

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
I. Anatomie descriptive	7
1. Rappel embryologique	7
2. Rappel anatomique	9
3. Vascularisation	13
4. Spermatogénèse	16
II. Histoire naturelle du cancer	18
1. Précurseurs	18
2. Carcinogénèse	18
3. Facteurs de risques	20
III. Histologie	22
1. Rappel histologique	22
2. La classification histologique des tumeurs du testicule	25
3. Aspects histologiques des différentes tumeurs :	26
MATERIELS ET METHODES.....	31
RESULTAT	34
DISCUSSION.....	46
1- Données épidémiologiques	47
2- Données cliniques	51
3- Données anatomopathologique	55
4- Bilan radiologique	56
5- Bilan biologique	59
6- classification	61
7- Traitement	63
A - Modalités thérapeutiques :	63

B – Indications.....	89
8-Surveillance.....	107
9- Pronostic :.....	109
CONCLUSION.....	111
RESUME.....	113
ANNEXES	117
REFERENCES	120

LISTE DES ABREVIATIONS

AFP	: Alphafoetoprotéine
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BEP	: Bléomycine+ etoposide+ cisplatine
BHCG	: Beta gonadotrophine chorionique humaine
CTV	: Clinical Tumor Volume (volume cible anatomique)
EP	: Etoposide+ cisplatine
GTV	: Gross Tumor Volume (volume tumoral macroscopique)
IGCCCG	: International germ cell cancer collaborative group
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LDH	: Lacticodéshydrogénase
NGIT	: Néoplasie Germinale Intra testiculaire
NIT	: Néoplasie intra testiculaire
PLAP	: Phosphatase alcaline placentaire
PVB	: Cisplatine+ Vinblastine+ Bléomycine
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
TGNS	: Tumeurs germinales non séminomateuses
TGS	: Tumeurs germinales séminomateuses
TGT	: Tumeurs germinales testiculaires
TIP	: Paclitaxel-ifosfamide-platine
TNM	: T : taille de la tumeur primaire, N : atteinte ganglionnaire, M : présence de métastases
VIP	: Etoposide+ Ifosfamide+ cisplatine

INTRODUCTION

Le cancer du testicule est le principal cancer chez les hommes âgés de 15 à 35 ans, même s'il est responsable de moins de 1 % de toutes les tumeurs humaines. Jusqu'à 95 % des tumeurs testiculaires dans ce groupe d'âge proviennent des cellules germinales, le reste étant principalement représenté par les lymphomes et certaines tumeurs du stroma gonadique. Les cancers des cellules germinales testiculaires sont principalement des séminomes purs ou des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) [carcinome embryonnaire, tumeur du sac vitellin, tératome, choriocarcinome]

Le diagnostic repose sur l'examen clinique. La présence d'une masse, douleur scrotale voire douleur lombaire justifie un examen testiculaire et une échographie scrotale. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est systématique pour le bilan initial mais aussi le suivi.

Les options thérapeutiques varient en fonction de stade : la chirurgie, la surveillance, la chimiothérapie, ou la radiothérapie.

S'il s'agit d'un cancer hautement curable avec un taux de guérison, tous stades confondus, dépasse actuellement les 90%. La morbidité et la mortalité restent largement corrélées au stade de découverte : pronostic, effets secondaires des traitements adjuvants, risque de récurrence à distance, risque de décès. Ce travail est une étude rétrospective fondée sur l'analyse de 10 dossiers de Patients suivis pour cancer testiculaire au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II entre les années 2010 et 2015. Le but de ce travail est de comparer les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques à celles de la littérature.

I. ANATOMIE DESCRIPTIVE [1]:

Les testicules, glandes génitales males, situées dans les bourses, ont une double fonction :

- endocrine : sécrétion d'hormones sexuelles
- exocrine : production de spermatozoïdes

Les spermatozoïdes sont conduits du testicule à l'urètre par les voies spermatiques.

1 Rappel embryologique:

La gonade male se différencie en situation lombaire, près du pôle caudal du rein et reçoit sa vascularisation au même niveau de l'axe aortique (L2). Elle subit une migration secondaire qui la conduit dans la bourse, étirant son pédicule vasculaire (artère, veine, lymphatique) qui garde ses connexions primitives.

Cette « descente testiculaire » doit se faire avant l'âge de un an. Dans le cas contraire, il existe une cryptorchidie. Elle concerne 0.8 à 1.6 % des enfants de un an. Dans sa traversée du trajet inguinal et sa descente dans les bourses, elle forme un diverticule péritonéal : le canal péritonéal-vaginal.

- La partie distale de ce canal formera la vaginale, enveloppe séreuse entourant le testicule.
- La partie proximale s'oblitérera ne laissant persister qu'une formation fibreuse résiduelle, le vestige du processus vaginal.

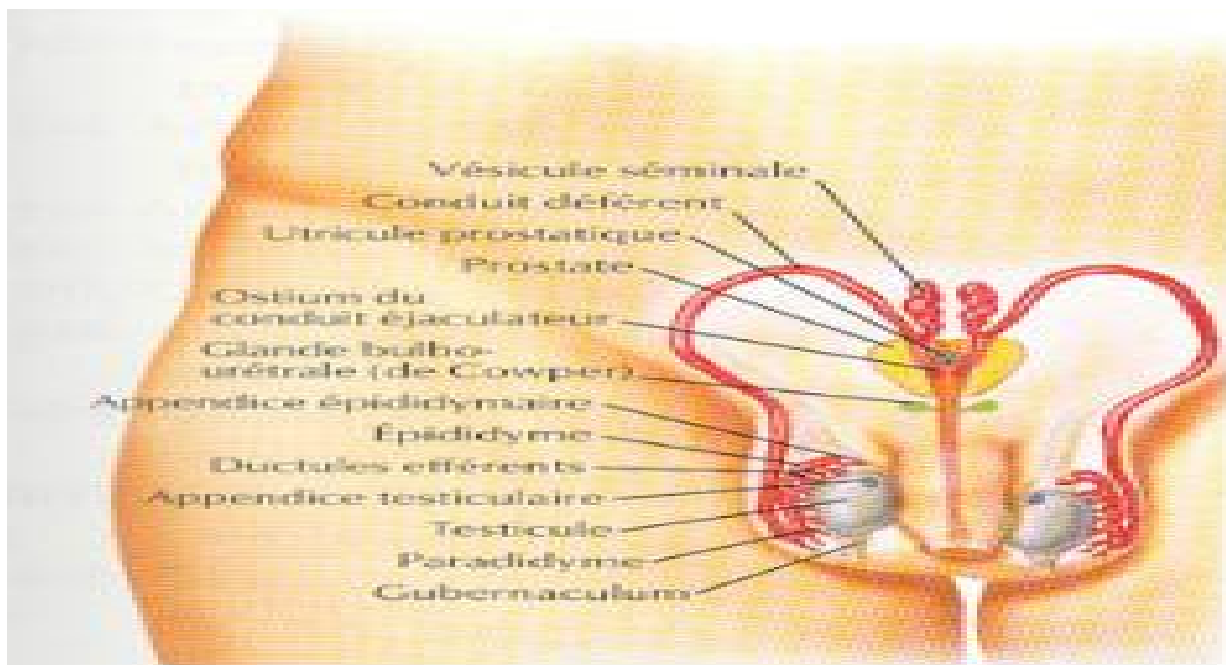
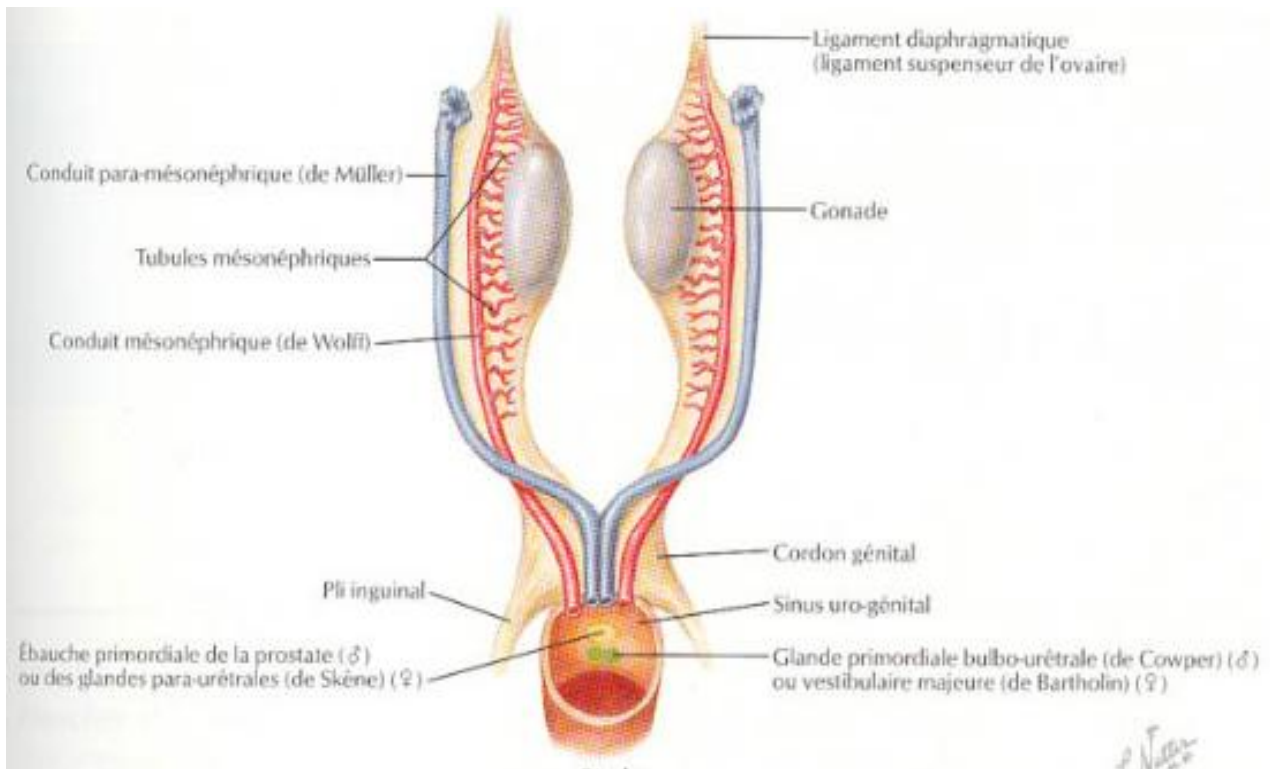


Figure1 : embryologie des testicules

2 Rappel anatomique :

Le testicule, organe pair, a la forme d'un ovoïde aplati transversalement, dont le grand axe est oblique en bas et en arrière.

Sa surface est lisse, nacrée.

Sa consistance est ferme et régulière

Il mesure, en moyenne, 4 à 5 cm de long, 2,5 cm d'épaisseur et pèse 20 grammes.

Il présente :

- 2 faces, latérale- et médiale,
- 2 bords, dorso-cranial et ventro-caudal,
- 2 poles, cranial et caudal

Il est coiffé, comme un cimier casque, par l'épididyme qui s'étend tout au long de son bord dorso-cranial.

Il est entouré d'une enveloppe résistante, l'albuginée qui envoie des cloisons à l'intérieur du testicule, le segmentant en lobules qui contiennent les tubes séminifères. L'albuginée présente un épaissement surtout localisé à la partie ventrale du bord dorso-cranial : le mediastinum testis qui va contenir le rete testis.

Il présente des vestiges embryonnaires :

- Appendice testiculaire (ou hydatide sessile)
- Appendice épидидymaire (ou hydatide pédiculée)

Il est fixé dans la bourse par un ligament, le gubernaculum testis.

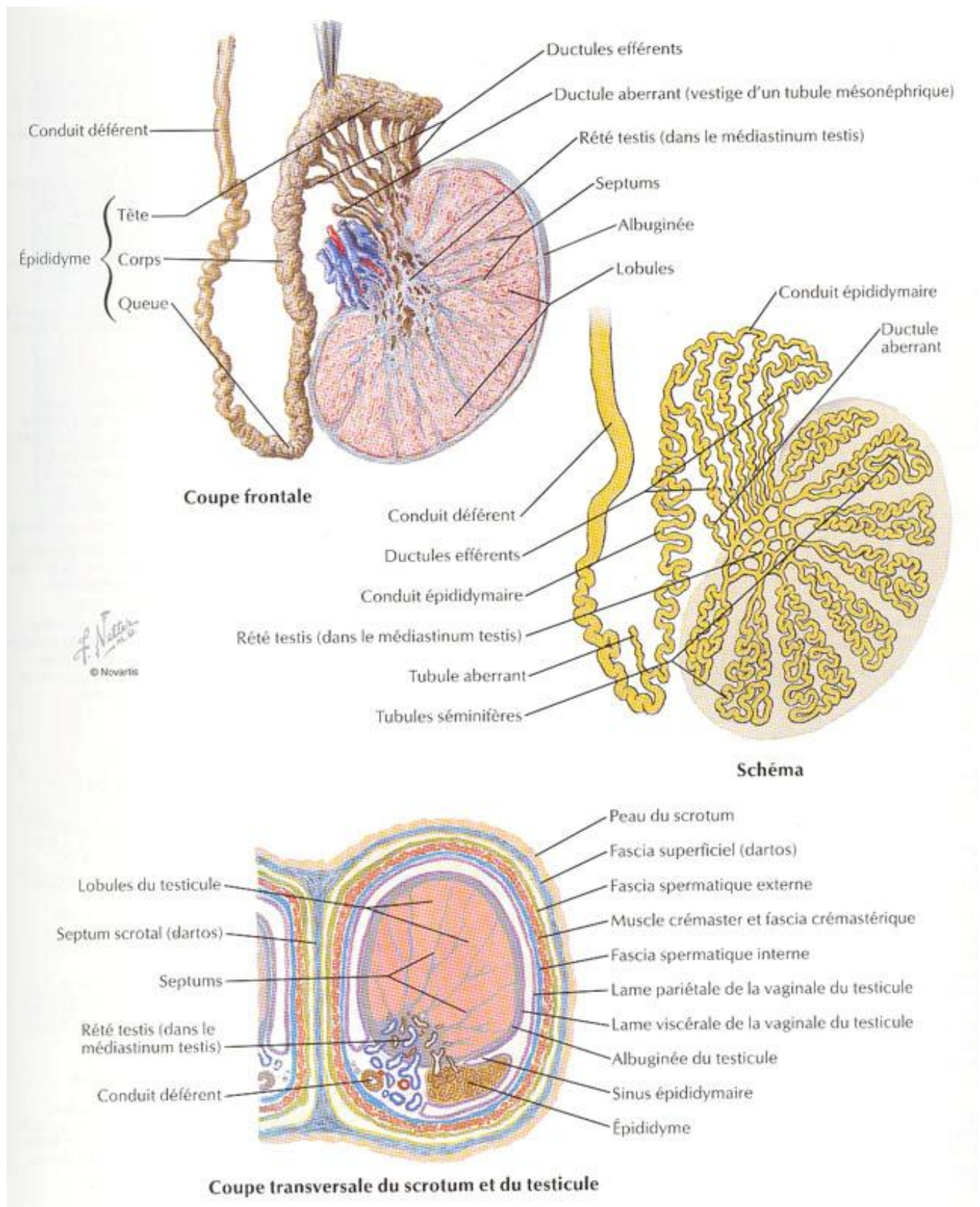


Figure 2 : coupe frontale /Transversale du testicule

LES BOURSES : C'est un sac divisé en deux par un raphé médian. Chacune d'elles renferme le testicule, l'épididyme et la portion initiale du conduit déférent.

A l'intérieur de la bourse, le testicule et l'épididyme sont en partie recouvert d'une séreuse à deux feuillets, d'origine péritonéale, la tunique vaginale. Elle recouvre la totalité de la face latérale du testicule et en partie seulement la face médiale de la glande. La vaginale se poursuit en crânial par le vestige du processus vaginal.

Les bourses sont constituées par une évagination de la paroi abdominale (on va donc retrouver tous les éléments constitutifs de cette paroi) : de la profondeur à la superficie :

- Une tunique fibreuse profonde, le fascia spermatique interne, expansion du fascia transversalis.
- Une tunique musculaire, appelée crémaster dépendant de l'oblique interne et du transverse
- Une tunique fibreuse superficielle, le fascia spermatique externe, mince, expansion du muscle oblique externe.
- Du tissu cellulaire sous cutané, extension du fascia superficialis
- La peau, fine et plissée, appelé scrotum doublée par un muscle peaucier, le dartos .

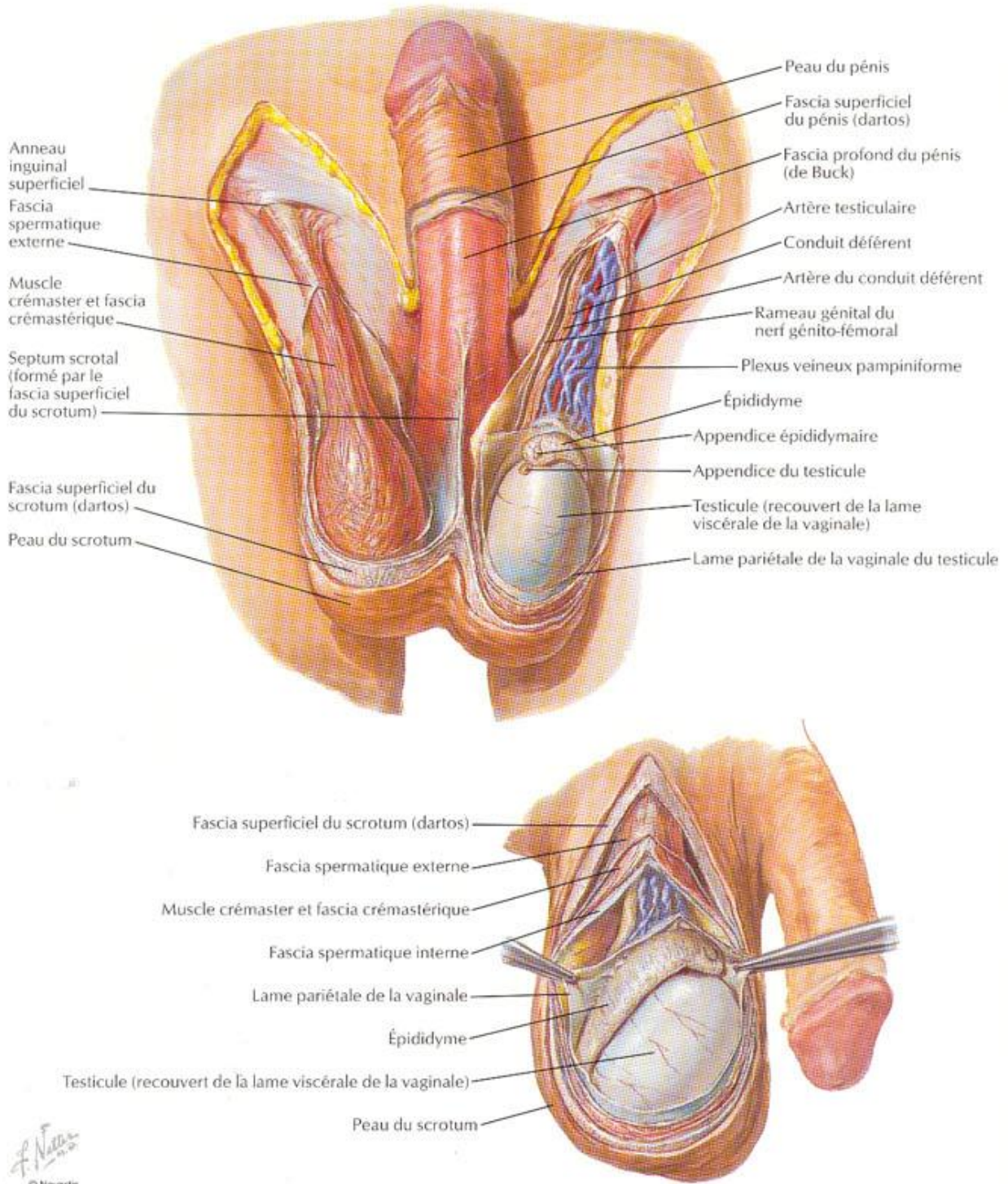


Figure 3 : les enveloppes du testicule et du cordon

3. Vascularisation :

Ø ARTERES :

On distingue 3 pédicules :

- artère testiculaire, elle naît de la face ventrale de l'aorte abdominale, au niveau L2, va rejoindre le cordon spermatique dans le canal inguinal et se termine en 2 branches, latérale et médiale pour les 2 faces du testicule.
- artère différentielle, c'est l'artère du conduit déférent, branche collatérale du tronc ventral de l'artère iliaque interne (artère vésiculo-différentielle)
- artère cremasterique, née de l'artère épigastrique inférieure, branche collatérale de l'artère iliaque externe. Elle vascularisé les enveloppes du cordon spermatique et des bourses.

Ces artères s'anastomosent entre elles.

Ø VEINES :

Disposition symétrique aux artères. D'abord sous forme de plexus entrelacés disposés, à l'intérieur du cordon spermatique, en un réseau ventral et un réseau dorsal. Elles finissent par se regrouper en une seule veine de part et d'autre :

- veine testiculaire droite se jetant dans la veine cave inférieure
- veine testiculaire gauche se jetant dans la veine rénale gauche.

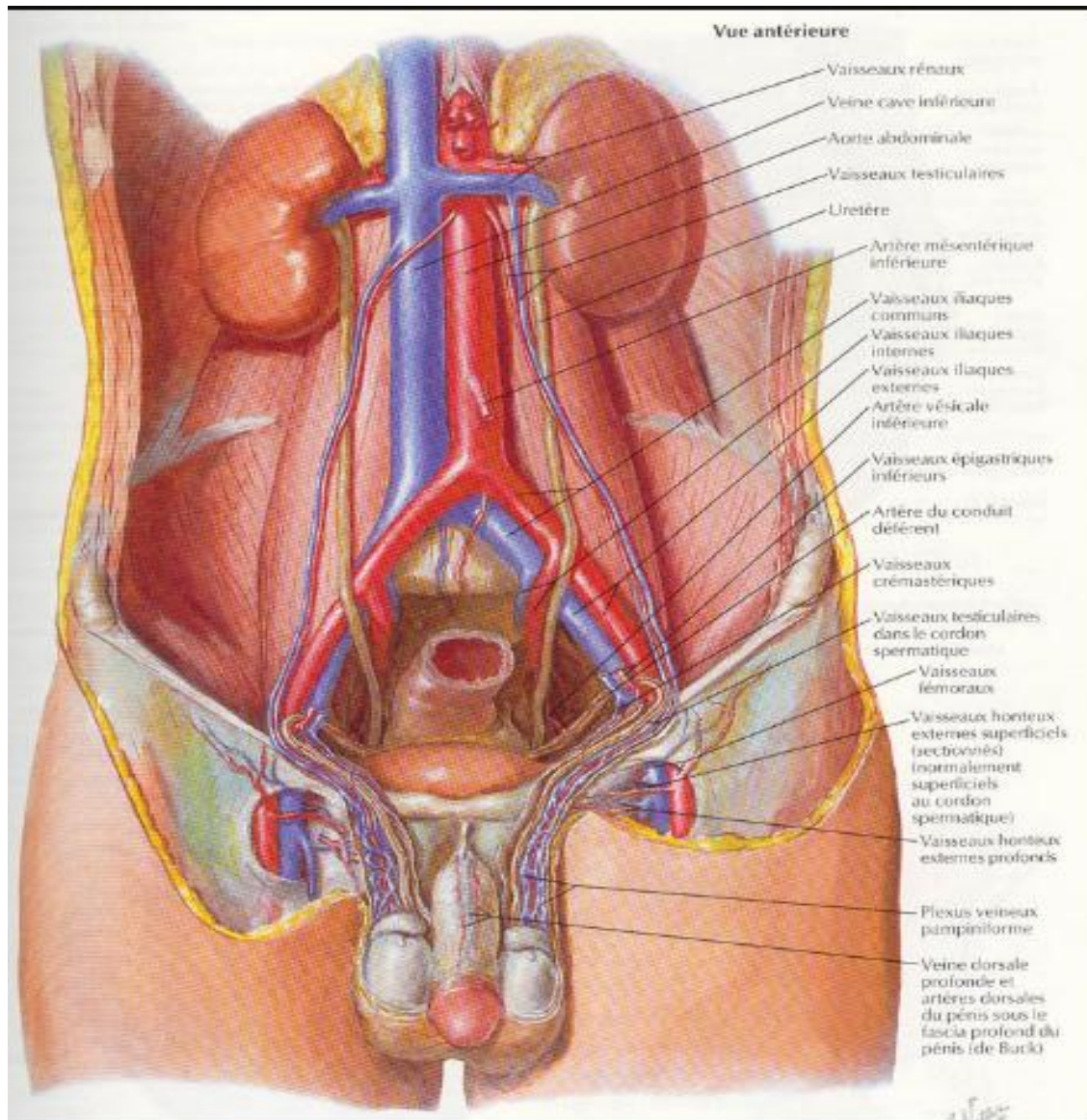


Figure4 : vascularisation du testicule

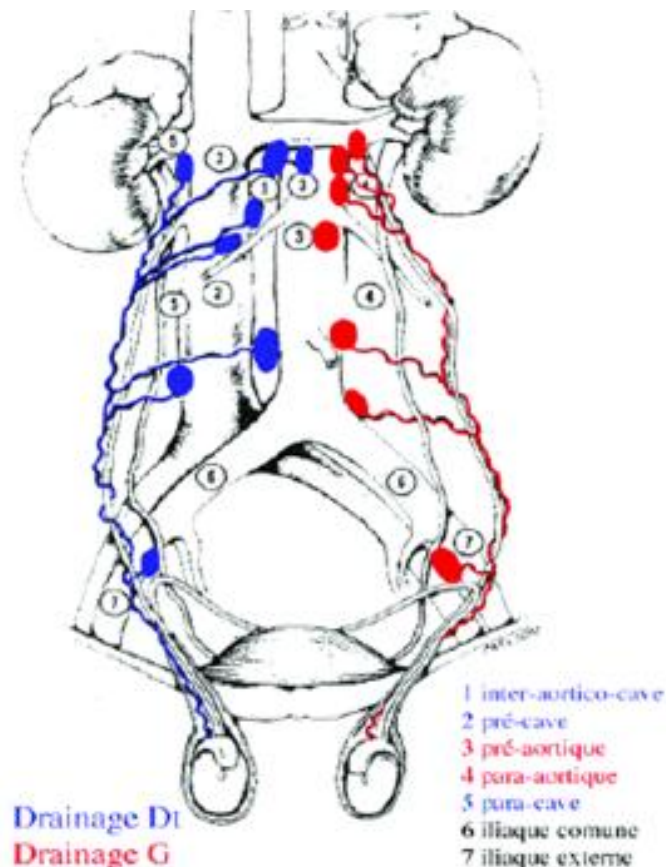
Ø LYMPHATIQUES :

Ils gagnent, sans relais intermédiaire, les nœuds lymphatiques latéro-aortiques immédiatement sous-rénaux (L2).

Les ganglions lymphatiques qui drainent le testicule droit sont situés en avant de la veine cave inférieure et entre l'aorte abdominale et la veine cave inférieure.

Les ganglions qui drainent le testicule gauche sont situés au bord gauche et à la face antérieure de l'aorte abdominale.

Tous ces ganglions lymphatiques sont en contact étroit avec les nerfs qui contrôlent l'éjaculation.



Figur5 : Drainage lymphatique du testicule

4. Spermatogénèse

La spermatogénèse se déroule chez l'homme au sein des tubules séminifères et est un phénomène continu chez l'homme adulte.

Schématiquement, le testicule peut être divisé en deux compartiments : le compartiment tubulaire où se déroule la spermatogénèse et le compartiment interstitiel, situé entre les tubules séminifères.

Dans le compartiment interstitiel vont être retrouvés plusieurs éléments cellulaires dont les cellules de Leydig qui sont à l'origine de la sécrétion de testostérone, hormone, qui permettra la masculinisation de l'individu et notamment le développement des organes androgène-dépendants, l'acquisition et le maintien des caractères sexuels secondaires. D'autres éléments cellulaires vont également être retrouvés dans le compartiment interstitiel comme des macrophages, des précurseurs de cellules de Leydig ou des cellules péri tubulaires disposées contre le tubule séminifère. Enfin, des capillaires lymphatiques peuvent être mis en évidence ainsi que des capillaires sanguins, à endothélium continu, capillaires qui participent à la barrière hémato testiculaire.

Dans le compartiment tubulaire, deux grands types de cellules vont être retrouvés : les cellules de Sertoli, cellules de soutien de la spermatogénèse et les cellules de la lignée germinale, à différents stades de la spermatogénèse (de la spermatogonie au spermatozoïde).

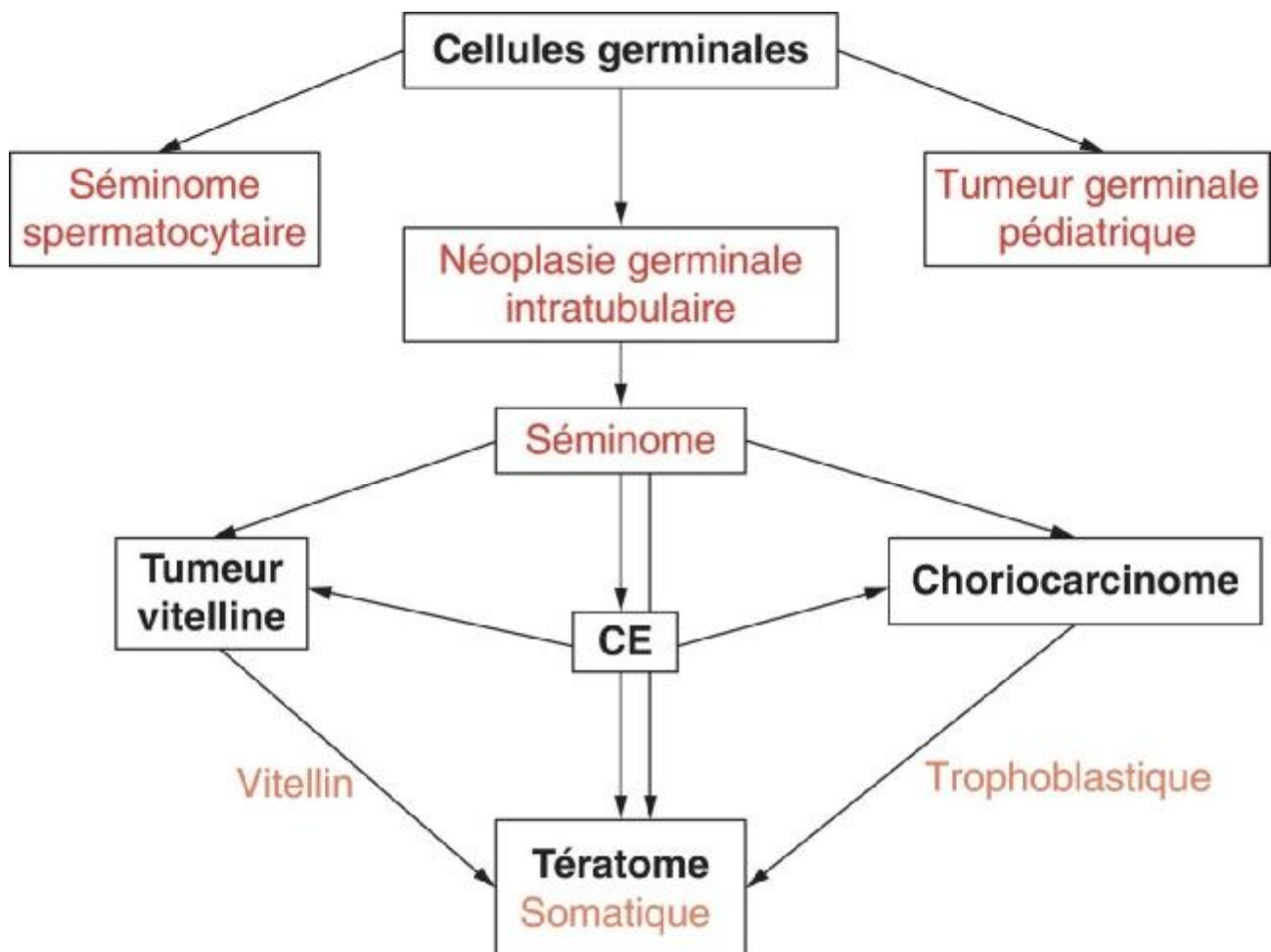


Figure 6 :Schéma de l'histogenèse des tumeurs germinales testiculaires.

II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

1. Précurseurs :

La Néoplasie germinale intra tubulaire (NGIT) ou carcinome in situ est le précurseur de tumeurs germinales testiculaires. Plus de la moitié des hommes porteurs d'une NGIT non traitée développeront une tumeur germinale testiculaire dans les cinq ans [2][3]. Le développement de ces NGIT est essentiellement lié à des facteurs environnementaux, probablement combinés à une susceptibilité génétique [4].

Le dépistage du carcinome in situ peut être utile chez les patients à risque : antécédent de cryptorchidie, tumeur germinale extra gonadique, association trouble de la fertilité et hypotrophie testiculaire, certaines ambiguïtés sexuelles (Klinefelter), antécédent de tumeur testiculaire [5].

2 Carcinogénèse :

Les mécanismes conduisant au développement d'un cancer testiculaire sont encore mal connus, mais un élément commun se dégage: les facteurs favorisants interviennent très précocement, dès la vie intra-utérine. Un des éléments importants suggérant ce point de vue vient du fait que le risque de cancer est dépendant de l'année de naissance et non de l'année où le diagnostic est porté [6][7]. L'exposition parentale à des polluants (pesticides) semble être un des facteurs de malformations génitales [8].

Les facteurs évoqués sont :

- Des facteurs intrinsèques intra-utérins, l'hyper-ostéogénie : Il existe une association nette entre des marqueurs d'une hyper-ostéogénie maternelle lors de la grossesse et le risque testiculaire chez les enfants [9][10]

- Des facteurs intrinsèques extra-utérins : anomalies hormonales lors de la puberté (haut niveau de FSH notamment) [11][12]
- De plus en plus de données s'accroissent pour incriminer des facteurs extrinsèques (environnementaux) [13], notamment les polluants comme les xénon-estrogènes présents entre autre dans l'agriculture ou lors du travail du PVC [14].

Récemment, Skakkebaek a tenté d'unifier ces différents mécanismes de carcinogenèse en considérant le cancer du testicule comme une manifestation du syndrome de dysgénésie gonadique qui comprendrait par ailleurs les hypofertilités par altération du sperme, les malformations des organes génitaux (hypospadias, cryptorchidie, ...) [8][15][16][17].

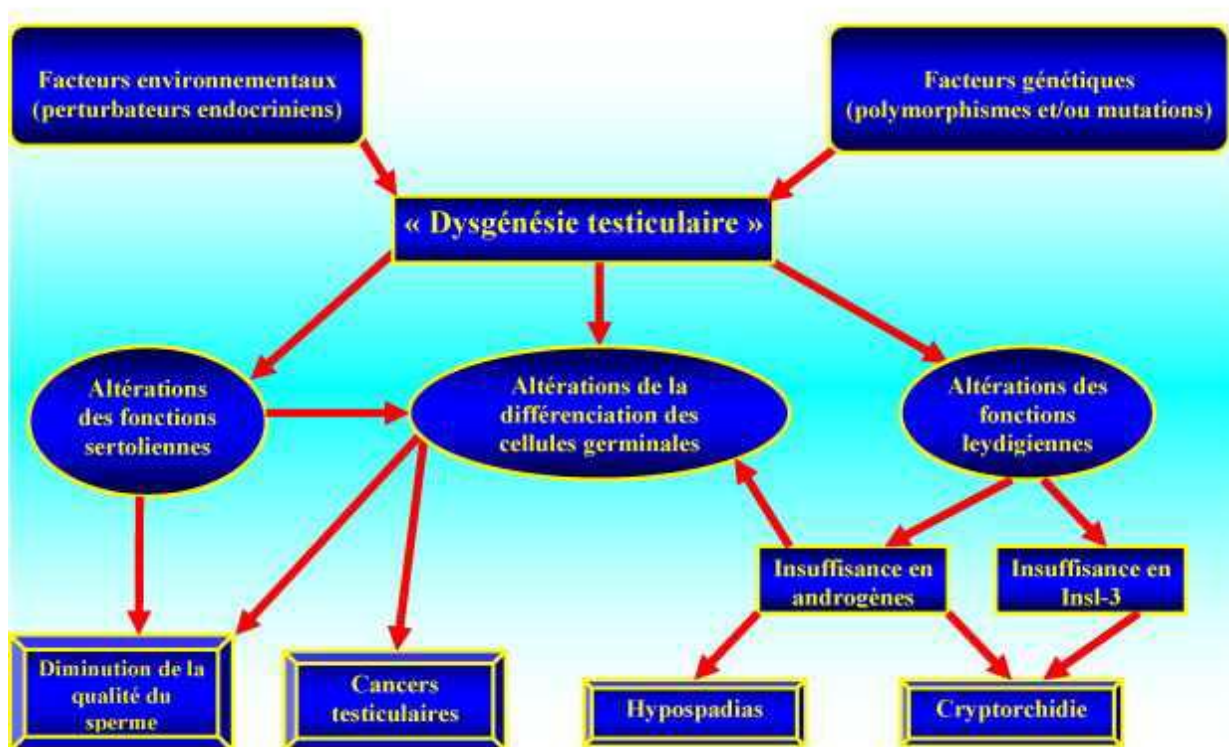


Figure 7: hypothèse de Skakkebaek

Sa théorie considère que l'ensemble de ces manifestations est en rapport avec une anomalie intra-utérine de développement et de maturation des cellules gonadiques primitives, soit secondairement à des anomalies génétiques, soit secondairement à des facteurs environnementaux ayant comme point commun d'être des perturbateurs endocriniens. Il ne s'agit encore que d'un modèle, mais qui présente l'intérêt d'unifier de multiples observations cliniques et des modèles animaux [7].

3 Facteurs de risque :

Peu de facteurs de risque ont été identifiés pour les tumeurs testiculaires. Ce sont essentiellement les antécédents de cryptorchidie [18][19] et les antécédents familiaux de cancers du testicule [20]. Plus récemment, des études ont suggéré l'influence de facteurs précoces dans la vie de l'individu, pendant la grossesse ou autour de la naissance : exposition hormonale endogène et exogène in utero [18], faible poids de naissance [21], existence d'un ictère néonatal [22]. On retrouve, plutôt comme association fréquente, le syndrome de Klinefelter [23][24] et l'infertilité [25].

- Antécédent de cryptorchidie (risque relatif 5 à 10 fois).

La cryptorchidie est une anomalie de la migration testiculaire. Des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux sont impliqués dans la genèse de la cryptorchidie et contribuent à l'augmentation récente de son incidence dans les pays industrialisés. La cryptorchidie est considérée comme une pathologie complexe car probablement multifactorielle. Cette pathologie représente un facteur de risque majeur d'infertilité et de cancer testiculaire [16].

Les facteurs potentiels de dégénérescence sont multiples : température élevée, anomalies de la stéroïdogénèse, réduction de la production d'AMH, prolifération des gonocytes A, traumatisme chirurgical [26].

- Antécédent familial de cancer du testicule de premier degré (frère, père) [27] [2].

Une étude menée en Suède sur plus de 4500 patients retrouve un risque relatif de 3,8 en cas d'antécédent paternel et de 7,6 en cas de cancer testiculaire chez un frère [20].

- Les résultats de plusieurs études épidémiologiques suggèrent un lien avec l'exposition in utero aux perturbateurs endocriniens environnementaux. Ainsi, il a été retrouvé aux Etats-Unis six fois plus de cancer du testicule chez les ouvriers agricoles que dans la population témoin, en particulier ceux exposés à un pesticide organochloré, l'atrazine. Ce pesticide est encore très utilisé dans les régions agricoles de l'Ouest de la France [6].

- Un peu à part, on retrouve la présence contralatérale d'une tumeur testiculaire ou de Néoplasie Germinale Intra-Testiculaire (NGIT) : risque de développer un cancer contralatéral dans les 25 années suivantes 2 à 5 % [3].

5 % des cancers du testicule ont un NGIT contralatéral ; 80 % des seminomes et 75 % des TGNS ont un NGIT homolatéral [28].

III. Histologie:

1.Rappel histologique:

Le testicule est revêtu par l'albuginée. Cette structure s'épaissit à la partie supérieure du testicule, pour former le corps de Highmore. Celui-ci est perforé par des formations canalaire qui constituent le rete testis. Entre l'albuginée et le corps de Highmore sont tendues les cloisons interlobulaires (septa) qui délimitent 200 à 300 lobules testiculaires, souvent intercommunicants (figure 7) [9].

A- Tubes séminifères:

Chaque tube séminifère est limité par une paroi propre, la gaine péritubulaire et renferme l'épithélium séminal constitué par les éléments de la lignée germinale et les cellules de Sertoli [9] (figure 8):

1- la lignée germinale :

Les cellules germinales sont disposées en couches superposées qui s'étendent entre la membrane basale et la lumière du tube séminifère. Trois types de cellules germinales sont impliqués dans la spermatogenèse: les spermatogonies, les spermatocytes, et les spermatides.

2- Cellule de Sertoli :

Elles sont pyramidales et allongées. Elles s'intercalent avec les cellules de la lignée germinale. Leur base repose sur la membrane basale de la gaine péritubulaire, alors que l'apex atteint fréquemment la lumière du tube séminifère.

B- Tissu interstitiel:

Les espaces compris entre les tubes séminifères sont occupés par du tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux et en nerfs, au sein duquel sont disséminés des petits amas de cellules interstitielles: cellules de Leydig qui sont des éléments polyédriques, au noyau arrondi, avec un cytoplasme dense [9].

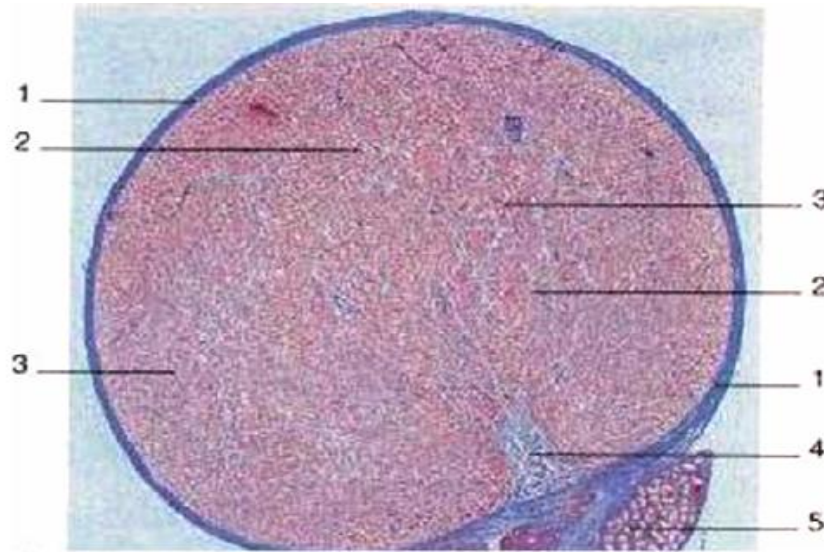


Figure8 : coupe transversale de testicule, passant par le rete testis, d'un homme de 19 ans. Coloration : azan. Gross X 2.5 [10]

- 1. tunique albuginée
- 2. septa testiculaires
- 3. lobules testiculaires
- 4. rete testis
- 5.Epididyme

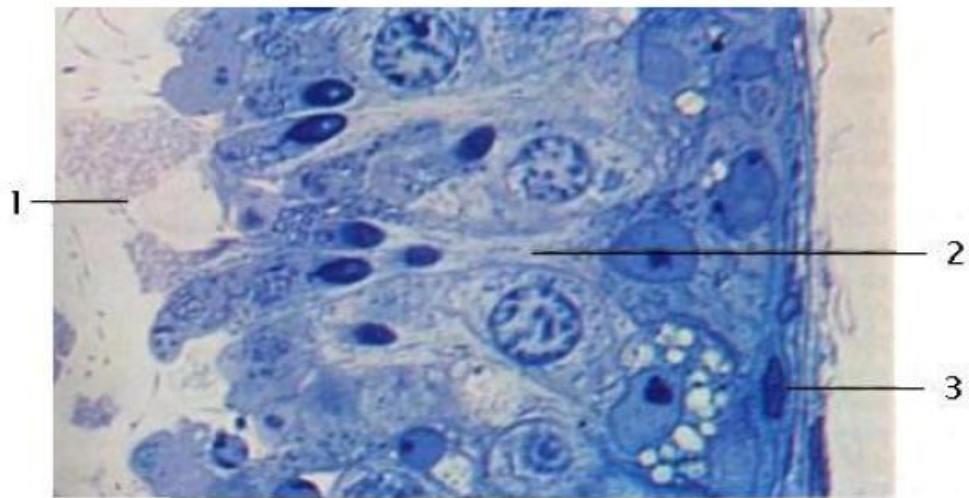


Figure 9 : Coupe semi-fine d'un tube séminifère. Coloration: bleu de toluidine-pyronine. Gross X 800 [10]

1. lumière du tube séminifère 2. Cellule de Sertoli avec spermatides en spermatogenèse 3. gaine limitante

2. La classification histologique des tumeurs du testicule:

2.1. La classification OMS des tumeurs du testicule:

Il semble impératif de prendre comme référence la classification histologique internationale de l'OMS. Elle représente, en effet, un compromis entre diverses tendances, ceci permettrait aux différentes publications et études de comparer les données épidémiologiques et les résultats thérapeutiques sur les mêmes critères de cancer testiculaire[29].

Tumeurs germinales	Tumeurs d'un seul type histologique (formes pures):	Séminome.		
		Séminome spermatocytaire		
		Carcinome embryonnaire		
		Tumeur vitelline		
		Polyembryome.		
		choriocarcinome		
Tumeurs de plusieurs types histologiques (tumeurs testiculaires mixtes:)	Carcinome embryonnaire et tératome (tératocarcinome).			
	Choriocarcinome et autres types			
	Autres combinaisons.			
Tumeurs non germinales	Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique	Formes bien différenciées	-Tumeurs à cellules de leydig	
			-Tumeurs à cellules Sertoli	
			-Tumeurs de la granulosa	
		Formes mixtes		
		Formes incomplètement différenciées		
	Tumeurs de l'ébauche gonadique	Gonadoblastome		
		Autres		
	Tumeurs des canaux excréteurs, du rete testis de l'épididyme, du cordon spermatique, de la capsule, des tissus de soutien et des annexes	Tumeur adénomateuse		
		Mésothéliome		
		Tumeur mélanique		
		Tumeur de Brenner		
		Sarcomes	Rhabdomyosarcome embryonnaire	
			Autres	
Tumeurs Carcinoïdes				
Tumeurs des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques				
Tumeurs inclassables				
Divers				

3.Aspects histologiques des différentes tumeurs :

A-Les tumeurs germinales:

A.1-Les tumeurs à une seule composante:

A.1.1-Les séminomes:

a- Forme typique :

Ø Macroscopie:

C'est une tumeur de taille variable, bien limitée mais non encapsulée, ferme, homogène, de couleur claire. Il peut exister des zones de nécrose et des hémorragies dans les formes très volumineuses [30].

Ø Histologie:

Tumeur constituée de cellules de grande taille, à cytoplasme clair contenant du glycogène, et dont les noyaux en position centrale sont assez réguliers, fortement nucléolés. Les mitoses sont en nombre variable. L'ensemble forme des nappes cellulaires au sein d'un stroma lobulé, caractérisé par un infiltrat lymphoïde, souvent abondant. Il peut exister une réaction granulomateuse épithéloïde et giganto-cellulaire [30].

Ø Evolution et mode d'extension:

L'évolution de séminome est lente et progressive, l'envahissement est surtout ganglionnaire [29].

b- Le séminome spermatocytaire:

Ø Macroscopie [31]:

Tumeur bien limitée, voire encapsulée intratesticulaire, pouvant atteindre une taille importante. De coloration blanc grisâtre, sa consistance est molle, avec des zones kystiques mucoides ou oedémateuses.

Ø Histologie [30]:

Les cellules tumorales sont de trois types: grandes cellules à noyaux volumineux dont la chromatine peut se condenser en filament (spiréme), cellules moyennes majoritaires à cytoplasme dépourvu de glycogène, petites cellules à noyau dense. La tumeur est souvent endotubulaire.

A.1.2-Le carcinome embryonnaire :

Ø Macroscopie:

Tumeur molle, grisâtre, souvent remaniée par des foyers nécroticohémorragiques [45].

Ø Histologie:

Les cellules ont un aspect épithélial avec un cytoplasme grêle souvent déchiqueté et faiblement éosinophile. Le noyau irrégulier, volumineux, présente des nucléoles proéminents. L'index mitotiques est élevé [30].

Les cellules se groupent en structures pseudo-glandulaires, tubulaires ou papillaires, parfois en nappes compactes [30].

Ø Evolution et mode d'extension:

Sa dissémination est rapide aussi bien par voie lymphatique que par voie sanguine [29].

A.1.3-La tumeur vitelline :

Ø Macroscopie:

Dans sa forme pure, chez l'enfant, il s'agit d'une tumeur volumineuse, ferme et fréquemment kystique. Dans sa forme associée, chez l'adulte, elle réalise volontiers des plages molles et mucoïdes [31].

Ø Histologie:

La tumeur vitelline est d'une grande hétérogénéité architecturale, adoptant une disposition réticulaire, micro ou macrokystique, solide ou papillaire [31].

A.1.4-Le polyembryome:

C'est une tumeur rarissime, qui comporte, au sein d'un carcinome embryonnaire, une juxtaposition de disque embryonnaire [30].

A.1.5-Le choriocarcinome :

Tumeur exceptionnelle à l'état pur, elle est observée en association avec les autres types de tumeur germinale. Elle associe des éléments syncytiotrophoblastiques (STC) et cytotrophoblastiques (CT) [30].

Ø Macroscopie:

Dans sa forme pure, habituellement de petite taille, le choriocarcinome se présente comme une tumeur hémorragique, de consistance molle, mal limitée [31].

Ø Histologie :

Le syncytiotrophoblaste est constitué de cellules de très grande taille au cytoplasme très éosinophile, contenant de nombreux noyaux arrondis nucléolés mais jamais en mitose. Le cytotrophoblaste est constitué de cellules polyédriques claires à noyaux arrondis avec un nucléole proéminent. L'ensemble se dispose autour de lacs vasculaires étendus et de zones de nécrose [30].

Ø Evolution et mode d'extension:

Son extension est précoce et rapide [29].

A.1.6-Les tératomes :

Ce sont des tumeurs associant des dérivés des trois feuillets embryonnaires. Ces structures sont matures ou immatures [30].

Ø Macroscopie :

Il s'agit de tumeurs hétérogènes, souvent volumineuses, avec des zones kystiques à contenu clair ou mucineux, et des zones solides avec des plages chondroides [31].

Ø Histologie :

Le tératome associe en proportion variable des contingents tissulaires appartenant aux trois feuillets qui se disposent de façon anarchique [31].

A.2-Les tumeurs à plusieurs composantes:

Elles sont fréquentes et peuvent associer tous les types histologiques, sauf le séminome spermatocytaire [30].

Ø Macroscopie :

Les tumeurs germinales mixtes sont souvent volumineuses, associant des zones kystiques (tératomateuses) et des zones charnues et nécrotiques (carcinome embryonnaire) [31].

Ø Histologie :

Chacun des contingents d'une tumeur germinale mixte présente un aspect comparable à celui que l'on peut observer dans la forme pure [31].

A.3-Le carcinome in situ :

Ø Macroscopie:

On n'observe pas de déformation du testicule [31].

Ø Histologie:

La néoplasie germinale intratubulaire est faite de grandes cellules atypiques et claires qui remplacent les spermatogonies-souches en se disposant en couches continues le long de la membrane basale des tubes séminifères. Ces cellules ont un noyau volumineux, souvent en mitoses [31].

Ø Evolution :

La néoplasie germinale intratubulaire isolé évolue dans 50 % des cas et dans un délai de 5ans en tumeurs germinale [29].

MATERIELS

ET METHODES :

1-Cadre durée et population de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée au service d'Urologie du CHU Hassan II de Fès, qui s'étale sur une période de 6 ans : du Janvier 2010 et décembre 2015.

A-Les critères d'inclusion :

Les tumeurs germinales testiculaires représentent 95% des cancers testiculaires.

On a inclus dans notre étude tous les patients hospitalisés pour une tumeur germinale testiculaire confirmé à l'examen anatomo-pathologique après orchidectomie .

B-Les critères d'exclusion :

Par contre, ne faisaient pas partie de notre étude :

- ü les patients qui ont une tumeur testiculaire non germinale
- ü les patients qui ont des tumeurs endocriniennes.

2-Modalités du recueil des données :

Nous avons effectué notre travail grâce à des fiches d'exploitation Préalablement établies.

A-Variables étudiées :

Chez tous les participants, nous avons recueilli les variables suivantes :

- ✓ Données cliniques: l'âge, antécédents de cryptorchidie, durée d'évolution, circonstance de découverte, état général, examen des aires ganglionnaires
- ✓ Données en rapport avec la tumeur :type histologique, taille de la tumeur, extension a distance , classification TNM
- ✓ Données biologiques : marqueurs tumoraux (HCG, AFP, LDH)
- ✓ Données radiologiques: échographie testiculaire, TDM TAP,
- ✓ Traitement :chirurgicale, chimiothérapie ,radiothérapie
- ✓ Suites post opératoires : complications
- ✓ Suivi et évolution

3-Traitement des données :

Les données ont été saisies sur Excel et analysées par la version 20 du logiciel SPSS.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type, et les Variables qualitatives en effectifs et pourcentages, un $p < 0.05$ est considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

1 - Profil épidémiologique:

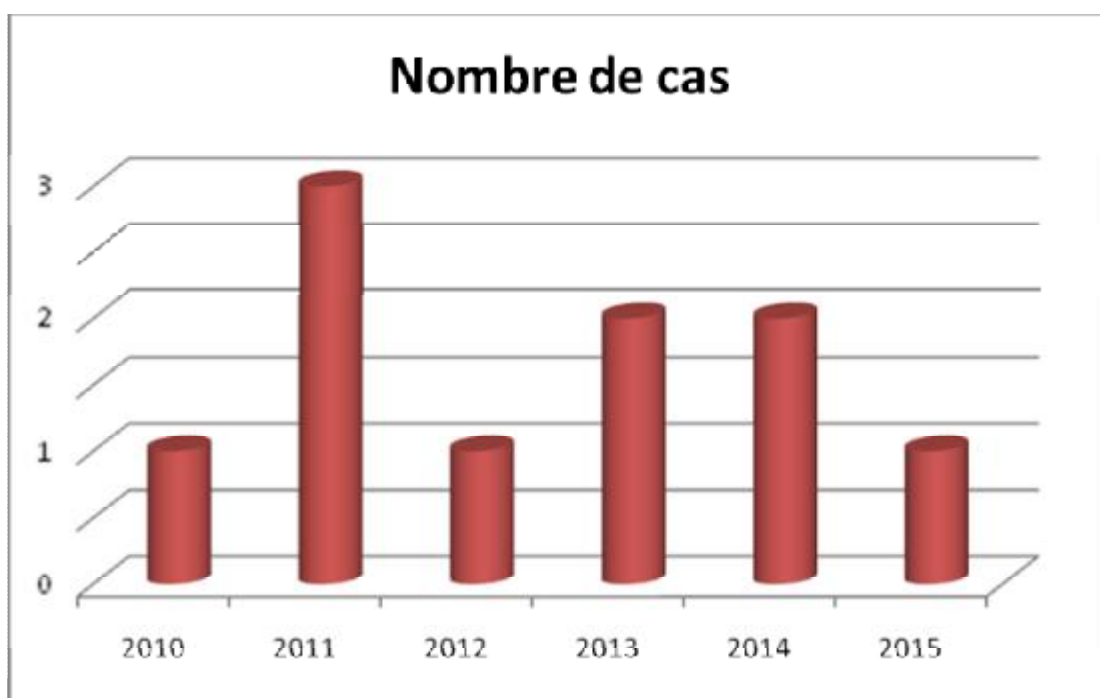
1.1- Fréquence:

Le cancer du testicule a présenté 0,5% des cancers suivis au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II depuis 2010 jusqu'au 2015.

Sa fréquence annuelle est en moyenne de 1.8 nouveau cas.

Tableau n° 1: répartition des patients par année.

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de cas	1	3	1	2	2	1



Graphique n°1 : répartition des patients par année

1.2- Age:

Ø La moyenne d'âge de nos patients est de 36ans, avec des extrêmes de 19 et 49 ans. Celui des séminomes est de 37 ans (19 - 49 ans), et des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) est de 31 ans(30-32).

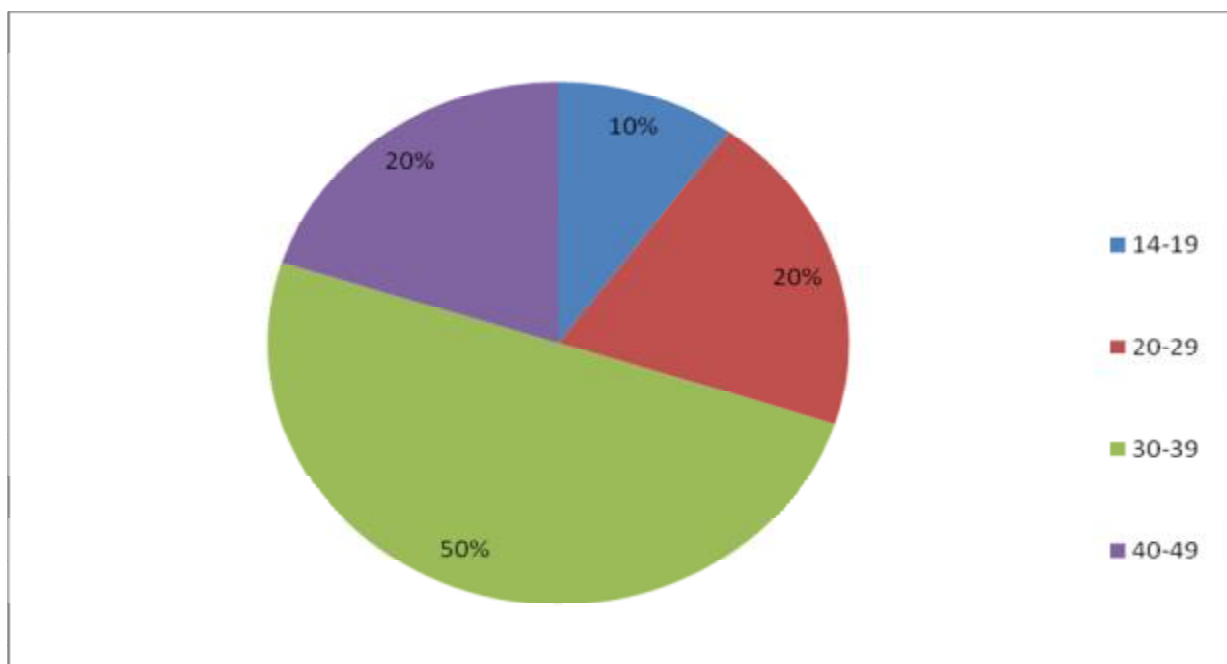
Tableau n° 2: âge en fonction du type histologique.

	Age moyen	Extrêmes
Séminomes	37	19---49
TGNS	31	30 ---32

Ø La répartition selon les tranches d'âge de 10 ans a montré un pic entre 30 et 39ans, soit de 50%.

Tableau n° 3: répartition selon les tranches d'âge de 10ans.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
14-19	1	10%
20-29	2	20%
30-39	5	50%
40-49	2	20%



Graphique n° 2: répartition selon les tranches d'âge de 10ans.

2- Profil clinique:

2.1- Délai d'évolution:

Dans notre série le délai moyen est de 5,1 mois, il est supérieur à 6 mois chez 2 cas avec des extrêmes de 2 mois et 13mois.

2.2- Antécédents:

Trois de nos malades avaient des antécédents de cryptorchidie unilatérale non traité.

2-3 Symptomatologie révélatrice :

- La grosse bourse est le premier signe révélateur observé chez 6 malades, soit 60%.
- La scrotalgie est notée chez 3 patients (30%).
- La tuméfaction inguinale est rapportée par un malade (10%).

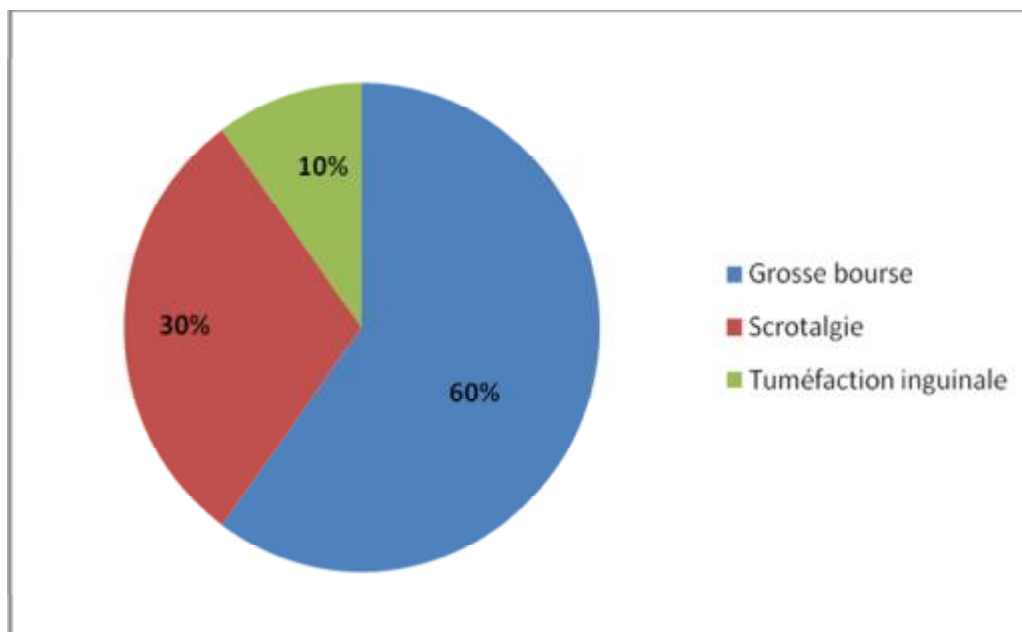


Figure 3 : répartition de nos patients en fonction de la symptomatologie révélatrice

- Autres signes moins importants et peu évocateurs sont observés chez nos malades; bourse aigue (2patients), sensation de pesanteur (1patient).

2-4 Examen clinique :

a- Etat général :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

7 patients avaient un OMS à 0

3 patients avaient un OMS à 1

b-examen clinique :

- un testicule douloureux à la palpation est noté chez 2 cas seulement.
- Aucun malade n'a présenté de tumeurs bilatérales.

c- Examen des aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires est normal chez tous nos patients.

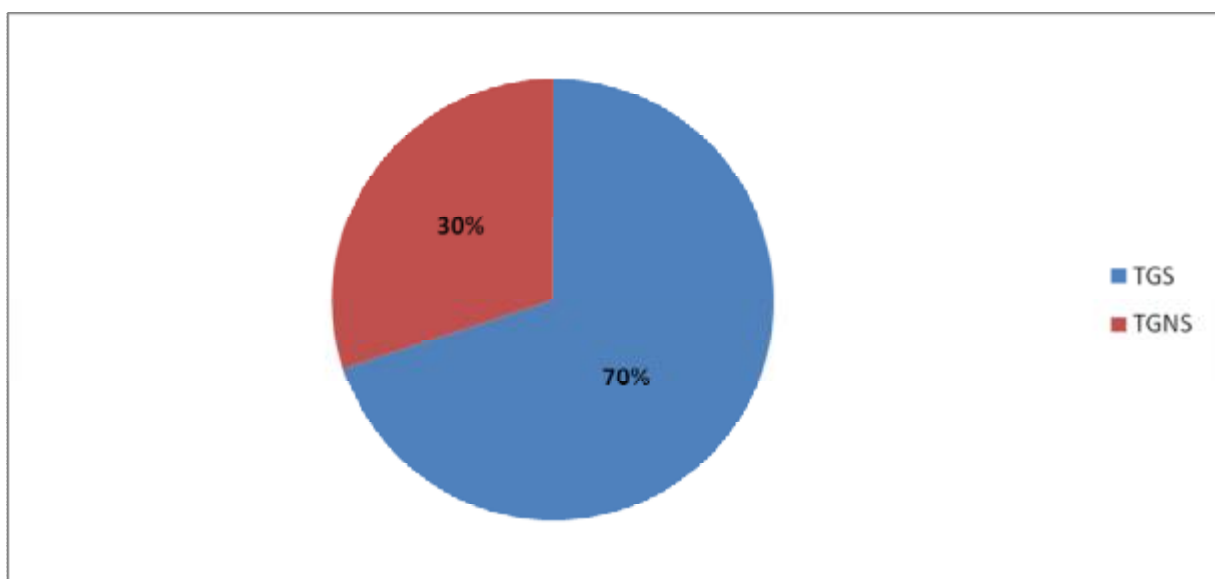
3- Profil anatomopathologique:

3.1- Diagnostic positif:

Le diagnostic positif est histologique, porté sur la pièce d'orchidectomie chez les dix malades qui a constitué en même temps un geste thérapeutique.

3.2- Histologie:

Le séminome pur est le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 7 cas (70%), et les tumeurs germinales non séminomateuses sont rencontrées chez 3 cas (30%) .



Graphique n°4 : types histologiques

4- bilan radiologique:

4.1- Locorégional:

4.1.1- Echographie testiculaire:

5 malades ont bénéficié d'un examen échographique scrotal, dont trois malades avaient un testicule d'échostructure hétérogène.

4.1.2- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne:

La TDM TAP est réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez tous les malades de notre série.

- Elle était normale dans 3 cas
- Elle a révélé des métastases dans 7 cas, les principaux sites métastatiques sont:
 - ganglionnaires dans 5 cas.
 - 3cas métastases pulmonaires.
 - 1 cas de métastase hépatiques.

Une TDM cérébrale a été réalisé chez 1 patient devant une cécité bilatérale objectivant la présence de métastases cérébrales au niveau occipital.

4.1.3-scintigraphie osseuse

Est faite devant des images tomodensitométriques suspectes au niveau vertébral n'a détecté aucune métastase.

5- Bilan biologique : marqueurs tumoraux :

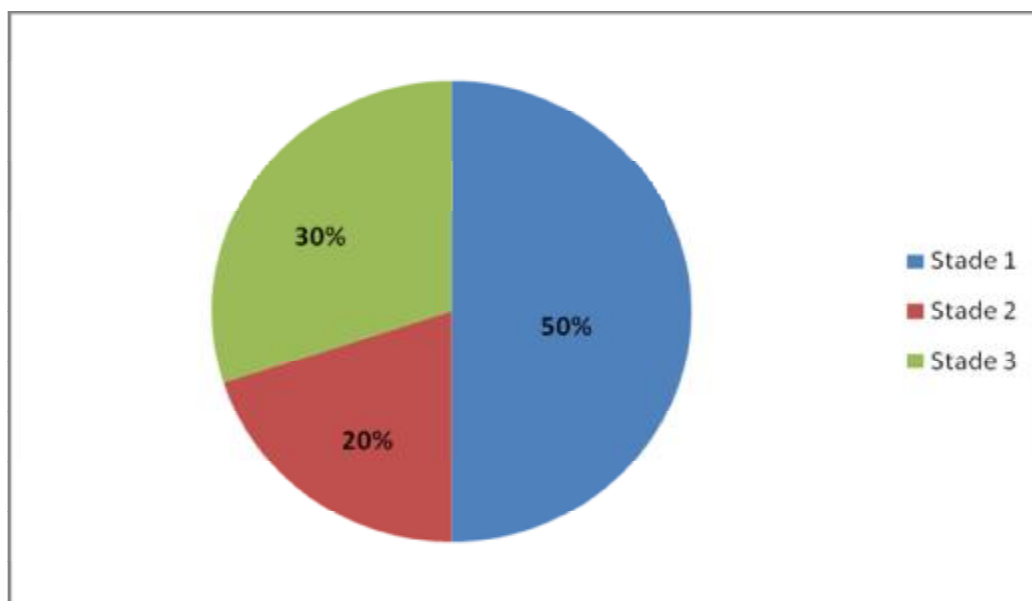
Les marqueurs tumoraux post opératoires ont été réalisés chez tous les patients :

- AFP : augmenté chez 1 patient
- HCG : augmenté chez 2 patients
- LDH : augmenté chez 3 patients

6 – Classification en stades :

Au terme des bilans cliniques, biologiques, histologiques, et radiologique, nous pouvons classer nos malades selon la classification AJCC.

- 5 patients sont classés en stade I (50%)
- 2 patients sont classés en stade II (20%)
- 3 patients sont classés en stade III (30%)



Graphique N°4 : répartition des cas en fonction des stades

Tableau N°4 : répartition des cas selon le stade de la maladie et le type histologique

Stade	TGS	TGNS	TOTALE
Stade I	4(57%)	1(33%)	5(50%)
Stade II	2(28%)	0	2(20%)
Stade III	1(14%)	2(66%)	3(30%)

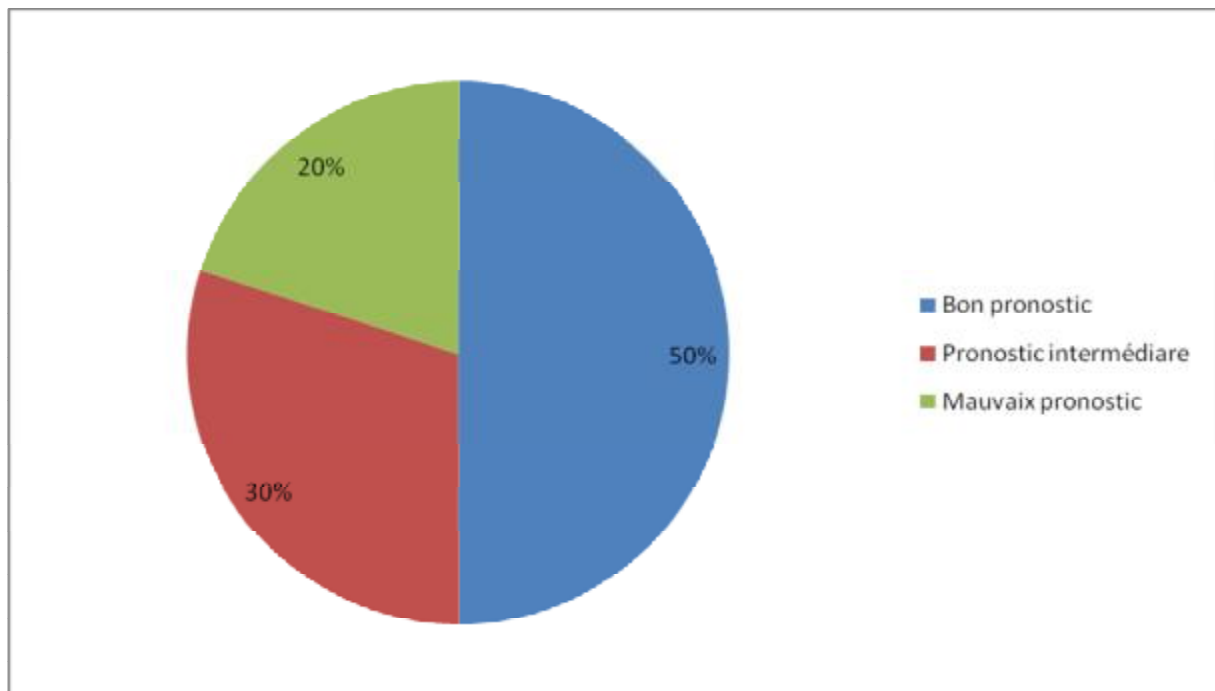
Le stade le plus fréquent en cas de TGS était le stade I avec un pourcentage de 57%.

Le stade le plus fréquent en cas de TGNS était le stade III avec un pourcentage de 66%.

7- Classification pronostique de l'IGCCCG :

Selon la classification pronostique de l'IGCCCG

- 5 cas avec un bon pronostic (50%)
- 3 cas avaient un pronostic intermédiaire et (30 %)
- 2 cas avaient un mauvais pronostic (20%)



Graphique N°5 : Classification pronostique de l'IGCCCG :

Dans le groupe des TGS : 71% des patients étaient classés dans la catégorie de bon pronostic, 29 % étaient classés dans la catégorie de pronostic intermédiaire.

Dans le groupe des TGNS : 0% des patients étaient classés dans la catégorie de bon pronostic, 33% étaient classés dans la catégorie de pronostic intermédiaire, 66% étaient classés dans la catégorie de mauvais pronostic.

8- Profil thérapeutique:

8.1- Modalités thérapeutiques:

8.1.1- La chirurgie: orchidectomie par voie haute

L'orchidectomie par voie haute est réalisée chez tous les malades.

Aucun malade n'a bénéficié d'un curage ganglionnaire lombo-aortique ou inguinale.

8-1-2 chimiothérapie :

A- CMT 1ère ligne :

Une chimiothérapie était prescrite chez 9 malades de notre étude :

- 2 patients ont reçu une seule cure de carboplatine AUC 7
- 1 patient a reçu 3 cures de BEP
- 6 patients ont reçu 4 cures de BEP
- 1 patient est mis sous surveillance sans chimiothérapie

B -chimiothérapie de 2^{ème} ligne :

- 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne après progression sous 4cures de BEP.
- Protocoles de 2^{ème} ligne étaient à base de TIP pour 1 patient, BEP chez un patient.

C - Toxicités de la chimiothérapie :

- dans notre série aucun malade n'a bénéficié d'une cryoconservation de sperme par problème de disponibilité et manque de moyens.
- Syndrome main-pied sont notés chez 2 cas.
- 1 cas de neutropénie fébrile.
- Mucite chez 1 patient.
- syndrome neurogène sensitive chez 1 patient.

8-1-3 Radiothérapie :

La radiothérapie a été prescrite chez 1 seul patient pour métastase cérébrale à visée palliative.

8-1-4 Réponse biologique :

6 patients ont eu une réponse biologique définie par une diminution du taux des marqueurs tumoraux.

8-1-5 Progression :

4 progressions sont notées au cours du suivi :

- l'apparition de métastases cérébrales.
- augmentation de la taille des ADP rétro péritonéales
- apparition de métastases cérébrales
- progression pulmonaire chez 1 cas

8-1-6 Réponse radiologique :

- Partielle : 3 patients ont présenté une réponse partielle.
- Complète : 2 patients ont présenté une réponse complète.

8-1-7 Stabilité :

La stabilité radiologique est maintenue chez 2 patients

9- Evolution et Pronostic :

Notre série d'étude est marquée par :

- 1 décès par état de choc hémorragique d'une séminome traitée par 4 cures de EP.

D'une façon générale :

Après un suivi médian de 19mois [7-63], On a noté un taux de SG à 90% et de SSP à 60% tous stades confondus.

- Dans les séminomes:

SG était 85%, la SSP était de 70%

- Dans les TGNS:

SG était 100% et la SSP était 33% .

Tableau N°5 : Pronostic

	SG à 19 mois	SSP à 19 mois
TGS+TGNS	90%	60%
TGS	85%	70%
TGNS	100%	33%

DISCUSSION

1. Données épidémiologiques :

A.Fréquence :

Le cancer du testicule représente 1,1% des cancers chez l'homme en terme d'incidence et 0,1% en terme de mortalité [33].

Les tumeurs germinales sont les plus fréquentes des tumeurs du testicule (95% des cas) et comprennent 2 formes histologiques: les tumeurs germinales séminomateuses « pures» et les tumeurs germinales non séminomateuses [28].

Dans le monde, l'incidence varie entre 0,2 et 9,2 cas/100000/an [4]. est en forte croissance ces 25 dernières années [34].

Selon Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008-2012 :

19 cas de cancer de testicule sur une période de 5 ans soit une fréquence annuelle de 3,75cas par an [35].

Dans notre série, La fréquence annuelle était de 1.8 nouveaux cas par an.

B.Age:

Le cancer testiculaire touche principalement l'adolescent et l'adulte jeune (moyenne d'âge comprise entre 15 et 35 ans) [36].

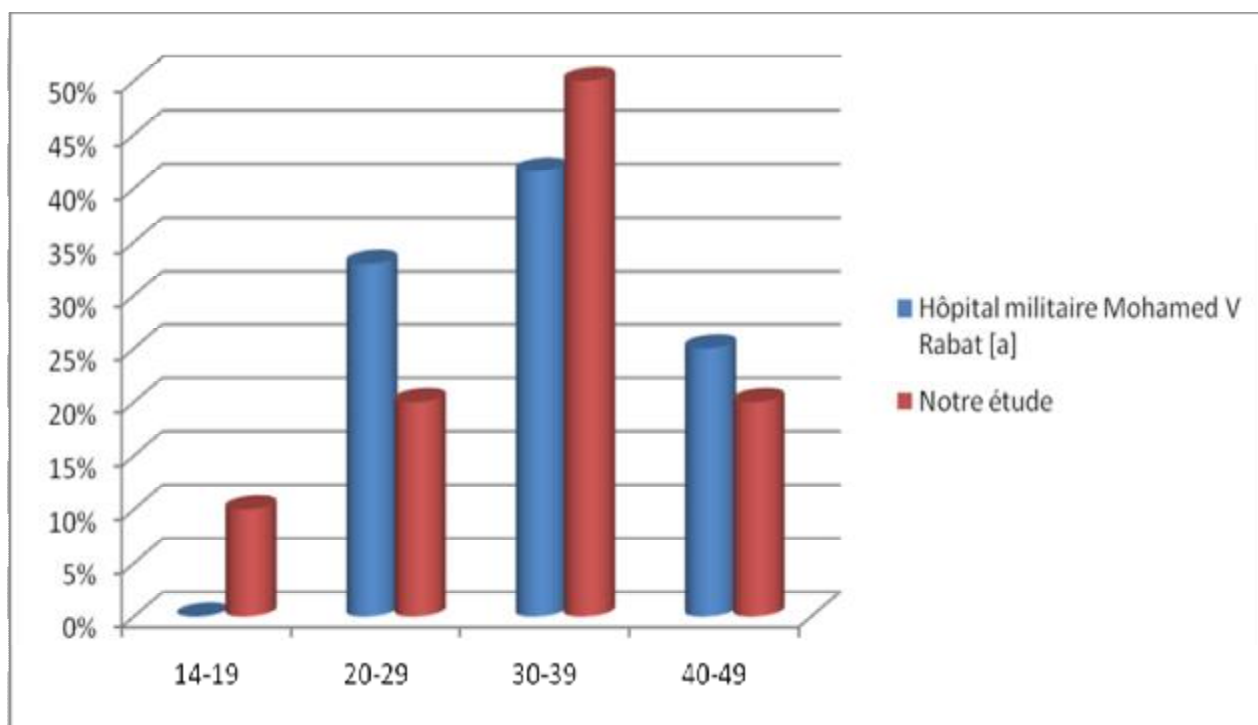
L'incidence des pics des tumeurs non séminomateuses est à environ l'âge de 25 ans, tandis que l'incidence des pics de séminome est à l'âge de 35 ans [37].

Dans notre étude : La moyenne d'âge de nos patients était de 36ans, avec des extrêmes de 19 et 49 ans. Celui des séminomes était de 36ans (19 et 49 ans), et des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) était de 31ans(30-31).

L'étude de la répartition selon les tranches d'âge montre qu'il s'agit d'un cancer de l'homme jeune et qui peut survenir chez l'enfant comme chez le vieillard [29].

Tableau 6 : répartition des tumeurs selon les tranches d'âge.

Tranche d âge	Hôpital militaire Mohamed V Rabat [a]	Notre étude
14-19	0%	10%
20-29	33%	20%
30-39	41 ,6%	50%
40-49	25%	20%



Graphique 6 : répartition des tumeurs selon les tranches d'âge.

C. Caractéristiques ethniques et géographiques :

Les taux d'incidence les plus élevés dans le monde surviennent dans les populations d'ascendance nord-européenne, indépendamment du lieu où ils résident (Figure 1). Les hommes scandinaves ont des taux de cinq à dix fois plus élevés que les hommes de descendance africaine et asiatique [28].

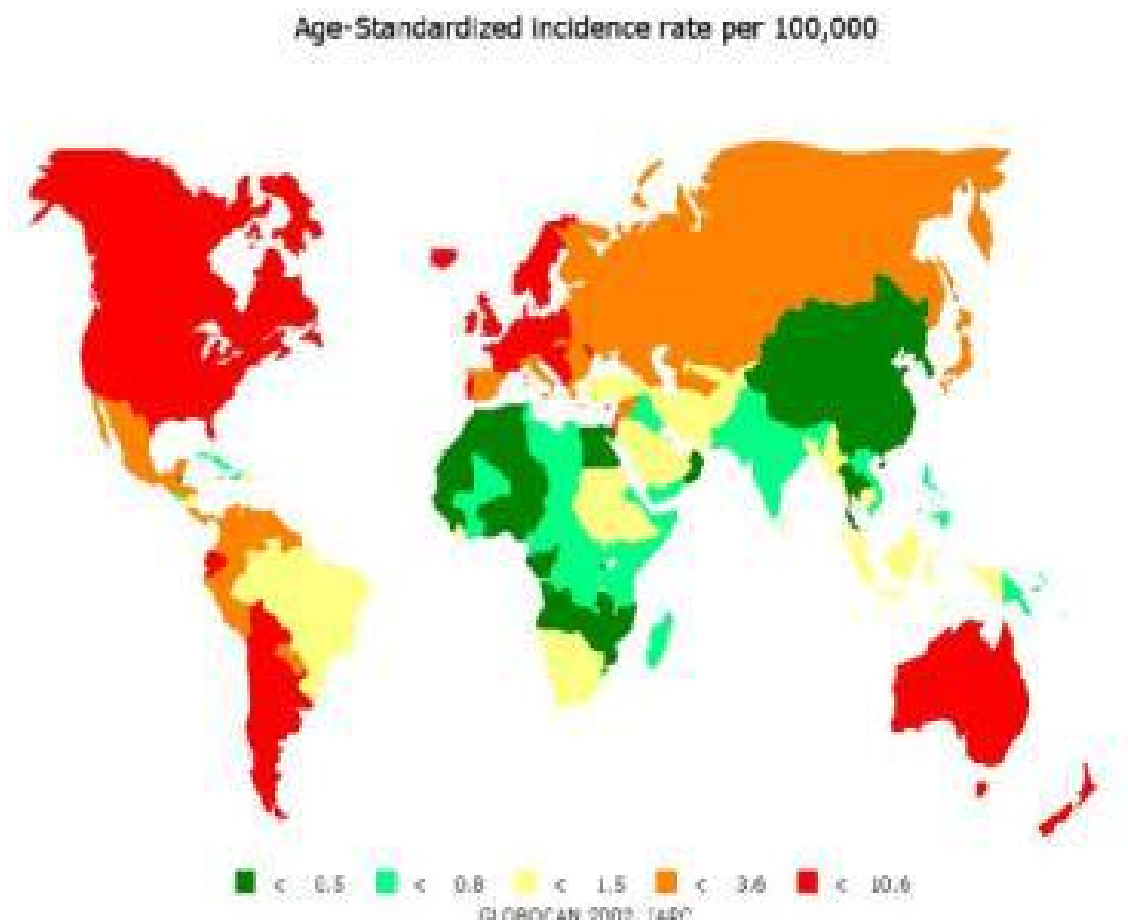
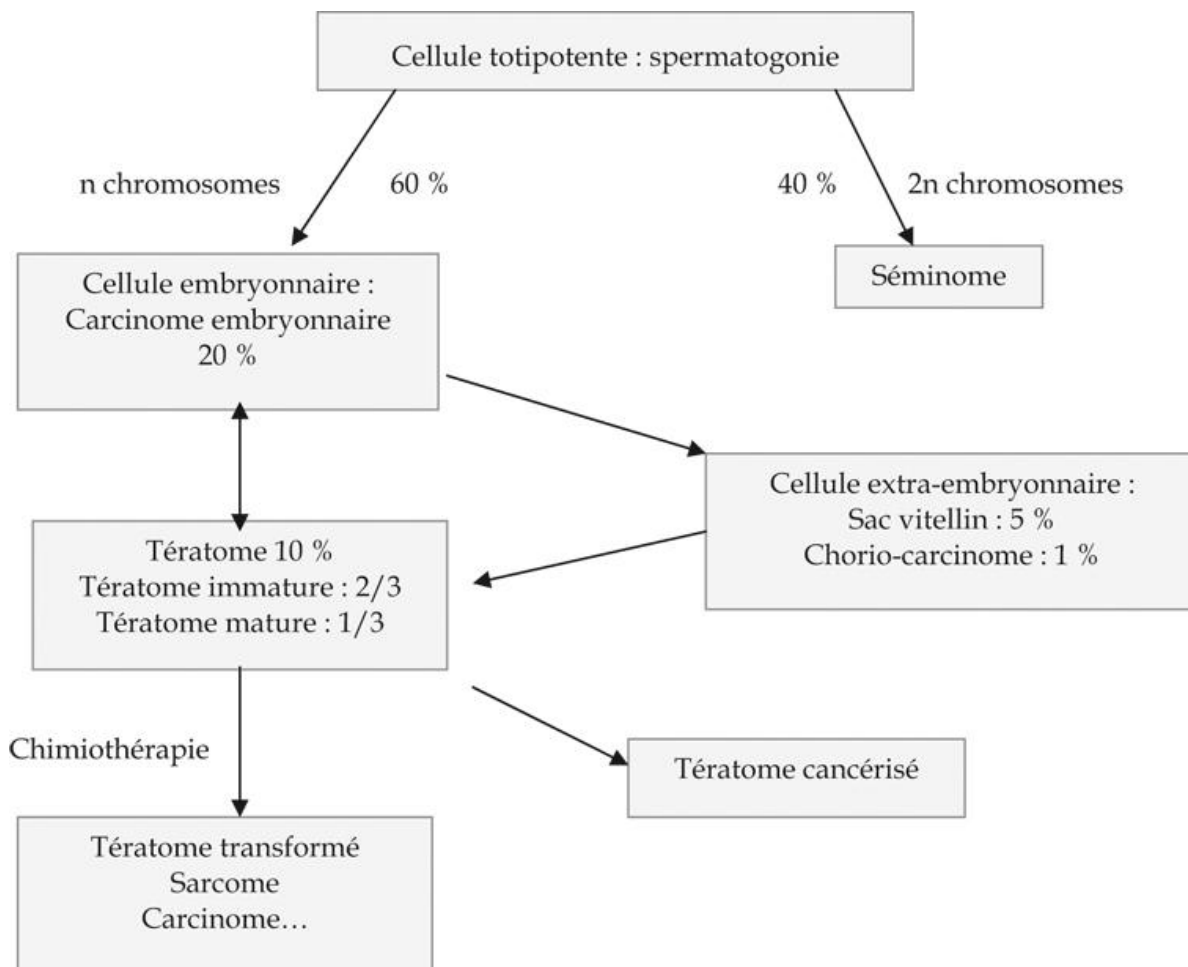


Figure N°1 :Taux d'incidence par 100 000 personnes en fonction de l'âge

D.FORMES HISTOLOGIQUES :

Les tumeurs germinales testiculaires sont les formes les plus fréquentes de cancer du testicule (95 % des cas). Il existe deux types anatomopathologiques de tumeurs germinales tant sur le plan pronostique que thérapeutique. Elles dérivent des spermatogonies contenues dans les tubes séminifères. Les spermatocytes a 2n chromosomes donnent les seminomes, alors que la dégénérescence après parthénogenèse des spermatogonies donne les tumeurs non séminomateuses [28].



On distingue pour les tumeurs germinales :

- Les tumeurs germinales séminomateuses TGS (40%) qui présentent un pic d'incidence lors de la troisième décennie [38].
- Les tumeurs germinales non séminomateuses TGNS (60%) qui présentent un pic d'incidence lors de la deuxième décennie. Elles englobent les carcinomes embryonnaires, les choriocarcinomes, les tumeurs du sac vitellin, les tératomes matures, immatures et les formes mixtes [38].

2. Données clinique :

A. Délai de consultation :

Le retard au diagnostic peut excéder 6 mois. Il est préjudiciable dans la mesure où il permet à la tumeur de croître [39]. La mortalité double après un retard de 6 mois [40]. Les principales causes de délai décrites dans la littérature sont : la pudeur (72)(71)(90), l'erreur de jugement du patient (« j'ai du me cogner », « ça va passer », « je ne vais pas consulter pour ça » ...) (72), l'erreur diagnostic du médecin qui peut se méprendre sur la nature d'une grosse bourse ou être piège par une présentation atypique (90)(71).

Dans notre série le délai moyen est de 5,1 mois, il est supérieur à 6 mois chez 2 cas dont la cause principale de ce retard est la pudeur.

B. Circonstances de découverte :

Ø masse scrotale :

La masse dure en plein parenchyme représente la forme typique.

A la palpation, elle est volontiers insensible ou peu douloureuse, séparée de l'épididyme par le sillon inter-épididymo-testiculaire (signe de Chevassu).

Le reste de l'appareil génital est normal, cordon, enveloppe vaginale, vésicules séminales. A ce stade, il n'y a pas de diagnostic différentiel et l'indication d'exploration par voie inguinale doit être proposée pour ne pas passer à côté d'un cancer testiculaire.

Ø grosse bourse :

Une grosse bourse représente une deuxième circonstance de découverte.

Le contenu scrotal n'est pas dissociable. Il est simple d'éliminer une hydrocèle par la transillumination ou par une échographie. Plusieurs diagnostics sont possibles: pachyva ginalite, hématoçèle, orchépididymite refroidie par une antibiothérapie,

orchite granulomateuse. En cas de doute, il faut proposer une exploration chirurgicale[41].

Dans notre série : l'augmentation du volume scrotal était la symptomatologie révélatrice la plus fréquente retrouvée chez 6 patients (60%).

Ø Douleur testiculaire :

20 à 27 % des patients présentent une douleur scrotale [41].

Dans notre série : la douleur scrotale était noté chez 2 patients (20 %).

Ø bourse aigue :

Les « bourses aiguës » associent une douleur à des signes inflammatoires.

Elles représentent le diagnostic différentiel le plus courant des tumeurs malignes du testicule. La bourse aiguë fait évoquer 3 diagnostics (les torsions du cordon spermatique, les épидидymites et les tumeurs testiculaires compliquées). Si les critères d'infection manquent (antécédents infectieux, fièvre, pyurie), l'exploration chirurgicale par voie haute doit être proposée immédiatement. Il en est de même si les signes inflammatoires ne réagissent pas rapidement à un traitement médical [41].

Dans notre série : 2 patients présentent des bourses aigues.

Ø Les douleurs lombaires sont retrouvées chez 10 % des patients et s'associent volontiers à des douleurs abdominales, à une anorexie ; elles sont le témoin d'adénopathies rétropéritonéales.

Des circonstances de découverte sont plus rares :

Ø La gynécomastie est retrouvée dans 5 à 10 % des cas, tous les types de tumeurs germinales peuvent entraîner un tel symptôme, elle doit donc faire rechercher une tumeur du testicule. Une gynécomastie est associée dans 7% des cas, orientant vers une TGNS [41].

Ø Les métastases pulmonaires découvertes par la toux, la dyspnée ou l'hémoptysie représentent une circonstance de découverte rare ; elles sont volontiers le témoin de tumeurs ayant un contingent choriocarcinomateux .

C.L'examen physique

a-Inspection : note

-L'augmentation du volume scrotal [42].

-la peau scrotale est en général normale, il faut atteindre des volumes testiculaires importants pour la voir se déplier [42].

b-palpation:

En commençant par le testicule controlatéral qui va servir d'élément de comparaison, elle permet de retrouver une masse intra-testiculaire, non séparée de lui par le sillon comme dans le cas d'une épидидymite (signe de Chevassu). La masse est généralement dure, plus souvent lisse qu'irrégulière et elle n'est pas rénitente comme le reste de l'albuginée. Le testicule apparaît plus lourd que la normale [42].

L'examen clinique est terminé par la palpation de l'abdomen à la recherche d'une masse ganglionnaire parfois sensible [42].

Les seins seront palpés, à la recherche d'une gynécomastie, facile à trouver chez des sujets jeunes, habituellement maigres [42]. La palpation recherche également un écoulement mamelonnaire et d'éventuelles adénopathies axillaires [43].

Les creux sus-claviculaire seront également explorés [42].

Au toucher rectal, les vésicules séminales et la prostate sont normales [44].

D. Facteurs de risque :

Peu de facteurs de risques sont identifiés pour les tumeurs testiculaires. Ce sont essentiellement les antécédents de cryptorchidie [18][19], les antécédents familiaux de cancers du testicule [20] et l'infertilité [25].

La Cryptorchidie s'est produite chez 3 patients (30%) dans notre série, aucun autre facteur de risque n'a été retrouvé.

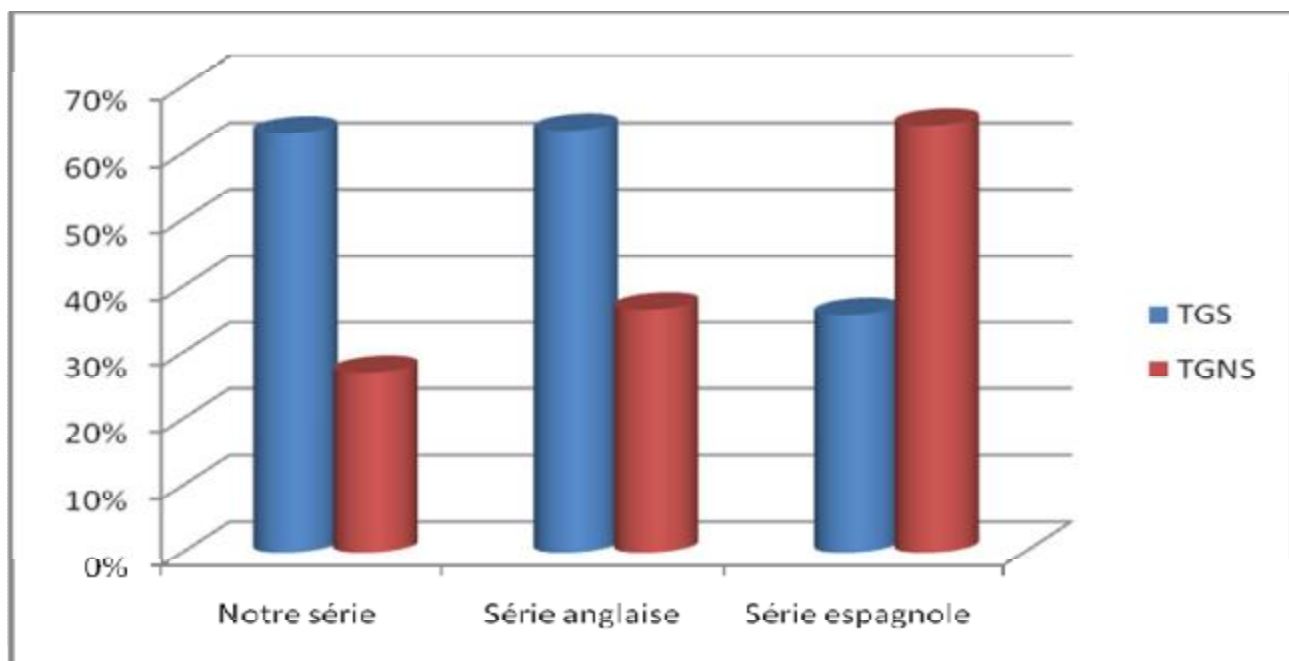
3. Données anatomopathologique :

Dans la littérature, les séminomes représentent environ 40 % des TGT et les TGNS représentent environ 60% des TGT [45].

Dans notre série, le contraire est remarqué ou les séminomes et les TGNS ont représenté 70% et 30 % des TGT respectivement.

Ces résultats sont différents de ceux rapportés par J.R Germà et al, et identiques à ceux rapportés par G.C.W. Howard et al. et d'autres séries anglaises, américaines et canadiennes. [46][47][48].

	Notre série N = 11	Série anglaise N=703	Série espagnole N=1490
TGS	7 (70%)	446 (63,4%)	533 (35,8%)
TGNS	3 (30%)	257 (36,6%)	957 (64,2%)



Graphique 7 : répartition selon les types histologiques.

4. Bilan radiologique:

4.1 -Echographie:

La sensibilité de l'échographie approche les 100 % pour la détection des tumeurs testiculaires [49]. La tumeur se présente sous la forme d'un nodule hypoéchogène, plus ou moins homogène par rapport au reste du parenchyme testiculaire normal, avec parfois des composantes kystiques ou des calcifications [49].

L'intérêt principal de l'échographie est avant tout de déterminer la situation intra-testiculaire d'une tumeur palpable et de différencier les kystes des tumeurs solides [50].

Dans notre série 5 malades ont bénéficié d'un examen échographique scrotal, dont trois malades avaient un testicule d'échostructure hétérogène.

4.2- TDM TAP:

Dans notre série, le bilan d'extension initial comportait une TDM thoracoabdominopelvienne chez tous les patients.

- Le statut ganglionnaire :

Les recommandations actuelles font clairement appel à des examens d'imagerie pour la détermination du stade N [51][52] et plus précisément à la réalisation systématique d'un scanner thoracoabdominopelvien immédiatement avant ou après l'orchidectomie.

La simple analyse des mensurations ganglionnaires et à la recherche d'adénomégalies,

Les performances de l'IRM sont superposables à celles du scanner dans la détection des métastases ganglionnaires rétropéritonéales.

Certaines publications ont rapporté l'intérêt de coupler les séquences classiques d'IRM à une injection de produit de contraste à visée ganglionnaire pour permettre l'analyse du contenu ganglionnaire et ainsi mettre en évidence des micro métastases [53][54].

L'IRM n'est donc proposée qu'en remplacement du scanner dans cette indication, et uniquement chez les patients présentant une contre indication à l'injection d'un produit de contraste iodé [55].

- Le stade M1 comprend les atteintes métastatiques viscérales et les atteintes ganglionnaires non régionales (par exemple, une atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique).

L'extension par voie hématogène du cancer du testicule est à l'origine de métastases viscérales, principalement pulmonaires et, à un moindre degré, hépatiques, cérébrales ou osseuses.

Ø TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Le scanner est actuellement la modalité d'imagerie la plus précise et la plus rapide pour explorer l'ensemble du tronc et rechercher des métastases dans

Les poumons et les autres organes cibles.

Ø IRM cérébrale :

Une IRM cérébrale peut être proposée en complément du scanner thoracoabdominopelvien, lorsqu'une localisation secondaire cérébrale est suspectée sur les données cliniques et plus systématiquement pour des tumeurs testiculaires de mauvais pronostic [55].

Dans notre série la TDM TAP a révélé des métastases dans 7 cas avec plusieurs sites métastatiques peuvent être associées

- ganglionnaires dans 5 cas.
- 4cas métastases pulmonaires.

- 1 cas de métastase hépatiques.

TDM cérébrale chez 1 patient objectivant la présence de métastases cérébrales au niveau occipital devant une cécité bilatérale.

Ø TEP au 18FDG :

Une étude récente menée par « the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group » [1] a évalué les performances de la TEP au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire des cancers testiculaires de bon pronostic qui a conclu à la sensibilité insuffisante de la TEP au 18FDG pour détecter les micro métastases ganglionnaires et isoler les patients à faible risque de récurrence.[56]

Sa réalisation n'est donc pas recommandée dans le bilan d'extension initial du cancer du testicule [57].

5. Bilan biologique :

Les marqueurs tumoraux sont des produits liés à la présence tumorale, soit directement (sécrétion), soit indirectement (réaction de l'organisme) [58].

Un marqueur est très rarement un moyen de diagnostic ou de dépistage.

L'intérêt des marqueurs dans les tumeurs du testicule, est dans l'appréciation de la réponse aux traitements et le dépistage des rechutes [59].

5.1- Le dosage des marqueurs tumoraux par les méthodes

radioimmunologiques: Trois marqueurs doivent être systématiquement dosés [60]:

a- L' α foeto-protéine (α FP):

Est la principale glycoprotéine sérique fœtale, elle est sécrétée par les cellules du sac vitellin, du foie et du tube digestif [58]. Sa valeur normale est inférieure à 20 ng /ml [59].

En pathologie de l'adulte elle s'élève dans quelques affections hépatique [58] et dans 50 à 70% des tumeurs non séminomateuses: carcinome embryonnaire, tératocarcinome, tumeur vitelline [61]. Elle n'est jamais sécrétée par le séminome [56].

La demi-vie métabolique de l' α FP est environ 5 jours [58].

b-L'hormone gonadotrophique chorionique:

Est une glycoprotéine sécrétée en concentration élevée par le trophoblaste placentaire, elle appartient à la famille des hormones glycoprotéiques qui comprend aussi LH, FSH et TSH. Tous ses membres sont hétérodimères constitués de deux chaînes α et β [62]. Elle est sécrétée en cas de tumeur germinale lorsqu'elle contient des cellules syncytiotrophoblastiques. Une sécrétion élevée

s'accompagne cliniquement de gynécomastie [58]. L' HCG (normale est de 1 à 1,5 ng/ml suivant les laboratoires) est sécrétée surtout par les choriocarcinomes et les carcinomes embryonnaires et par 10 à 15% des séminomes [59].

Dans des études récentes, la β HCG s'exprime dans 83% et HCG dans 50% des séminomes et dans 72% et 82% respectivement des tumeurs non séminomateuses [63], donc il est important doser et l'H.C.G. intacte et la chaîne libre Béta [59].

Sa demi-vie plasmatique est entre 24 et 36 heures [61].

Remarques: Le dosage de ces marqueurs doit être réalisé dans le sang périphérique en pré-opératoire et dans le sang spermatique lors de l'orchidectomie [58]. TIMBAL [64] a montré cette sensibilité: 65% de marqueurs élevés dans le sang périphérique, versus 80% dans le sang du cordon, tous types histologiques confondus.

c- Lacticodéshydrogénase (L.D.H.):

La LDH (normale inférieure à 240 ng/ml) et sa fraction LDH 1 ou hydroxybutirodueshydrogénase est une enzyme très répandue, augmentée dans beaucoup d'affections néoplasiques ou inflammatoires [59].

Chez les sujets témoins, un taux supérieur à la normale est retrouvé dans 7% des cas. La LDH est augmentée dans 28% des séminomes stade I et dans 90% des cas dès qu'il existe des métastases [65]. Son taux est proportionnel à la masse tumorale [58]. Un taux très élevé est le témoin d'une tumeur avancée [65].

Dans notre série, les marqueurs tumoraux ont été élevés chez 6 cas.

5.2- Les méthodes immuno-histochimiques:

Ce sont des méthodes récemment découvertes qui permettent la mise en évidence des marqueurs sur les coupes histologiques de tumeurs en utilisant les techniques d'immuno-péroxydase [63].

6. Classifications :

Dans le domaine de l'imagerie, il est recommandé d'appliquer les critères de la classification internationale TNM qui différencie l'atteinte tumorale locale et les extensions lymphatiques ou hémotogènes [66][67]

Grace aux critères de la classification TNM, il est possible d'inclure les patients dans un des quatre stades de la classification de l'AJCC.

Cette dernière classification est souvent utilisée pour déterminer le pronostic et la survie des patients, ce que propose aussi la classification de l'IGCCCG [68].

VOIR ANNEXE

La distribution selon les stades dans notre série est similaire à ce qui est rapporté dans la littérature [69], les séminomes étaient diagnostiqués plus fréquemment au stade I qu'aux stades avancés.

En revanche les TGNS étaient diagnostiqués plus fréquemment aux stades avancés qu'au stade localisé alors qu'ils étaient diagnostiqués plus fréquemment au stade I qu'aux stades avancés dans certaines séries notamment celles de J.R Germà et al[70]. Et G.C.W. Howard et al[71].

Notre série :

Stade	TGS	TGNS	TOTALE
Stade I	4 (57%)	1 (33%)	5 (50%)
Stade II	2 (28,5%)	0	2 (20%)
Stade III	1 (14,2%)	2 (66%)	3 (30%)

Série espagnole: J.R Germà et al

Stade	TGS	TGNS	TOTALE
Stade I	410 (77%)	496 (51,9%)	906 (60,8%)
Stade II	103 (19,3%)	252 (26,3%)	355 (23,9%)
Stade III	20 (3,5%)	209 (21,8%)	229 (15,4%)

Série anglaise: G.C.W. Howard et al

Stade	TGS	TGNS	TOTALE
Stade I	386 (86%)	155 (60,3%)	541 (77%)
Stade II	50 (11,2%)	60 (23,3%)	110 (15,6%)
Stade III	10 (2,2%)	42 (16,4%)	52 (7,4%)

La distribution des patients selon la classification pronostique de l'IGCCCG a montré que approximativement tous les cas de séminomes de notre série étaient classés dans la catégorie du bon pronostic (71%) : résultat similaire à celui de la série de J.R Germà et al. [70], et que les proportions des TGNS classées dans les catégories de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic étaient de 0%, 33% et 66% respectivement : résultat différent de celui enregistré dans les séries espagnole [70] et anglaise [71] dans lesquelles la catégorie de bon pronostic a été prédominante.

	Notre série	Série espagnole	Série anglaise
TGS stade II-III	N= 7	N=123	
Bon pronostic	5(71%)	118 (96%)	-
Pronostic intermédiaire	2(28,4)	5 (4%)	-
TGNS stade II-III (et IM+ pour les séries []et [] anciennes)	N= 3	N= 523	N=123
Bon pronostic	0 %	329 (62,9%)	79 (64,2%)
Pronostic intermédiaire	1(33%)	98 (18,7%)	26 (21,1%)
Mauvais pronostic	2(66%)	96 (18,4%)	18 (14,7%)

7.Traitement :

A.Modalités thérapeutiques :

1. Chirurgie :

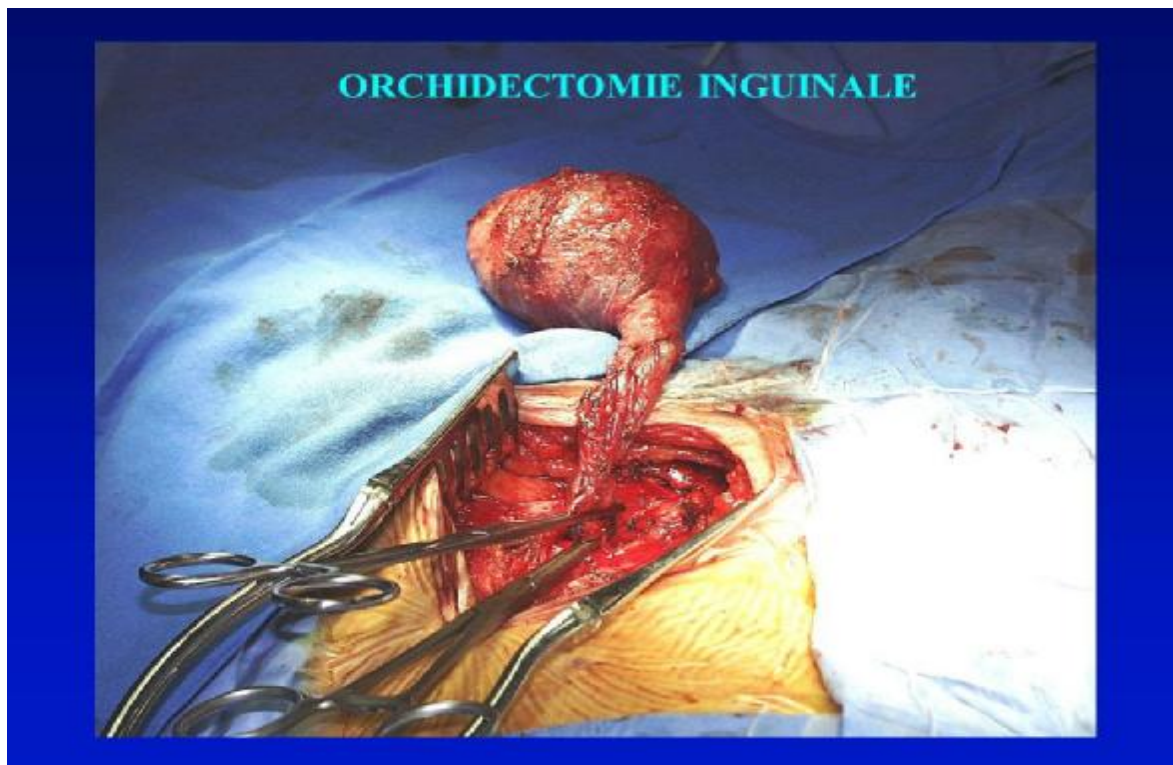
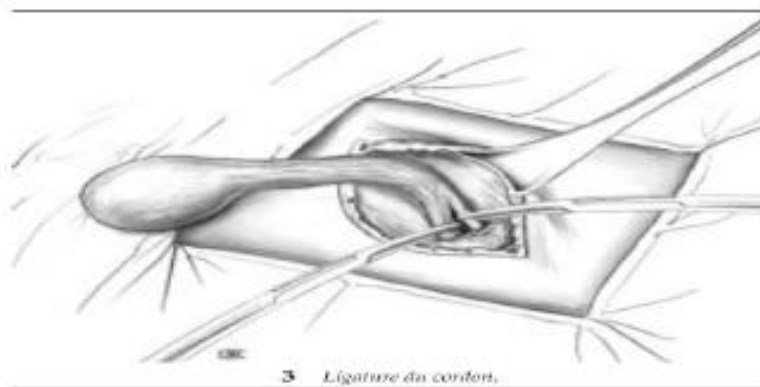
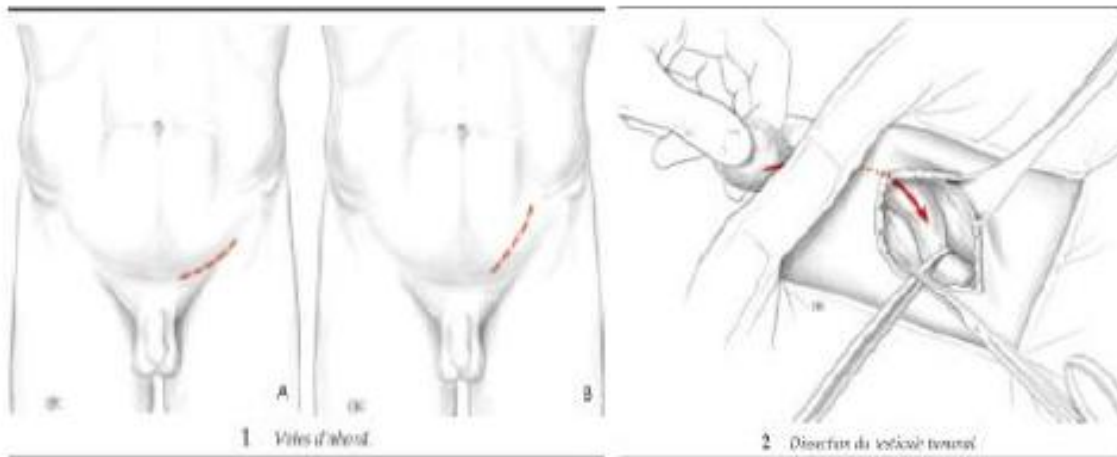
1.1- Orchidectomie par voie haute :

Il s'agit d'une intervention diagnostique, pronostique et parfois curatrice.

Le geste chirurgical obéit à des règles strictes [72]:

- La conservation du sperme doit être proposée systématiquement avant l'orchidectomie pour au moins l'un des prélèvements. Les autres prélèvements peuvent être réalisés après l'orchidectomie avant de débuter un éventuel traitement complémentaire [69]. Elle a une valeur médico-légale.
- Le patient est informé des principes et des risques de l'intervention par L'Urologue qui mentionnera la possibilité d'implantation d'une prothèse testiculaire au cours du même temps opératoire ou lors d'un acte différé [72].
- La possibilité de traitements adjuvants (radio ou chimiothérapie) est systématiquement évoquée [72].
- La voie d'abord est la voie classique de Kélotomie [73], analogue à celui d'une hernie de cure inguinale [72], seule cette voie d'abord permet un contrôle vasculaire premier [73].

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une orchidectomie par voie inguinale avant de démarrer la chimiothérapie.

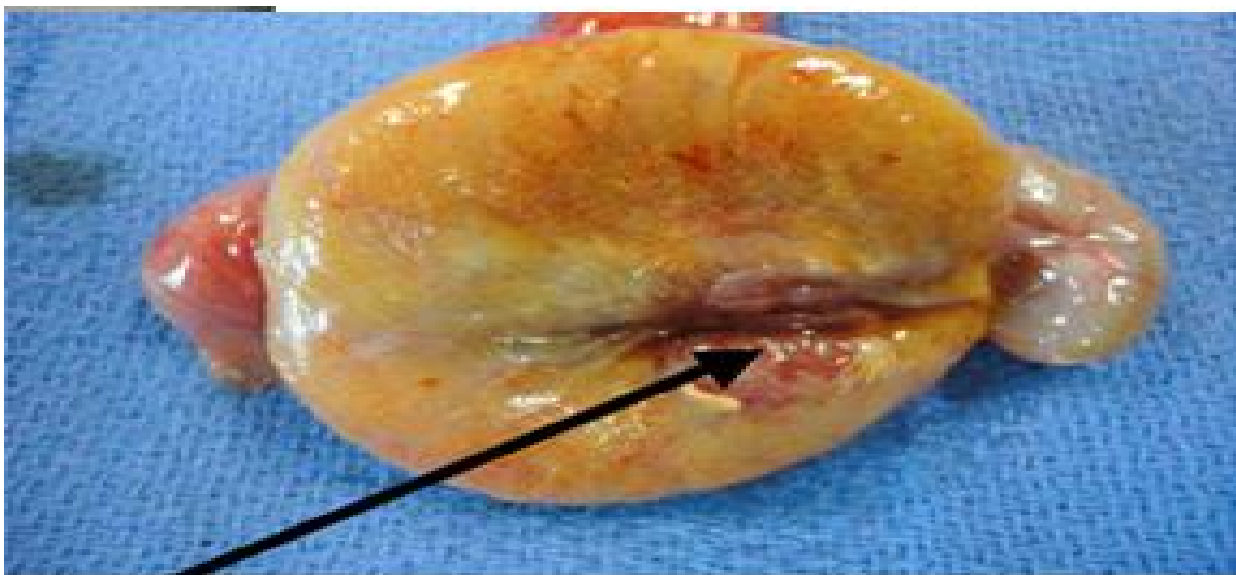


a- Orchidectomie élargie [72]:

La castration avec contrôle premier du pédicule spermatique par abord inguinal est le premier temps du traitement des tumeurs du testicule. Le contenu scrotal est luxé en position inguinale en le repoussant. Le gubernaculum testis est sectionné après contrôle hémostatique. Le contrôle des éléments du cordon s'effectue au niveau de l'orifice inguinal interne, le déférent et les vaisseaux sont ligaturés séparément, la ligature est souvent doublée pour plus de sécurité (risque de rétraction du cordon en position rétro péritonéale). Ce repère représente la limite inférieure du curage.

La pièce opératoire est transférée non ouverte pour fixation.

Une prothèse testiculaire adaptée aux mensurations du patient peut être implantée en l'absence d'infection ou d'effraction scrotale. Une implantation différée sera effectuée au moindre doute.



Tumeur testiculaire

Dans notre série : tous nos patients ont bénéficié d'une orchidectomie haute.

b- Les complications de l'orchidectomie haute:

Cette intervention peut donner les complications suivantes [74]:

- Hémorragie.
- Infection de la paroi de l'abdomen en regard de l'incision.
- Formation d'une collection sous cutané de liquide ou hématome.
- Trouble de la sensibilité autour de la cicatrice.

1.2- Curage ganglionnaire:

Dans notre série aucun malade n'a bénéficié de curage ganglionnaire.

Dans les tumeurs du testicule, la chirurgie du rétropéritoine représente un temps thérapeutique majeur. Il peut se situer au début de l'histoire thérapeutique (curage de stadification), ou après la réalisation d'une chimiothérapie pour une lésion résiduelle (curage de masse résiduelle) [75].

1.2.1-distribution des métastases ganglionnaires :

Chaque auteur apporte quelques particularités dans la description des différentes régions intéressées par l'extension lymphatique:

- Ø Donohue [76] a divisé le rétropéritoine en onze régions anatomiques, et a décrit la répartition des métastases ganglionnaires en fonction des stades (Figure1).
- Ø Sur une série de 118 curages de stadification, FOSSA [77] constate que l'extension métastatique est localisée dans 66% des cas dans les 2/3 supérieurs de la région inter-aortico-cave en cas de tumeur testiculaire droite, et dans 78% des cas en latéro-aortique gauche au dessus de l'origine de la mésentérique inférieure en cas de tumeur testiculaire gauche.

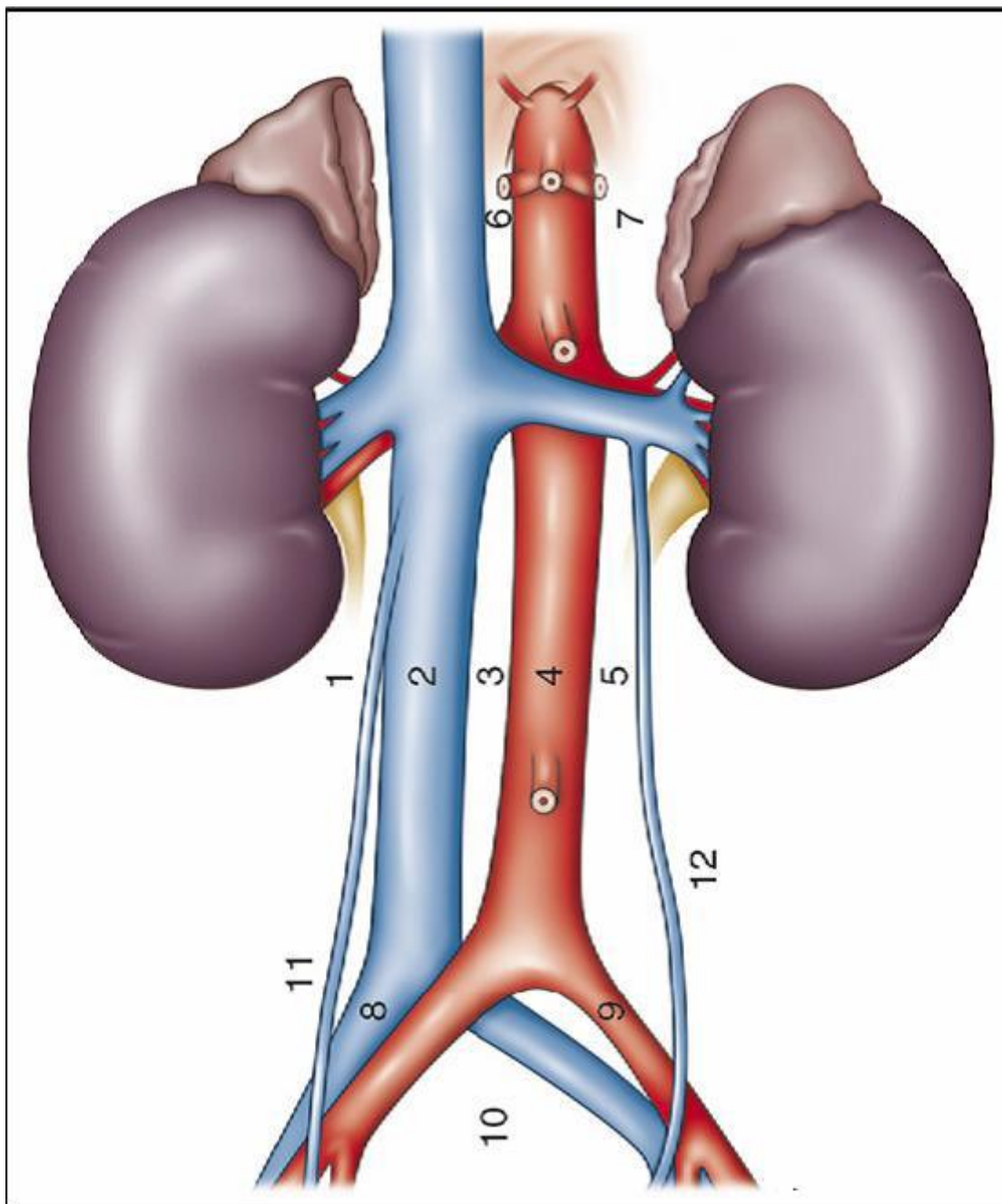


Figure 1 : Division du rétropéritoine selon Donohue [78].

1. Paracave ;2.precave ; 3. interaorticocave ; 4. préaortique ; 5. para-aortique gauche ; 6. suprahilaire droit ; 7. suprahilaire gauche ; 8. Iliaque droit ; 9. Iliaque gauche ; 10 régions inter-iliaques ;11. veine gonadique droite ; 12. Veine gonadique gauche

1.2.2- Techniques chirurgicales:

Les techniques des curages de stadification se sont considérablement modifiées, laissant place à une chirurgie plus limitée, avec une morbidité acceptable [78].

a- Les voies d'abord du rétropéritoine:

Le choix de la voie d'abord se fait en fonction du type et de l'extension de l'exérèse à réaliser.

a.1- La voie abdominale pure: conviendra à la majorité des situations, qu'il s'agisse des curages de stadification, ou de la chirurgie des masses résiduelles [75].

a.2- La voie thoraco-abdominale: Certaines habitudes chirurgicales, ou des topographies particulières de masses résiduelles, conduisent certains à préférer cette voie [75].

a.3- La voie coelioscopique:

Décrite pour la première fois en 1992 par RUKSTALIS et CHODAK [77], La lymphadénectomie laparoscopique est actuellement essentiellement réalisée dans un but de stadification [77].

α- avantages et limites:

Le curage laparoscopique réduit les douleurs postopératoires, et raccourcit la durée d'hospitalisation [78].

Les limites des lymphadénectomies laparoscopiques [79]:

- Les patients obèses.
- Les lymphonoeuds volumineux et/ou adhérents sont des contre-indications relatives à l'endoscopie.

β- les voies d'abords laparoscopiques:

La lymphadénectomie laparoscopique peut être réalisée par 2 voies: transpéritonéale et extrapéritonéale [78].

Ø L'étude comparative des deux voies a montré [79] :

- Une durée opératoire allongée dans la voie extrapéritonéale en raison surtout de la dissection nerveuse qui n'a jamais été réalisée dans l'approche transpéritonéale, car jugée techniquement non réalisable.
- Le nombre de lymphonoeuds récoltés n'est pas différent pour les deux groupes du côté droit. Mais à gauche, la dissection est significativement plus complète par l'approche extrapéritonéale.
- Le taux de complications post-opératoire a été plus élevé pour la voie transpéritonéale (hémorragie veineuse per-opératoire).
- la laparoscopie extrapéritonéale offre encore d'autres avantages sur son homologue transpéritonéale: d'une part, elle facilite les dissections latérovasculaires, surtout à gauche, et rétrovasculaires, surtout à droite; et d'autre part, elle permet une préservation la plus complète possible des fibres post-ganglionnaires sympathiques.

b- Curage de stadification:

C'est une lymphadénectomie rétropéritonéale qui est à la fois thérapeutique et diagnostique [80].

b.1- Curage traditionnel: rétropéritonéal bilatéral par voie abdominale:

Ø Technique: elle a été reprise plus récemment par Donohue [80]. L'abord transpéritonéal se fait par une incision xyphopubienne. L'intervention comprend deux temps [78] (figure 2):

-La dissection infrarénale a pour limite supérieure les veines rénales et pour limite inférieure l'origine des artères iliaques externes. Latéralement, elle va de l'uretère droit à l'uretère gauche. La mobilisation complète des gros vaisseaux se fait par ligature et section des vaisseaux lombaires.

-La dissection suprarénale va des artères rénales jusqu'à la croix du diaphragme. A cet endroit, entre l'aorte et la veine cave se trouve la citerne lymphatique. La mobilisation des gros vaisseaux nécessite une rétraction craniale du pancréas.

Ø Inconvénients: Donohue [78] a révélé, sur une série de 235 patients, 9 complications graves, dont trois plaies vasculaires importantes et 3 mineurs en peropératoires et 19 complications post-opératoires ayant nécessité un traitement complémentaire et une prolongation d'hospitalisation. Il a rapporté également deux décès avant 1979 dont un par thrombose artérielle rénale bilatérale. Il faut ajouter que la totalité des malades de cette série ont été anéjaculateurs en post-opératoire [80].

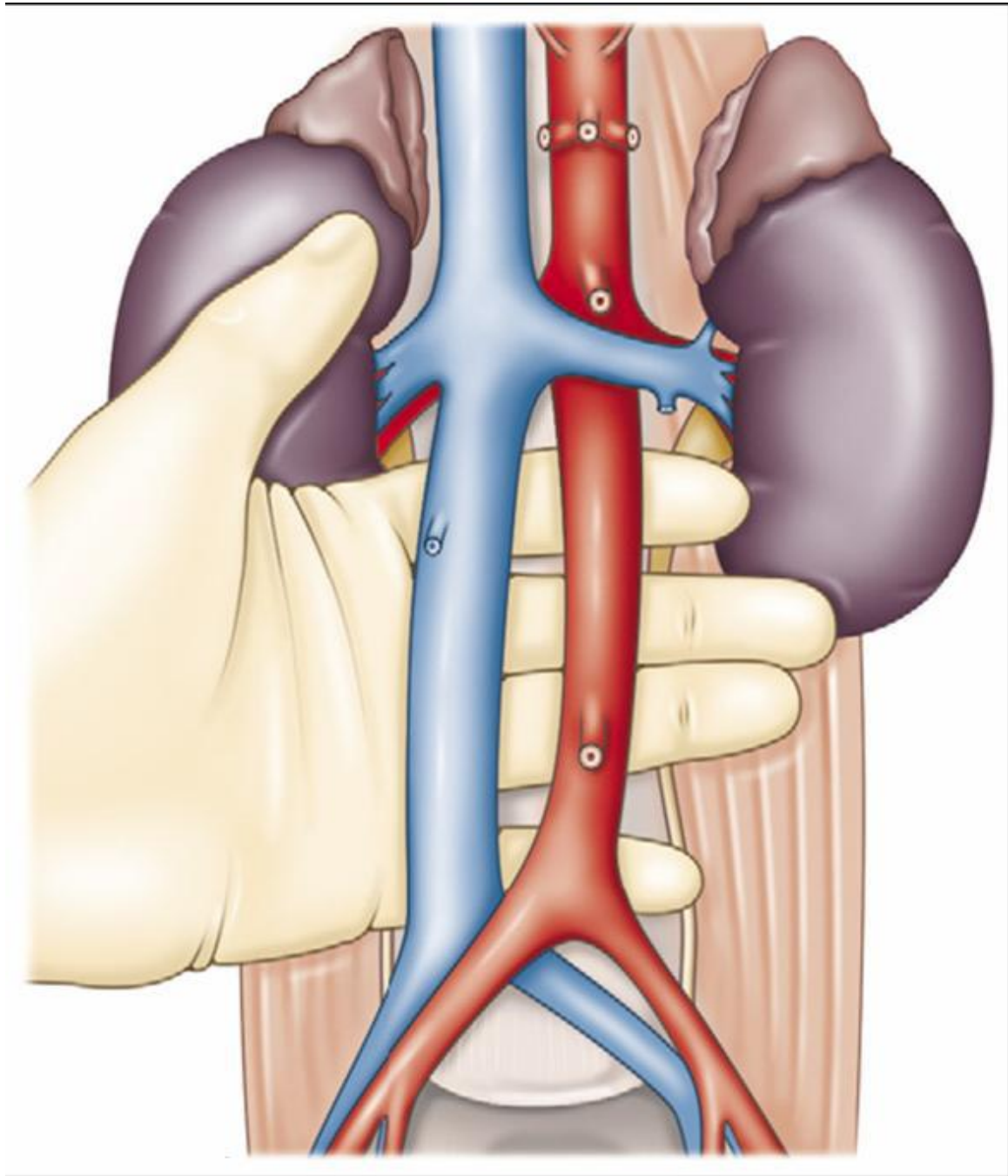


Figure 2 : Curage radical infra- et suprahilaire (d'après Donohue) [78].

b.2- Modifications du curage étendu:

La simplification des curages lymphonodaux rétropéritonéaux a permis d'en réduire la morbidité génito-sexuelle sans affecter le pronostic carcinologique [81].

Deux techniques conservatrices ont été proposées :

α- Curage modifié (nerve sparing) (Figure 3):

Ø Technique: a été décrite par Donohue [80]. Il n'y a pas de curage suprahilare, ce curage limité permet de conserver les fibres sympathiques controlatérales et le plexus hypogastrique supérieur [82]:

-A droite, les limites sont celles d'un curage péricave (pré, latéro, et rétro-cave) et interaorticocave.

-A gauche, les limites sont celles d'un curage péri-aortique (pré, latéro et rétro-aortique). Pour les curages droits et gauches, à l'origine de l'artère mésentérique inférieure, le curage devient strictement homolatéral sur les vaisseaux iliaques primitifs.

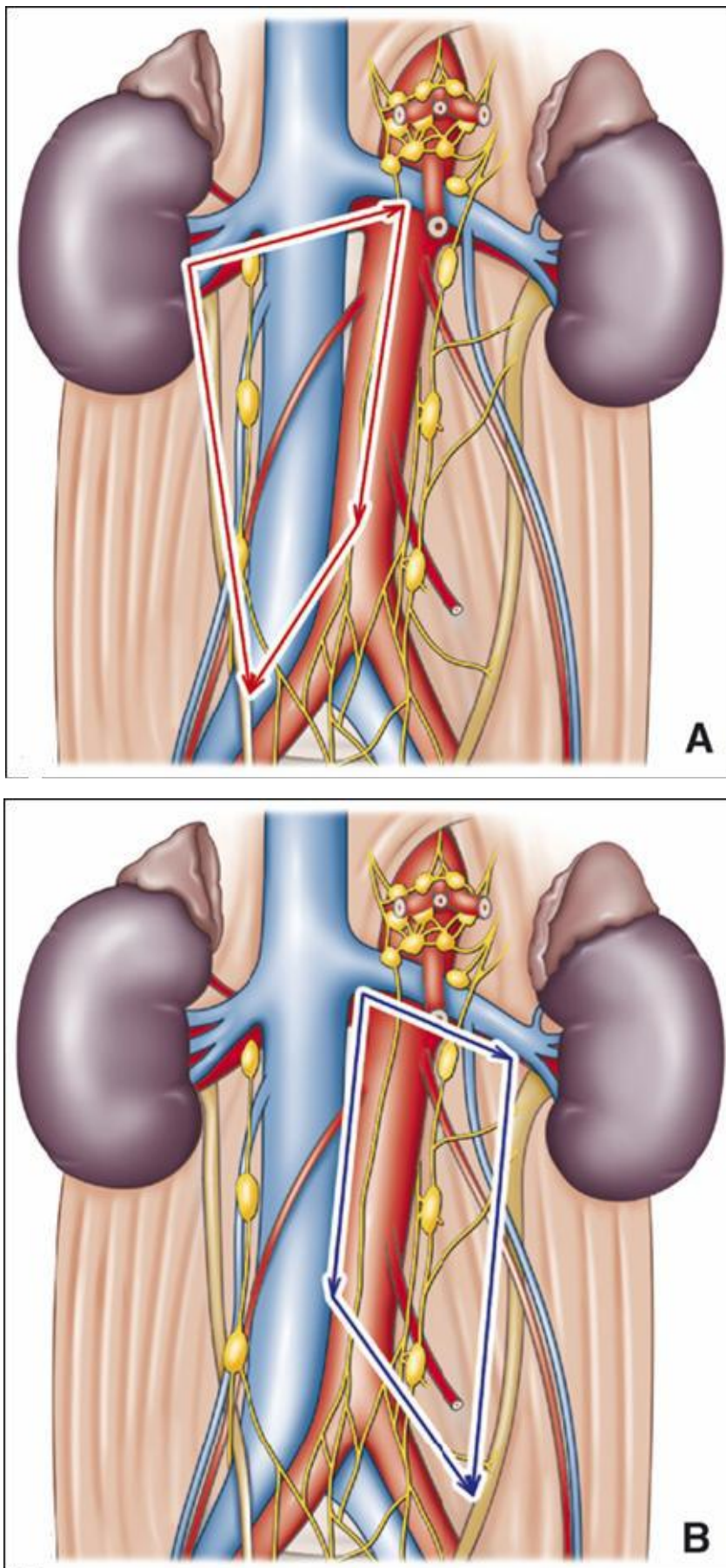


Figure 3 :Curage modifié (nerve sparing). A. Droit. B. Gauche [78].

β- Curage avec préservation nerveuse (nerve preserving) (Figure 4)

Ø Technique: Décrite par Weissbach [80], il limite le curage aux zones préférentiellement atteintes par l'envahissement ganglionnaire. Il préserve donc la bifurcation aortique, région de convergence des fibres éjacultrices [80]. Cette technique vise la préservation des nerfs sympathiques dans la zone du curage limité, elle doit être réservée à des équipes entraînées, elle nécessite l'utilisation de loupes grossissantes. Contrairement aux autres curages, l'intervention débute par le repérage et la dissection des racines nerveuses qui sont mises sur lacs [78]:

-A droite, la zone de curage est très limitée. Elle ne concerne que la région interaorticocave. C'est dans cette zone que se situent les fibres nerveuses postganglionnaires de L2 à L4. Ces fibres, souvent fusionnées entre elles, se dirigent toutes vers le plexus hypogastrique supérieur. Elles doivent être isolées et mises sur lacs pour les protéger lors de la réalisation du curage interaorticocave qui s'effectue par petits paquets isolés.

-A gauche, l'étendue du curage est également plus limitée. Elle concerne la région pré et latéroaortique. Les fibres nerveuses issues des ganglions de L2 à L4 se situent dans la région latéroaortique. Il est nécessaire de lier les artères lombaires gauches pour mieux repérer les nerfs, et faire la dissection ganglionnaire par petits paquets isolés.

Ø Avantage : Cette technique donne des taux de conservation d'éjaculation de 90 % dans des mains entraînées [78].

Ø inconvénient : Le danger de la diffusion de cette technique très spécialisée repose sur la réalisation d'un curage incomplet, la priorité n'étant pas la conservation nerveuse [78].

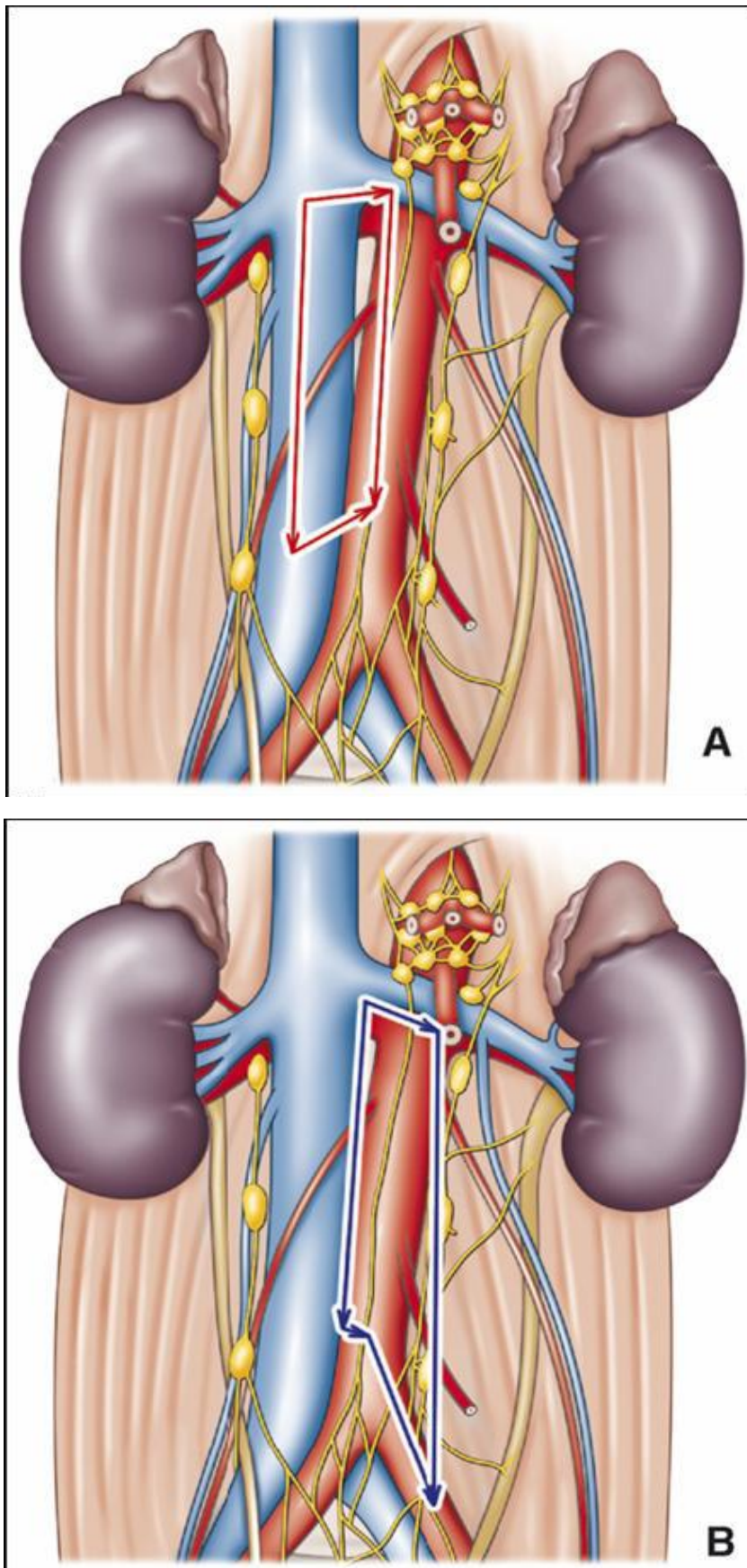


Figure 4 : Curage modifié (nerve preserving). A. Droit. B. Gauche [78].

c-Curage des masses résiduelles:

- Ø L'objectif est de ne pas laisser en place du tissu tumoral résiduel après chimiothérapie [75]. Cette exérèse classiquement menée par laparotomie xyphopubienne peut conduire à des gestes associés telles qu'une thoracotomie, une craniotomie ou à des métastasectomies viscérales [80].
- Ø Actuellement le curage modifié est devenu le standard, permettant de préserver une partie du plexus hypogastrique supérieur: il ne concerne que les patients dont les masses visibles en pré-opératoire sont uniquement situées au sein de la zone du curage planifié, mais l'existence de lésions palpables en dehors des limites du curage planifié devra systématiquement conduire à réaliser un curage bilatéral, dont les limites sont représentées par l'association d'un curage modifié droit et gauche [75].
- Ø Un examen extemporané de toutes les lésions prélevées sera systématique.
- Ø La découverte de tératome ou de tissu tumoral actif conduira à réaliser un curage bilatéral [75].
- Ø Dans cette chirurgie, la conservation nerveuse est exceptionnellement possible, sauf dans des mains expertes, et alors souvent limitée à la conservation de la seule racine L3 [75].

1.2.3- Les complications de la lymphadénectomie rétro-péritonéales:

a- Par laparotomie:

a.1- Les complications de la plaie :

- En post-opératoire: infection de la paroi (4 à 5%) [83].
- A moyens terme: hernie ventrale (0,8 à 1,6%) [83].
- A long terme: les formations chéloïdes (<1%) [83].

a.2 - Les complications lymphatiques :

- Ascite chyleuse (2%): par fuite de la lymphe en cas de résection de la veine cave inférieure, ou la dissection au-dessus du niveau des vaisseaux rénaux [93].
- Les lymphocèles (1 à 2%): peuvent être symptomatiques ou diagnostiqués par tomographie [83].

a.3 - Les complications gastro-intestinales :

- l'iléus paralytique post opératoire (2 à 3%) [77].
- nécrose ischémique colique gauche par ligature de l'artère mésentérique inférieure durant la lymphadénectomie [77].
- Autres complications rares: pancréatite, hémorragies digestives liées à l'ulcère gastro-duodénale [77].

a.4 - Les complications neurologiques :

- Les neuropathies périphériques sont dues à une compression ou une lésion des nerfs en per-opératoire [83].
- La paraplégie secondaire à une ischémie des racines médullaires, à la suite d'une mobilisation étendue de l'aorte, et d'une ligature d'artères lombaires et intercostales [83].

a.5 - Les complications génito-urinaires :

- Les lésions urétérales (0.2 à 3 %) [83].
- La présence de grandes masses dans le hile rénal peut conduire à la néphrectomie [83].

a.6 - Les complications vasculaires :

- Les lésions rénovasculaires (2 % à 3 %) [83].
- L'envahissement de la veine cave inférieure par la tumeur nécessite une résection dans 7 % à 11 % des cas. Cela peut se compliquer par l'oedème chronique des membres inférieurs dans un petit nombre de patients [83].
- Les plaies aortiques peuvent nécessiter la mise en place d'un patch vasculaire [77].

a.8 - les complications pulmonaires :

- Le syndrome de détresse respiratoire post opératoire (1% des cas) [77].

a.9 - Les complications sexuelles:

α - Les troubles de la fertilité:

En l'absence de troubles de l'éjaculation, la lymphadénectomie n'est pas en elle même source d'infertilité [84].

Une étude rétrospective [82] a conclu que la principale conséquence du curage est la réduction du volume de l'éjaculat. En revanche le nombre et la vitalité des spermatozoïdes ne semblent pas altérés par le curage lui-même.

β - Les troubles de l'éjaculation:

La réalisation d'un curage ganglionnaire rétropéritonéal, expose au risque de troubles de l'éjaculation [85]. En fonction du degré de lésion des fibres sympathiques postganglionnaires, les troubles de l'éjaculation seront de deux ordres, soit anéjaculation, soit éjaculation rétrograde [84].

b- Par laparoscopie :

- L'hémorragie est la complication majeure rencontrée durant la lymphadénectomie laparoscopique [86].
- La formation de Lymphocèle [86].
- L'éjaculation rétrograde y a été annoncée à un taux semblable vu avec la lymphadénectomie à ciel ouvert [86].
- L'ascite chyleuse liée au traumatisme de la citerne du chyle [79].
- Le pneumopéritoine massif par large plaie péritonéale dans la voie extrapéritonéale [79].

2 Chimiothérapie :

a- Chimiothérapie des TG métastatiques :

Les tumeurs germinales sont très sensibles à la chimiothérapie [87].

La chimiothérapie à elle seule peut être curative même dans les stades métastatiques.

La première association a comporté de la vinblastine et de la bléomycine, auxquelles s'est rapidement adjoint le cisplatine : protocole PVB [88].

Ultérieurement l'étoposide a remplacé la vinblastine pour constituer le standard actuel BEP.

Ainsi l'étude comparant le PVB et le BEP a montré que le BEP était moins toxique que le PVB, aussi efficace dans les formes de bon pronostic, plus efficace dans les formes de mauvais pronostic en termes de survie sans progression et de survie globale [89].

a.1- Chimiothérapie des TGNS métastatiques :

But : obtenir une réponse maximale et une normalisation des marqueurs tumoraux sériques, afin de réaliser secondairement l'exérèse chirurgicale des masses résiduelles.

Le nombre de cycles de BEP est déterminé par la catégorie pronostique

IGCCCG :

Ø Groupe de bon pronostic : on cherche une diminution de la toxicité

Différentes études randomisées ont analysé le rôle du nombre de cycles de chimiothérapie et de la bléomycine ont conclu que trois cycles de l'association BEP est le standard.

Ce protocole doit être impérativement respecté car tout écart risque d'en compromettre l'efficacité.

Quatre cycles de EP est une option si la bléomycine est contre-indiquée dans une étude qui a montré que 4 EP=3BEP.

La carboplatine est moins efficace que le cisplatine, avec 25% d'échec rapportées dans les études, alors ne doit pas être utilisé.

Ø Chimiothérapie des tumeurs germinales de mauvais pronostic et pronostic intermédiaire :

Standard est 4 cycles de BEP.

Le protocole VIP (Etoposide, Ifosfamide,Cisplatin) a été comparé au BEP pour les tumeurs de mauvais pronostic ayant montré la même efficacité avec une moins bonne tolérance.

En cas d'intolérance à la bléomycine, 4 VIP+ GCSF reste une option pour les patients avec mauvais pronostic.

Les protocoles les plus intensifs sont plus toxiques sans plus d'efficacité.

Dans notre série, une chimiothérapie à base de 3 BEP a été instaurée chez un seul patient, 4BEP chez 2 patients.

a.2 Chimiothérapie des TGS métastatiques :

La classification pronostique internationale distingue 2 groupes :

- Ø Bon pronostic : 2 protocoles de référence : 3 BEP ou 4EP
- Ø Pronostic intermédiaire : 4BEP ou 4 VIP
- Ø Après chimiothérapie, la chirurgie des masses résiduelles n'est pas envisagée systématiquement vu le retard radiologique fréquent dans la réponse tumorale.

Dans notre série, une chimiothérapie à base 4 EP chez un malade, 4BEP chez 3 malades.

Protocoles de chimiothérapie de 1ère ligne [90].**EP**

Etoposide 100 mg/m² IV on Days 1-5

Cisplatine 20 mg/m² IV on Days 1-5

Repeat every 21 days¹

BEP

Etoposide 100 mg/m² IV on Days 1-5

Cisplatine 20 mg/m² IV on Days 1-5

Bleomycine 30 units IV weekly on Days 1, 8, and 15 or Days 2, 9, and 16

Repeat every 21 days²

VIP

Etoposide 75 mg/m² IV on Days 1-5

Mesna 120 mg/m² slow IV push before ifosfamide on Day 1, then

Mesna 1200 mg/m² IV continuous infusion on Days 1-5

Ifosfamide 1200 mg/m² on Days 1-5

Cisplatine 20 mg/m² IV on Days 1-5

Repeat every 21 days³

b- Chimiothérapie adjuvante (TG stade I)

b.1 : TGNS

Chez des patients à haut risque avec présence de facteurs de mauvais pronostic (50 % de risque de récurrence), le taux de récurrence après 2 cures de BEP (bléomyine, etoposide, cisplatine) diminue à 2,7 % (avec 8 ans de recul moyen).

Deux cycles de BEP semblent induire une faible toxicité à long terme et ne pas obérer la fertilité des patients [91]

Un cycle unique de BEP pourrait être une option valide pour l'ensemble des TGNS de stade I.

b.2 Séminome stade I

Il n'existe pas de différence significative entre un cycle de carboplatine AUC7 et une radiothérapie adjuvante (20 Gy, para aortique), en terme de taux de récurrence, de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul moyen de 4 ans [41] avec meilleur profil de tolérance pour le bras chimiothérapie. Il existait même peut être une tendance protectrice du carboplatine en dose unique par rapport à la radiothérapie en termes de récurrence dans le testicule restant.

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une cure de Carboplatine AUC7 pour séminome Stade I.

c- Chimiothérapie de rattrapage [89].

En cas de non normalisation des marqueurs tumoraux à l'issue de BEP, ou en cas de récurrence après obtention d'une première rémission.

Objectif : obtenir une nouvelle normalisation des marqueurs, suivie d'une éventuelle chirurgie complémentaire de masses résiduelles.

Dans cette situation, environ 25% des TGNS et 50% des TGS peuvent espérer être définitivement guéris

Les protocoles de seconde ligne : VeIP et TIP ou base de BEP si non reçu en première ligne

Protocoles de 2ème ligne TGT [90]Conventional-dose chemotherapy regimensVeIP

Vinblastine 0.11 mg/kg IV Push on Days 1-2
 Mesna 400 mg/m² IV every 8 hours on Days 1-5
 Ifosfamide 1200 mg/m² IV on Days 1-5
 Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1-5
 Repeat every 21 days¹

TIP

Paclitaxel 250 mg/m² IV on Day 1
 Ifosfamide 1500 mg/m² IV on Days 2-5
 Mesna 500 mg/m² IV before ifosfamide, and then 4 and 8 hours after each ifosfamide dose on Days 2-5
 Cisplatin 25 mg/m² IV on Days 2-5
 Repeat every 21 days²

High-dose chemotherapy regimens

Carboplatin 700 mg/m² (body surface area) IV
 Etoposide 750 mg/m² IV
 Administer 5, 4, and 3 days before peripheral blood stem cell infusion for 2 cycles³

Paclitaxel 200 mg/m² IV over 24 hours on Day 1
 Ifosfamide 2000 mg/m² over 4 hours with mesna protection on Days 2-4
 Repeat every 14 days for 2 cycles followed by
 Carboplatin AUC 7-8 IV over 60 minutes Days 1-3
 Etoposide 400 mg/m² IV Days 1-3
 Administer with peripheral blood stem cell support at 14- to 21-day intervals for 3 cycles⁴

En dehors d'essais cliniques, pas de place pour une chimiothérapie intensifiée avec support hématopoïétique.

Dans notre série Protocoles de 2^{ème} ligne étaient à base de TIP pour 1 patient, BEP chez un patient.

d- Chimiothérapie palliative [90]

Le paclitaxel , gemcitabine et l'oxaliplatine ont fait l'objet d'études phase II en troisième ligne chez les patients réfractaires et résistant au cisplatine

Néanmoins, la combinaison à la gemcitabine ou gemcitabine et paclitaxel est intéressante en troisième ligne et en cas de malade réfractaire (le taux de réponse est de l'ordre de 20 % dans cette population au pronostic très défavorable).

Une étude phase II de la combinaison gemcitabine , oxaliplatine et paclitaxel a montré un taux de réponse intéressant avec une toxicité acceptable

Pour le Pannel de la NCCN, Gemcitabine- paclitaxel, Gemcitabine-oxaliplatine, gemcitabine- paclitaxel- oxaliplatine sont les protocoles recommandés pour le traitement palliatif [90].

Palliative chemotherapy regimens

Gemcitabine/oxaliplatine
 Gemcitabine/paclitaxel
 Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatine
 Etoposide (oral)

e- Principaux effets secondaires de la chimiothérapie :- AIGUES [87]

Ø Toxicités neurologiques périphériques :

Les troubles neurologiques périphériques à type de paresthésies, d'hypoesthésie sont rencontrés avec le cisplatine, les dérivés de la pervenche et les taxanes ; elles sont peu ou lentement réversibles.

Ø Les complications hématologiques :

Il s'agit de la leuconeutropénie, parfois compliquée d'infections sévères, de thrombopénie exposant à un risque hémorragique, et de l'anémie.

Ø Les complications rénales :

Le cisplatine est responsable d'une insuffisance rénale aiguë organique par tubulopathie, efficacement prévenue par une bonne hydratation.

Ø La toxicité pulmonaire de la bléomycine :

Cumulative, impose une limitation des doses totales et une surveillance par EFR, car risque de survenue de fibrose pulmonaire dans <5%.

- TARDIVES : [89]

Complications vasculaires :

Le plus fréquent des effets secondaires vasculaires chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie testiculaire est le phénomène de Raynaud caractérisé par une vasoconstriction transitoire des artères digitales.

Ce symptôme dure longtemps après la fin de la chimiothérapie dans 23-45% des patients.

Plusieurs études ont également rapporté une corrélation de la chimiothérapie avec des événements cardiovasculaires.

En outre, le syndrome métabolique, qui se compose de l'hypertension, l'obésité abdominale, hypertriglycéridémie, produit dans 25-40% des survivants à long terme par rapport à la population générale

Les tumeurs malignes secondaires :

Le risque de développer des cancers secondaires après le traitement avec la chimiothérapie ou la radiothérapie est double par rapport à la population générale et 3 fois plus élevé avec la combinaison des deux modalités.

Le risque de développer un cancer du testicule controlatéral est de 2%.

D'autres affections malignes : pancréas, de l'estomac, de la vessie et du tissu conjonctif.

L'infertilité :

L'infertilité est un problème majeur pour les patients atteints de cancer du testicule en raison du jeune âge de ce groupe de patients, des taux de guérison élevés et de l'espérance de vie longue après le traitement.

Au moment du diagnostic du cancer, 10-35% des hommes ont présenté une infertilité, avec des analyses de sperme anormales dans 50% des cas. Il a été démontré que le risque de cancer du testicule est 20 fois plus élevé chez les hommes souffrant d'infertilité et ayant un spermogramme anormal par rapport aux témoins de même âge.

Chez nos malades :

- Syndrome main-pied est notées chez 2 cas.
- 1 cas de neutropénie fébrile.
- Mucite chez 1 patient.
- syndrome neurogène sensitive chez 1 patient.

3. Radiothérapie :

- Modalités thérapeutiques :

Ø Tumeurs germinales séminomateuses stade I : [89]

La radiothérapie est un standard thérapeutique en situation adjuvante après orchidectomie par voie inguinale, dans les séminomes testiculaires de stade I opérés.

Il n'y a pas de volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV) en situation adjuvante. Le volume cible déterminé est directement le volume cible anatomoclinique (Clinical Tumor Volume, CTV).

Historiquement, la radiothérapie était délivrée dans les aires ganglionnaires lombo-aortique et iliaques homolatérales à la dose de 30 Gy en 15 fractions étalées sur trois semaines. Le volume cible comprenait les aires ganglionnaires lombo-aortiques, obturatrices et iliaques homolatérales à lésion.

En raison d'une toxicité aiguë contraignante et du très faible taux de rechute iliaque (2 à 3 %) de nombreux auteurs ont proposés de réduire le volume cible aux seules aires ganglionnaires lombo-aortique.

Deux études ont permis de valider l'irradiation lombo-aortique seule comme un standard dans le traitement adjuvant par irradiation des séminomes testiculaires de la stade I opérés avec taux de survie sans récurrence comparables (de 1,6 % de récurrence iliaque) en utilisant une radiothérapie lomboaortique exclusive.

Le volume cible planifié (Planning Tumor Volume, PTV) est réalisé avec une extension physique de 0,5 à 1 cm sur le volume cible anatomoclinique.

La radiothérapie médiastinale adjuvante est maintenant abandonnée en raison d'une toxicité cardio-pulmonaire inacceptable sans efficacité prouvée.

Ø Radiothérapie pour les métastases cérébrales :

Irradiation de l'encéphale in toto à la dose de 30 Gy en cas de chirurgie techniquement impossible ou incomplète à la fin de la chimiothérapie, ou en cas de syndrome d'HTIC non contrôlée.

Si lésion unique < 3 cm, on recommande une irradiation stéréotaxique.

Dans notre série, La radiothérapie a été prescrite chez 1 seul patient pour métastase cérébrale.

Ø Les doses prescrites de Radiothérapie

L'ancien standard était une irradiation à la dose de 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy sur 3 semaines.

Le séminome testiculaire étant une tumeur radio-sensible de nombreux auteurs ont rapporté des taux de survie sans récurrence similaires avec l'utilisation de doses d'irradiation plus faibles.

L'équipe de l'institut Gustave-Roussy a proposé dans un essai une diminution à 20 Gy en 10 fractions de 2 Gy étalés sur deux semaines en même temps qu'une diminution des volumes.

L'efficacité en termes de rechute était la même avec un suivi de quatre ans. La toxicité aiguë était réduite dans le bras 20 Gy en dix fractions.

Ø Tumeurs germinales séminomateuses stades IIA et IIB : [89]

Il repose encore classiquement sur une radiothérapie avec un champ d'irradiation s'étendant de T9-T11 au trou obturateur avec un surdosage sur la zone intéressée par les adénopathies mises en évidence sur la tomographie.

La dose de base de 20 à 26 Gy en 20 fractions est donc renforcée jusqu'à 30 Gy pour le stade N1 et jusqu'à 35 Gy pour le stade N2.

- Complications radiothérapie :

Ø Toxicité aiguë : [91]

Les troubles digestifs sont au premier plan et sont représentés par des diarrhées et des vomissements dans 15 % des cas.

L'asthénie est souvent également retrouvée.

Ø Toxicité tardive :

1- Infertilité post thérapeutique : [92]

L'infertilité post-thérapeutique est une des complications tardives redoutées en raison de la jeunesse des patients touchés par cette pathologie. Une préservation du sperme doit être envisagée avant, ou à défaut après, l'opération, même si le rôle de la radiothérapie adjuvante sur le taux de fécondité n'a pu être démontré.

2- Les seconds cancers : [92]

Il s'agit, pour les tumeurs situées dans les champs d'irradiation, de sarcome de la paroi abdominale ou du pancréas.

Le risque potentiel carcinogène de ces irradiations apparaît faible pour les doses et les champs actuellement utilisés dans les stades I. En revanche, il apparaît non négligeable pour les stades N1 et N2 avec des doses plus importantes.

Dans notre série on a pas noté un second cancer.

3 - Conservation du sperme : [93]

Les anomalies du spermogramme sont fréquentes (20%) chez les patients atteints du cancer du testicule. La chimiothérapie ou la radiothérapie contribuent à dégrader encore la fertilité de ces patients.

Une cryo-préservation de sperme est recommandée et a une valeur médicolégal.

Elle peut être réalisé avant ou après l'orchidectomie, mais avant toute chimiothérapie.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une conservation de sperme (problème de disponibilité et de moyens)

B – Indications :(selon les recommandations de Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU) [94]

1-Traitement des TGT de stade I

a-NGIS

Le traitement de la NGIS isolée est la radiothérapie scrotale (18 à 20 Gy) . Elle induit une infertilité et parfois un hypogonadisme qui doit conduire à établir un dialogue particulièrement attentif avec le patient en désir de paternité et éventuellement différer le traitement de cette lésion précancéreuse.

b-TGS de stade I

Ø Surveillance

Les études de surveillance des séminomes de stade I (non sélectionnés sur le risque) montrent une survie sans récurrence à 5 ans de 82,3 % . Les récurrences sont très majoritairement de bon pronostic, en situation sous diaphragmatiques. Jusqu'à 70 % des récurrences sont de faible volume et peuvent être traitées par radiothérapie seule. Le taux de récurrence des séminomes de faible risque (voir 3.3.3.1) est de l'ordre de 6 %, ce qui place la surveillance au premier rang des options de prise en charge dans cette situation. La surveillance nécessite néanmoins une compliance parfaite du patient. La survie spécifique globale des séminomes de stade I surveillés dans des centres experts est supérieure à 99 % .

Ø Chimiothérapie adjuvante par carboplatine

La chimiothérapie adjuvante repose sur un cycle unique de carboplatine AUC7 (pas d'AMM dans cette indication). Un cycle de carboplatine AUC7 n'est pas inférieur à une radiothérapie adjuvante (20 Gy, lombo-aortique), en termes de taux de récurrence (5 % vs 4 %), de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul

médian de 5 ans . Si la toxicité aiguë est très faible, les effets secondaires à long terme de cette chimiothérapie ne sont pas encore connus.

Ø Radiothérapie

L'irradiation lombo-aortique exclusive à la dose de 20 Gy est le protocole recommandé. Il réduit le taux de récurrence à 4 % .

La réduction du champ para-aortique exclusif permet une diminution de la toxicité aiguë et des troubles de la fertilité, au prix d'une faible augmentation du risque de récurrence iliaque.

Le taux d'effets secondaires à long terme (inférieur à 2 %) et le risque de second cancer doivent limiter les indications à des cas particuliers .

La radiothérapie ne doit pas être proposée en première intention en situation adjuvante pour les jeunes patients.

Ø Indications, stratégie adaptée au risque

Le risque de rechute ganglionnaire global des TGS de stade I est de 19 %. Une attitude de surveillance de tous les patients est donc licite. Néanmoins, ce risque varie (de 9 à 26 % selon la taille de la tumeur initiale). Une attitude « adaptée au risque » peut être proposée, où le traitement adjuvant est discuté sous la forme d'un cycle de chimiothérapie par carboplatine. La stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP et avec le patient en l'informant de toutes les options thérapeutiques avec la balance bénéfice/effets indésirables des traitements. Quelle que soit la stratégie thérapeutique appliquée, le taux de survie spécifique globale est proche de 100 %.

Grades de recommandation de PEC des TG de stade I			NP	Grade
TGS I	La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient		2	A
	Aucun traitement adjuvant n'est recommandé en cas de faible risque		1	A
	La chimiothérapie par 1 cure de carboplatine AUC7 est l'option recommandée en cas d'indication de traitement adjuvant		2	B
	La radiothérapie (20 Gy LA) n'est pas recommandée en première intention en cas de traitement adjuvant		2	A
TGNS I	La stratégie de traitement adaptée au risque (fondé sur l'invasion lymphovasculaire) ou la surveillance sans stratification du risque sont des options recommandées		2	A
	Faible risque	La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient	2	A
		Si les conditions de surveillance rapprochée ne sont pas réunies, la chimiothérapie adjuvante par 1 cure de BEP ou la LDNRP de stadification sont des options recommandées	2	A
	Haut risque (pT2)	La chimiothérapie adjuvante par 1 cure de BEP est une option recommandée	2	A
		En cas d'inéligibilité à la chimiothérapie, la surveillance ou la LDNRP de stadification sont des options recommandées. Après LDNRP, un stade II pathologique doit faire discuter une surveillance ou une chimiothérapie adjuvante	3	B
En cas de rechute métastatique des TGNS sous surveillance, une chimiothérapie de rattrapage par BEP, administrée selon le groupe IGCCCG, est recommandée, suivie si nécessaire d'une LDNRP		1	A	

c- TGNS de stade I

Ø Surveillance

La surveillance est basée sur l'examen clinique, le dosage des marqueurs tumoraux et le scanner thoraco-abdomino-pelvien.

La surveillance appliquée à toutes les TGNS de stade I (sans distinction de facteur de risque) est une option valide, puisqu'il en résulte un taux de survie spécifique à 15 ans de 99,1 % .

Néanmoins, les patients doivent être informés du risque de rechute métastatique de 30 %.

Ces rechutes nécessitent une chimiothérapie, voire un curage de masses résiduelles. Elles surviennent dans 80 % des cas la première année et dans 94 % des cas sous une forme de bon pronostic IGCCCG.

La surveillance des TGNS de stade I sans invasion lymphovasculaire expose à un taux de récurrence de seulement 12 % , correspondant à l'histoire naturelle des TGNS de stade I de faible risque.

Ø Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante par 2 cycles de BEP, introduite dans les années 1990, a montré une réduction du taux de récurrence inférieure à 3 % (suivi moyen 7,9 ans) pour des TGNS de stade I à haut risque .

La toxicité à moyen terme est faible et la fertilité des patients peu altérée. Les toxicités à très long terme ne sont pas rapportées dans la littérature.

Un cycle unique de BEP a prouvé sa supériorité par rapport au curage de stadification en terme de réduction de récurrence dans une cohorte de TGNS de stade I (43 % de haut risque) [99,4 % vs 91,8 % ; SSP 2 ans ; HR = 7,9 ; IC 95 % : 1,8-34,48 ; p = 0,001] [29]. Plus récemment, la publication des données matures issues de la base SWENOTECA, a affirmé la possibilité de réduction à 1 cycle unique de BEP, en

rapportant une diminution du taux de récurrence des TGNS de stade I à haut risque à 3,2 % .

Peu de données sont disponibles sur la morbidité à long terme mais les effets secondaires dose/dépendant sont limités. Particulièrement efficace, cette attitude adjuvante ne dispense pas néanmoins d'une surveillance ultérieure, eu égard aux possibilités d'évolution tératomateuse.

Les données actuelles de la littérature nous conduisent à recommander de façon privilégiée un cycle de BEP en situation adjuvante pour les patients à haut risque évolutif.

Ø Lymphadénéctomie rétro-péritonéale « de stadification »

Compte tenu de l'excellent rapport efficacité/morbidité de la chimiothérapie adjuvante des TGNS de stade I à haut risque, la recommandation de la lymphadénéctomie rétro-péritonéale (LDNRP) de stadification est aujourd'hui confinée à des situations très particulières (tératome pur, contingent extragonadique associé). La voie d'abord laparoscopique, la limitation de l'exérèse au territoire unilatéral modifié, associée à une procédure d'épargne nerveuse limitent la morbidité mais nécessitent une expertise technique importante. Vingt à 30 % des spécimens de LDNRP comportent une infiltration néoplasique (stade II pathologique), parmi lesquelles 30 % environ récidivent sans chimiothérapie adjuvante. Les critères de récurrence post-LDNRP (indiquant une chimiothérapie) sont aujourd'hui mal définis (nombre de ganglions, rupture capsulaire) et peu applicables en pratique clinique. Enfin, les résultats carcinologiques des séries laparoscopiques sont biaisés par l'usage fréquent de chimiothérapie adjuvante.

Ø Indications, stratégie adaptée au risque

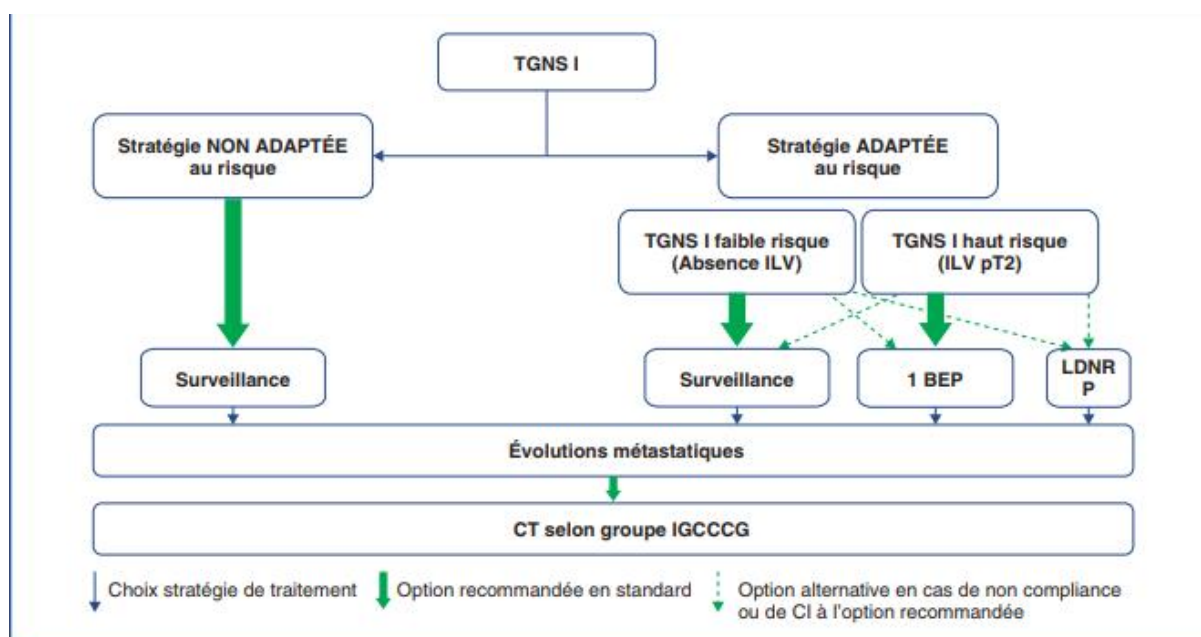
Une attitude de surveillance peut s’appliquer aux TGNS de stade I sans distinction de risque si le patient est informé et accepte les enjeux du traitement, en particulier la probabilité (de plus de 50 % dans certaines situations) d’un traitement systémique par 3 ou 4 cycles de BEP, plus morbide que le traitement adjuvant.

Plusieurs études ont montré la pertinence d’une stratégie adaptée au risque, stratifiant les TGNS de stade I selon la présence ou non d’invasion lymphovasculaire :

- la surveillance h aux TGNS de stade I de faible risque de rechute est une option de choix, ce risque de rechute étant inférieur à 15 % ;

- la chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de BEP est une attitude pertinente vis-à-vis des TGNS à haut risque de récurrence puisqu’elle fait chuter ce risque de 50 à 3,2 %, au prix d’une toxicité acceptable. Quelle que soit la stratégie choisie, le taux de survie spécifique des TGNS de stade I approche 99 %, aucune étude prospective randomisée ne compare l’attitude adaptée au risque .

La stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP et avec le patient en l’informant de toutes les options thérapeutiques avec la balance bénéfique/effets indésirables des traitements.

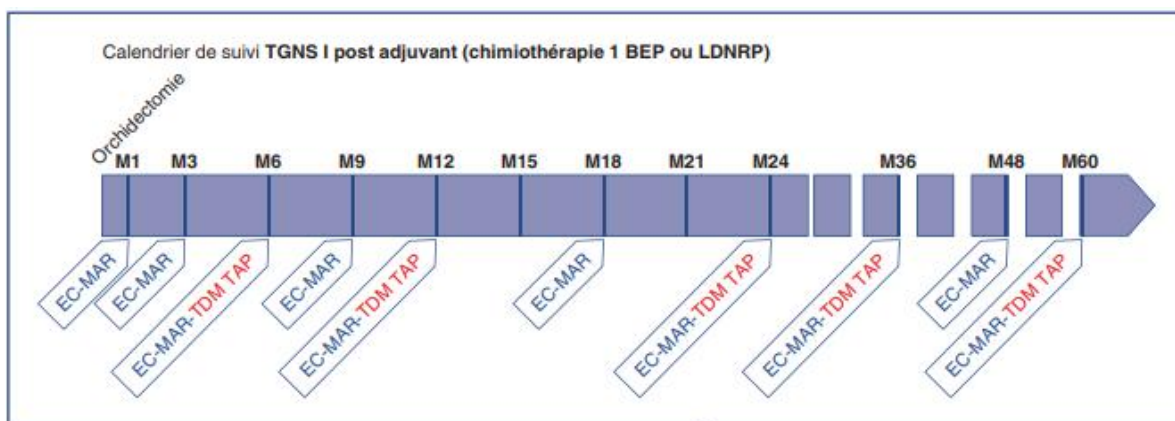
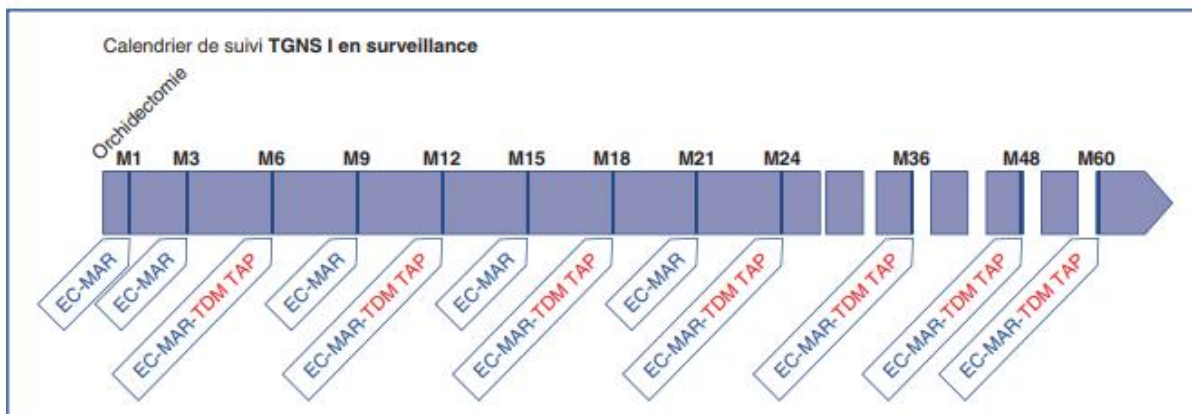
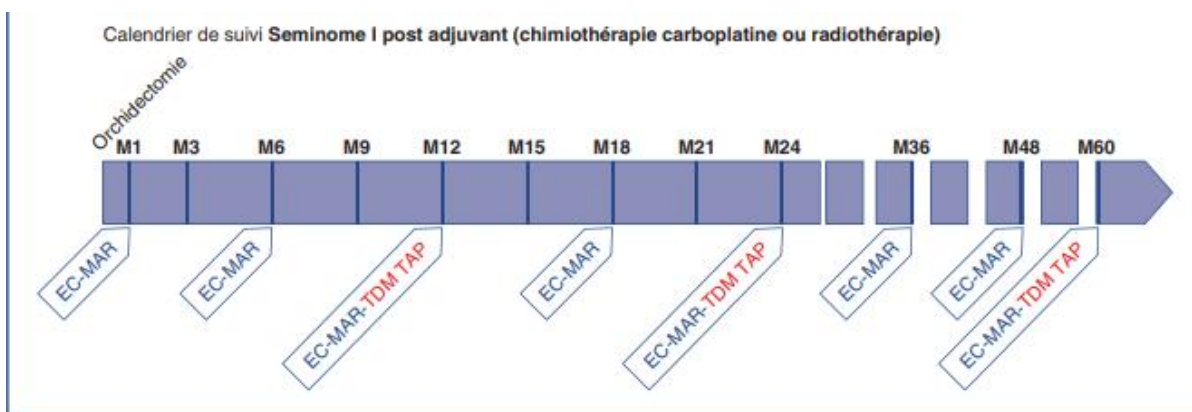
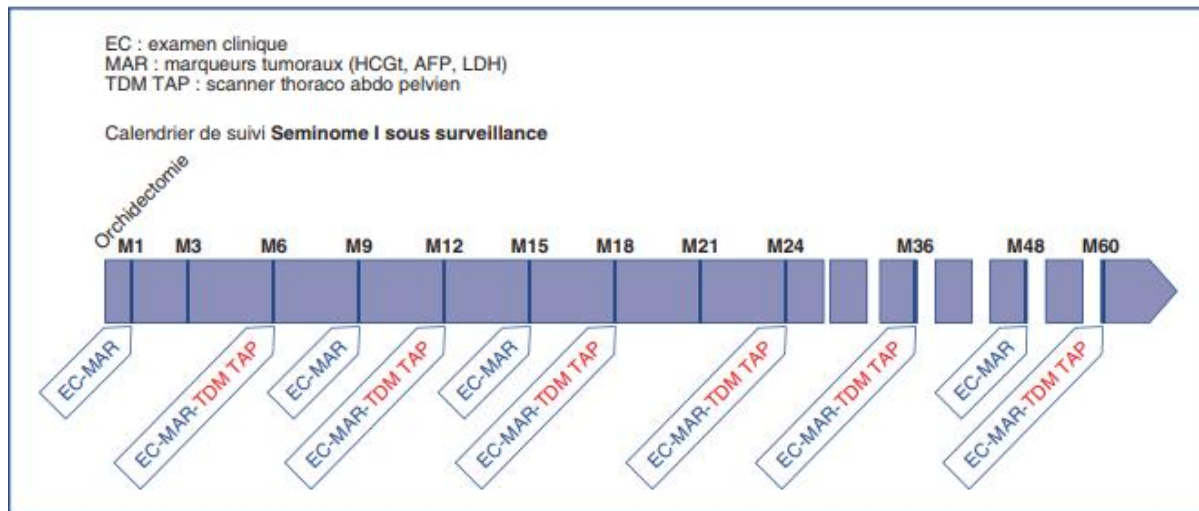


Stratégies de prise en charge des TGNS de stade I.

d-Modalités de surveillance des TGT de stade I

Le suivi des TG de stade I repose sur l'examen clinique, le dosage des marqueurs tumoraux et le scanner thoraco-abdomino-pelvien. Les calendriers de suivi proposés ci-dessous intègrent, selon les situations : la fréquence et le délai de récurrence (incluant l'histoire naturelle de la maladie et l'effet de stratégie adjuvante), le site attendu de récurrence, la sensibilité des examens de suivi. Une seule étude randomisée a démontré l'intérêt de réduire la fréquence des examens de surveillance des TGNS de stade I, par TDM, à 3 et 12 mois la première année.

Pour le reste, il ne s'agit que d'avis d'experts. Ces calendriers peuvent être intégrés dans le parcours personnalisé de soins (PPS) du patient.



Recommandations minimales de suivi postthérapeutique des TGT I.

2-Traitement des TGTm

Le traitement des TGTm est fonction de l'histologie de la tumeur primitive et du groupe pronostique IGCCCG auquel le patient appartient.

a-Stade IS

Le stade IS correspond aux patients ayant un taux de marqueurs ne diminuant pas selon la demi-vie ou réaugmentant après orchidectomie en l'absence de lésions décelables à la TDM TAP (évocateur d'une maladie micrométastatique). Une LDNRP dans cette circonstance retrouve un stade II pathologique dans 87 % des cas. Le traitement correspond à celui d'une tumeur métastatique de bon pronostic.

b-Tumeurs germinales séminomateuses métastatiques (TGSm)

Ø TGSm de faible volume (IIA-IIB < 3 cm)

Le diagnostic d'une forme métastatique de faible volume de séminome est difficile notamment pour les stades IIA (< 2 cm) et une attitude de réévaluation scanographique à 2 mois, voire une biopsie permet de s'assurer de la réalité d'une maladie métastatique.

La radiothérapie est recommandée pour les stades IIA (30 Gy en crosse de hockey) et les stades IIB < 3 cm (30 Gy en crosse + boost 6 Gy).

Toutefois, la chimiothérapie (3 BEP ou 4 EP en cas de contre-indication à la bléomycine) est une alternative, notamment pour les stades IIB < 3 cm. Aucune étude randomisée n'a comparé chimiothérapie et radiothérapie dans cette indication.

Ø TGS métastatiques avancées (IIB ≥ 3 cm-IIC-III)

Les patients ayant un séminome métastatique (plus avancé que IIB ≥ 3 cm) de bon pronostic doivent être traités par chimiothérapie 3 BEP ou 4 EP (en cas de contre-indication à la bléomycine). Une étude récente montre un taux de survie

spécifique proche de 100 % avec 4 cycles d'EP dans cette situation. La recommandation de traitement des séminomes métastatiques de pronostic intermédiaire est la chimiothérapie par 4 cycles de BEP mais aucune étude randomisée n'a validé cette option spécifiquement pour ce groupe de risque intermédiaire. L'administration de 4 VIP procure à 3 ans un taux de survie sans récurrence de 83 % et un taux de survie globale de 87 % [32].

c-Tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques (TGNSm)

Ø TGNSm de bon pronostic

Le traitement recommandé des TGNSm de bon pronostic repose sur 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP en cas de contre indication à la bléomycine.

(B) Bléomycine	30 UI	J1-8-15
(E) Étoposide	100 mg/m ²	J1 à 5
(P) Cisplatine	20 mg/m ²	J1 à 5

Mode d'administration du BEP (tous les 21 jours).

Ø Cas particulier des TGNSm de faible volume (IIA)

Pour les patients de stade IIA de bon pronostic, une LDNRP peut être envisagée en alternative à la chimiothérapie. En cas de critères histopronostiques défavorables (nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire), une chimiothérapie adjuvante (2 BEP) doit alors être discutée. Ces deux approches conduisent à un taux de rémission complète de 98 % . Les rares cas de stade IIA sans élévation de marqueurs peuvent être traités par une surveillance avec une réévaluation à 6 semaines ou par LDNRP. La stabilité ou l'augmentation des lésions, à marqueurs toujours normaux, oriente vers la présence d'un tératome pur et indique la réalisation d'un curage .

Il ne faut pas méconnaître l'exceptionnelle possibilité d'un carcinome embryonnaire pur dont l'évolution rapide nécessite une chimiothérapie première.

Ø TGNSm de pronostic intermédiaire

Les patients atteints d'une tumeur de pronostic intermédiaire doivent être traités par 4 cycles de BEP.

En cas de contre-indication à la bléomycine les patients seront traités par 4 cycles de VIP tous les 21 jours.

Étoposide	75 mg/m ²	J1 à J5
Ifosfamide	1,2 g/m ²	J1 à J5
Cisplatine	20 mg/m ²	J1 à J5
Mesna	1,5 g/m ²	J1 à J5

Mode d'administration du VIP (tous les 21 jours).

Ø TGNSm de mauvais pronostic

Les patients atteints d'une tumeur de mauvais pronostic doivent recevoir un premier cycle de BEP. Entre J18 et J21, la décroissance des marqueurs doit être évaluée.

Il a été démontré que les patients ayant une mauvaise décroissance de marqueurs avaient une survie diminuée .

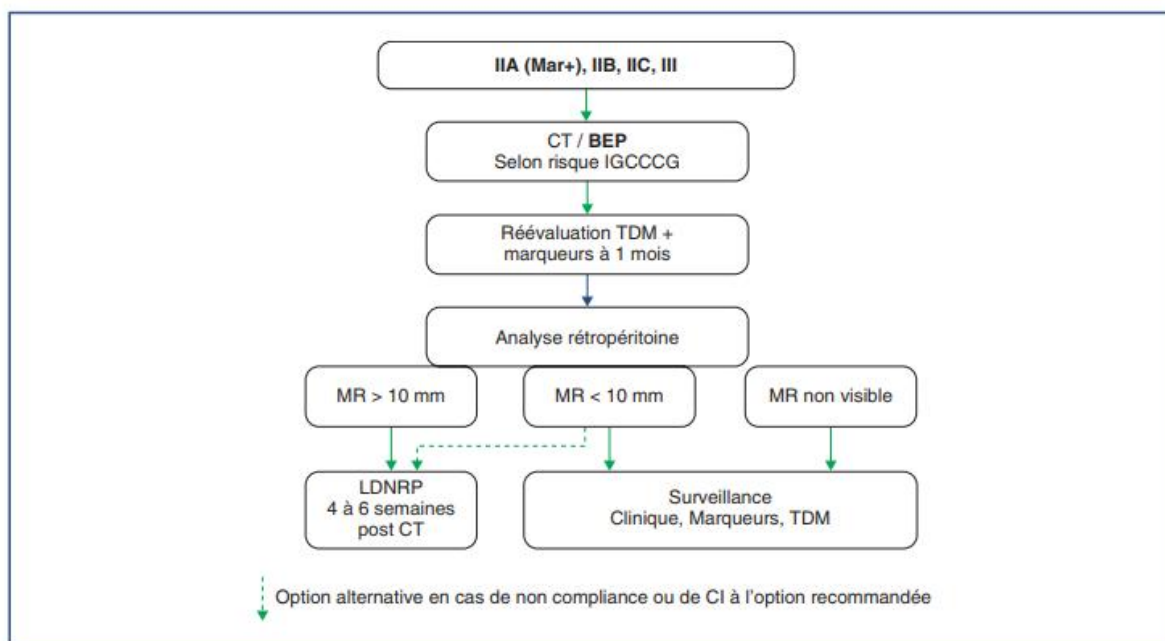
En cas de décroissance favorable, les patients doivent recevoir 3 cycles de chimiothérapie supplémentaire par BEP, soit 4 au total, suivis d'une éventuelle chirurgie des masses résiduelles.

En cas de décroissance défavorable, les patients doivent recevoir le protocole intensifié selon les résultats de l'étude GETUG 13 .

Cette étude a montré une amélioration significative de la survie sans progression 59 % vs 48 % (HR = 0,66 [0,44-1,00] ; p = 0,05) entre le bras mauvaise décroissance intensifié vs 4 BEP respectivement, avec une tendance à l'amélioration de la survie globale mais surtout à une nette diminution du traitement de rattrapage par chimiothérapie intensive.

En cas de contre-indication de l'utilisation de la bléomycine, les patients devront recevoir un traitement par 4 cycles de VIP. Face à la rareté et la complexité de ces situations oncologiques, il est recommandé de les inclure dans des essais cliniques, de les orienter vers des centres expérimentés. Le volume de malades traités dans un centre est corrélé à la survie des malades atteints d'une TGNSm de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic.

TGT	Grade	Recommandation	Classe	Grade
TGT IIA/IIB	TGS	La radiothérapie est le traitement recommandé	2	B
		La chimiothérapie est une option alternative 3 BEP ou 4 EP procurent le même niveau de contrôle carcinologique	3	B
	TGNS	En cas de marqueurs élevés, une chimiothérapie selon le groupe IGCCCG correspondant est recommandée	2	A
		En cas de marqueurs négatifs, une histologie par LDNRP ou biopsie peut être obtenue. Une nouvelle stadification peut être réalisée à 6 semaines avant décision finale de traitement	3	B
TGT ≥ IIC	TGNS	Bon pronostic IGCCCG : 3 cures de BEP, ou 4 EP en cas de contre-indication, sont recommandées	1	A
		Pronostic intermédiaire IGCCCG : 4 cures de BEP, ou 4 VIP en cas de contre-indication à la bleomycine, sont recommandées	1	A
		Mauvais pronostic IGCCCG : 1 BEP puis marqueurs J21 Bonne décroissance des marqueurs à J21 : 3 BEP supplémentaires Mauvaise décroissance à J 21 : 2 T BEP oxaliplatine puis 2 CDDP IFO bléo	1	A
		La résection de toute masse résiduelle visible ganglionnaire (> 1 cm) après chimiothérapie est recommandée en cas de normalisation des marqueurs	2	A
	TGS	La chimiothérapie, selon les mêmes principes que pour les TGNS, est recommandée Bon pronostic : 3 BEP ou 4 EP en cas de CI à la bléomycine Pronostic intermédiaire : 4 BEP ou 4 VIP en cas de CI à la bléomycine Pas de TGS de mauvais pronostic	1	A
		En cas de masse < 3 cm, une surveillance attentive est recommandée	2	B
		En cas de masse > 3 cm, une résection des masses résiduelles est recommandée en cas de fixation à la TEP-TDM au 18FDG	2	B



Synthèse de PEC des TGNSm.

Dans notre série :

	Nombre de cas	Prise en charge
Stade 1	5	
TGS	4	Surveillance s: 1 cas Chimiothérapie : -3 cures de BEP : 1 cas -Carboplatine AUC 7 : 2 cas Radiothérapie : chez un patient présentant des métastases cérébrales occipitales.
TGNS	1	Chimiothérapie : 4 cures de BEP : 1cas.
Stade 2	2	
TGS	2	Chimiothérapie : 4 cures de BEP :2 cas
TGNS	0	
Stade 3	3	
TGS	1	Chimiothérapie : 4 cures de BEP : 1 cas
TGNS	2	Chimiothérapie : 4 cures de BEP : 2 cas

3 Prise en charge des masses résiduelles post chimiothérapie:

Ø TGS

Après chimiothérapie pour TGS, la régression des masses est habituellement retardée, imposant une réévaluation biologique et morphologique par scanner et décision différée de 3 à 6 mois.

En cas de masse < 3 cm, il n'est quasiment jamais observé de tumeur viable et une surveillance attentive est recommandée, d'autant que l'importance des remaniements néoplasiques rend plus morbide le curage des masses résiduelles dans cette situation. En cas de masse \geq 3 cm, la TEP-TDM est recommandée et son activité hypermétabolique, évocatrice de tumeur viable, pose l'indication de résection chirurgicale.

Six semaines post-chimiothérapie sont nécessaires pour réduire les faux positifs liés à l'inflammation. Les caractéristiques de la TEP-TDM dans cette indication ont été évaluées par méta-analyse à 78 %, 86 %, 58 %, 84 %, 84 % et 90 % respectivement pour la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, négative, la précision et l'AUC.

Ø TGNS

Pour les TGNS, toute masse résiduelle supra-centimétrique selon les critères RECIST 1.1 doit faire l'objet d'une résection chirurgicale 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie. Il n'existe aucun élément préopératoire fiable de prédiction de la présence de tumeur résiduelle. La TEP-TDM au 18FDG n'a pas de place dans cette situation (faux négatifs du tératome chimiorésistant et non sécrétant).

Ø Principes techniques

Le curage de masses résiduelles est une chirurgie régionale, et ne peut se limiter à l'exérèse des masses macroscopiquement visibles. La planification

préopératoire, multidisciplinaire, est essentielle, le sacrifice d'organes de voisinages et des procédures de chirurgie vasculaire sont parfois nécessaires.

Le territoire standard est bilatéral et comprend l'espace rétrocave .

La dissection doit être complète jusqu'au ligament vertébral antérieur.

L'absence de ligature des vaisseaux lombaires, la persistance d'un segment de cordon spermatique sont des facteurs de risque de récurrence. Une préservation nerveuse est réalisée lorsqu'elle est possible.

Afin de réduire sa morbidité éjaculatoire du curage, un territoire modifié a été proposé, visant à préserver au moins unilatéralement les fibres sympathiques postganglionnaires lombaires cheminant latéralement à l'aorte pour converger autour de l'origine de l'artère mésentérique inférieure et donner naissance au plexus hypogastrique supérieur.

Une approche modifiée unilatérale ne doit se discuter que chez un patient répondant strictement aux critères suivants : (i) masse ≤ 5 cm, (ii) homolatérale à la tumeur primitive (iii) sans masse interaortico-cave [44].

Les patients devant subir un curage modifié doivent néanmoins tout de même être avertis du risque d'anéjaculation et une cryopréservation doit leur être proposée.

Ø Masses résiduelles extrapéritonéales

La discordance entre l'histologie des masses rétropéritonéales et celle des masses extra-péritonéales dépasse 30 %.

Aucune extrapolation n'est donc possible entre les différents sites et la prise en charge chirurgicale doit être discutée au sein d'équipes pluridisciplinaires. En cas d'atteinte pulmonaire bilatérale, il n'y a pas de nécessité d'explorer le champ controlatéral en cas de fibrose retrouvée sur le premier champ.

Sauf lésion menaçante, le rétropéritoine est le premier site à opérer.

Le caractère concomitant ou séquentiel des interventions sera fonction de la morbidité attendue.

Ø Résultats histologiques du curage des masses résiduelles

L'analyse histologique des spécimens de MR après chimiothérapie identifie du tissu tumoral jusqu'à 30 % des cas pour les TGS (il s'agit de patients sélectionnés par TEP).

Pour les TGNS : tissu tumoral actif dans 10 %, du tératome dans 50 % et de la nécrose dans 40 % des cas .

La présence exclusive de tératome ou de nécrose au sein des masses résiduelles n'indique pas de chimiothérapie complémentaire.

La présence de tumeur active doit faire discuter surveillance, radiothérapie ou chimiothérapie adjuvante. Il n'existe pas de standard de recommandation.

Les facteurs de risque de progression dans ce contexte sont : une résection incomplète, > 10 % de cellules tumorales viables, un pronostic IGCCCG intermédiaire ou mauvais.

4 - Récidives tumorales après chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie :

Les patients en récurrence doivent être classés selon la classification internationale des patients en rechute, répartis en 5 groupes.

La prise en charge d'une récurrence tumorale après chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie repose sur la chimiothérapie de rattrapage.

Plusieurs combinaisons de chimiothérapie sont recommandées :

- 4 cycles de VIP : cisplatine, étoposide, ifosfamide ;
- 4 cycles de TIP : cisplatine 25 mg/m² J2 à J5, ifosfamide 1 500 mg/m² J2 à J5, paclitaxel 250/m² J1 en continu sur 24 heures (hors AMM) ;

- 4 cycles de Velp : vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2, isofosfamide 1 200 mg/m² J1 à J5, cisplatine 20 mg/m² J1 à J5.

Ces combinaisons conduisent à un taux de rémission à long terme de 15 à 50 % selon des facteurs pronostiques identifiés : localisation et histologie de la tumeur primitive, réponse à la première ligne de traitement, durée de la rémission, taux des marqueurs à la récurrence .

La chimiothérapie intensive avec support de cellules souches périphériques n'a pas prouvé de supériorité par rapport à un traitement de rattrapage dans les études de phases III mais une analyse rétrospective internationale semblerait montrer une amélioration de la survie dans tous les sous-groupes pronostiques . Le paclitaxel (hors AMM) et la gemcitabine ont prouvé une efficacité dans le traitement de maladie réfractaire par une action synergique avec le cisplatine.

Il est fortement recommandé en situation de rattrapage d'adresser les malades dans les structures incluant dans les rares essais cliniques ou ayant l'expérience de la prise en charge des rechutes.

5-Récidives tardives

La récurrence tardive est définie comme une reprise évolutive 2 ans après un traitement curatif par chimiothérapie initialement efficace sur une maladie métastatique .

Elle est peu fréquente, représentant 1 à 3 % des cas et favorisée par des adénopathies massives à la présentation initiale et par la présence de tératome lors du curage des masses résiduelles.

L'histologie se répartit en : TG viable dans 60 à 70 % des cas, tératome dans 60 % des cas ou une transformation somatique maligne du tératome (sarcome, adénocarcinome) dans 20 % des cas .

Les récurrences tardives constituent une entité particulière des TG au pronostic plus sombre, et nécessitent une prise en charge optimale multidisciplinaire.

La prise en charge diffère selon le statut des marqueurs tumoraux : normaux, le traitement est d'emblée chirurgical dans l'hypothèse première de tératome ; (élevés, la chirurgie sera précédée de chimiothérapie dans l'hypothèse de TG viable, ce d'autant que la récurrence est multifocale ou difficilement résécable) .

La chirurgie doit être complète étant donné la forte probabilité de composante chimiorésistante. En cas de lésion non extirpable, des biopsies doivent être réalisées afin d'orienter un traitement systémique de seconde ligne.

Dans le cas du séminome, une radiothérapie peut être une alternative pour les lésions inextirpables limitées .

Dans notre série :

La chimiothérapie de 2^{ème} ligne a été indiquée :

- 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne après progression sous 4cures de BEP.
- Protocoles de 2^{ème} ligne étaient à base de TIP pour 1 patient, BEP chez un patient.

8-Surveillance :

A-But :

Détections précoce d'une récurrence en explorant les sites de récurrences les plus fréquemment concernées.

B-Moyens :

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, au stade de la maladie, et à la période de risque maximal de récurrence de la maladie (dans les 2 premières années) ;
 - les examens doivent explorer les sites de récurrences les plus fréquemment concernés.
- 1- l'examen clinique et examen du testicule controlatéral
 - 2- les scanner thoraco-abdomino-pelviens
 - 3- le dosage des marqueurs tumoraux.

C- Rythme :

1-Réévaluation des tumeurs métastatiques :

Après 2 cures de chimiothérapie, une réévaluation des marqueurs (et de l'imagerie TDM thoraco-abdomino-pelvienne de façon optionnelle) doit être réalisée.

Si le taux de marqueurs régresse, la chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à son terme, y compris en cas de croissance morphologique de la masse tumorale.

Si les marqueurs poursuivent leur croissance, un changement de drogue cytotoxique doit être opté précocement.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et les marqueurs doivent être réévalués 4 semaines après la fin de la chimiothérapie et interprétés selon les critères RECIST

1.1. (voir annexe)

La TEP 18FDG a montré un intérêt dans le bilan de réévaluation des TGS métastatiques présentant des masses résiduelles à 4-6 semaines d'une chimiothérapie afin de se déterminer entre une surveillance ou un traitement actif.

La TEP au 18FDG n'a pas de place dans l'évaluation des masses résiduelles de TGNS car la présence de tératome n'est pas caractérisée par cet examen (fixation négative).

2- proposition de rythme de surveillance des TGT en fonction du stade et du traitement selon les recommandations de l'Européen Association of Urology(voir annexe).

9- PRONOSTIC [93] :

1- Stade I

a- TGS :

Ø Surveillance : Le taux de survie spécifique des séminomes stade I surveillés varie entre 97 à 100%. Leur taux de récurrence à 5 ans avoisine 15 à 20% dont la grande majorité survient en siège sous diaphragmatique.

Ø Chimiothérapie ou radiothérapie : Il n'existe pas de différence significative entre un cycle de carboplatine AUC7 et une radiothérapie adjuvante en terme de taux de récurrence de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul moyen de 4 ans.

b- TGNS :

Ø Surveillance : Le taux de récurrence des TGNS de stade I surveillés avoisine 30%, dont 80% se produisent dans les 12 premiers mois du suivi, 60% se produisent dans le rétropéritoine.

Ø Chimiothérapie : Chez des patients à haut risque (50% de risque de récurrence), le taux de récurrence après 2cures de BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine) diminue à 2,7%.

Ø LDNRP : Lors d'une LDNRP chez des patients non sélectionnés, 30% des patients sont pN+(stade II pathologique). Si le curage ne retrouve pas de ganglions envahis, entre 3 et 10% des patients récidivent tout de même.

Le taux de récurrence après LDNRP suivie de chimiothérapie à base de 2 cycles de BEP (est >2N+, ou rupture capsulaire identifiée) est réduit de 30 à 2%.

2- Maladie métastatique :

a-TGS :

Les survies sans récurrence à 6 ans pour les stades IIA et IIB sont respectivement de 95 et 89%, la survie globale approche 100 %.

Les TGS métastatiques de bon pronostic ont une survie globale à 5ans de 86%.

Les TGS métastatiques de pronostic intermédiaire ont une survie globale à 5ans de 72%.

b-TGNS :

Les TGNS métastatiques de bon pronostic, de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic ont une survie globale à 5 ans à 92%, à 80% et à 48% respectivement.

CONCLUSION

Le cancer du testicule représente un sujet qui semble loin d'avoir livré tous ses secrets. A propos de 10 cas de cancers testiculaires, nous avons étudié leurs aspects histologiques et leur extension. Les délais entre la découverte d'une tuméfaction scrotale et la première consultation demeurent élevés. Ce retard diagnostique est dû au fait que le patient ne comprend pas toujours la gravité de la lésion ou n'ose pas en parler à son médecin. La sanction chirurgicale est toujours réalisée, permettant de porter un diagnostic positif histologique. Le séminome représente la variété histologique la plus fréquente. L'extension locorégionale et la distinction entre les tumeurs séminomateuses et les autres tumeurs germinales sont des critères importants pour la stratégie thérapeutique ultérieure.

Les progrès considérables accomplis depuis plus de vingt ans dans le pronostic des tumeurs germinales testiculaires sont dus à la chimiothérapie. Le rôle de la radiothérapie se limite pratiquement aux tumeurs séminomes purs aux stades initiaux. Le suivi de ces tumeurs doit se prolonger sur une durée d'au moins 5 ans. Il comprend des examens cliniques, le dosage des marqueurs tumoraux et des contrôles radiologiques réguliers.

Résumé

Résumé

Le cancer du testicule est une maladie, de l'adulte jeune, et qui présente environ 0,5% des cancers masculins. 10 cas ont été colligés au service d'urologie du centre hospitalier et universitaire Hassan II de Fès sur une période de 6ans (janvier 2010-décembre2015). L'analyse de ces 10 patients a permis de relever les résultats suivants:

- la fréquence annuelle a été estimée à 1,8 nouveau cas par an.
- L'âge moyen des patients est de 36 ans, avec des extrêmes allant de 19 à 49 ans.
- La grosse bourse est le symptôme clinique le plus fréquent.

Après l'examen clinique et le bilan d'extension, nos malades ont été classés en stade I dans 50% des cas, stade II dans 20% des cas, stade III dans 30% des cas et au stade IV on n'a pas noté de cas. Tous les patients ont eu une castration.

Le séminome a constitué la variété histologique majoritaire (70 %), 9 de nos patients, ont eu un traitement adjuvant (chimiothérapie). La rémission complète a été notée dans 20 % des cas.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, nous pouvons retenir, le retard diagnostique, les stades évolués (IIC, III, IV), et les métastases au moment du diagnostic

D'après cette étude et la revue de la littérature, nous pouvons conclure que le cancer du testicule continue de bénéficier des progrès thérapeutiques mais le diagnostic précoce reste l'élément garant pour avoir un bon pronostic.

Summary

The testicular cancer is a disease, of the young adult, and who presents approximately 0,5% of male cancers. 10 cases were collected at the service of urology of the hospital and university center Hassan II of Fes over one period of 6 years (2010-2015). The analysis of these 8 patients made it possible to raise the following results:

- The annual frequency was estimated at 1,8 new case per year.

- The Middle Age of the patients is 36 years, with the extreme ones going from 19 to 49 years.

- The big purse is the most frequent clinical symptom.

After the clinical examination and the assessment of extension, our patients were classified in stage I in 50 % of the cases, stage II in 20% of the cases, stage

III in 30 % of the cases and at the stage IV one did not note a case. All the patients had a castration.

The seminoma constituted the majority histological variety (70%), 9 of our patients, had an auxiliary treatment (chemotherapy). The complete remission was noted in 20% of the cases.

Among the factors of bad forecast, we can retain, the delay diagnoses, the advanced stages (IIC, III, IV) and metastases at the time of the diagnosis.

According to this study and the review of the literature, we can conclude that the testicular cancer continues to profit from therapeutic progress but the early diagnosis remains the guaranteeing element to have a good forecast.

ANNEXES

1- Classification TNM 2009

Tableau 2. Classification TNM 2009 du cancer du testicule (UICC, 2009, 7th edition).

pT	Tumeur primitive		
pTx	Tumeur primitive non évaluable		
pT0	Absence de tumeur primitive		
pTis	Néoplasie germinale intra tubulaire (carcinome <i>in situ</i>)		
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion vasculo-lymphatique. La tumeur peut atteindre l'albuginée mais pas la vaginale		
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculo-lymphatique ou tumeur atteignant la vaginale		
pT3	Tumeur étendue au cordon spermatique avec ou sans invasion vasculo-lymphatique		
pT4	Tumeur étendue au scrotum avec ou sans invasion vasculo-lymphatique		
N	Extension régionale ganglionnaire clinique et radiologique		
Nx	Ganglions régionaux non évaluables		
N0	Pas d'extension ganglionnaire régionale rétropéritonéale		
N1	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de moins de 2 cm de plus grand axe ou de multiples adénopathies dont aucune ne mesure plus de 2 cm		
N2	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de 2 à 5 cm de plus grand axe ou de multiples adénopathies de plus de 2 cm dont aucune ne mesure plus de 5 cm		
N3	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de plus de 5 cm de grand axe		
pN	Extension régionale ganglionnaire pathologique		
pNx	Ganglions régionaux non évaluables		
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale rétropéritonéale		
pN1	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de moins de 2 cm de plus grand axe ou moins de 5 adénopathies dont aucune ne mesure plus de 2 cm		
pN2	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de 2 à 5 cm de plus grand axe ou 5 adénopathies dont aucune ne mesure plus de 5 cm ou extension extra ganglionnaire histologique		
pN3	Extension ganglionnaire comportant une adénopathie de plus de 5 cm de grand axe		
M	Extension métastatique à distance		
Mx	Extension à distance non évaluable		
M0	Absence de métastase distante		
M1	Métastase à distance		
M1a	Ganglions autres que rétropéritonéaux ou pulmonaires		
M1b	Autres sites métastatiques		
S	Marqueurs sériques au nadir après orchidectomie		
Sx	Marqueurs non disponibles ou non réalisés		
S0	Valeurs normales des marqueurs sériques		
	LDH (U/l)	hCG (mUI/ml)	αFP (ng/ml)
S1	< 1,5N	et < 5 000	et < 1 000
S2	1,5 à 10N	ou 5 000 à 50 000	ou 1 000 à 10 000
S3	> 10N	ou > 50 000	ou > 10 000

2- Classification AJCC en stades

Tableau 3. Classification AJCC en stades des tumeurs germinales testiculaires réactualisée en 2009.

Stade	T	N	M	S
Stade 0	pTis	N0	M0	S0, Sx
Stade I	pT1-4	N0	M0	Sx
Stade IA	pT1	N0	M0	S0
Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stade IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II	pT1-4	N1-3	M0	Sx
Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III	pT1-4	N0-3	M1a	Sx
Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
Stade IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
Stade IIIC	pT1-4	N0-3	M1a	S2
	pT1-4	N1-3	M0	S3
	pT1-4	N0-3	M1a	S3
	pT1-4	N0-3	M1b	S0-3

3- Classification pronostique IGCCCG

Pronostic	Tumeur germinale non-séminomateuse (TGNS)	Tumeur germinale séminomateuse (TGS)
Bon	<p>Tous les critères ci dessous</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primitif : testiculaire ou rétropéritonéal - Absence de métastases extra-pulmonaires - αFP < 1 000 ng/ml - hCG < 5 000 UI/l - LDH < 1,5 U/l <p>Survie globale à 5 ans : 92 %</p>	<p>Tous les critères ci dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primitif : quel que soit le site - Absence de métastases extra-pulmonaires - αFP normale - Quelque soit hCG - Quelque soit LDH <p>Survie globale à 5 ans : 86 %</p>
Intermédiaire	<p>Tous les critères ci dessous</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primitif : testiculaire ou rétropéritonéal - Absence de métastases extra-pulmonaires - αFP > 1 000 ng/ml et < 10 000 ng/ml ou - hCG > 5 000 UI/l et < 50 000 UI/l ou - LDH > 1,5 U/l et < 10 U/l <p>Survie globale à 5 ans : 80 %</p>	<p>Un critère parmi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quel que soit le site primitif - Présence de métastases extra-pulmonaires - αFP normale - Quelque soit hCG - Quelque soit LDH <p>Survie globale à 5 ans : 72 %</p>
Mauvais	<p>Un critère parmi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primitif médiastinal - Présence de métastases extra pulmonaires - αFP > 10 000 ng/ml ou - hCG > 50 000 UI/l ou - LDH > 10 U/l <p>Survie globale à 5 ans : 48 %</p>	<p>Pas de patient avec TGS classé en mauvais pronostic</p>

REFERENCES

- [1]. FACULTE DE MEDECINE DE TOULOUSE. site d'anatomie en ligne.[en ligne].www.anat-jg.com
- [2]. Haute Autorité de Sante. [Home oxygen therapy. Assessment report. April 2012. Short text. Working group of the National Commission for Evaluating Medical Devices and Technologies (CNEDiMTS) of the Haute Autorite de Sante]. Rev Mal Respir. 2012 Nov;29(9):1174–8.
- [3]. Schmoll H-J, Jordan K, Huddart R, Pes MPL, Horwich A, Fizazi K, et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2010 Jun 16;21(Supplement 5):v140–v146.
- [4]. Meyts ER-D. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. Hum. Reprod. Update. 2006 May 1;12(3):303–23.
- [5]. Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Fournier R, Bernard O, Schill H. [Bilateral tumors of the testis: the role of the diagnosis of carcinoma in situ in early detection]. Prog. Urol. 1995 Sep;5(4):540–3.
- [6]. Fenichel P. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormonodépendants. De nouveaux facteurs de risque ? Médecine & Longévité. 2011 Jun;3(2):75–84.
- [7]. Mottet N. Facteurs de risque du cancer du testicule et mécanismes de la carcinogenèse. Progres en Urologie. 2003;13:1244–5.
- [8]. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daures JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. Hum. Reprod. 2011 Nov 1;26(11):3155–62.

- [9]. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Estrogen Exposure During Gestation and Risk of Testicular Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1983 Dec 1;71(6):1151-5.
- [10]. Petridou E, Roukas KI, Dessypris N, Aravantinos G, Bafaloukos D, Efraimidis A, et al. Baldness and other correlates of sex hormones in relation to testicular cancer. *Int. J. Cancer.* 1997 Jun 11;71(6):982-5.
- [11]. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. The possible role of sex hormones in the development of testicular cancer. *Eur. Urol.* 1993;23(1):54-59; discussion 60-61.
- [12]. Neoptolemos JP, Locke TJ, Fossard DP. Testicular tumour associated with hormonal treatment for oligospermia. *Lancet.* 1981 Oct 3;2(8249):754.
- [13]. Relations entre activités professionnelles et cancer du testicule [Internet]. EM-Consulte. [cited 2013 Sep 18]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/74636/rerelations-entre-activites-professionnelles-etcanc>.
- [14]. Ohlson CG, Hardell L. Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere.* 2000 Jun;40(9-11):1277-82.
- [15]. Skakkebaek N-E, De Meyts ER, Main K m. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *APMIS.* 2001;109(S103):S22-S30.
- [16]. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, et al. Cryptorchidie : de la physiopathologie a l'infertilité. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité.* 2010 Oct;38(10):588-99.
- [17]. Roupret M. Cancer de la prostate, incontinence urinaire, cancer du testicule. *Progres en Urologie - FMC.* 2008 Feb;18(1):F25-F28.

- [18]. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *International Journal of Cancer*. 2000;87(3):438-43.
- [19]. Walschaerts M, Muller A, Auger J, Bujan L, Guerin J-F, Le Lannou D, et al. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int. J. Androl*. 2007 Aug;30(4):222-9.
- [20]. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *International Journal of Andrology*. 2006;29(1):205-10.
- [21]. Cook MB, Graubard BI, Rubertone MV, Erickson RL, McGlynn KA. Perinatal factors and the risk of testicular germ cell tumors. *International Journal of Cancer*. 2008;122(11):2600-6.
- [22]. Akre O, Ekblom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. *J. Natl. Cancer Inst*. 1996 Jul 3;88(13):883-9.
- [23]. Carroll PR, Morse MJ, Koduru PPK, Chaganti RSK. Testicular germ cell tumor in patient with klinefelter syndrome. *Urology*. 1988 Jan;31(1):72-4.
- [24]. Sogge MR, McDonald SD, Cofold PB. The malignant potential of the dysgenetic germ cell in Klinefelter's syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1979 Mar;66(3):515-8.
- [25]. Lakmichi MA, Niang L, Tligui M, Traxer O, Cussenot O, Gattegno B, et al. Infertilité et séminome testiculaire. *La Presse Médicale*. 2007 Dec;36(12, Part 1):1753-5.
- [26]. Averous M, Lopez C. La cryptorchidie : le point de vue de l'urologue pédiatre. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2004 Sep;32(9):813-7.

- [27]. HUYGHE E, MATSUDA T, THONNEAU P. Increasing Incidence of Testicular Cancer Worldwide: A Review. *The Journal of Urology*. 2003 Jul;170(1):5–11.
- [28]. inserm. cancer et environnement, classification histologique. 2008 Oct page 559 a 563.
- [29]. M.RIADI; Thèse N°231: Le cancer du testicule chez l'adulte. Année 2000. Faculté de médecine Rabat.
- [30]. H.SHILL, M.ARBORIO, P.GROS, J.L.GRIPPARI: Anatomie pathologique des tumeurs du testicule. *Annales d'urologie* (1992).volume 26, N°2, pp 83-89.
- [31]. P.PERRIN: Tumeurs germinales du testicule de l'homme adulte, éditions technique EMC (Paris-France), Néphrologie-Urologie, 18650 A10, 1992, 11p.
- [32]. H. Schefer, A. Schöpfer, W. Arnold, S. Mattmann, P. Thum, P.M. Stucki: Tumeurs testiculaires, *Forum Med Suisse*, No 40, 1er octobre 2003, 950-959.
- [33]. Epidémiologie des cancers en France métropolitaine-Incidence et mortalité [Internet]. e-cancer.fr. [cité 2 avr 2013]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>
- [34]. Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Tumeurs germinales du testicule. *Progres en Urologie*. 2010 Nov;20, Supplement 4:S297–S309.
- [35]. Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008-2012.
- [36]. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité ´ par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint Maurice (fra): Institut de veille sanitaire; 2013: 76–80 [http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9065 (05/03/2014)].

- [37]. Carriere P, Baade P, Fritschi L. Population Based Incidence and Age Distribution of Spermatocytic Seminoma. J Urol. 2007.
- [38]. Le Tourneau C, Mignot L. Tumeurs du testicule. Rev Prat. 2009;59(4):539.
- [39] OLIVER RT Factors contributing to delay in diagnosis of testicular tumours. Br.Med. J. 1985 ; 290 : 356-359.
- [40] NIKZAS D, CHAMPION AE, FOX M Germ cell tumours of testis : prognostic factors and results. Eur. Urol. 1990 ; 18 : 242-247.
- [41] X.DURAND ,J.RIGAUD,C ; AVANCES, P. CAMPARO, S.CULINE,F.IBORRA, N.MOTTET, P.SEBE, M.SOULIE et les membres de CCAFU Recommandations en Onco-Urologie 2010: Tumeurs germinales du testicule.
- [42] Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic Factors for Relapse in Stage I Seminoma Managed by Surveillance: A Pooled Analysis. JCO. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
- [43]. Mead GM, Stenning SP, Cook P, Fossa SD, Horwich A, Kaye SB, et al. International germ cell consensus classification: A prognostic factorerased staging system for metastatic germ cell cancers. J CLIN ONCOL. 1997 Feb;15(2):594-603.
- [44]. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. JCO. 1997 May 1;15(5):1844-52.
- [45] Germ cell tumours of the testis Stefania Goria, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy July 2004

- [46] G Steele, J Richie, A Stewart, H.R Menck The national cancer data base report on patterns of care for testicular carcinoma 1985–1996 *Cancer*, 86 (1999), pp. 2171–2183
- [47] E.N Mackay, A.H Sellers A statistical review of malignant testicular tumours: the Ontario cancer clinics, 1938–1961 *Can. Med. Ass. J.*, 94 (1966), pp. 889–895
- [48] Horwich A. Testicular germ cell tumours: an introductory overview. In: Horwich A, editor. *Testicular Cancer: Investigation and Management*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p 1–13.
- [49]. TARIK EL HARTI: Le cancer du testicule chez l'adulte au sein des forces armées royales (à propos de 12 cas), thèse n 302,1990.
- [50]. O. HAILLOT: Quoi de neuf dans le diagnostic des tumeurs du testicule?, *Progrès en Urologie* (1992), 2, 488-497
- [51]. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Beyer J, Kollmanns-berger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377-99.
- [52]. Mottet N, CULINE s, Iborra F, Avances C, Bastide C, Lesourd A, et al. Tumeurs du testicule. *Prog Urol* 2004 ;14 891-901.
- [53]. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348: 2491-9.
- [54]. Harisinghani MG, Barentsz J, Saksena M, Ross RW, Dahi D, McDougal S, et al. A pilot study of lymphotropic nano-particle-enhanced magnetic resonance imaging technique in early stage testicular cancer: a new method for non invasive lymph node evaluation. *Urology* 2005;66:1066-71.

- [55]. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the EGCCCG: Part I, *Eur Urol* 2008;53:478-96.
- [56]. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high risk, clinical stage I non seminomatous germ cell tumors- The NCRI testis tumour clinical study group. *J Clin Oncol* 2007;25:3090-5.
- [57]. L.Brunereau, F.Bruyère, C.Linassier, J.L.Baulieu Role de l'imagerie dans le bilan d'extension et la surveillance du cancer du testicule *journal de radiologie diagnostique et interventionnelle* (2012) 93, 334-343.
- [58]. P.PABOT DU CHATELARD, Y.CORDOLIANI, J.MERRER: Bilan d'extension et de surveillance des tumeurs du testicule. *Annales d'urologie* (1992).volume 26, N°2
- [59]. O. HAILLOT: Quoi de neuf dans le diagnostic des tumeurs du testicule?, *Progrès en Urologie* (1992), 2, 488-497.
- [60]. D Thoumas, A Caty, F Gobet, L Lemaître: Imagerie des tumeurs du testicule, *J.Radiol* 2002,83; 883-893.
- [61]. DROZ J.P: Les tumeurs germinales, *J Urol*, 1985, 91, 8, 499-508.
- [62]. U.Stenman, H.Alfthan, and K.Hotakainen: Human chorionic gonadotropin in cancer, *Clinical Biochemistry* 37 (2004) 549- 561.
- [63]. BONNE TERRE J: Rôle des marqueurs tumoraux dans les cancers du testicule, *Prog cancer* 3 coll. Doin, 1983, 211-221.
- [64]. BASSOULET J., PABOT du CHATELARD P., RICORDEL I., & all.: Marqueurs biologiques et tumeurs germinales du testicule. Intérêts et limites du dosage de l'H.C.G. et de l'A.F.P., *J. Urol. (Paris)*, 1988, 94, 393-396.

- [65]. FOSSA A., FOSSA S.D.: Serum lactate deshydrogenase and human choriogonadotrophin in seminoma. *B r. J. Urol.*, 1989, 63, 408-415.
- [66]. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Beyer J, Kollmanns-berger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group(EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377-99.
- [67]. Sobin LH, Wittekind CH, editors. UICC: TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss:2002.
- [68]. International Germ Cell Cancer Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Cli, Oncol* 1997; 15:594-603.
- [69] J.M. McKiernan, E.T. Goluboff, G.L. Liberson, R. Golden, H. Fisch. Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973-1995. *J Urol*, 162 (1999), pp. 361-363.
- [70] J.R Germà-Lluch, et al. *European Urology*, Volume 42, Issue 6, December 2002, Pages 553-563 Clinical Pattern and Therapeutic Results Achieved in 1490 Patients with Germ-Cell Tumours of the Testis: the Experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG)
- [71] G.C.W. Howard, D.S. Conkey, S. Peoples, D.B. McLaren, T.B. Hargreave, D.N. Tulloch, W. Walker, G.R. Kerr. *Clinical Oncology*, Volume 17, Issue 6, September 2005, Pages 435-440 The Management and Outcome of Patients with Germ-cell Tumours Treated in the Edinburgh Cancer Centre Between 1988 and 2002
- [72]. G.KOURI: Castration pour tumeur du testicule, *Progrès en Urologie* (2005), 15 1023-1024
- [73]. J.L.AUBERGET, R.VAUTERIN: L'orchidectomie élargie. *Annales d'urologie* (1992).volume 26, N°2, pp 80-82.

- [74]. F DES GRAND CHAMPS: Les tumeurs du testicule, prog urol, 1998, vol 8, (supl 3), 65-69
- [75]. Nicolas MOTTET: Curage retroperitoneal pour tumeur du testicule, Progrès en Urologie (2005), 15 1025-1029
- [76]. A. HOULGATTE, R.FOURNIER: Chirurgie du cancer du testicule, éditions techniques EMC (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tout droits réservés), Techniques chirurgicales, 41-420,2002, 10p F. Iborra, C. Avances, S. Culine, A. Houlgatte, N. Mottet: Que reste-t-il du curage lomboaortique dans le traitement du cancer du testicule ?, Annales d'urologie 41 (2007) 116-126
- [77]. A. HOULGATTE et le sous-comité Organes Génitaux Externes du CCAFU: Prise en charge des métastases lymphonodales rétropéritonéales tumeurs germinales du testicule, Progrès en Urologie (2003), 13, 147-159
- [78]. F. Iborra, C. Avances, S. Culine, A. Houlgatte, N. Mottet: Que reste-t-il du curage lomboaortique dans le traitement du cancer du testicule ?, Annales d'urologie 41 (2007) 116-126
- [79]. E.LEBLANC, A.CATY, D.DARGENT, D.QUERLEU, E.MAZEMAN: Le curage lomboaortique laparoscopique dans les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) du testicule aux stades précoces : Pourquoi? Comment? , Progrès en Urologie (2000), 10, 379-387.
- [80]. G. BOURLAUD, A. HOULGATE: Modalités chirurgicales des tumeurs germinales du testicule, annale d'urologie, 1992, n°2, 107-111
- [81]. E. CASTELLI, C. TERRONE, S. DE LUCA, S. ROCCA ROSSETTI: Curage lymphonodal rétropéritonéal pour cancer du testicule et troubles génito-sexuels : une étude rétrospective, Progrès en Urologie (2000), 10, 578-582.

- [82]. Jewett MA, Torbey C.: Nerve-sparing techniques in retroperitoneal lymphadenectomy in patients with low-stage testicular cancer. *Semin Urol* 1988;6: 233-7.
- [83]. R. Abouassaly, M.D., E. A. Klein, M.D.*, D. Raghavan, M.D., Ph.D: Complications of surgery and chemotherapy for testicular cancer, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 23 (2005) 447-455.
- [84]. F. MICHEL: Complications sexuelles du traitement des cancers du testicule, *Progrès en Urologie* (2006), 16, 701-705
- [85]. Nicolas MOTTET: Cancer du testicule et fertilité masculine, *Progrès en Urologie* (2000), 10, 193-199
- [86]. Sam B. Bhayani, M.D., Mohamad E. Allaf, M.D., Louis R. Kavoussi, M.D: Laparoscopic RPLND for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: current status *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 22 (2004) 145-148
- [87]. J.-L. Deville Chimiothérapie en oncologie urologique. Service d'oncologie médicale, CHU Timone, Marseille , France. *Prog Urol*, 2011.
- [88]. Droz J.P., Culine S. New prospects for the treatment of germ-cell tumours *Expert Opin. Investig. Drugs* 1998
- [89]. Late complications of chemotherapy in testicular cancer Kyriaki Pliarchopoulou Second Department of Internal Medicine, Propaedeutic Oncology Section, University of Athens, "Attikon" University Hospital, Rimini 1, Haidari, Athens, Greece 2010
- [90]. Cancer du testicule : quelle chimiothérapie, pour quels malades ? A. Fléchon, J.-P. Droz Département de cancérologie médicale, Centre Léon-Bérard, Lyon, France. 2007 Elsevier Masson.

- [91]. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001;165:441-4.
- [92]. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma : a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
- [93]. X.DURAND ,J.RIGAUD,C ; AVANCES, P. CAMPARO, S.CULINE,F.IBORRA, N.MOTTET, P.SEBE, M.SOULIE et les membres de CCAFU ;
Recommandations en Onco-Urologie 2010: Tumeurs germinales du testicule.
- [94]. X. Duranda, A. Fléchon et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs germinales testiculaires. *Progrès en Urologie* (2016), 27, Suppl. 1 S147-S166