **Cushing B, Giller R, Cullen JW,et al..** Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004; 22:2691-2700.

- [78] **Mann JR, Raafat F, Robenson K.** The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second germ Cell Tumor Study: Carboplatine,etopside,and bleomycin are effective traitement for children with malignant extracranial germ cell tumors with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3809-3818.
- [79] **Sudour-Bonnange, H., Vanrenterghem, A., Nobili, F et al.** Complications rénales à long terme chez les patients traités pour un cancer dans l'enfance. *Bulletin du Cancer* 2015, 102(7-8), 627-635.
- [80] **Grewal, S., Merchant, T., Reymond, R., et al.** Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010, 125(4), e938-e950.
- [81] **M. LONNEUX et al.** Données actuelles et perspectives de la tomographie par émission de positrons en oncologie-Radiothérapie. *Cancer, Radiothérapie* : 1999, 3 : 275-88.
- [82] **C. SANDOVAL et al.** Down syndrome and Hodgkin's disease in childhood. *Medical ant pediatric oncology* 2000:34,304-305.
- [83] **In, G., & Dorff, T.** Chemotherapy for good-risk nonseminomatous germ cell tumors : current concepts and controversies. *Urologic Clinics* 2015, 42(3), 347-357.
- [84] **Simpson AB, Paul J, Graham J, et al.** Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991- 95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer* 1998;78(8):1061–6.

- [85] **LIVESTRONG.** The Lance Armstrong Foundation.
www.livestrong.org
- [86] **Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R et al.** Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: the perspective of survivors and health care professionals. *Hum Reprod* 2006; 21: 3206 -16.
- [87] **Einarsson JI, Edwards CL, Zurawin RK.** Immature ovarian teratoma in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17(3), pp187-189.
- [88] **Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA.** Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer* 116 (20): 4882-91, 2010.
- [89] **Patte C, Orbach D, Sudour H, et al.** Non seminomateous GCT (NSGCT) in children: final long term results of the French SFOP/SFCE TGM95 protocol. Abstract. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 997.
- [90] **Med Wiekui Rozwoj.** 2006 Jul-Sep;10(3 Pt 1) : 811-7.
- [91] **Fouquet, V., Patte, C., Frappaz, D et al.** SFOP-003–Chirurgie viscérale–Tumeurs germinales malignes de l’ovaire: résultats de l’étude TGM 95. *Archives de pédiatrie* 2008, 15(5), 888.
- [92] **De Corti, F., Sarnacki, S., Patte, C., et al.** Prognosis of malignant sacrococcygeal germ cell tumours according to their natural history and surgical management. *Surgical oncology* 2012, 21(2), e31-e37.

- [93] **Sudour-Bonnange, H., Orbach, D., Kalfa, N et al.** Germ cell tumors in atypical locations: experience of the TGM 95 SFCE trial. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2014, 36(8), 646-648.
- [94] **Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al.** Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999; 80 :1392-9.
- [95] **Faure-Conter C, Orbach D, Cropet C, et al.** Salvage therapy for refractory or recurrent pediatric germ cell tumors: the French SFCE experience. Abstract. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 : 997.
- [96] **Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, et al.** Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1951-60.
- [97] **X. Duranda.** CCAFU Recommandations 2013: Testicular germ cell cancer. *Progrès en Urologie* (2013), Suppl. 2 S145-S160.
- [98] **Catherine PATTE and all.** « stratégie thérapeutique dans les tumeurs germinales malignes extra cérébrales et les tumeurs des cordons sexuels de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte », 28 Mai 2009, Société Française d'Oncologie Pédiatrique.
- [99] **Organisation mondiale de la santé.** Toxicité de la chimiothérapie, classification de l'OMS.http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp01.php.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية عند الطفل:
تقييم بروتوكول TGM 95 بمصلحة أمراض الدم وسرطان الطفل بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عبد الواحد سراجي

المزاد في: 01 يناير 1991 بتمارة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية - الطفل - العلاج الكيميائي -
المضاعفات - النتيجة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: ليلى احسيسن

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: أمينة كيلى

أستاذة في طب الأطفال

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: ماريا الكبابري

أستاذة في طب الأطفال