



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 015/17

LES TUMEURS GERMINALES MALIGNES EXTRA-CÉRÉBRALES DE L'ENFANT : PROFIL ÉPIDÉMIO-CLINIQUE, BIOLOGIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET ÉVOLUTIF

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/01/2017

PAR

Mlle. Lamiae KHELIFI

Née le 23/07/1990 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur germinale maligne- marqueurs tumoraux - enfant - chimiothérapie - cancer

M. HIDA MUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BENMILOUD SARRA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. KHATTALA KHALID.....	} JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	
Mme. CHBANI LAILA.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. BOUBBOU MERYEM.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

PLAN	1
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PATIENTS ET METHODES	14
I. PATIENTS	15
II. METHODES	15
1. Critères d'inclusion	15
2. Critères d'exclusion	15
III. Fiche d'exploitation	16
IV. Analyse statistique	18
V. ETHIQUE	18
RESULTATS	25
I. Epidémiologie	26
1. Fréquence	26
2. Age et sexe des patients	27
3. Niveau socio-économique et couverture sociale	28
4. Origine géographique des patients.....	29
II. Antécédents personnels et familiaux des patients	31
III. MANIFESTATIONS CLINIQUES	31
1. Durée d'évolution avant l'hospitalisation	31
2. Présentations cliniques.....	33
IV. BILAN PARACLINIQUE	39
1. Moyens diagnostiques	39
2. Bilans d'orientation diagnostique	40
3. Confirmation diagnostique	46
4. Bilan d'extension	48
5. Bilan de retentissement	53
V. CLASSIFICATIONS	55

1. Classification selon le type histologique	55
2. Classification selon l'extension tumorale	56
3. Classification selon le risque	57
VI. Prise en charge thérapeutique	59
1. Délai de la prise en charge	59
2. Mise en condition	60
3. Polychimiothérapie	61
4. Chirurgie	62
5. Traitement palliatif	63
VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS	64
1. Rémission	64
2. Rechute.....	64
3. Abandon	64
4. Décès	65
5. Prise en charge des complications	65
Discussion	70
I. Epidémiologie	72
II. Histogénèse et cytogénétique	76
III. Présentation clinique	80
1. TGM de localisation gonadique	80
2. TGM de localisation extra-gonadique	81
IV. Bilan paraclinique.....	87
1. Bilan de confirmation	87
2. Bilan d'extension.....	90
V. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION	97
1. Aspects macroscopiques et morphologiques	100
2. Immunophénotypage	107
3. Classifications	113
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	118
1. Moyens thérapeutiques	119

1.1. Chirurgie	119
1.2. Chimiothérapie	121
1.3. Radiothérapie	123
2. Stratégie thérapeutique	123
2.1. Les tératomes immatures non sécrétants	123
2.2. Les TGM de risque standard (AFP initiales <15000 ng/ml et absence de métastases).....	126
2.3. Les TGM de haut risque.....	129
2.4. Cas particulier : Enfants de moins de 1 an	132
2.5. Les non rémissions	132
2.6. Les dysgerminomes purs	133
2.7. Les gonadoblastomes	133
2.8. Les tumeurs du cordon sexuel	134
VII. EVOLUTION ET SUIVI POST-THERAPEUTIQUE	138
1. Rémission	138
2. Rechute	138
3. Suivi	139
CONCLUSION.....	142
Résumés.....	144
Annexes	148
BIBLIOGRAPHIE.....	153

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe.	28
Figure 2 : Répartition des patients en fonction du niveau socio-économique.	29
Figure 3 : Répartition des malades en fonction de la ville d'origine.	30
Figure 4 : Durée d'évolution de la maladie avant l'admission.	32
Figure 5 : Circonstances de découverte des tumeurs germinales malignes.....	34
Figure 6 : Photo d'un patient de notre série, âgé de 2ans, montrant une énorme masse sacrococcygienne.....	35
Figure 7 : Photo d'une patiente de notre service âgée de 3 ans montrant une masse jugale gauche associée à une exophtalmie homolatérale avec chémosis. Service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.....	36
Figure 8 : Masse testiculaire en rapport avec une tumeur germinale maligne chez un garçon âgé de deux ans. Service de pédiatrie, CHU Hassan II de Fès.	37
Figure 9 : Masse vaginale chez un nourrisson âgé de 18 mois admise pour métrorragies. Service de Pédiatrie CHU Hassan II de Fès.....	37
Figure 10 : Répartition des patients en fonction de leurs localisations primitives.	38
Figure 11 : ASP montrant un refoulement avec distension des anses digestives et niveaux hydro-aériques de type grêlique chez un patient admis pour masse abdominale.	40
Figure 12 : Coupe axiale (a) et reconstruction coronale (b) passant par la face objectivant une masse jugale tissulaire centrée sur la fosse infra-temporale et la paroi externe de l'orbite gauche, rehaussée après contraste, contenant quelques foyers hémorragiques chez une patiente âgée de 3 ans admise pour masse jugale.....	42
Figure 13 : Reconstruction scannographique objectivant une masse jugale chez une patiente de trois ans admise pour tumeur germinale de la joue gauche.	43
Figure 14 : Reconstruction MPR (Multiplanar Reconstruction) montrant la lyse osseuse.....	43
Figure 15 : Scanner en coupe axiale et reconstruction sagittale: Présence d'une masse tissulaire intra scrotale au dépend du testicule gauche, bien limitée, sans signes d'extension aux organes de voisinage, rehaussée de façon hétérogène après contraste mesurant 35x26 mm. Le testicule droit est en situation inguinale de	

taille normale, de densité homogène mesurant 17 x 12,5 mm de diamètre.
 Patient de notre série, âgé de 2 ans, admis pour TGM testiculaire gauche. 44

- Figure 16 :** Scanner injecté en reconstruction sagittale et coronale (a,b): Processus tissulaire centré sur le tractus génital : col et cavité vaginale, mal limité, rehaussé de façon hétérogène et intense après contraste et mesurant 04x5x5 cm de diamètre transverse, antéropostérieur et de hauteur chez une patiente de 16 mois admise pour masse vaginale..... 45
- Figure 17 :** Répartition des TGM selon les modalités du prélèvement du tissu tumoral..... 47
- Figure 18 :** Scanner injecté en coupe axiale et coronale au temps tardif en MIP (a,b): Envahissement des paramètres en bilatéral, responsable d'une dilatation UPC modérée avec respect de l'index parenchymateux..... 49
- Figure 19 :** Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant des Localisations secondaires pulmonaires multiples. 50
- Figure 20:** Extension locorégionale et générale des TGM..... 51
- Figure 21:** IRM en séquence sagittale T2: masse hétérogène intra scrotale gauche, se présentant en hypersignal hétérogène T2, mesurant 39x32x40mm (flèche rouge). Testicule droit est situé dans la région inguinale droite et mesurant 14 x 10 x 12mm (flèche verte). 52
- Figure 22:** Répartition des patients en fonction du type histologique. 55
- Figure 23:** Répartition des patients en fonction du stade à l'admission. 56
- Figure 24:** Répartition des patients atteints de TGM en fonction des groupes de risque pronostiques..... 58
- Figure 25:** Répartition des patients en fonction du délai entre l'admission et le début du traitement..... 59
- Figure 26:** Répartition des patients selon l'évolution sous traitement..... 64
- Figure 27:** Schéma de Teilum. Ter : Tératome ; Embryon. : Embryonnaire 79
- Figure 28:** Photo d'un patient du service de notre série montrant une énorme masse sacrococcygienne ulcérée et inflammée..... 82
- Figure 29:** Classification d'Altman pour les tératomes sacrococcygiens..... 83
- Figure 30:** Scanner en coupe axiale (a) et reconstruction sagittale injectées en fenêtre parenchymateuse et osseuse (b,c): .Volumineuse formation pelvienne présacrée solido-kystique à composante kystique majoritaire (flèche rouge). Cette formation s'étend vers la région fessière en bilatéral via la grande échancrure

sciatique (flèche bleu), cette formation entre en contact avec le rectum en avant avec persistance du liseré graisseux de séparation et en arrière avec les vertèbres sacrées sans liseré de séparation. Cette masse se rehausse de façon hétérogène après contraste.....	95
Figure 31: Aspect histologique d'une tumeur du sac vitellin: (a) aspect réticulé de la prolifération tumorale (HES x100). (b) aspect de corps de Schiller-Duval (flèches) (HESX400)	100
Figure 32 : (HESx100) A : tumeur du sac vitellin, montrant une prolifération tumorale infiltrant le parenchyme testiculaire (la partie droite de l'image) B : La tumeur présente tantôt une architecture massive, tantôt une architecture papillaire et trabéculaire.....	103
Figure 33: (HESx400) Tumeur du sac vitellin qui comporte des cellules à noyaux atypiques, ovalaires, à chromatine fine et nucléolée. Les cellules prennent une architecture caractéristique, en couronne, centrée par un vaisseau sanguin (corps de Schiller-Duval) (flèche).	104
Figure 34 : Cellules tumorales exprimant la cytokératine (CKAE1 /AE3) (x100).	108
Figure 35: Stratégie thérapeutique des tératomes immatures non sécrétants	125
Figure 36: Les TGM de risque standard (AFP initiales <15000 NG/ML et absence de métastases)	128
Figure 37: Stratégie thérapeutique des TGM de haut risque : (AFP > 15000 ng/ml et/ou présence de métastases)	131
Figure 38: Stratégie thérapeutique globale dans les tumeurs germinales malignes (TGM) extra-crâniennes	135

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition par année des nouveaux cas de TGM suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du CHU Hassan II de Fès.....	26
Tableau II : Répartition de cas de TGM selon l'âge au diagnostic.....	27
Tableau III : Signes cliniques révélateurs des TGM chez les patients de notre série.....	33
Tableau IV : Différents moyens utilisés pour le diagnostic des TGM dans notre série.	39
Tableau V : Types histologiques des patients suivis pour TGM.....	47
Tableau VI : Nombre de malades opérés.	62
Tableau VII : Tableau récapitulatif.....	68
Tableau VIII : Sexe ratio des patients dans différentes études.	75
Tableau IX : Localisation des TGM selon les différentes études.	86
Tableau X : Aspects cytologiques des tumeurs germinales	99
Tableau XI : Principales caractéristiques immunohistochimiques des différents types histologiques des TGM.	112
Tableau XII : Classification histologique des tumeurs germinales.....	113
Tableau XIII : Types histologiques retrouvés dans les différentes séries.	114
Tableau XIV : Classification TNM-SFOP	115
Tableau XV : répartition des patients en fonction du stade selon la classification TNM dans les différentes études.	116
Tableau XVI : Classification pronostic des TGM selon l'International Germ Cell Cancer Collaborateur Group	117
Tableau XVIII : Protocoles utilisés par les différents groupes coopératifs pédiatriques	136
Tableau XVII : Survie globale des TGM dans les différentes études.....	139
Tableau XVIII : Recommandations minimales de suivi pour les TGNS de stade I. TGNS : Tumeur germinale non séminomateuse.	140
Tableau XIX : Recommandations minimales de suivi des Tumeurs Germinales Séminomateuses (TGS) de stade I	140
Tableau XX : Recommandations minimales de suivi post-thérapeutique des TGS et TGNS de stade métastatique en rémission après chimiothérapie.....	141

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
ASP	: Abdomen sans préparation
CD	: Classes de différenciation
CG	: Culot globulaire
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
CNOPS	: Caisse nationale d'organisme de prévoyance sociale
CP	: Culot plaquettaire
CRP	: C-réactive protéine
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
FAR	: Forces armées royales
GFAOP	: Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
GOT	: Glutamate oxaloacétique transaminase
Hb	: Hémoglobine
HPM	: Hépatomégalie
Ig	: Immunoglobuline
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineux
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LDH	: Lactate déshydrogénase
MO	: Moelle osseuse
NFS	: Numération formule sanguine
ORL	: Oto-rhino-laryngé

PFC	: Plasma frais congelé
PFP	: Paralysie faciale périphérique
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PQ	: Plaquettes
RAMED	: Régime d'Assistance Médicale
SFOP	: Société Française d'Oncologie Pédiatrique
SHOP	: Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
SLT	: Syndrome de lyse tumorale
SMG	: Splénomégalie
SNC	: Système nerveux central
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TCA	: Temps de céphaline activé
TGM	: Tumeur germinale maligne
TGnS	: Tumeur germinale non séminomateuse
TDM	: Tomodensitométrie
TP	: Taux de prothrombine
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
YGT	: Gamma glutamyl transférase

INTRODUCTION

Les tumeurs germinales malignes (TGM), sont un groupe de néoplasies rares chez l'enfant, elles ne représentent que 3% de tous les cancers pédiatriques [1]. Leur incidence annuelle dans les pays développés est d'environ 0.4 à 0.8 cas par millions d'enfants de moins de 15 ans. Elles se caractérisent par une grande hétérogénéité tant sur le plan clinique que radiologique, biologique, anatomopathologique, et cytogénétique [2].

Cliniquement, on distingue les TGM gonadiques qui sont de loin les plus fréquentes et les TGM extragonadiques qui peuvent siéger principalement au niveau cérébral, médiastinal, rétropéritonéal, ou sacrococcygien [2]. Malgré leurs différences significatives, les TGM ont une origine embryonnaire commune. Elles dérivent de la cellule germinale primitive pluripotente et peuvent donner selon leur différenciation plusieurs types histologiques [3]. On distingue les TGM séminomateuses et les TGM non séminomateuses qui sont : la tumeur vitelline (yolk sac tumor), le carcinome embryonnaire, le choriocarcinome, et en fin les tératomes immatures [1,4]. Ces différents types histologiques peuvent former une TGM pure ou donner naissance à une TGM mixte [5]. Deux types histologiques des TGM sont associés à une sécrétion de marqueurs tumoraux sériques : la tumeur vitelline sécrétant l'alpha foeto-protéine (AFP) et le choriocarcinome qui sécrète l'hormone chorionique gonadotrope (β HCG). Ce caractère sécrétant est particulièrement important à la fois pour le diagnostic et le suivi pendant et après le traitement [1,3].

Le diagnostic des TGM est basé sur le dosage des marqueurs tumoraux ou bien sur l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Le bilan d'extension a pour but de rechercher d'éventuelles métastases. La combinaison de la chirurgie et de la chimiothérapie dans le traitement de ces tumeurs ainsi que l'utilisation des sels de platine ont permis l'obtention d'un taux de survie supérieur à 80%. Au

Maroc, nous ne disposons pas de registre national permettant d'avoir une idée sur la prévalence des TGM dans notre pays. Le but de notre étude, réalisée au sein de l'unité d'hématologie et d'oncologie du service de pédiatrie du centre hospitalier Hassan II de Fès est de:

- Etudier le profil épidémiologique, biologique, radiologique et anatomo-pathologique des TGM malignes dans notre contexte.
- Evaluer les protocoles utilisés et la réponse thérapeutique.
- Evaluer l'évolution et les complications observées.
- Soulever les difficultés de prise en charge des patients.

PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS :

C'est une étude rétrospective et descriptive qui porte sur tous les cas de tumeurs germinales malignes suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2016.

II. METHODES :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus les enfants âgés de moins de 16 ans, suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès pour une TGM et dont le diagnostic a été établi en se basant sur le dosage des marqueurs tumoraux (AFP ou β HCG) et/ou l'étude anatomopathologique.

2. Critères d'exclusion :

- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication ou d'un acte chirurgical.
- Diagnostic des TGM non confirmé par un dosage biologique des marqueurs tumoraux et/ou une étude anatomo-pathologique.
- Enfants ayant une tumeur germinale bénigne.

III. Fiche d'exploitation :

Le recueil de données de chaque patient s'est basé sur les dossiers médicaux sous forme papier et forme informatisée, les fiches de prescription et les cahiers de suivi ainsi que les lettres de liaison. Les renseignements de chaque dossier ont été notés sur la fiche d'exploitation ci-dessous, permettant ainsi d'étudier le profil de la maladie dans notre population d'étude. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les caractéristiques de la tumeur au diagnostic : cliniques, biologiques et radiologiques, le type histologique, le stade, le siège initial et les métastases,...etc.
 - Le traitement instauré :
 - Type: chimiothérapie, chirurgie...
 - Effets secondaires et complications.
 - ✓ Les données thérapeutiques :
 - La date du début du traitement.
 - Le type de la cure et la posologie.
 - La tolérance.
 - La toxicité.
 - ✓ Les données évolutives :
 - L'évaluation des malades.
 - La qualité de vie.
 - L'évolution :

- Rémission complète (RC) : disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.
- Bonne rémission partielle (VGPR): indique que la masse primaire est réduite (entre 70 à 90%) et absence de métastases à distance.
- Rémission partielle (RP) : réduction supérieure à 50% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables et sans aucun signe de nouvelles lésions.
- Stabilisation de la maladie (SD) : absence de progression tumorale soit réduction de 25% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables sans signes radiologiques de nouvelles lésions.
- Maladie progressive (PD) : augmentation de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toute lésion mesurée par plus de 25% de la taille par rapport à l'admission dans l'étude ou l'apparition de nouvelles lésions.
- Décès du patient.
- Perdu de vue.
- Abandon du traitement.

V. Analyse statistique :

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel (Microsoft office Excel), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologique, thérapeutiques, et évolutives des patients.

V. ETHIQUE :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants de cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.



FICHE D'EXPLOITATION

Profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des tumeurs
germinales malignes.

IP :

Date d'hospitalisation :

A. Identité :

Nom:

Prénom:

Origine :

Sexe:

F M

Date de naissance:

Age au diagnostic:

Lieu de résidence :

Rural Urbain

Région :

Tél. :

Niveau socio-économique :

Elevé Moyen Bas

Couverture sociale :

Payant RAMED CNOPS CNSS FAR

Autres

.....Inclus : non inclus :

raison :

B. Antécédents :

1- Personnels :

Consanguinité :

Malformations :

2- Familiaux :

Cancers familiaux : oui non

degré de parenté :

C. Motif de consultation :

Altération de l'état général Masse abdomino-pelvienne

Masse

testiculaire

Autres :.....

F. Diagnostic :

- 1- Imagerie seule Imagerie + marqueurs Imagerie +
marqueurs + Anapath
Anapath + Imagerie

2- Date du diagnostic (date du dosage des marqueurs tumoraux ou bien résultat de l'étude anapath) :.....

G. Bilan:

1- Marqueurs biologiques :

Alpha FP :

Beta HCG :

2- Etude anatomo-pathologique :

- Biopsie écho-guidée: Biopsie scanno-guidée :
Biopsie chirurgicale :
Résultat :.....

3- Bilan d'extension :

- *Radio du thorax* : Normale Pathologique :.....
 - *Echographie* : oui non
 - ✓ Sièges de la tumeur :.....
 - ✓ Taille :
 - ✓ Résultats :.....
 - *TDM thoraco-abdomino-pelvienne* oui non
- Localisation de l'atteinte : Sacro coccygienne Ovaire Testicule
Cérébrale Médiastin
Face Cervicale Abdominale Fesse

Métastases : Siège :

- **IRM :** oui non

Siège de la tumeur :

Siège des métastases : foie poumon os ganglions abdominaux ganglions médiastinaux

Autres :

Délai entre le 1^{er} symptôme et la consultation :

Délai entre consultation ou hospitalisation et diagnostic :

Délai entre diagnostic et début du traitement :

H. Prise en charge :

1- Stadification du patient :

2- Protocole thérapeutique :

3- Date du début du traitement :

4- chimiothérapie :

<u>Date de la cure</u>	<u>Type de cure</u>	<u>Taux d'AFP/BHCG</u>	<u>Toxicité</u>

Nombre total de cures :

N° de cure où l'AFP s'est négativé:

5- chirurgie :

- **Date :**
- **Type d'exérèse :**
 - Chirurgie initiale : oui non
 - Chirurgie après chimiothérapie néo adjuvante : oui non

- Délai entre la dernière séance de chimiothérapie et la chirurgie :
- Complication de la chirurgie :

I. Bilan de fin de traitement :

Date de fin du traitement :

AFP:

TDM TAP:

J. Evolution:

Date des dernières nouvelles : / /

1-Rémission

Rémission complète date de rémission complète :

Rémission partielle

Reprise évolutive de la maladie :

2-Rechute si oui : Date :..... Délai :..... Sièges
:.....

CAT :..... Evolution :.....

3-Décès si oui : Date:..... Phase du traitement
:.....

• Cause : Progression : Toxicité du TTT : type de
toxicité:.....

• Rechute : siège :.....

• Autres :

4-Perdu de vue

5-Abandon de traitement

6- Evolution de l'AFP :

• Avant traitement	
• A la fin du traitement	
• 3 mois après arrêt du traitement	
• 6 mois après arrêt du traitement	
• 9 mois après arrêt du traitement	
• 1 an après arrêt du traitement	
• 2 ans après arrêt du traitement	
• 3 ans après arrêt du traitement	
• 4 ans après arrêt du traitement	
• 5 ans après arrêt du traitement	

Durée de suivi après fin traitement

RESULTATS

Durant 5 ans, allant de Janvier 2011 à Décembre 2016, nous avons colligé 20 cas de tumeurs germinales malignes répondant aux critères d'inclusion de notre étude. L'analyse des données a abouti à des résultats qui seront présentés ci-dessous:

I. Epidémiologie :

1. Fréquence :

Durant la période de l'étude, 789 nouveaux cas de cancers pédiatriques ont été admis au niveau de l'unité d'hémo-oncologie, du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, dont 20 ont été des cas de TGM, ce qui correspond à 2.5% des cas de l'ensemble des cancers admis.

Tableau I : Répartition par année des nouveaux cas de TGM suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du CHU Hassan II de Fès.

Année	Nombre de nouveaux cas	Nombre de TGM	Pourcentage %
2010	63	1	1.5%
2011	103	3	2.9 %
2012	128	1	0.8%
2013	140	2	1.4%
2014	107	3	2.8%
2015	122	4	3.2%
2016	126	5	3.9%

Le nombre de cas des TGM diagnostiqués par an a varié entre un minimum de 1 cas et un maximum de 5 cas. Le pourcentage des cas de TGM par rapport au

nombre total de patients suivis pour une pathologie cancéreuse a été en moyenne de 2.5% par an, avec des extrêmes allant de 0.8 à 3.9%.

2. Age et sexe des patients :

a. Age au diagnostic:

L'âge au moment du diagnostic dans notre série a varié entre 2 mois et 14 ans avec une moyenne d'âge de 3 ans et demi et un écart type de 3.02.

- 17 patients avaient un âge entre 0 et 4 ans soit 85% des cas. Parmi eux 10 cas sont âgés de moins de 2 ans (50%).
- 1 patient avait un âge entre 4 et 8 ans soit 5% des cas.
- 1 patient avait un âge entre 8 et 12 ans soit 5% des cas.
- 1 patient avait un âge entre 12 et 16 ans soit 5% des cas. (Tableau II)

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

Age au diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage
0 à 4 ans	17	85%
4 à 8 ans	1	5%
8 à 12 ans	1	5%
12 à 16 ans	1	5%

b. Age actuel des patients :

L'âge des patients varie actuellement entre 3 mois et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 5 ans et un écart type de 4.26.

- 11 patients ont un âge entre 0 et 4 ans soit 65% des cas. Parmi eux 6 cas sont âgés de moins de 2 ans (30%).
- 5 patients ont un âge entre 4 et 8 ans soit 25% des cas.

- 2 patients ont un âge entre 8 et 12 ans soit 10% des cas.
- 2 patients ont un âge entre 12 et 16 ans soit 10% des cas.

c. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 8 garçons (40% des cas) et 12 filles (60% des cas). Le sexe ratio (H/F) est de 0.6 (Figure 1).

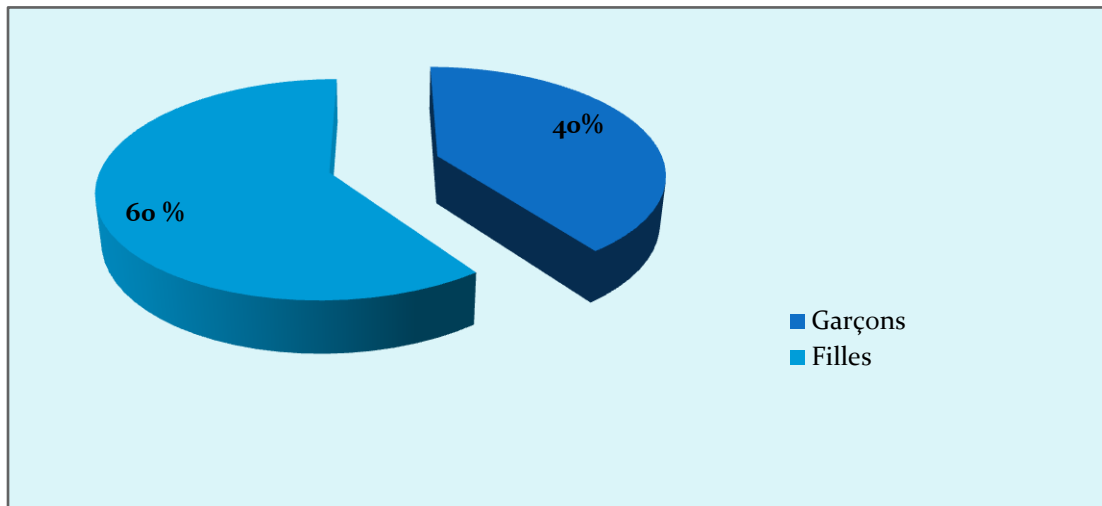


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Niveau socio-économique et couverture sociale :

Dans notre série, 18 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 90% des cas, et 2 patients sont de classe moyenne, soit 10% des cas. 16 patients, soit 80% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED », 2 patients sont payants, soit 10% des cas et 2 patients, soit 10% des cas, sont mutualistes, il s'agit de:

- Un patient, soit 5% des cas, est couvert par la mutuelle des forces armées royales (FAR).
- Un patient, soit 5% des cas, est couvert par la caisse nationale de la sécurité sociale (CNSS).

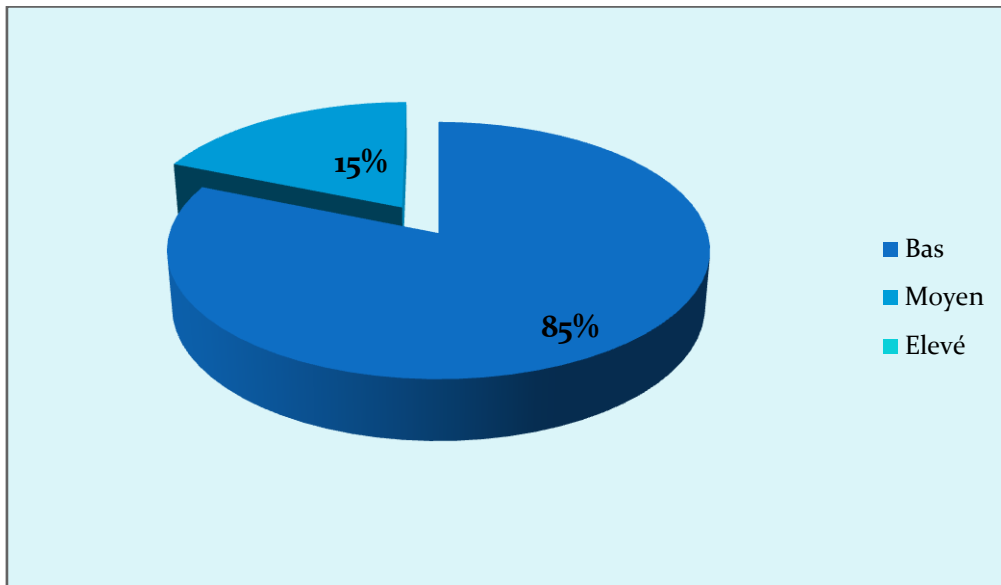


Figure 2: Répartition des patients en fonction du niveau socio-économique.

4. Origine géographique des patients:

L'origine des patients a été variable : (Figure 3)

- 9 patients sont originaires de Taza et ses régions ; soit 45% des cas.
- 4 patients sont originaires de Sefrou et ses régions; soit 20% des cas.
- 2 patients sont originaires de Midelt ; soit 10% des cas.
- 2 patients sont originaires de Fès et ses régions; soit 10% des cas.
- 1 patient est originaire de Taounate (5%), 1 patient de Guercif (5%) et 1 patient de Rich (5%).

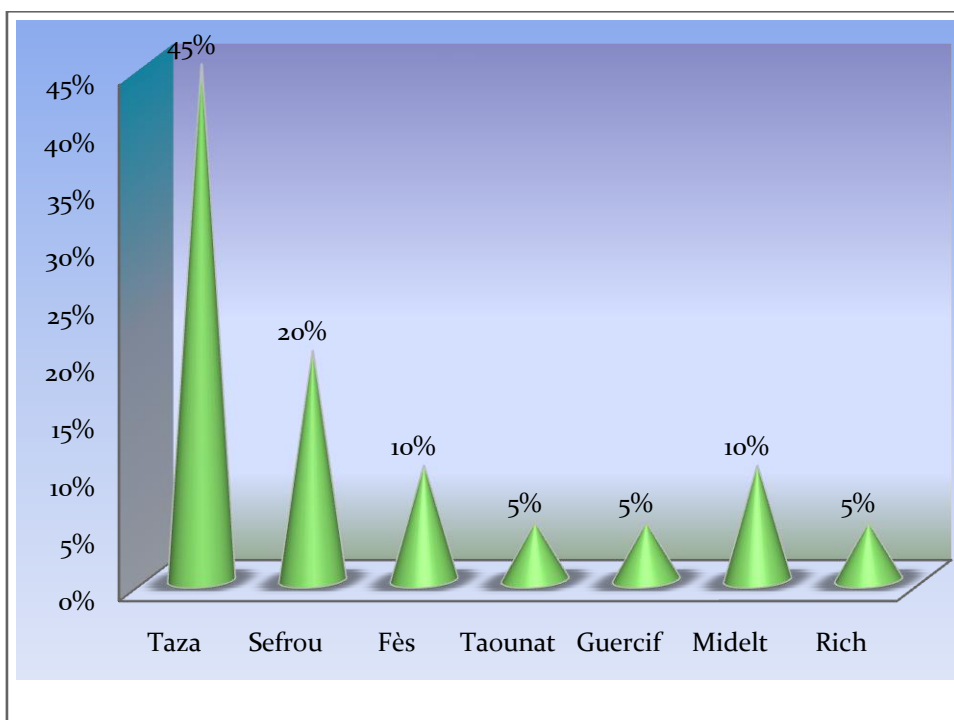


Figure 3: Répartition des malades en fonction de la ville d'origine.

II. Antécédents personnels et familiaux des patients :

- Parmi les 20 patients, la notion de consanguinité a été retrouvée dans 6 cas, soit 30% des cas :
 - Consanguinité de 1^{er} degré dans 4 cas (20%).
 - Consanguinité de 2^{ème} degré dans 2 cas (10%).
 - Les données sur l'existence d'antécédents d'un cancer dans la famille n'ont été retrouvées chez aucun cas.
 - La notion de malformation n'a été précisée chez aucun patient.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1. Durée d'évolution avant l'hospitalisation :

Le délai entre l'apparition de la première manifestation clinique susceptible d'être en rapport avec la maladie et la consultation a varié entre 2 jours et 2 ans avec une moyenne de 71 jours. 60% des patients ont consulté en moins d'un mois d'évolution, 15% après une durée d'évolution entre un et deux mois et 25% après une durée d'évolution supérieure à deux mois (figure 4).

La durée d'évolution de 2 ans a été notée chez une patiente ayant une masse jugale et latéro-cervicale gauche remontant au premier mois de vie, pour laquelle la famille n'a consulté qu'après une aggravation de la lésion initiale qui est devenue bourgeonnante et obstructive avec limitation de l'ouverture buccale.

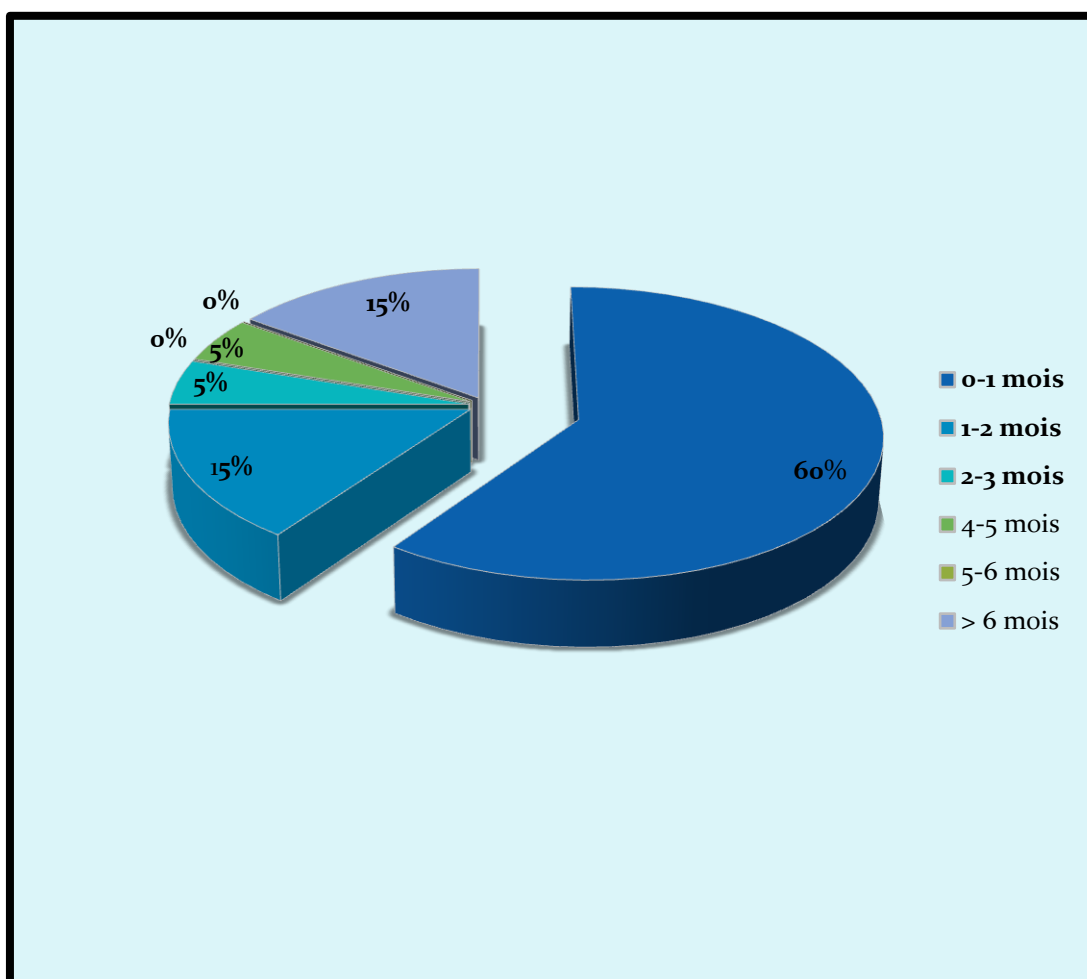


Figure 4: Durée d'évolution de la maladie avant l'admission.

2. Présentations cliniques

Les données sur les signes cliniques révélateurs ont été recueillies chez les 20 patients. Le tableau suivant illustre les signes cliniques révélateurs :

Tableau III : Signes cliniques révélateurs des TGM chez les patients de notre série.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Manifestations abdomino-pelviennes :	11	55%
- Augmentation du volume abdominale	1	5%
- Masse abdominale	4	20%
- Masse fessière	6	30%
• Manifestations urinaires et digestives :	2	10%
- Incontinence urinaire + constipation	1	5%
- Hématurie + RAU	1	5%
Manifestations testiculaires :	4	20%
- Masse testiculaire	3	15%
- Douleur + augmentation du volume testiculaire	1	5%
Manifestations gynécologiques :	1	5%
- Métrorragies	1	5%
Manifestations cervico-faciales :	3	15%
- Masse jugale	2	10%
- Masse mandibulaire	1	5%

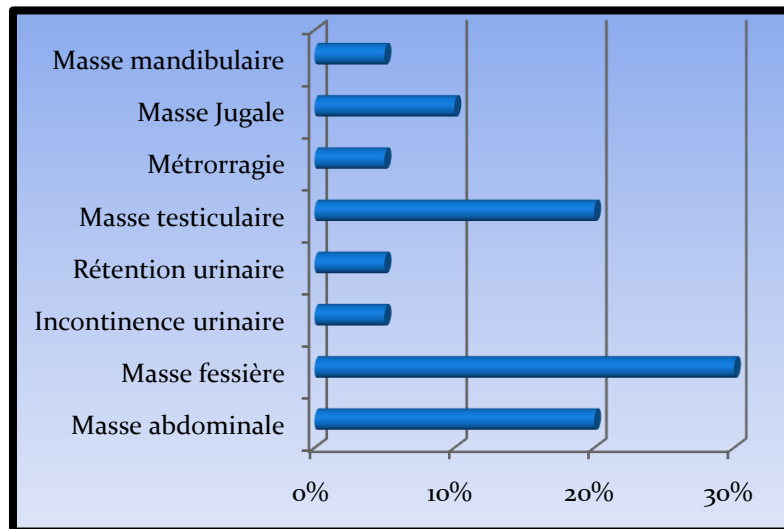


Figure 5 : Circonstances de découverte des tumeurs germinales malignes.

a. Atteinte abdomino-pelvienne :

Onze patients ont une localisation abdomino-pelvienne, soit 55% des cas. Une masse palpable a été présente chez tous les malades. Le siège de la masse a été variable :

- La masse a été abdomino-pelvienne chez 4 patients, soit 20% des cas.
- Chez six patients, la masse a été fessière, soit 30% des cas.
- La masse a été au dépend du flanc droit chez un patient, soit 5% des cas.

L'examen clinique a trouvé :

- Une hépatomégalie (HMG) dans 2 cas (10%).
- Un contact lombaire chez deux patients (10%).
- Une ascite de moyenne abondance chez deux patients (10%).
- Un effacement du sillon inter-fessier chez six patients (30%).



Figure 6 : Photo d'un patient de notre série, âgé de 2ans, montrant une énorme masse sacrococcygienne.

b. Atteinte cervico-faciale :

Elle a été notée chez 3 patients, soit 15% des cas. Parmi ces atteintes, la localisation maxillaire a été prédominante, elle est rencontrée chez 2 patients soit 10% des cas. L'exophtalmie a été retrouvée chez une patiente (5%).



Figure 7: Photo d'une patiente de notre service âgée de 3 ans montrant une masse jugale gauche associée à une exophtalmie homolatérale avec chémosis. Service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

c. Atteinte gonadique :

Cinq patients ont eu une atteinte gonadique, soit 25% des cas.

Quatre patients, de sexe masculin, se sont présentés pour une augmentation du volume de la bourse avec présence d'une masse testiculaire (20% des cas).

Une patiente s'est présentée aux urgences dans un tableau de torsion de l'ovaire (5%).



Figure 8: Masse testiculaire en rapport avec une tumeur germinale maligne chez un garçon âgé de deux ans. Service de pédiatrie, CHU Hassan II de Fès.

d. Atteinte vaginale :

Une patiente s'est présentée pour métrorragies. L'examen clinique a révélé une masse vaginale.



Figure 9: Masse vaginale chez un nourrisson âgé de 18 mois admise pour métrorragies. Service de Pédiatrie CHU Hassan II de Fès.

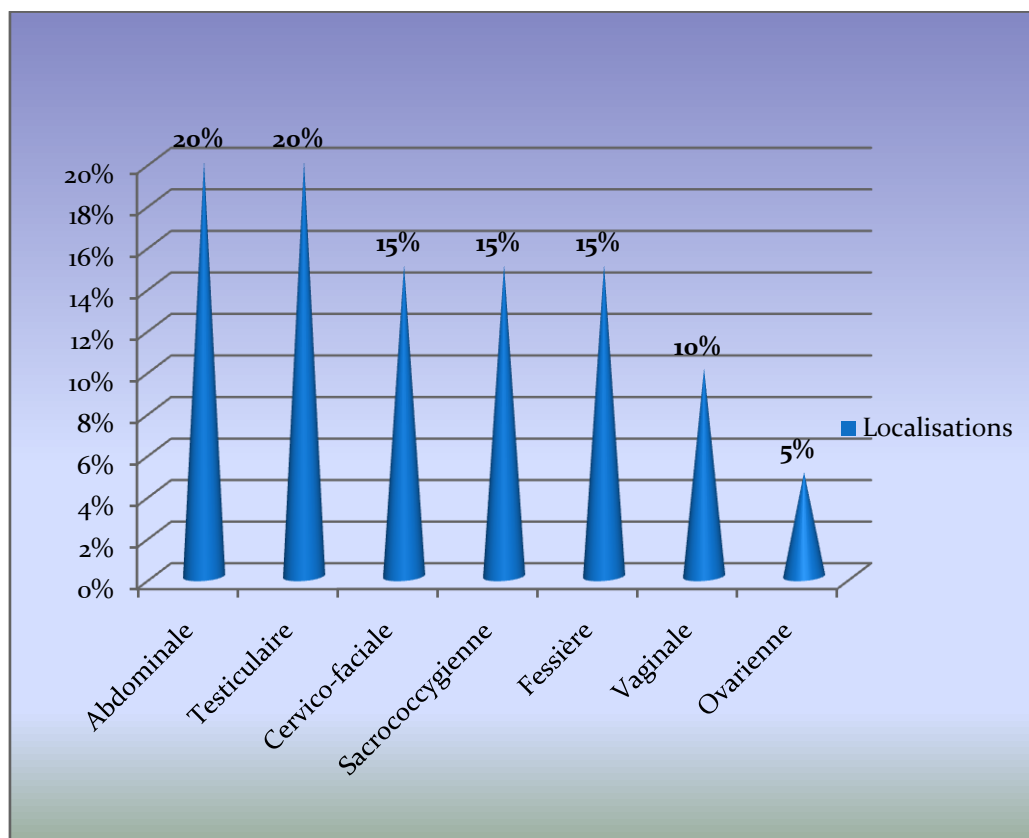


Figure 10: Répartition des patients en fonction de leurs localisations primitives.

IV. BILAN PARACLINIQUE :

1. Moyens diagnostiques :

Le diagnostic des TGM a été basé sur les marqueurs biologiques (AFP et B HCG) et/ou l'étude anatomo-pathologique : pour les tumeurs sécrétantes, la mise en évidence de marqueurs biologiques nous a suffi pour poser le diagnostic de TGM. Lorsque les marqueurs sont négatifs, une biopsie a été nécessaire pour confirmer le diagnostic de TGM. Pour les patients adressés chez nous après avoir bénéficié d'une biopsie ou d'une chirurgie d'exérèse, ils ont bénéficié systématiquement dès leur admission à notre unité d'un dosage des marqueurs tumoraux. Le tableau suivant montre les différents moyens utilisés pour le diagnostic des TGM dans notre série:

Tableau IV : Différents moyens utilisés pour le diagnostic des TGM dans notre série.

Moyens diagnostiques	Nombre de cas	Pourcentage
Imagerie + marqueurs tumoraux	7	35%
Imagerie + marqueurs + histologie	9	45%
Imagerie + histologie	4	20%

Pour retenir le diagnostic de TGM, l'imagerie a été utilisée dans 100% des cas, associée aux marqueurs tumoraux dans 35% des cas et à l'histologie dans 20% des cas. L'imagerie a été combinée aux marqueurs tumoraux et à l'étude anatomopathologique dans 45% des cas.

2. Bilans d'orientation diagnostique :

a. L'abdomen sans préparation (ASP)

Réalisé chez deux patients, il a objectivé une opacité se projetant au niveau abdominal avec un refoulement des anses digestives avec la présence de niveaux hydro-aériques de type grêliques.

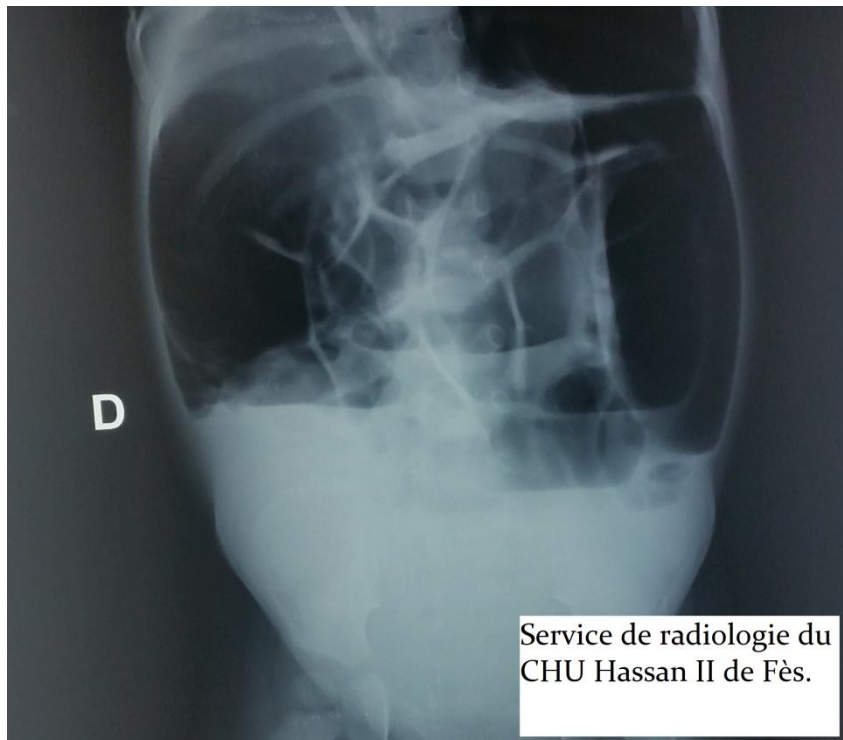


Figure 11 : ASP montrant un refoulement avec distension des anses digestives et niveaux hydro-aériques de type grêlique chez un patient admis pour masse abdominale.

b. La radiographie thoracique :

Réalisée chez tous les patients, elle a objectivé un poumon de surcharge avec présence d'un foyer pulmonaire dans deux cas. Nous n'avons noté aucune lésion métastatique visualisée au niveau de la radiographie thoracique.

c. L'échographie :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 16 patients, soit 80% des cas, elle a objectivé :

- Une hypertrophie testiculaire avec ectopie du testicule controlatéral chez 3 patients (15%).
- Une formation kystique ovarienne droite chez une patiente (5%).
- Une masse inter-vésico-vaginale envahissant la vessie avec urétéro-hydronéphrose chez une patiente (5%).
- Deux masses tissulaires, hétérogène de localisation fessières (10%).
- Une masse tumorale présacrée et rétro-rectale tissulaire partiellement calcifiée avec une lyse du coccyx refoulant le rectum sigmoïde dans 2 cas (10%).
- Des masses tissulaires abdominales chez 4 patients (20%) avec envahissement vasculaire et refoulement des structures de voisinage dont le point de départ a été vaginale et sacrococcygien.
- Une masse au niveau de la surrénale gauche chez 1 patient, soit 5% des cas.
- Une masse au niveau de la région rétropéritonéale hétérogène contenant des zones liquides avec des calcifications et des zones charnues vascularisées au doppler couleur, engainant l'aorte, le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure qui vient au contact du hile hépatique avec refoulement de la rate et du rein (5%).
- Une HMG dans 2 cas (10%).
- Des adénopathies profondes dans 2 cas (10%).

d. La tomодensitométrie (TDM) :

Réalisée chez tous les patients, elle a objectivé :

✓ **Pour les localisations ORL :**

- Un volumineux processus tissulaire facial et latéro-cervical gauche mal délimité, rehaussé de façon modérée et hétérogène après injection de

produit de contraste, délimitant des zones de liquéfaction et une calcification et mesurant 87 x 84 x 78 mm. Une lyse osseuse de la mandibule gauche. Un micro-nodule pulmonaire gauche unique chez un patient (5%).

- Des masses tumorales des sinus maxillaires chez trois patients (15%).
- Une ostéolyse du palais osseux chez un patient (5%).
- Une volumineuse masse tumorale centrée sur la fosse infra-temporale et la paroi externe de l'orbite gauche chez un patient avec envahissement orbitaire (5%).
- Des masses tissulaires sous maxillaire et sous angulaire chez trois patients.

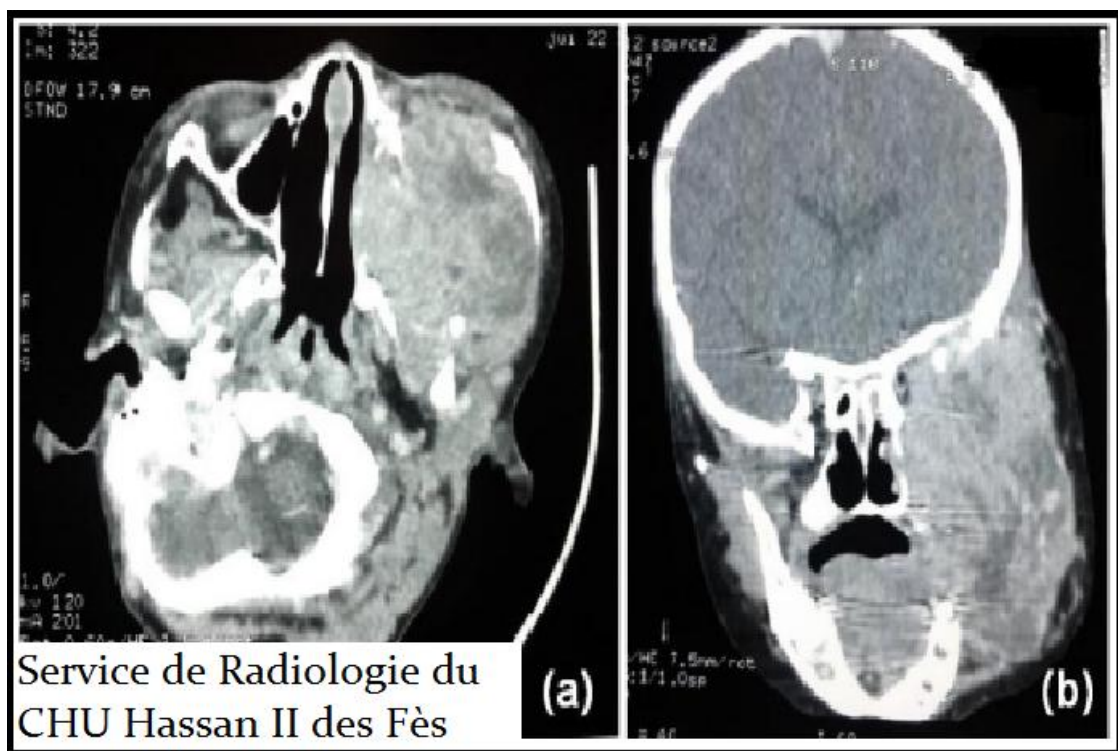


Figure 12 : Coupe axiale (a) et reconstruction coronale (b) passant par la face objectivant une masse jugale tissulaire centrée sur la fosse infra-temporale et la paroi externe de l'orbite gauche, rehaussée après contraste, contenant quelques foyers hémorragiques chez une patiente âgée de 3 ans admise pour masse jugale.



Figure 13: Reconstruction scannographique objectivant une masse jugale chez une patiente de trois ans admise pour tumeur germinale de la joue gauche.

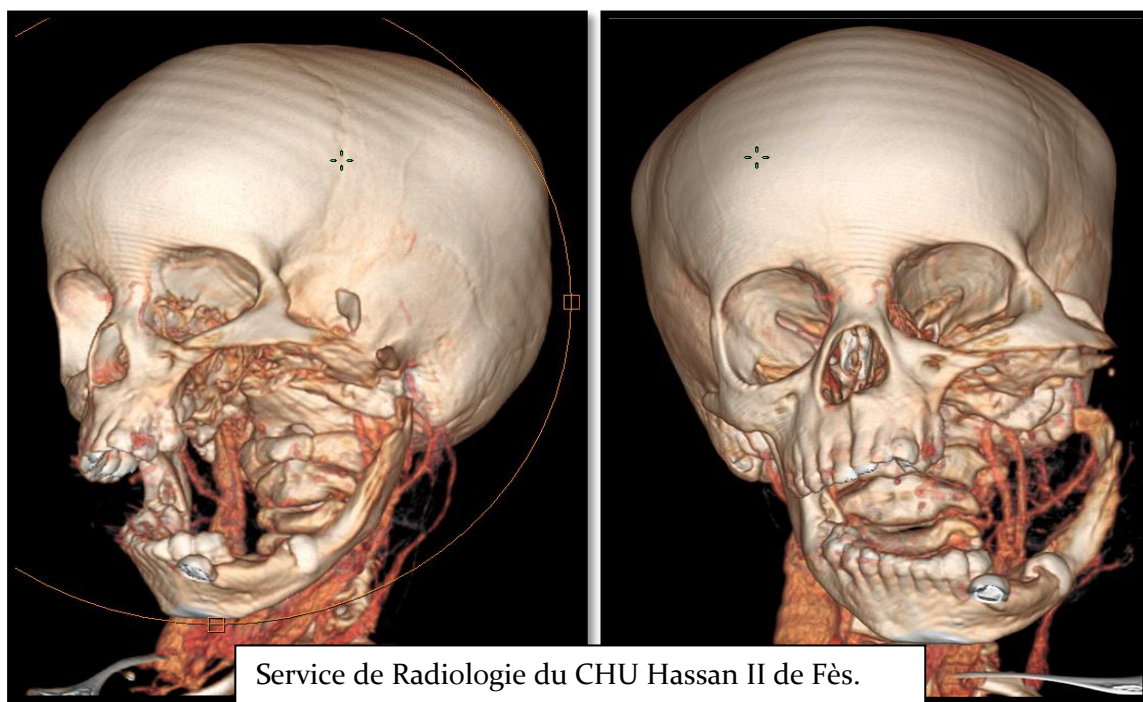


Figure 14 : Reconstruction MPR (Multiplanar Reconstruction) montrant la lyse osseuse.

- ✓ **Pour la localisation gonadique:**
 - Une masse à composante mixte se développant aux dépens de l'ovaire chez une patiente (5%).
 - Une masse testiculaire rehaussée après injection de produit de contraste avec extension au cordon et ectopie testiculaire controlatérale chez trois patients (15%).

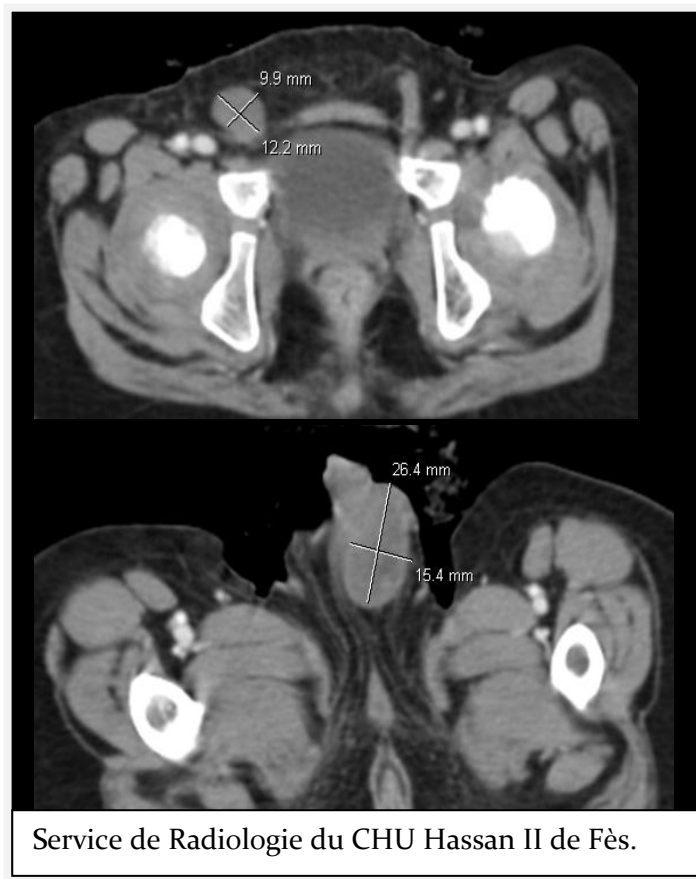


Figure 15 : Scanner en coupe axiale et reconstruction sagittale: Présence d'une masse tissulaire intra scrotale au dépend du testicule gauche, bien limitée, sans signes d'extension aux organes de voisinage, rehaussée de façon hétérogène après contraste mesurant 35x26 mm. Le testicule droit est en situation inguinale de taille normale, de densité homogène mesurant 17 x 12,5 mm de diamètre.

Patient de notre série, âgé de 2 ans, admis pour TGM testiculaire gauche.

✓ **Pour la localisation vaginale :**

Une masse solide entre la vessie, le vagin et le rectum avec envahissement de la vessie a été retrouvé chez une patiente.

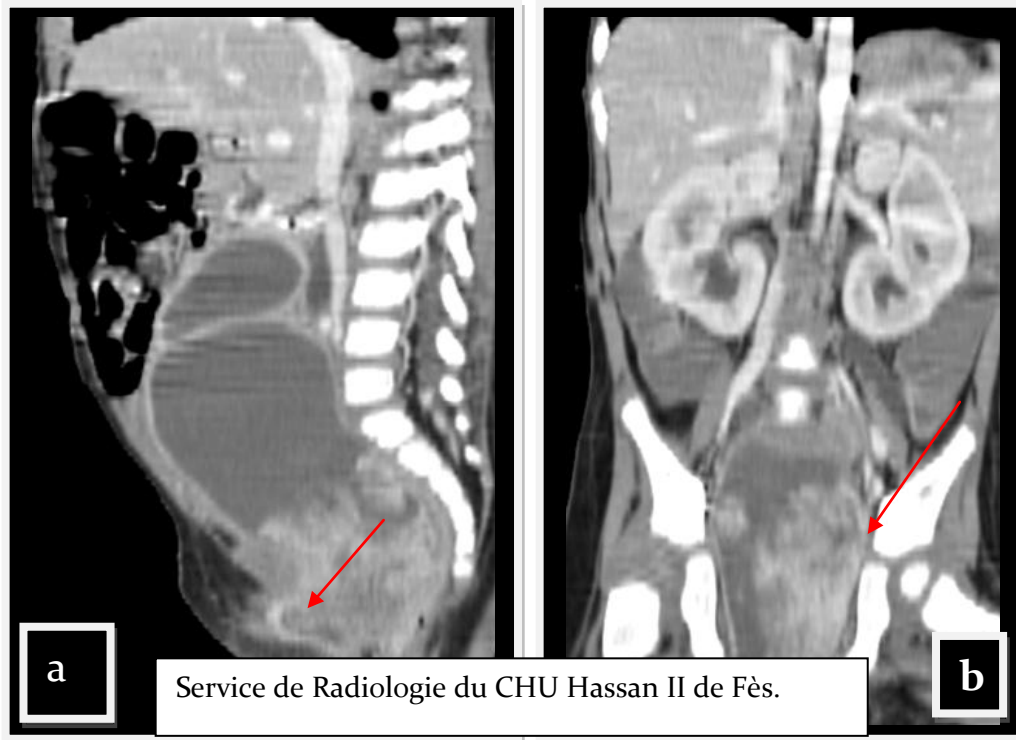


Figure 16 : Scanner injecté en reconstruction sagittale et coronale (a,b): Processus tissulaire centré sur le tractus génital : col et cavité vaginale, mal limité, rehaussé de façon hétérogène et intense après contraste et mesurant 04x5x5 cm de diamètre transverse, antéropostérieur et de hauteur chez une patiente de 16 mois admise pour masse vaginale.

✓ **Pour la localisation sacrococcygienne :**

La TDM a objectivé de volumineuses masses pré-sacrées et sous péritonéales, de densité tissulaire, présentant une extension périnéale et aux parties molles glutéales chez 3 patients (15%).

3. Confirmation diagnostique :

Le diagnostic de certitude a été basé sur le dosage des marqueurs tumoraux et/ou l'étude anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur.

a. Diagnostic anatomo-pathologique :

Treize patients, soit 65% des cas, ont bénéficié d'une étude anatomopathologique de la masse tumorale soit après exérèse chirurgicale ou après biopsie, échoguidée ou scannoguidée:

- Suite à une chirurgie chez 8 patients, soit 40% des cas, quatre patients ont bénéficié d'une chirurgie première avec étude anatomopathologique de la pièce opératoire et quatre patients ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale.
- Une biopsie échoguidée a été réalisée chez 4 patients, soit 20% des cas.
- Une biopsie scannoguidée chez 4 patients, soit 20% des cas.

Le diagnostic histologique a été basé sur l'aspect morphologique confirmé par l'étude immuno-histochimique des cellules tumorales par l'utilisation des marqueurs tumoraux suivants: cytokératine AE1/AE, CD 34, la desmine, myogénine, CD99, CD31, chromogranine et synaptophysine et l'AFP.

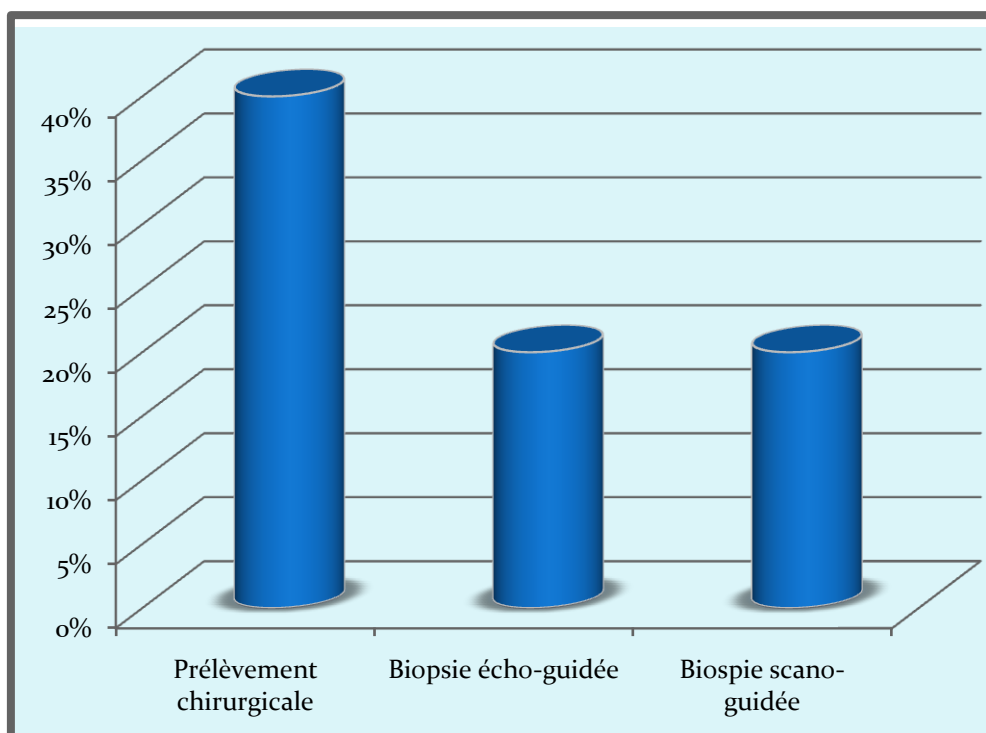


Figure 17 : Répartition des TGM selon les modalités du prélèvement du tissu tumoral.

Tableau V : Types histologiques des patients suivis pour TGM

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Tumeur du sac vitellin	13	60%
TGM mixte	1	5%
Tératome immature pluritissulaire	2	10%

Le tableau V montre que les tumeurs du sac vitellin sont les plus fréquentes (60%). Le cas de TGM mixte a été découvert chez une jeune fille de 12 ans admise pour abdomen aigu pour lequel elle a été opérée en urgences. L'exploration chirurgicale a trouvé une torsion ovarienne sur un kyste de l'ovaire. L'étude anatomopathologique a trouvé un aspect histologique et immuno-histochimique

d'une tumeur germinale mixte faite de tumeur vitelline, de dysgerminome et de carcinome embryonnaire. Deux cas de tératome immature ont été notés dans notre série.

b. Les marqueurs tumoraux :

Le dosage des AFP a été réalisé chez tous les patients. Il a été positif dans 100% des cas, 16 patients parmi eux ; soit 80% des cas ; avaient une valeur supérieure à 15000 UI/ml, variant entre 20 000 et 283 000 UI/ml. Le dosage de la bêta HCG a été réalisé chez 20 patients, soit 100% des cas, il a été positif chez 3 patients (15%).

4. Bilan d'extension :

a. Echographie testiculaire :

Elle a objectivé une atteinte testiculaire chez trois patients (15% des cas) sous forme de :

- Hypertrophie testiculaire avec masse hyperéchogène et hétérogène chez deux patients (10%).
- Infiltration des parois scrotales et extension vers le cordon avec ectopie testiculaire controlatérale chez un seul patient (5%).

b. Tomodensitométrie :

Elle a été réalisée chez la totalité des patients, c'est un examen de référence pour évaluation des mensurations tumorales au cours du traitement. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a révélé un:

✓ **Envahissement locorégional:**

- Un envahissement vasculaire chez 2 patients, soit 10% des cas.
- Une extension endocanalaire chez 1 patient, soit 5% des cas.
- Un envahissement des voies excrétrices rénales dans un seul cas.

✓ **Métastases à distances :**

- Métastases hépatiques chez 4 patients, soit 20% des cas.
- Métastases pulmonaires chez 3 patients, soit 15% des cas.
- Métastases osseuses chez 3 patients, soit 15% des cas.
- Métastases orbitaires chez 1 patient, soit 5% des cas.

✓ **Envahissement vasculaire de:**

- L'aorte abdominale dans 5% des cas (1 cas).
- Le tronc cœliaque dans 5% des cas (1 cas).

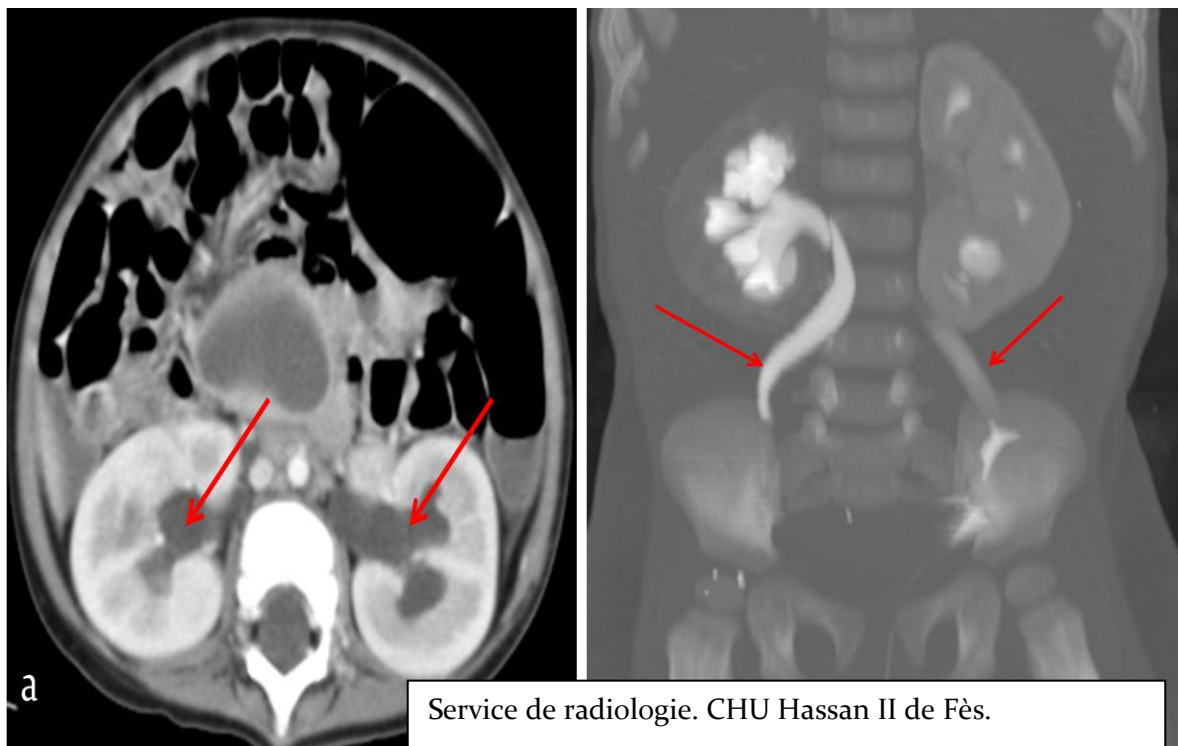


Figure 18 : Scanner injecté en coupe axiale et coronale au temps tardif en MIP (a,b):

Envahissement des paramètres en bilatéral, responsable d'une dilatation UPC modérée avec respect de l'index parenchymateux.

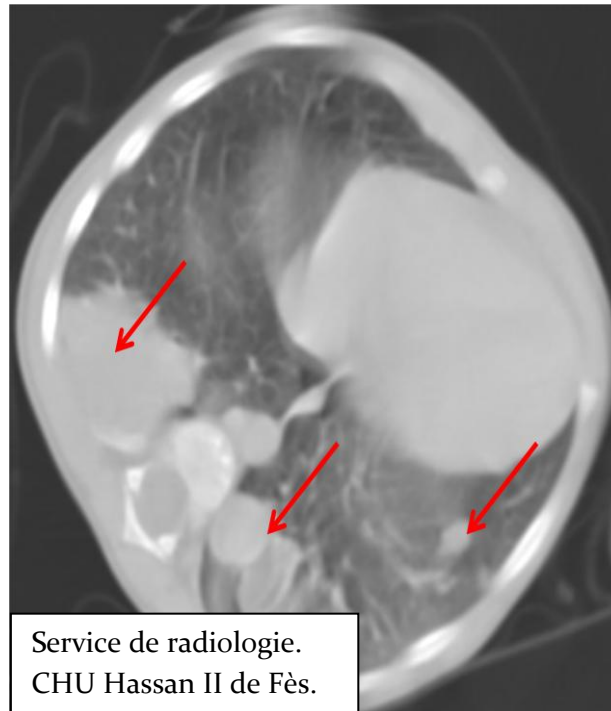


Figure 19 : Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant des localisations secondaires pulmonaires multiples.

✓ **Métastases osseuses des :**

- Corps vertébraux de D3, D4, D5 avec tassement de D5 dans 1 cas (5%).

✓ **Atteinte par contiguïté:**

- La mandibule gauche chez un patient (5%).
- Le maxillaire et au niveau du plancher orbitaire chez 2 patients (10%).

✓ **Adénopathies:**

- Mésentériques chez 1 patient (5% des cas).
- Médiastinales chez 2 patients (10% des cas).
- Inguinales dans 1 cas (5% des cas).

✓ Une carcinose péritonéale a été relevé chez 2 patients (10% des cas).

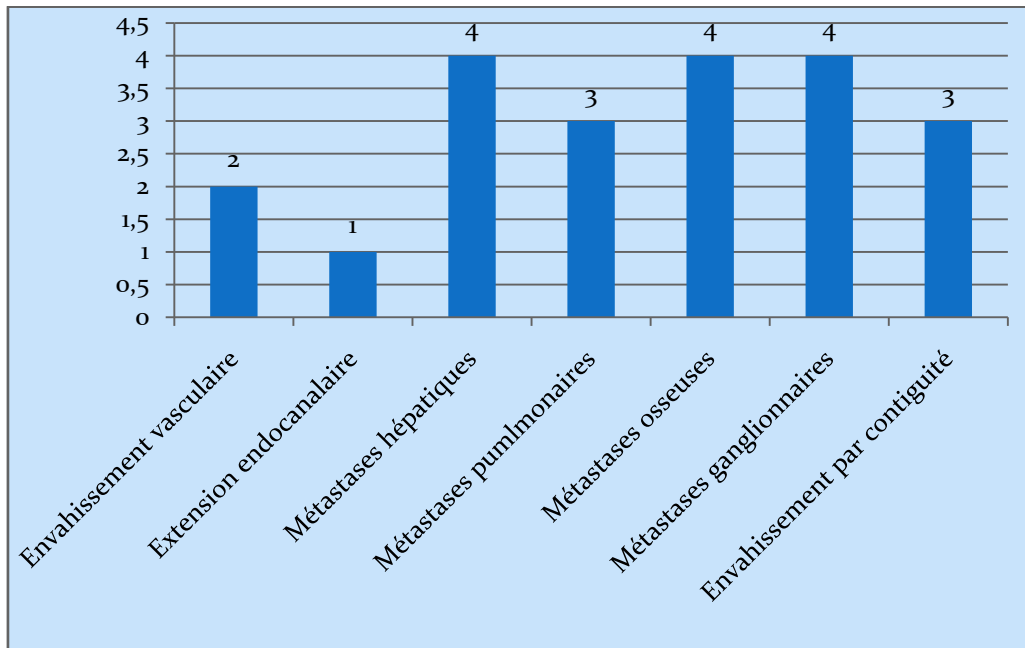


Figure 20: Extension locorégionale et générale des TGM.

c. IRM :

L'IRM a été réalisée spécialement en cas de suspicion d'une extension endocanalaire, en cas de tumeur sacrococcygienne et de tumeur cervico-faciale. Sept patients, soit 35% des cas, ont bénéficié de cet examen. Elle a été réalisée chez deux patients admis pour TGM de localisation cervico-faciale, deux patients admis pour TGM sacrococcygienne à la recherche de métastases vertébrales, un patient chez qui une TGM de localisation testiculaire a été suspectée à la recherche de métastases locorégionales et une patiente admise pour tumeur ovarienne. Elle a objectivé :

- Un processus tumoral jugale gauche, lysant la grande aile de sphénoïde en regard et venant au contact de l'espace sous arachnoïdien temporal homolatéral.
- Un processus infiltrant des parties molles s'étendant à la région sinusienne en avant, le sphénoïde en arrière, l'orbite et les cellules ethmoïdales droites en haut et en dedans, l'os palatin en bas.

- Une masse tissulaire pelvienne pré-rectale, se présentant en hypo T1, hyper T2 rehaussé faiblement après injection de produit de contraste et mesurant 16 x 23x 28 mm de diamètre. Cette masse vient au contact du rectum en arrière qui paraît à paroi épaissie et régulière. La vessie en avant est refoulée sans liseré graisseux de séparation en bas, elle s'étend jusqu'au périnée et en haut, elle présente un contact avec le sigmoïde avec liseré de séparation.

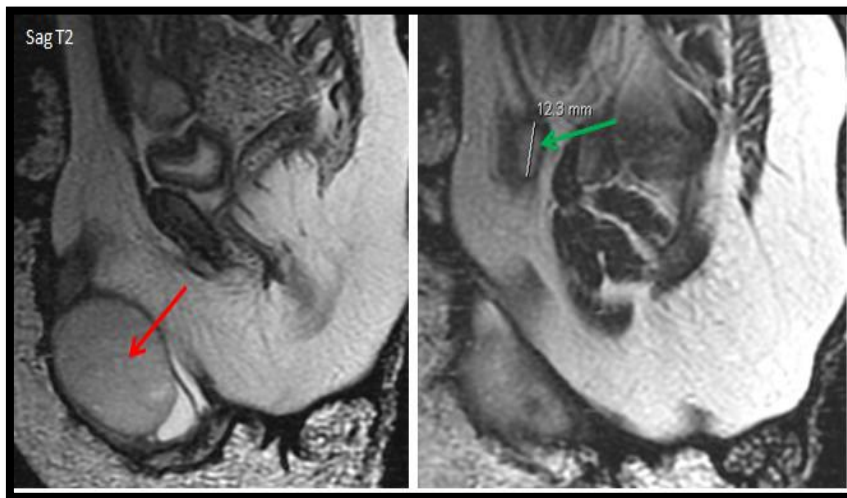


Figure 21: IRM en séquence sagittale T2: masse hétérogène intra scrotale gauche, se présentant en hypersignal hétérogène T2, mesurant 39x32x40mm (flèche rouge). Testicule droit est situé dans la région inguinale droite et mesurant 14 x 10 x 12mm (flèche verte).

d. Scintigraphie osseuse :

L'objectif spécifique de la scintigraphie osseuse a été de déceler l'extension métastatique osseuse. En effet, elle a été réalisée chez 4 patients, soit 20% des cas. Elle a objectivé une fixation osseuse chez un seul patient.

5. Bilan de retentissement :

a. Bilan métabolique :

Six patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale avant le début du traitement, soit 30% des cas.

- Le taux de l'acide urique a varié entre 130 et 190 mg/l.
- La kaliémie a varié entre 5 et 6,3 mEq/l.
- La valeur maximale de la phosphorémie observée a été de 96 mg/l.
- L'hypocalcémie a été présente chez 5 patients (25%), le taux le plus bas était de 76 mg/l.
- Dix patients (50%) ont présenté une hypoprotidémie à l'admission, la valeur la plus basse a été de 35 g/l.
- L'hypoalbuminémie a été présente chez 8 patients (40%), la valeur la plus basse a été de 20 g/l.

b. Bilan hépatique :

Six patients (30%) avaient une cytolyse hépatique à l'admission. Le taux des transaminases a varié entre 3 et 9 fois la normale.

c. Fonction rénale :

Quatre patients (20%) avaient une insuffisance rénale fonctionnelle à l'admission avec un taux d'urée qui a varié entre 1,2 et 2,2 mg/l. Cette insuffisance rénale était toujours accompagnée d'un syndrome de lyse tumorale (SLT).

d. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez tous les patients. Celle-ci a varié entre 189 et 4780 UI/L avec une moyenne de 1065UI/L.

e. Autres bilans :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'autres examens biologiques de suivi notamment l'hémogramme, la glycémie à jeun et les sérologies virales (HVB, HVC, HIV) qui sont revenus normaux chez tous les patients.

V. CLASSIFICATIONS:

1. Classification selon le type histologique :

Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé en 2004 (OMS). Les tumeurs germinales sont classées selon que la tumeur comporte un seul type histologique ou plusieurs types histologiques [18]. Treize patients ont bénéficié d'une étude anatomopathologique. La tumeur du sac vitellin a été la plus fréquente et a représenté 50% des cas suivie par les tératomes immatures qui ont été retrouvés dans 10% des cas. Un seul cas de tumeur germinale mixte a été mis en évidence.

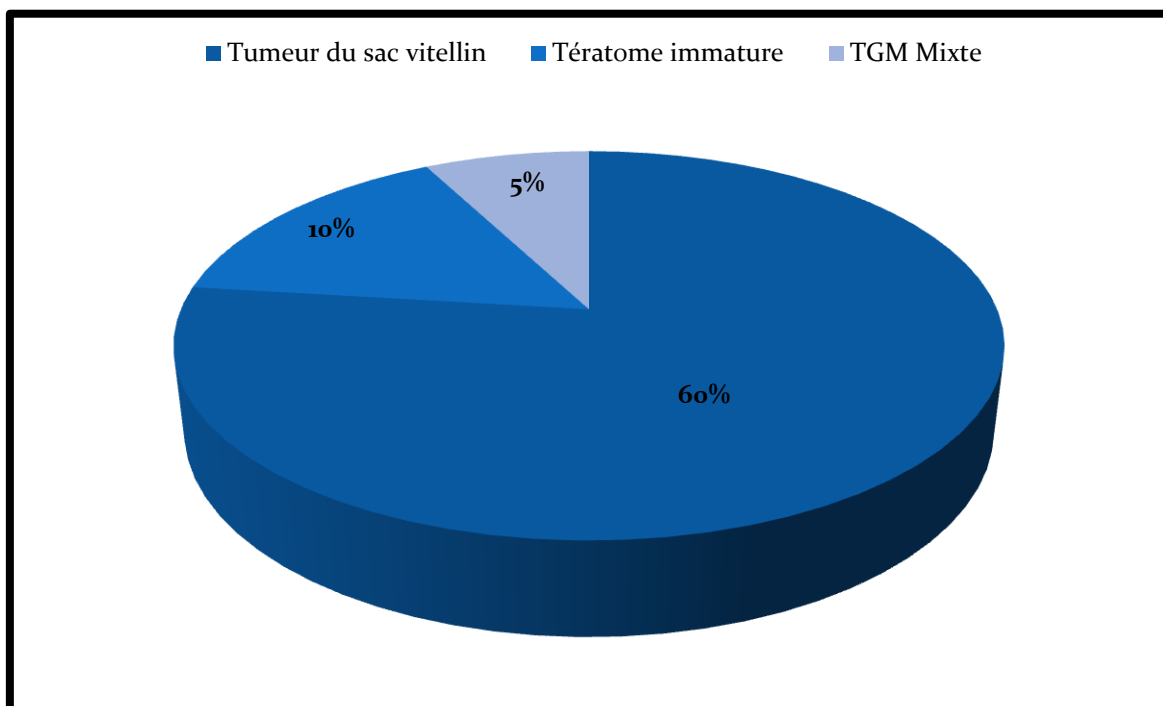


Figure 22: Répartition des patients en fonction du type histologique.

2. Classification selon l'extension tumorale :

La classification TNM a l'avantage d'être utilisable quels que soient la localisation et le moment opératoire. Les patients de notre série ont été classés selon la classification TNM comme suit :

- Cinq patients ont été diagnostiqués au stade I (25%)
- Cinq patients au stade II (25%)
- Quatre patients au stade III (20%)
- Sept patients au stade IV (35%)

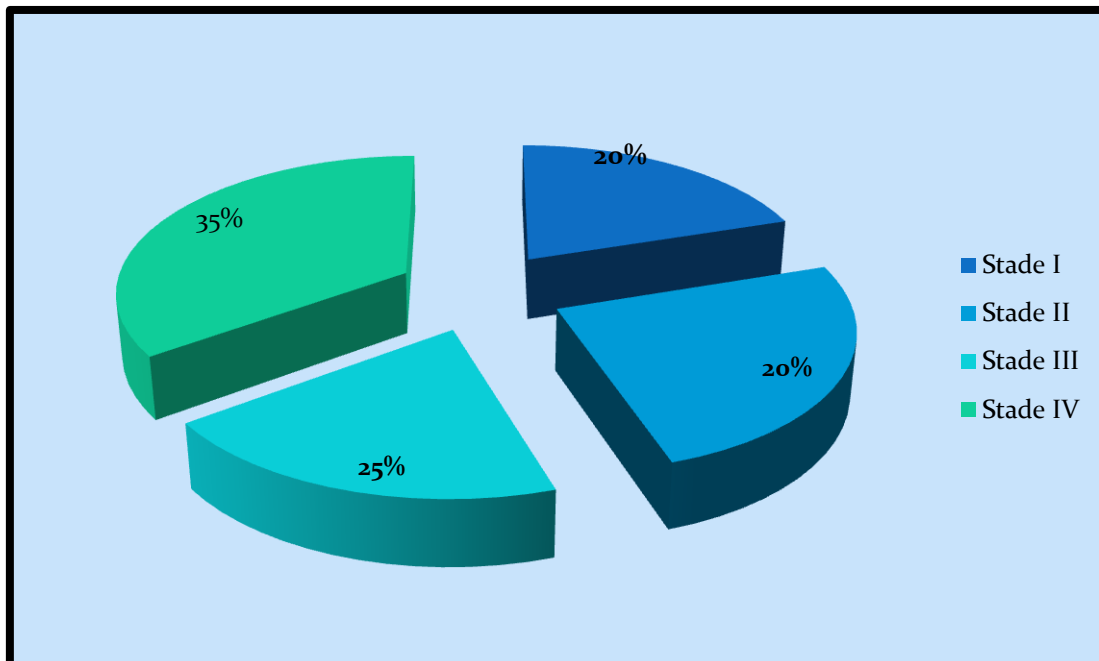


Figure 23: Répartition des patients en fonction du stade à l'admission.

3. Classification selon le risque :

Cette classification est basée sur le taux d'AFP initial. Les patients ayant un taux d'AFP supérieur à 15000 ng/ml ont été classés de haut risque. Dans notre série, 16 patients ont été classés en groupe haut risque, soit 80% des cas et 4 patients (20%) ont été classés de risque standard, répartis comme suit :

- ✓ **Haut risque** : tous ces patients ont eu un taux d'AFP supérieur à 15000 ng/ml. Il s'agit de :
 - Six patients, soit 30% des cas, ont été classés stade IV de la classification TNM.
 - Trois patients, soit 15% des cas, ont été classés stade III de la classification TNM.
 - Deux patients, soit 10% des cas, ont été classés stade II de la classification TNM.
 - Deux patients, soit 10% des cas, ont été classés stade I de la classification TNM.
- ✓ **Risque standard** : tous ces patients ont eu un taux d'AFP inférieur à 15000 ng/ml. Il s'agit de :
 - Un patient, soit 5% des cas, a été classé stade IV de la classification TNM.
 - Deux patients, soit 10% des cas, ont été classés stade II de la classification TNM.
 - Deux patients, soit 10% des cas, ont été classés stade I de la classification TNM.

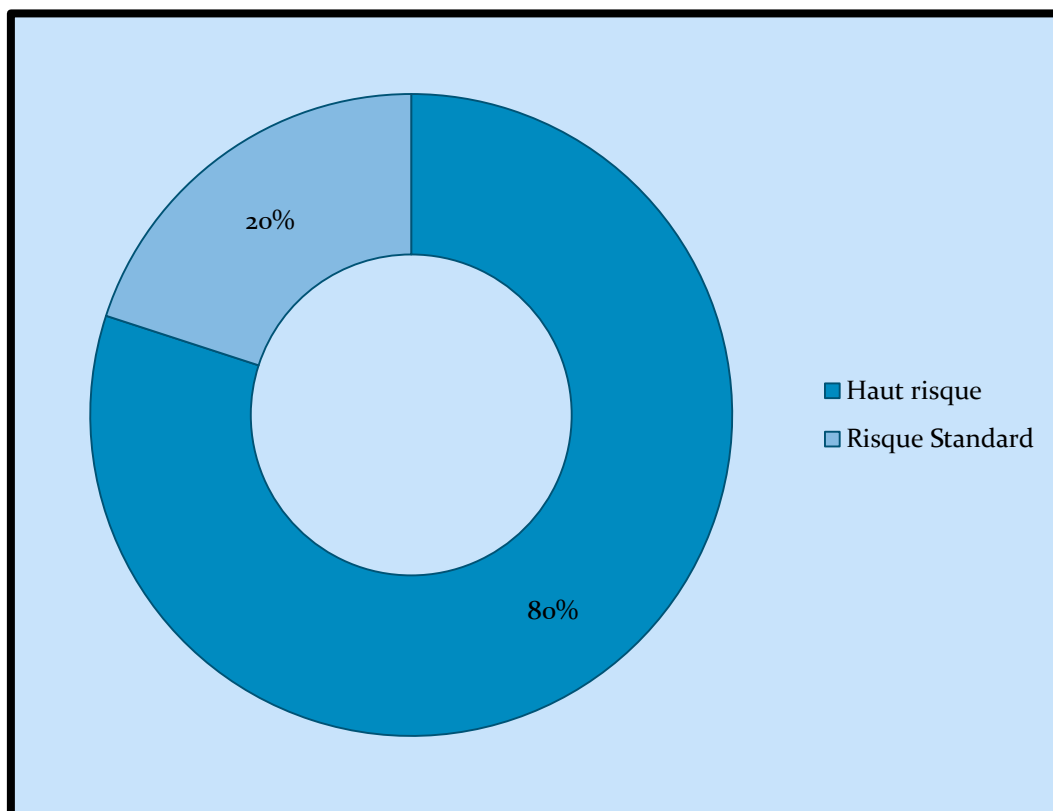


Figure 24: Répartition des patients atteints de TGM en fonction des groupes de risque pronostiques.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Délai de la prise en charge :

Le délai de la prise en charge thérapeutique, c'est-à-dire le délai entre l'admission et le début du traitement a été variable allant de 1 jour pour certains patients jusqu'aux 40 jours pour d'autres. La moyenne a été de 9 jours. 15% des patients ont démarré leur chimiothérapie dans les deux premières semaines après l'admission, 35% des patients ont démarré leur traitement entre 15 et 30 jours après l'admission et 15% des patients ont démarré leur traitement après un mois d'hospitalisation (figure 26).

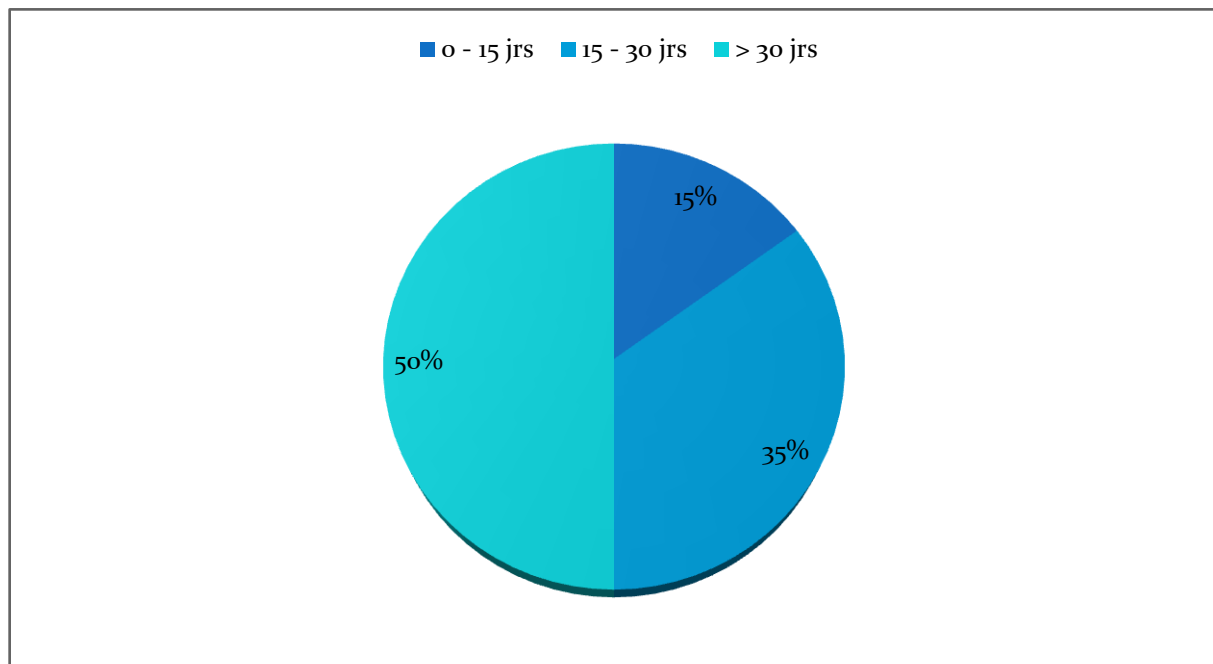


Figure 25: Répartition des patients en fonction du délai entre l'admission et le début du traitement.

2. Mise en condition :

a. Réanimation métabolique :

Pour corriger ou prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT), les patients ayant un syndrome de lyse tumorale ont été mis sous diurèse forcée avec une hyperhydratation alcaline à raison de 3 litres de solutés par m² de surface corporelle dont 1/3 de bicarbonates à 14‰ et 2/3 de sérum glucosé à 5%, associée à une administration d'un urico-inhibiteur (Allopurinol 10 mg/Kg/j) en cas d'hyperuricémie, ou bien hyperhydratation simple avec rascucose (Fasturtec).

L'hypocalcémie n'a été corrigée qu'en cas de manifestations cliniques.

Ces patients ont bénéficié d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme biquotidien et un monitoring clinique pour détecter les signes d'hyperkaliémie ou d'hypocalcémie.

Dans notre série, 6 patients ont présenté un SLT avant le début du traitement, soit 30 % des cas. Les patients ayant présenté une hypoprotidémie sont au nombre de 10 soit 50% de l'ensemble des cas de TGM. Ils ont bénéficié d'une perfusion de plasma frais congelé (PFC) ou d'albumine en fonction de la disponibilité du produit.

b. Réanimation hématologique :

Cinq patients (25%) ont reçu une transfusion de culots globulaires (CG), trois autres (15%) celle de culots plaquettaires (CP) avant le début du traitement.

c. Traitement et prophylaxie anti-infectieuse :

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestif, un traitement énergétique des foyers infectieux identifiés avant le début du traitement et ils ont

été mis sous une prophylaxie contre le *Pneumocystis Carnii* par le trimetoprimé-sulfaméthoxazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine.

Aucun patient n'a pu bénéficier des soins dentaires avant le début du traitement vu que nous ne disposons pas de chirurgien dentiste dédié à notre unité.

3. Polychimiothérapie :

Les patients ont reçu des traitements différents selon le type histologique et le stade de la tumeur selon le protocole. Les malades ayant une TGM ont été traités selon le protocole de la société française d'oncologie pédiatrique : TGM 95. Les médicaments utilisés sont la Vinblastine, la Bléomycine, le Cisplatine, l'Ifosfamide et l'Etoposide. Selon le groupe pronostique, le traitement a été le suivant :

a. Dans les formes de risque standard (RS) :

L'association chimiothérapie est le VBP :

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

b. Dans les formes de haut risque (HR) :

L'association chimiothérapie utilisée est le VIP :

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

Dans notre série, 65% des patients ont été traités selon le protocole TGM 95 dont 60% des patients ont été de haut risque et 5% de risque standard. 25% des patients ont bénéficié d'une chirurgie initiale. Une patiente (5%) est décédée avant le

début du traitement et une patiente (5%), âgée de 2 mois a été traitée selon des cures à base de Carbaplatine/ Etoposide.

4. Chirurgie :

Tableau VI : Nombre de malades opérés.

Malades opérés	11
Chirurgie première	5
Chirurgie après chimiothérapie	6
Chirurgie indiquée non réalisée	3

Dans la présente série, 11 patients soit 55% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Six patients (30%) ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante afin de réduire le volume tumoral. Cinq patients (25%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée. L'indication de chirurgie a été posée chez 3 patients mais n'a pas pu être réalisée pour risque de chirurgie délabrante. Ces 3 patients ont présenté une TGM localisée au niveau de la région cervico-faciale, jugale chez 2 patients soit 10% des cas et mandibulaire dans 1 seul cas.

5. Traitement palliatif :

Trois patients ont bénéficié d'un traitement palliatif, il s'agit de :

- Une patiente ayant une masse jugale avec extension endo-orbitaire. La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie avec rémission. La chirurgie du résidu tumorale n'a pas pu être réalisée car jugée délabrante d'où la récurrence de la tumeur après 3 mois et sa mise sous traitement palliatif à base d'Endoxan par voie orale.
- Une patiente ayant une masse du sinus maxillaire. Elle a été mise sous chimiothérapie avec bonne évolution. La chirurgie n'a pu être réalisée car jugée délabrante, d'où la mise de la patiente sous chimiothérapie métronomique à base de Cisplatine, d'Endoxan et de Valproate de Sodium.
- Une patiente ayant une masse mandibulaire. Elle a été traitée initialement par chimiothérapie avec rémission. La chirurgie a été refusée par la famille d'où sa rechute et sa mise sous chimiothérapie métronomique base de Cisplatine, d'Endoxan et de Valproate de Sodium.

VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

1. Rémission :

Parmi les 20 patients de notre série, 11 patients (55%) ont terminé leur traitement et sont en rémission complète objectivée cliniquement, biologiquement et radiologiquement. Trois patients (15%) sont toujours sous chimiothérapie néo-adjuvante, leur évaluation a objectivée qu'ils sont tous en rémission partielle.

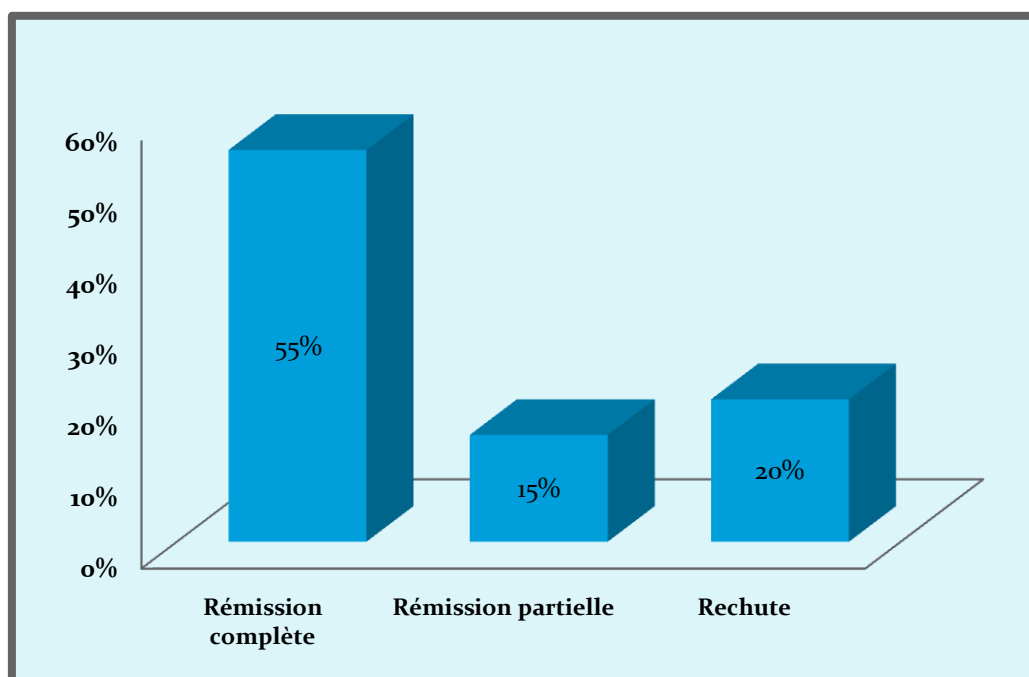


Figure 26: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement.

2. Rechute:

Quatre patients (20%) ont rechuté. Il s'agit de 3 cas de TGM cervico-faciales qui n'ont pas pu être opérés et un cas de TGM vaginale dont l'exérèse chirurgicale a été incomplète. Le délai moyen de survenue des rechutes est de 2 mois.

3. Abandon :

Une patiente suivie pour TGM de localisation abdominale classée stade C II, a été perdue de vue avant le début du traitement.

4. Décès :

Parmi les 20 patients colligés dans notre étude, 5 patients sont décédés (25%). Tous ces patients ont été classés de haut risque. Deux patients ont été classés stade IV selon la classification TNM, un patient a été classé stade II et un autre stade I. Tous ces patients avaient un taux d'AFP supérieur à 15000 ng/ml. Le délai entre le diagnostic de la maladie et le décès a varié entre 3 mois et 2 années avec une moyenne de 11,2 mois. Il s'agit de:

- Un patient admis pour TGM abdominale est décédé avant le début du traitement suite à une détresse respiratoire causée par la maladie avancée.
- Une patiente (5%) suivie pour tumeur sacrococcygienne est décédée au cours du traitement suite à un syndrome de lyse tumorale.
- Trois patients, soit 15% des cas, sont décédés suite à une rechute, il s'agit des deux cas de TGM cervico-faciales qui ont été mis sous traitement palliatif et un cas de TGM du vagin.

5. Prise en charge des complications :

a. Complications hématologiques :

Les patients en aplasie post-chimiothérapie ont reçu une transfusion sanguine en unités plaquettaires si le taux de plaquettes a été inférieur à 30000elts/mm³ et en culots globulaires si le taux d'hémoglobine a été inférieur à 8.5 g/dL.

Cinq patients (25%) ont présenté durant leur traitement un ou plusieurs épisodes de cytopénie nécessitant un besoin transfusionnel.

Tous les patients ont présenté une anémie, avec un taux d'hémoglobine qui a varié entre 6 et 10.7 g/dl. Une thrombopénie a été retrouvée chez 6 patients (30%)

dont deux patients ont présenté un syndrome hémorragique. Le chiffre de plaquettes a varié entre 3 000 et 25 000 éléments /mm³.

b. Complications métaboliques :

Dans notre série, 6 patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale (SLT) après le début du traitement, soit 30% des cas.

La correction du SLT a nécessité entre 3 jours et une semaine. Des formes sévères ont été observées : 3 patients ont présenté une insuffisance rénale sévère, une patiente est décédée suite au SLT.

c. Complications infectieuses :

Neuf patients (45%) ont présenté des épisodes de neutropénies fébriles au cours du traitement. Le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 3 épisodes par patient. Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) a varié entre 0 et 800 éléments/mm³.

En cas de fièvre supérieure à 38,3°C en une fois ou température à 38°C à deux reprises à 1 heure d'intervalle, les patients ont bénéficié d'un bilan bactériologique systématique comportant :

- Des hémocultures à chaque pic fébrile;
- Un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU);
- Un hémogramme;
- Une c-réactive protéine (CRP);
- Une radiographie thoracique.

Le reste du bilan a été demandé en fonction du foyer infectieux détecté cliniquement :

- Coprocultures, parasitologie des selles et recherche virale si diarrhées.
- Frottis de la gorge en cas d'angine, frottis de la bouche en cas de mucite, frottis des plaies.

Le traitement par une bi-antibiothérapie a été démarré en urgence, associant le plus souvent des céphalosporines de 3^e génération et des aminosides. Ce traitement a été adapté en fonction de l'évolution clinique et des examens bactériologiques.

La mucite buccale est survenue dans 4 cas (25%). Ces enfants ont été mis sous bains de bouche, 4 à 6 fois par jour à base d'une solution associant du bicarbonate, un antifongique (Fungizone*) et un anesthésiant (Xylocaïne*). A partir de juin 2011 nous avons commencé à utiliser le Caphosol* (préparation composée de deux solutions aqueuses sursaturées en ions calcium et en ions phosphore) en alternance avec la solution décrite pour la prise en charge de ces mucites.

d. Autres complications :

Un patient a présenté une nécrose du 2^eme doigt de la main droite pour laquelle il a bénéficié d'une nécrosectomie avec décollement unguéale.

Tableau VII : Tableau récapitulatif

Cas	Sexe	Age	Durée d'évolution avant la consultation	Localisation primitive	AFP/ B HCG	Type histologique	Stratification en fonction du risque	Traitement	Evolution
Cas 1	M	2 ans 4 mois	4 mois	Fessière	53 000/Inf à 2	Tératome immature	Haut risque	Chirurgie première	Rémission complète
Cas 2	F	1 an	8 mois	Sacrococcygienne	127000/Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	Décès
Cas 3	F	2 ans 3 mois	1 mois	Faciale	140 000/Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	Rechute puis décès
Cas 4	M	4 ans	45 jours	Abdominale	283000/Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	Rémission complète
Cas 5	F	14 ans	8 jours	Ovaire	804/ Inf à 2	TG mixte	Standard	Chirurgie première	Rémission complète
Cas 6	F	3 ans	2 mois	Sacrococcygienne	132780/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chirurgie + chimiothérapie	Rémission complète
Cas 7	F	16 mois	1 mois	Vaginale	33200/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chirurgie + chimiothérapie	Rémission complète
Cas 8	F	12 ans	20 jours	Abdominale	20000/ 149	TSV	Haut risque	Chirurgie + chimiothérapie	Décès
Cas 9	M	15 mois	5 jours	Fessière	68380/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chirurgie + chimiothérapie	Rémission complète
Cas 10	M	9 mois	5 mois	Testiculaire	69640/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chirurgie + chimiothérapie	Rémission complète

Cas 11	F	3 mois	1 mois	Abdominale	210/ 3.14	Tératome immature	Standard	Chirurgie + chimiothérapie	Abondan
Cas 12	F	18 mois	1 mois	Faciale	42804/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	Rémission partielle
Cas 13	F	1 an	20 jours	Vaginale	83320/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	Décès
Cas 14	F	3 ans	2 ans	Cervico-faciale	78530/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	Décès
Cas 15	M	2 ans	20 jours	Testiculaire	18080/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chirurgie première	Rémission complète
Cas 16	M	2 ans	2 jours	Testiculaire	2336/ Inf à 2	TSV	Standard	Chirurgie première	Rémission complète
Cas 17	M	2 ans	2 ans	Fessière	7 538/ Inf à 2	TSV	Standard	Chimiothérapie	En cours de traitement
Cas 18	M	1 an	1 mois	Testiculaire	28762/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chirurgie première	Rémission complète
Cas 19	F	18 mois	45 jours	Fessière	31264/ Inf à 2	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	En cours de traitement
Cas 20	F	3mois	1 mois	Abdominale	153 000/ 235	TSV	Haut risque	Chimiothérapie	En cours de traitement

Discussion

Les tumeurs germinales de l'enfant constituent un ensemble de maladies rares et hétérogènes par leur nature histologique, leur site de développement, et leur pronostic. Selon la théorie holistique de Teilhard de Chardin représentée, leur point commun est de dériver d'une cellule germinale primordiale totipotente normalement destinée à devenir un gamète dans l'ovaire ou le testicule [6]. Leur transformation tumorale donnerait lieu aux tumeurs germinales. Par ailleurs, un défaut de migration cellulaire au cours de l'embryogenèse pourrait expliquer leur présence et leur développement dans des territoires extra-gonadiques, en principe sur la ligne médiane du corps.

On distingue les TGM séminomateuses et les TGM non séminomateuses qui sont : la tumeur vitelline (yolk sac tumor), le carcinome embryonnaire, le choriocarcinome, et en fin les tératomes immatures [1,4]. Ces différents types histologiques peuvent former une TGM pure ou donner naissance à une TGM mixte [5].

Deux types histologiques des TGM sont associés à une sécrétion de marqueurs tumoraux sériques : la tumeur vitelline sécrétant l'AFP et le choriocarcinome qui sécrète la B HCG. Ce caractère sécrétant est particulièrement important à la fois pour le diagnostic et le suivi pendant et après le traitement [1,4]. Ils permettent le dépistage des rechutes parfois avant l'apparition des signes cliniques et/ou radiologiques.

I. Epidémiologie :

Les TGM représentent 20% de toutes les tumeurs germinales et 3% de toutes les néoplasies malignes infantiles [1-3]. Elles ont une distribution bimodale en fonction de l'âge, avec un premier pic durant les 2 premières années de vie et un second pic entre 7 et 10 ans. La fréquence des différentes TGM n'est pas homogène et varie en fonction de l'âge et de leur localisation [7].

Les tératomes représentent le type histologique le plus fréquemment rencontré, mais leur incidence est mal connue du fait qu'ils ne font pas l'objet d'un enregistrement systématique. Viennent ensuite les tumeurs vitellines, qui représentent le sous-type histologique malin le plus fréquent chez l'enfant notamment chez le jeune enfant avant l'âge de dix ans. La répartition histologique varie en fonction de l'âge: dans la petite enfance, on observe quasi exclusivement des tumeurs vitellines et parfois des tératomes. Chez l'adolescent, les tumeurs germinales sont le plus souvent mixtes ou séminomateuses. Les séminomes ovariens peuvent être observés à partir de l'âge de cinq ans, les séminomes testiculaires sont exceptionnellement observés avant la puberté [8].

La répartition par site varie en fonction de l'âge: les tumeurs sacrococcygiennes et vaginales ne sont observées que chez le petit enfant, les tumeurs testiculaires et médiastinales ont une répartition bimodale. Les TGM ovariennes et du système nerveux central sont observées le plus souvent en période péri-pubertaire [8].

- **Aux USA :** l'incidence chez les enfants âgés de moins de 15 ans est de 2,5 par Million chez les enfants de race blanche et de 3 par Million chez les enfants américains d'origine africaine, avec un sexe ratio H/F de 1.0/1.1 [4].

Il existe deux pics d'incidence des TGM avec une prédominance masculine. Le premier pic concerne les nourrissons et les très jeunes enfants. Il est caractérisé par la prédominance des tumeurs vitellines, et l'absence des séminomes, et par la fréquence des tumeurs testiculaires et extra-gonadiques, surtout sacrococcygiennes. Le second pic se situe au moment de la puberté. Il est caractérisé par la prédominance de TGM mixtes et des tumeurs gonadiques surtout ovariennes [4].

- **Au Royaume-Uni** : 30 à 40 cas pédiatriques de TGM sont diagnostiqués chaque année, avec une incidence plus élevée en fin d'adolescence, 35 cas par Million pour les garçons et 25 cas par Million pour les filles. La distribution selon le sexe est similaire à celle retrouvée dans les autres études avec prédominance des localisations sacrococcygiennes chez les filles et des localisations médiastinales et cérébrales chez les garçons. Pour les localisations gonadiques, les TGM testiculaires sont plus fréquentes que les TGM ovariennes [5].
- **En Finland** : une étude réalisée à Helsinki sur les TGM entre 1969 et 2008. 334 cas TGM ont été colligés sur une période de 40 ans, dont 225 sont de sexe masculin et 109 de sexe féminin avec un sexe ratio de 2. Le pourcentage des TGM a considérablement augmenté de 3 à 9.7% chez les enfants de sexe masculin et est resté stable chez le sexe féminin (3%) durant la période de l'étude. L'incidence globale a été de 0.6 par 100 000 [91].
- **Au CHU Ibn Rochd de Casablanca** : Dans une étude rétrospective menée entre 1989 et 2003, 30 cas de TGM extra-cérébrales de l'enfant ont été colligés. Les tératomes et les tumeurs vitellines ont été les plus fréquentes,

avec 37% et 39% respectivement. La localisation gonadique représentait 67%, alors que l'atteinte sacrococcygienne représentait 33% des cas [7].

- **Au CHU Ibn Sina de Rabat** : Sur une période de 11 ans, étalée de 1995 à 2005, le nombre total des cancers a été de 3485 dont 58 cas sont des TGM soit 1.4% des cancers de l'enfant, répertoriés au niveau du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de Rabat, soit 1.4% des cas de tumeur. Une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio de 0.5, l'âge médian au diagnostic a été de 3 et 4 mois [92].

Notre travail, réalisé au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a montré que durant la période allant de Janvier 2011 à Décembre 2016, le nombre total des cancers a été de 775 dont 20 sont des TGM soit 2.6 % des cancers de l'enfant diagnostiqués au sein de notre établissement. Ces résultats ne sont représentatifs que de l'expérience de l'unité d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Fès puisque le Maroc ne dispose pas de registre national de cancer. Il existe une nette prédominance des tumeurs du sac vitellin qui représentent 65% des cas de TGM alors que les tératomes immatures ne représentent que 5% des cas, avec un cas de tumeur germinale mixte.

On retrouve dans notre série la même distribution bimodale selon l'âge décrite dans la littérature. La prédominance féminine décrite au niveau de la série de Rabat a été retrouvée dans notre étude. Cette prédominance est beaucoup plus nette chez l'enfant âgé. Chez le jeune nourrisson, la localisation la plus fréquente était sacrococcygienne chez la fille et testiculaire chez le garçon. Chez l'enfant plus âgé, l'atteinte ovarienne prédomine chez la fille alors que chez le garçon on retrouve des localisations extra-gonadiques.

L'incidence des TGM est en hausse ces dernières années. Les causes exactes demeurent encore inconnues [2,5]. Des facteurs environnementaux, notamment les pesticides ont été évoqués mais restent encore à étudier [9].

Tableau VIII : Sexe ratio des patients dans différentes études.

	Garçons	Filles	Sexe Ratio
Finland [91]	225	109	2
Rabat [92]	10	21	0.5
Notre étude	8	12	0.6

II. Histogénèse et cytogénétique:

Les tumeurs germinales constituent un groupe de néoplasies prenant naissance à partir des cellules germinales primitives normalement destinées à donner naissance aux spermatozoïdes ou aux ovules. Il s'agit de tumeurs relativement rares et très hétérogènes se localisant au niveau des gonades mais aussi tout au long de la région axiale du tronc et également au niveau cérébral. Les cellules germinales possèdent un potentiel de différenciation en différents tissus, ainsi leur aspect histologique très hétérogène [28].

Malgré ces différences, il existe des arguments supportant l'origine unique de toutes les tumeurs germinales selon la théorie de Teilum [10]. Les tumeurs germinales dériveraient d'une même cellule, la cellule germinale primordiale (CGP). Les cellules germinales primordiales sont localisées dans le mésoderme extra-embryonnaire, elles migrent secondairement à l'intérieur de l'embryon, via le sac vitellin et l'allantoïde, le long du mésoderme dorsal pour atteindre les crêtes génitales en formation avant de pénétrer dans les gonades. Les tumeurs germinales extra-gonadiques se développeraient à partir de CGP qui se serait arrêtée [11]. Ceci explique les différentes localisations possibles des tumeurs germinales dont les principales localisations sont les gonades et la région sacrococcygienne [7].

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

mésoderme). La tumeur résultant de cellules différenciées en feuillets extra-embryonnaires va donner une tumeur vitelline ou un choriocarcinome [13-15].

Histologiquement, les TGM sont composés de tissu différencié provenant d'un, de deux ou des trois feuillets embryonnaires que sont l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme. Les tératomes immatures (TI) comprennent du tissu immature, classiquement neuro-épithélial, dont la quantité permet de déterminer un grading histopronostique. Sa valeur prédictive est bien établie pour les TI ovariens post pubertaires mais la valeur pronostique chez le petit enfant reste mal établie [2]. Les tumeurs vitellines sont microscopiquement définies par la présence de corps de Schiller Duval (vaisseau central bordé par deux rangées de cellules tumorales séparées par un intervalle libre) et sont marquées par l'alpha-fœtoprotéine (AFP) en immuno-histochimie (IHC) [16].

Récemment, d'autres facteurs ont été incriminés dans la survenue des TG aboutissant ainsi à plusieurs théories qui tendent à expliquer le polymorphisme de ces tumeurs. En effet, il a été constaté que l'histogénèse des TG varie en fonction de leurs localisations, et que ces variations sont en rapport avec des facteurs épidémiologiques. Ainsi, les TG de localisation médiastinale qui sont beaucoup plus fréquentes chez le sujet jeune de sexe masculin, ont montré une association avec le syndrome de Klinefelter dans 18% des cas. Cette association n'a pas été notée dans les tumeurs de localisation testiculaire et qui sont par contre associées à la cryptorchidie. Celle-ci augmente le risque de développement d'une TG de 4 à 14 fois et ceci soit sur le testicule cryptorchide, soit sur le testicule controlatéral. L'orchidopexie ne permet pas d'éliminer ce risque [15].

Les TG partagent une anomalie génétique relativement constante. Il s'agit d'un iso-chromosome i(12p) [4]. L'iso-chromosome 12p est un chromosome 12 qui a perdu son bras long et a dupliqué son bras court, les deux bras courts se plaçant de

part et d'autre du centromère. Cette anomalie est constatée dans 80% des TG du testicule après la puberté, dans les TG non tératomateuses de l'ovaire, dans les TG du médiastin, dans les hémopathies malignes et dans les tumeurs somatiques survenant en association avec les TG. L'i(12p) est rare ou absent dans les séminomes spermatocytaires (ces tumeurs présentent un gain du chromosome 9), dans les TGM du testicule pré-pubère (ces tumeurs sont diploïdes avec une délétion de 1p, une perte du (6q), dans la néoplasie germinale intra-tubulaire (NGIT) et dans les tératomes de l'ovaire. Les tératomes de l'ovaire et notamment les tératomes matures, semblent en effet avoir une histogenèse particulière. Ce sont des tumeurs diploïdes, à caryotype normal 46XX, et homozygotes.

L'ensemble de ces constatations moléculaires et génétiques est à l'origine de la théorie cytogénétique sur l'oncogenèse des TG testiculaires. Selon Chaganti et Houldsworth, la cellule cible à l'origine de la transformation maligne est le spermatocyte au stade zygotène/pachytène de la première division méiotique. A ce stade, l'ADN est dupliqué (tétraploïde) et les échanges chromosomiques aberrants entre les chromatides sœurs lors du crossing over aboutiraient à une augmentation du nombre de copies de 12p dans la cellule avec pour conséquence une surexpression de la cycline D2 (gène localisé en 12 p). Les cellules dont l'ADN a été altéré au cours du crossing over sont éliminées par apoptose via p53 (p53 sauvage est en effet temporairement surexprimée à ce stade). Cependant, les cellules transformées échapperaient à ce processus en raison de la surexpression de la cycline D2 qui, en outre, va réamorcer le cycle cellulaire, aboutissant à une instabilité génétique.

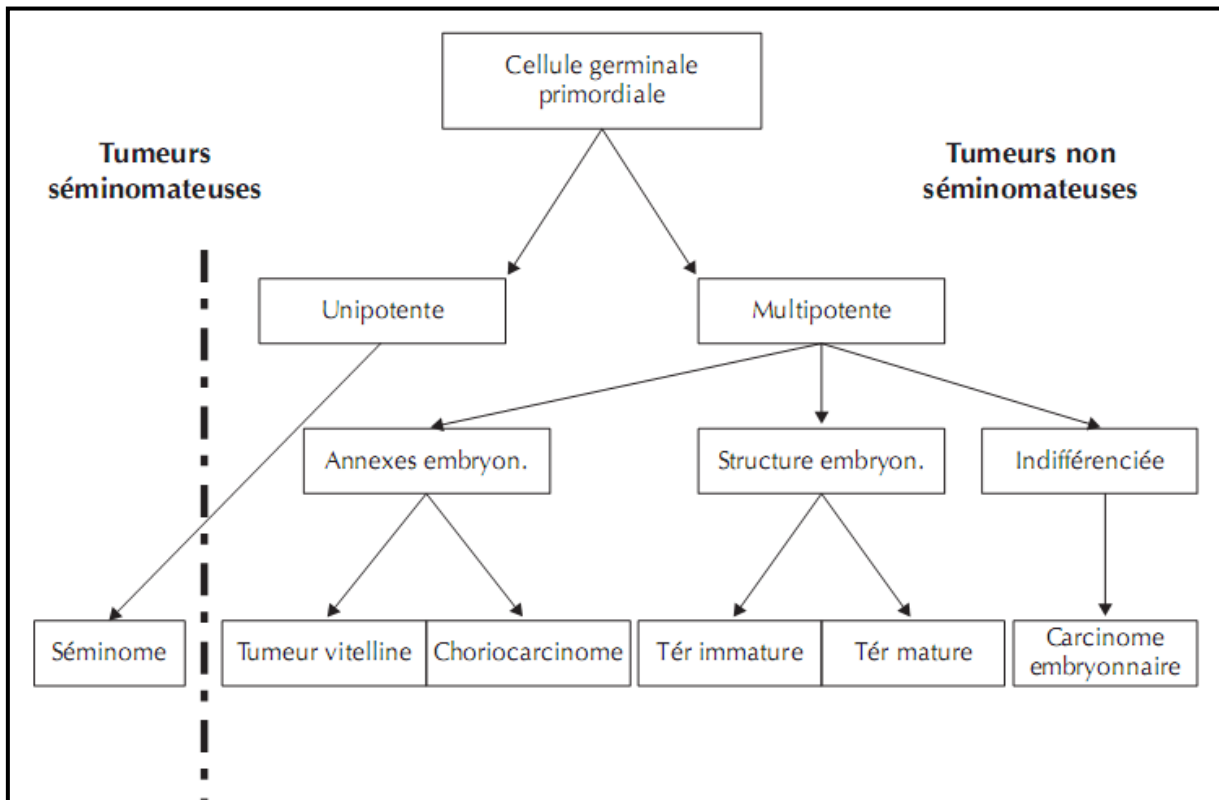


Figure 27: Schéma de Teilum. Ter : Tératome ; Embryon. : Embryonnaire [16].

III. Présentation clinique :

Les signes cliniques des TGM varient en fonction de leurs localisations :

1. TGM de localisation gonadique :

a. Localisation testiculaire :

Les tumeurs germinales de localisation testiculaire sont caractérisées par une distribution bimodale avec une différence dans l'âge et le type histologique. Chez le nourrisson et le petit enfant, le type histologique prédominant est la tumeur vitelline. Chez les adolescents et surtout en post-pubertaire, les types histologiques retrouvés rejoignent ceux survenant chez l'adulte à savoir les séminomes, le carcinome embryonnaire et le choriocarcinome [19].

La tumeur se manifeste habituellement par une grosse bourse dure et indolore, pouvant prêter à confusion avec une hydrocèle. Parfois, le diagnostic est fait à l'occasion d'une intervention chirurgicale urgente réalisée suite à un tableau de torsion testiculaire [20].

b. Localisation ovarienne :

Elles surviennent majoritairement entre l'âge de 10 et 15 ans [22]. Dans la majorité des cas, il s'agit de tératomes suivis par les dysgerminomes, les tumeurs vitellines, le carcinome embryonnaire et les TGM mixtes [2]. La présentation clinique est dominée par l'apparition d'une masse tumorale abdomino-pelvienne, pouvant être très volumineuse, responsable d'une augmentation du volume abdominal. La masse peut être médiane ou latéralisée, parfois mobile [21]. La découverte de la tumeur peut se faire également suite à un tableau d'abdomen aigu avec douleur abdominale et vomissements faisant évoquer le diagnostic d'appendicite aiguë, alors qu'il s'agit d'une torsion ou d'une rupture tumorale. La tumeur, quand elle est volumineuse, peut être à l'origine de signes de

compression des voies urinaires ou intestinales, voir même donner une gêne respiratoire. Enfin, la tumeur peut être révélée uniquement par des douleurs abdominales chroniques [21,22].

L'échographie abdominale doit être systématique, la TDM peut être utile pour rechercher des adénopathies lombo-aortiques et des métastases pulmonaires [20].

Dans notre étude, la localisation gonadique représente 25% des cas. La masse est testiculaire dans 20% des cas; ovarienne dans 5% des cas. Dans l'étude réalisée au SHOP du CHU de Rabat entre 1995 et 2005, la localisation la plus fréquente est ovarienne (39% des cas) suivie de la localisation testiculaire (18% des cas). Le type histologique diagnostiqué est la tumeur du sac vitellin chez 65% des patients, la tumeur germinale mixte avec trois composantes (dysgerminomes, tumeur du sac vitellin et carcinome embryonnaire) de localisation ovarienne dans un seul cas et un seul cas de tératome immature, ce qui rejoint les résultats trouvés dans la série de Rabat où les tumeurs vitellines représentent 41% des cas.

2. TGM de localisation extra-gonadique :

a. Les tumeurs sacro-coccygiennes :

Elles viennent en troisième position par ordre de fréquence (25%). Elles atteignent des filles dans trois quarts des cas au cours des premières années de la vie [21]. Chez le nouveau-né, les tératomes sacro-coccygiens sont, pour la plupart, évidents cliniquement : tumeur exo-pelvienne en majeure partie, refoulant l'anus vers l'avant. Ces tératomes sont généralement bénins. Leur diagnostic peut être fait en anténatal, lorsque l'échographie obstétricale morphologique est réalisée. A l'inverse, toutes les tumeurs découvertes après l'âge de 2 mois sont malignes, contenant une composante vitelline dont le diagnostic est généralement fait par dosage de l'AFP.

Ces tumeurs peuvent être découvertes suite à une masse saillante dans le pli inter-fessier ou entraînant une augmentation du volume de la fesse. Des signes de compression urinaire ou digestive peuvent également être révélateurs de la tumeur : infection urinaire, hydronéphrose, distension abdominale accompagnée de « constipation ». Le toucher rectal perçoit une masse dure, bombante, rétro-rectale, dont le pôle supérieur est perçu ou non en fonction du volume tumoral.



Figure 28: Photo d'un patient du service de notre série montrant une énorme masse sacrococcygienne ulcérée et inflammée.

Dans cette localisation, les TGM sont classées en 4 types selon leur développement externe, intra-pelvien, ou intra-abdominal. Cette classification a été établie par Altman pour les tératomes sacrococcygiens [2,23] :

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

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

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

Type IV : la tumeur est entièrement présacrée.

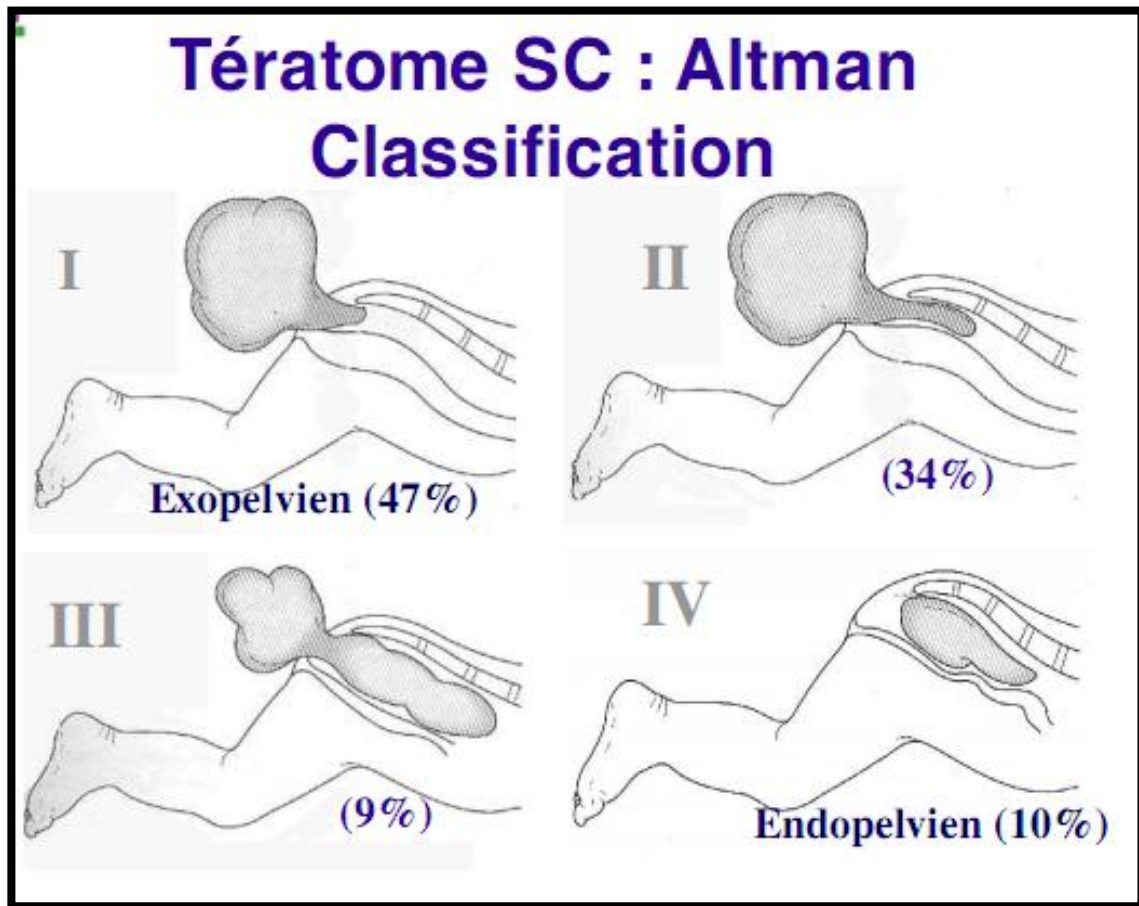


Figure 29: Classification d'Altman pour les tératomes sacrococcygiens [2].

L'échographie montre une masse hétérogène partiellement calcifiée avec des zones liquides. La TDM ou l'IRM précisent les rapports de la masse avec le sacrum, le rectum, les vaisseaux iliaques et les uretères [21].

Dans notre étude, la localisation sacrococcygienne représente 31% des localisations et tous les patients ont été âgés de plus de 6 mois avec prédominance des tumeurs vitellines chez le sexe féminin. Les tumeurs sacrococcygiennes ont représenté 16% des localisations dans la série de Rabat avec nette prédominance

féminine 4F/1M. Le type histologique retrouvé est la tumeur vitelline, ce qui rejoint les données de notre étude.

b. Les TGM médiastinales :

Cette localisation est extrêmement rare et ne représente que 6 à 18% de toutes les tumeurs du médiastin de l'enfant. Approximativement, 15% des tumeurs germinales du médiastin sont malignes et leur pronostic est le plus mauvais de toutes les TG [2]. Une association avec le syndrome de Klinefelter est classiquement retrouvée. La tumeur se localise le plus souvent au niveau du médiastin antérieur et se manifeste chez le petit enfant surtout par un tableau de détresse respiratoire associé ou non à une fièvre. Le grand enfant peut se plaindre de douleurs thoraciques voire même d'un syndrome cave supérieur [2,24]. Enfin, la découverte de la tumeur peut se faire de façon fortuite à l'occasion d'une radiographie pulmonaire [50].

c. Les TGM vaginales :

Elles surviennent chez les filles très jeunes. Enchâssées dans la paroi vaginale, elles provoquent des hémorragies génitales et sont très bien perçues au toucher rectal. Ce sont des tumeurs vitellines qui sécrètent de l'AFP dont le dosage élevé confirme le diagnostic [21].

Dans notre étude, les tumeurs de localisation vaginale représentent 10% des cas, histologiquement il s'agissait de tumeurs vitellines. Un seul cas de tumeur vaginale a été retrouvé dans la série de Rabat dont l'étude histologique a également objectivé une tumeur vitelline.

d. Autres localisations :

Dans la région rétropéritonéale et abdominale, elles représentent 4% de toutes les tumeurs germinales. Les tumeurs sont souvent bénignes, parfois malignes sécrétantes avec une composante importante de tératome. Les signes cliniques les

plus fréquents sont les douleurs abdominales ou dorsales. Ces tumeurs ont un pronostic excellent malgré le stade avancé chez la plupart des enfants [25].

Dans notre étude, dans 20% des cas la tumeur a été de localisation abdominale, le type histologique retrouvé est la tumeur du sac vitellin (25%) et le tératome immature (5%). A Rabat, la localisation abdominale a représenté 10% de l'ensemble des localisations, avec 2 cas de tératome immature et un cas de TGM mixte.

Les autres localisations très rares sont : le cou (tumeurs parapharyngées ou thyroïdiennes), la face (orbite, nasopharynx, région sphénoïdienne, cavité buccale, joue) et la racine de la verge [24]. Dans notre série, 3 cas de tumeurs cervico-faciales ont été diagnostiquées soit 15% des cas, à un stade avancé avec extension locorégionale importante. A Rabat, deux cas de tératomes immatures de localisation cervicale ont été diagnostiqués.

Au Royaume Uni, près de 50% des TGM de l'enfant sont de localisation gonadique, avec 30% au niveau ovarien et 20% au niveau testiculaire. Les localisations extragonadiques représentent les 50% restants, avec 20% au niveau intracrânien et 30% au niveau extracrânien [2]. Aux USA, les TGM sont de localisation pinéale dans 6% des cas, médiastinale dans 7% des cas, rétropéritonéale dans 4% des cas, et sacrococcygienne dans 42% des cas. Les localisations gonadiques sont ovariennes dans 24% des cas et testiculaires dans 9 % des cas. Les autres localisations représentent 8% des cas [1].

Selon des études Françaises et Américaines, les TGM testiculaires sont surtout caractérisées par une distribution bimodale, le premier groupe étant représenté par les petits enfants et le deuxième en postopubertaire [3, 4, 15]. La majorité des cas des TGM extragonadiques notés dans la littérature sont de localisations sacrococcygiennes aussi, et sont surtout observées entre la naissance et l'âge de 4

ans. Les localisations médiastinales sont rares et retrouvées chez le petit et le grand enfant, avec une différence dans la présentation clinique. Les TGM de localisation rétropéritonéale sont observées notamment durant la première année de la vie et approximativement 73% des cas ont moins de 5 ans. Les localisations génitales sont beaucoup plus fréquentes chez les filles, et se présentent par des saignements vaginaux chez les filles de moins de 3 ans [3-5].

Tableau IX : Localisation des TGM selon les différentes études.

Localisation	Testicule	Ovaire	Médiastin	Rétropéritoine et abdomen	Sacrocoecyx	Vagin	Cervico-faciale.
UK[92]	20%	30%	12%	20%	32%	–	–
USA[92]	9%	24%	7%	4%	42%	7%	7%
Rabat [92]	26%	38%	–	10%	16%	5%	5%
Notre étude	20%	5%	–	20%	25%	10%	15%

IV. Bilan paraclinique:

1. Bilan de confirmation:

a. Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs ont un intérêt triple dans les TGM de l'enfant. Ils permettent de poser le diagnostic en détectant un contingent malin au sein de la tumeur, évitant ainsi le recours à la biopsie dans une grande majorité des cas. Ils permettent également un monitoring de la réponse tumorale à la chimiothérapie et permettent, enfin, de détecter d'éventuelles rechutes avant tout signe clinique ou radiologique [20].

Deux variantes histologiques des TGM s'accompagnent d'une sécrétion des marqueurs tumoraux : la tumeur vitelline qui sécrète l'alpha fœtoprotéine (AFP) et le choriocarcinome qui est caractérisé par la sécrétion de la sous unité β de l'hormone chorionique gonadotrope (B HCG) [22].

▪ L'AFP :

C'est une glycoprotéine ayant un poids moléculaire de 70 KDa. C'est la principale protéine de liaison chez le fœtus. Elle joue un rôle important dans le transport de plusieurs ligands tels que: les hormones, les acides gras, la bilirubine, et les minéraux. Elle est produite par le sac vitellin dans le premier trimestre de la vie fœtale. Lorsque le sac vitellin s'atrophie après la mise en place de la circulation fœtale interne, le foie fœtal devient la principale source de cette protéine durant le reste de la vie fœtale à côté d'une sécrétion minime par le tractus gastro-intestinal [26]. Après la naissance, l'AFP est remplacée progressivement par l'albumine qui est exclusivement sécrétée par le foie. Cette production physiologique de l'AFP jusqu'aux stades tardifs de la vie fœtale permet d'expliquer la constatation de taux élevés de ce marqueur à la naissance sans pour autant être pathologiques. En effet l'AFP, à la naissance peut atteindre jusqu'à 41687 ng/ml puis elle va diminuer

progressivement pour atteindre sa valeur normale chez l'adulte (<10 KU/l = 11,9 ng/ml) [26].

Dans les TGM, la constatation d'une élévation de l'AFP signe la présence d'un contingent vitellin au sein de la tumeur, il peut s'agir d'une tumeur vitelline pure ou d'une TGM mixte comportant un contingent de tumeur vitelline [27]. Une élévation modérée de son taux peut également se voir dans le carcinome embryonnaire et les tératomes immatures [26,27].

La sensibilité de l'AFP dans les TGM est telle que son taux augmente avant même l'apparition des signes cliniques ou radiologiques, signalant ainsi une résistance au traitement ou une récurrence, imposant le changement de la stratégie thérapeutique. Le rythme de surveillance d'une TGM sous traitement est bien établi. En effet dans les cas associés à des taux élevés de l'AFP au moment du diagnostic, la surveillance sera hebdomadaire, puis elle va se faire tous les 1 à 3 mois, jusqu'à 3 ans après arrêt du traitement. Le taux de l'AFP permet également d'apprécier le pronostic de la tumeur ; toute tumeur associée à un taux $>$ à 10000 ng/ml au moment du diagnostic est associée à un mauvais pronostic [26].

L'AFP est dépourvue de spécificité pour les TGM. En effet son taux peut être augmenté dans d'autres pathologies tumorales comme les hépatoblastomes et les carcinomes hépatocellulaires. Les antécédents du patient doivent donc être bien connus pour interpréter correctement toute élévation du taux de l'AFP. Ce manque de spécificité pour les TGM, peut faire que l'AFP soit remplacée dans l'avenir par d'autres marqueurs plus spécifiques comme la quantification des micro-ARN sériques, qui sont des biomarqueurs pour les cancers qui suscitent un grand intérêt ces dernières années. Dans les TGM la miR-371 et la mi-R308 sont surexprimés indépendamment de l'âge du patient, du type histologique et du site anatomique, et ils ne sont pas positifs dans d'autres tumeurs ou d'autres états

pathologiques, démontrant ainsi leur sensibilité et leur spécificité pour les TGM [26].

- **β HCG :**

L'hormone chorionique gonadotrope est une glycoprotéine produite par les cellules trophoblastiques du placenta très tôt dans la grossesse, elle est composée de deux sous unités, une sous-unité alpha qui est commune avec d'autres hormones glycoprotéiques (LH, FSH, TSH), et la sous unité bêta qui lui est spécifique [52]. La demi-vie de la β HCG est entre 12-24h, et son taux sérique normale est entre 5-10 MUI/ml [27, 28].

Dans les TGM, la β HCG est positive lorsqu'une composante syncytiotrophoblastique est présente au sein de la tumeur. Ainsi, elle se trouve très élevée dans le choriocarcinome. Elle peut aussi être élevée dans le carcinome embryonnaire et le séminome avec une composante syncytiotrophoblastique où son taux ne dépasse pas typiquement 100 MUI/ml [4,18,51].

- **Résultat des dosages :**

La positivité de ces dosages affirme avec certitude la présence de la composante sécrétante dans la tumeur, même si l'anatomopathologiste ne la retrouve pas. Il est donc indispensable de pratiquer ces dosages en pré-opératoire (ou en post-opératoire immédiat si cela n'a pas été fait auparavant) lorsqu'une tumeur siège dans un des sites habituels des tumeurs germinales. Quand l'exérèse tumorale est complète, le taux d'AFP diminue rapidement dans le sérum pour se normaliser en un délai variable dépendant de la demi-vie de la protéine et du taux initial. Les dosages seront répétés régulièrement chez tous les malades atteints d'une tumeur germinale quel que soit le type histologique. En effet, des tumeurs sécrétantes récidivent parfois en tumeurs non sécrétantes et inversement. Ces dosages permettent la surveillance des malades : une élévation secondaire,

confirmée, du taux d'AFP ou de β HCG témoigne d'une récurrence ou d'une métastase parfois plusieurs mois avant tout signe clinique. Le plus souvent, une tumeur commence à n'être détectée radiologiquement que lorsque le taux d'AFP atteint environ 300 ng/ml [4].

Dans notre étude, l'AFP et le β HCG ont été dosés chez tous les patients. L'AFP a été positive dans 100 % des cas, alors que le β HCG a été positif chez un seul patient soit dans 6% des cas.

2. Bilan d'extension:

L'apport de l'imagerie au diagnostic des TG est très important. Par ailleurs, une fois le diagnostic est posé, l'imagerie permet la recherche de métastases. Le bilan d'imagerie initial comprend une imagerie loco-régionale par tomodensitométrie (TDM) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino-pelvienne pour les localisations sous diaphragmatiques, cervico-thoracique pour la localisation médiastinale, encéphalique pour les localisations intracrâniennes). Dans les localisations extra-crâniennes, le bilan d'extension comporte un scanner thoracique dans tous les cas, une IRM du rachis et une scintigraphie osseuse au Tc99m dans les localisations sacrococcygiennes compte tenu de la fréquence des métastases vertébrales. Une IRM cérébrale est requise en cas de maladie métastatique ou de signes cliniques d'appel. Dans les localisations intracrâniennes, le bilan d'extension comporte une IRM médullaire. La place de la scintigraphie n'est pas clairement définie, elle semble avoir un intérêt dans la détection de localisations occultes en imagerie lorsque le taux des marqueurs laisse suspecter la présence d'un tissu tumoral persistant ou ré-évoluant [37].

La dissémination métastatique des TGM se fait préférentiellement au niveau des poumons, du foie, de l'os et du cerveau [26]. Les métastases pulmonaires dans les TGM testiculaires sont les plus fréquentes [35].

a. Echographie :

a.1. TGM à localisation gonadique :

▪ Testiculaire :

L'échographie scrotale est systématiquement recommandée. Elle possède une sensibilité proche de 100 % pour le diagnostic positif tissulaire et intra-testiculaire d'une masse scrotale. Elle explore le testicule controlatéral et permet sa surveillance. Elle montre typiquement une image hypo-échogène intra-testiculaire. Le risque de développer une seconde tumeur y est majoré s'il existe des micro-calcifications de grade 3 [56].

▪ Ovariennne :

L'échographie abdomino-pelvienne est un examen important. Elle permet de mieux préciser les caractéristiques de la tumeur (volume, aspect solido-liquide ou solide), de rechercher un épanchement péritonéal et d'explorer l'ovaire controlatéral, l'utérus et le foie. Elle doit être systématique, même dans le contexte de l'urgence afin d'éviter les découvertes peropératoires, situation encore trop fréquente. Les tumeurs de l'ovaire sont échographiquement solides ou mixtes avec un épanchement intra-péritonéal inconstant. Le caractère mobile est confirmé par l'échographie. Elle doit être couplée à une étude Doppler pour rechercher des territoires solides vascularisés [54,55].

a.2. TGM à localisation abdominale:

L'échographie abdominale, anodine et fiable, est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son

caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours du traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie. Pour les TGM abdomino-pelviennes, l'échographie morphologique en temps réel peut être complétée par les techniques doppler pour l'évaluation des rapports vasculaires. Les TGM se présentent en règle sous la forme de masses hétérogènes partiellement calcifiées avec des zones liquides. Il existe souvent une infiltration des organes adjacents avec des marges irrégulières [34].

a.3.TGM à localisation sacro-coccygienne (TSC):

Actuellement, le diagnostic précoce des TSC est souvent possible grâce aux données de l'examen échographique indiqué de façon systématique devant une anomalie de la grossesse telle un hydramnios (excès de la hauteur utérine). L'objectif est d'évaluer le pronostic fœtal en fonction du type, de la taille, de la composition tumorale et de l'importance de la vascularisation tumorale et d'apprécier le risque de complications par la cinétique de croissance tumorale qui est associé à un risque accru de décompensation cardiaque fœtale. L'échographie montre une masse souvent polylobée, appendue à l'extrémité caudale du fœtus en regard de sacrum dont l'échostructure reste variable. La visualisation de prolongement pelvien est difficile, il peut se manifester par des signes indirects lorsqu'elles sont compressives. Un prolongement endo-cavitaire peut être évoqué devant un élargissement du canal rachidien sacré.

Dans notre expérience, l'échographie a objectivé la tumeur primitive dans 80% des cas et a permis de mettre en évidence une extension locorégionale dans 20% des cas.

b. TDM :

L'examen scannographique est plus délicat à réaliser car il nécessite souvent une pré-médication chez le petit enfant, une opacification digestive haute est

indispensable dans les explorations abdomino-pelviennes, pour différencier les anses des masses tumorales [57]. La TDM permet d'évaluer l'opérabilité de la tumeur primitive en la localisant de façon précise. Elle permet de réaliser une vision globale de la région anatomique concernée : cavité abdominale, médiastin, région cervico-thoracique ou pelvis. Elle permet aussi la mensuration de la tumeur. Cet examen établit ses rapports avec les organes de voisinage et les vaisseaux. Elle évalue l'existence de kystes et de calcifications, elle recherche les adénopathies satellites fréquentes vers le pédicule vasculaire et le hile du rein lorsque la tumeur est surrenalienne et pouvant englober l'aorte et la naissance de ses branches de division (tronc cœliaque et artère mésentérique supérieure).

b.1. TGM à localisation gonadique :

▪ Testiculaire:

La TDM permet de détecter les lésions de moins de 3 mm. La TDM abdominale est également intéressante pour la détection des lésions rétropéritonéales. Elle montre une masse mixte, solide ou kystique. Les calcifications sont notées dans 40% des cas. On note une hétérogénéité importante due à l'hémorragie, la nécrose ou à l'hétérogénéité histopathologique.

▪ Ovaire :

La TDM met en évidence une large tumeur irrégulière d'aspect mixte, la partie solide étant constituée de nombreuses calcifications aux contours grossiers associées à du tissu graisseux disséminé. Des hémorragies intra-tumorales sont souvent présentes [32].

b.2. TGM à localisation extra-gonadique:

- **Sacrococcygienne :**

La TDM permet de déterminer la composition tumorale: kystes, graisse, calcifications, de situer la tumeur par rapport aux organes de voisinage et de montrer l'attache sacro-coccygienne. Elle permet d'objectiver les extensions endo-pelviennes de petites tailles qui ont pu échapper à l'échographie et de classer la tumeur selon le degré d'extension.

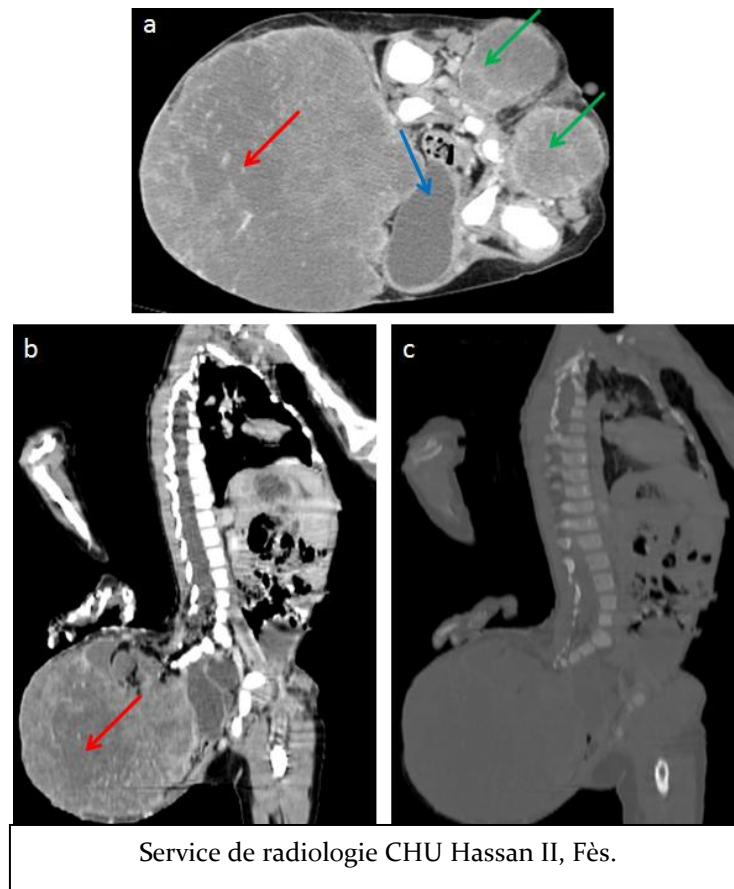


Figure 30: Scanner en coupe axiale (a) et reconstruction sagittale injectées en fenêtre parenchymateuse et osseuse (b,c): .Volumineuse formation pelvienne présacrée solido-kystique à composante kystique majoritaire (flèche rouge). Cette formation s'étend vers la région fessière en bilatéral via la grande échancrure sciatique (flèche bleu), cette formation entre en contact avec le rectum en avant avec persistance du liseré graisseux de séparation et en arrière avec les vertèbres sacrées sans liseré de séparation. Cette masse se rehausse de façon hétérogène après contraste.

- **Médiastinale :**

Le scanner joue un rôle primordial dans la caractérisation des anomalies médiastinales. Précise la topographie exacte, la taille, les limites et les rapports de la lésion avec les structures anatomiques. Il permet l'analyse de la densité: masses solides, graisseuses, kystiques, mixtes. Ainsi que la vascularisation après injection du produit de contraste. Il permet un abord par ponction trans-pariétale. Les TGM médiastinales se manifestent par une volumineuse masse tissulaire, lobulée, non calcifiée, homogène, bien limitée, médiastinale antérieure se rehaussant modérément sans d'infiltration pariétale.

- c. **IRM :**

L'IRM est l'exploration de choix pour déterminer l'extension aux organes pelviens, à la paroi pelvienne profonde et au rachis. L'IRM abdominale offre des performances semblables à celles de la TDM pour la détection des adénopathies rétropéritonéales. Elle n'est pas recommandée en routine compte-tenu de son coût et d'une disponibilité réduite. Cet examen est utile en cas d'allergie aux produits de contraste iodés ou pour des patients concernés par la nécessité d'une réduction de dose d'irradiation.

V. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION :

Les TGM dérivent de la transformation de cellules germinales primitives, cellules totipotentes qui peuvent rester non différenciées (séminome), peu différenciées (carcinome embryonnaire) ou se transformer en structures différenciées embryonnaires (tératome) ou extra-embryonnaires (tumeur vitelline et/ou choriocarcinome). La corrélation entre les résultats cliniques, biologiques, et anatomopathologiques est importante pour un diagnostic correct et toute discordance doit amener à une révision du diagnostic [90].

Des marqueurs tumoraux élevés avec une image radiologique compatible suffisent pour faire le diagnostic [81]. Par contre dans les tumeurs non sécrétantes, la biopsie est indispensable [91]. Cependant, selon les recommandations du réseau ONCOLOR concernant les TGM de localisation médiastinale et rétropéritonéale, même devant une élévation significative des marqueurs tumoraux, la confirmation du diagnostic sur biopsie reste indispensable et recommandée [73]. Le pathologiste peut recevoir les prélèvements suivants:

- **Un prélèvement biopsique** : réalisé notamment en cas de TGM de localisation extragonadique surtout celles de localisation médiastinale et rétropéritonéale qui sont souvent non résécables au moment du diagnostic. La biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic avant la chimiothérapie première [89].
- **Une pièce opératoire** : le pathologiste peut recevoir une pièce opératoire d'emblée après confirmation diagnostique, lorsque la tumeur est non métastatique, réséquable sans risque de dommage des organes de voisinage comme l'utérus, le vagin, la vessie. C'est le cas par exemple des petites tumeurs de localisation ovarienne ou testiculaire [81].

- **Le prélèvement cytologique** : le cytodagnostic par aspiration à l'aiguille fine (fine needle aspiration: FNA), est particulièrement intéressant dans les TGM de localisations extragonadiques, notamment celles de localisation rétropéritonéale et médiastinale et ceci du fait du risque chirurgical de la biopsie dans ces localisations [74,75].
- **L'examen extemporané** : l'extemporaneé peut être réalisée, en cas de tumeur kystique du testicule chez l'enfant en pré-puberté. En effet, il s'agit souvent de lésion bénigne et la chirurgie est surtout conservatrice, mais une vérification par une biopsie extemporanée est nécessaire [83]. L'extemporaneé est indiquée également dans le testicule, quand le diagnostic n'est pas clair avant le geste d'orchidectomie [84].

Tableau X : Aspects cytologiques des tumeurs germinales [60]

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

1. Aspects macroscopiques et morphologiques :

Chaque type histologique des TGM possède des caractéristiques macroscopiques et morphologiques qui sont à la base du diagnostic anatomopathologique. Parfois il existe des difficultés et le problème de diagnostic différentiel se pose, dans ces cas le pathologiste peut s'aider de l'immunohistochimie.

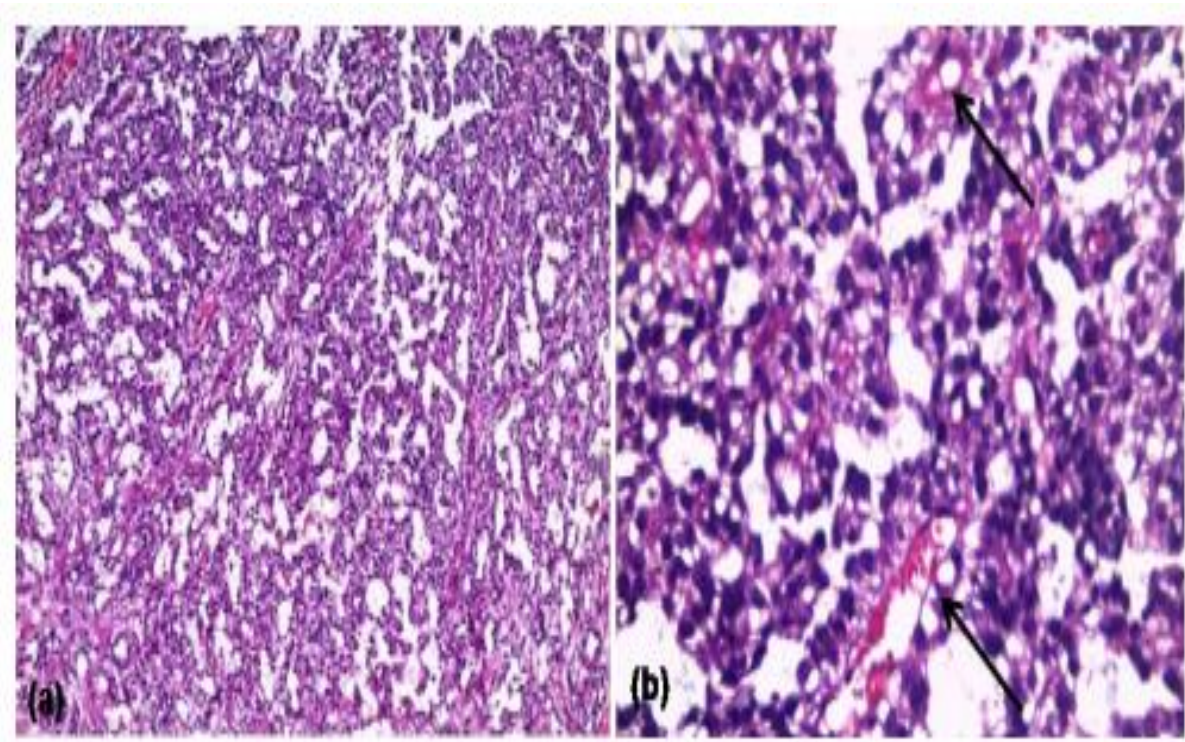


Figure 31: Aspect histologique d'une tumeur du sac vitellin: (a) aspect réticulé de la prolifération tumorale (HES x100). (b) aspect de corps de Schiller-Duval (flèches) (HESX400)

1.1. Le Séminome :

Encore appelé germinome dans les localisations extragonadiques et dysgerminome dans la localisation ovarienne. Macroscopiquement, la tumeur présente un aspect assez caractéristique et relativement facile à reconnaître. Typiquement elle est d'aspect ferme, à la coupe elle apparaît homogène et molle à la palpation, de couleur crème ou rose pâle. Elle est toujours bien circonscrite, le

contour est généralement bosselé. La tumeur peut être sous forme d'un nodule unique ou de multiples nodules séparés par des cloisons de tissu fibreux épais. De petites zones de nécrose et d'hémorragie pétéchiale sont fréquemment notées, mais de larges foyers de nécrose, d'hémorragie ou de remaniements kystiques ne sont pas communs [64,66]. Les foyers d'hémorragies peuvent indiquer la présence d'une composante non séminomateuse. Les petites taches d'hémorragies sont très caractéristiques des séminomes avec une composante syncytiotrophoblastique [65]. Le germinome dans sa forme typique se manifeste morphologiquement par une prolifération cellulaire monomorphe. Les cellules s'agencent en cordons ou en travées, séparés par des cloisons fibrovasculaires fines riches en lymphocytes [68,69]. Typiquement, les cellules tumorales du germinome sont de grandes tailles, rondes ou polygonales, avec des limites cytoplasmiques bien définies. Le cytoplasme est fréquemment clair du fait de sa richesse en glycogène PAS+ ou en lipides. Les noyaux sont réguliers sphériques contenant 1 ou plus de nucléoles proéminents, la chromatine est granuleuse, les mitoses sont de nombre variable et facilement identifiables [80,68,69,65]. L'infiltration lymphoïde du stroma tumoral est habituelle (lymphocytes de phénotype T) et peut être utilisée comme un critère diagnostique dans les pièces mal préservées ou mal traitées macroscopiquement [65].

1.2. La tumeur vitelline : ou Yolk sac tumor.

C'est une tumeur caractérisée par de nombreux aspects de différenciation, qui reproduisent le sac vitellin, l'allantoïde, et le mésenchyme extra-embryonnaire [80,68]. Chez l'enfant la tumeur vitelline est presque toujours retrouvée dans sa forme pure, notamment avant l'âge de 5 ans [68,69].

Macroscopiquement la tumeur vitelline pure est souvent de grande taille, mesurant de 5 à 30 cm [70,64]. Typiquement la tumeur apparaît non encapsulée,

avec une surface de coupe solide, lisse et douce, de couleur jaune ou blanc-grise [80,70], présentant parfois un aspect gélatineux ou mucoïde [80]. Des zones de remaniements nécrotiques, hémorragiques, ou kystiques peuvent être présentes, particulièrement dans les tumeurs de grandes tailles [80,65].

Microscopiquement, l'aspect histopathologique est le même indépendamment de l'âge du patient [80]. La tumeur est caractérisée par un mélange de plusieurs aspects architecturaux, habituellement retrouvés en quantités égales, mais il n'est pas rare qu'un aspect soit prédominant. Par contre une tumeur composée entièrement par un seul aspect architectural est rarement observée [80,68]. Les cellules tumorales contiennent de façon caractéristique des gouttelettes hyalines correspondant à la sécrétion de l'AFP et L'A1 -Antitrypsine [68,69].

Le signe caractéristique et distinctif dans la tumeur vitelline est la formation des corps de Schiller Duval [68,65]. Il s'agit de formations constituées par du mésenchyme extra-embryonnaire vascularisé au centre, entouré par une couche cellulaire endodermique faite de cellules tumorales cubiques et cerné par un espace lacunaire [69].

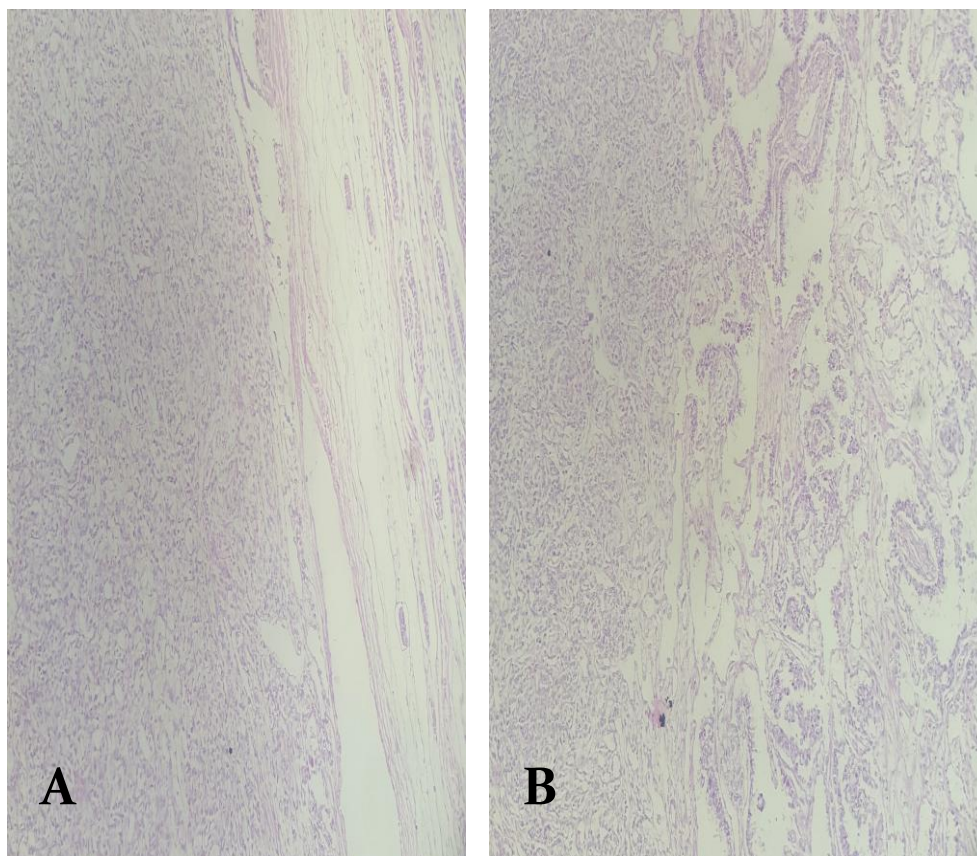


Figure 32 : (HESx100) **A :** tumeur du sac vitellin, montrant une prolifération tumorale infiltrant le parenchyme testiculaire (la partie droite de l'image).

B : La tumeur présente tantôt une architecture massive, tantôt une architecture papillaire et trabéculaire.

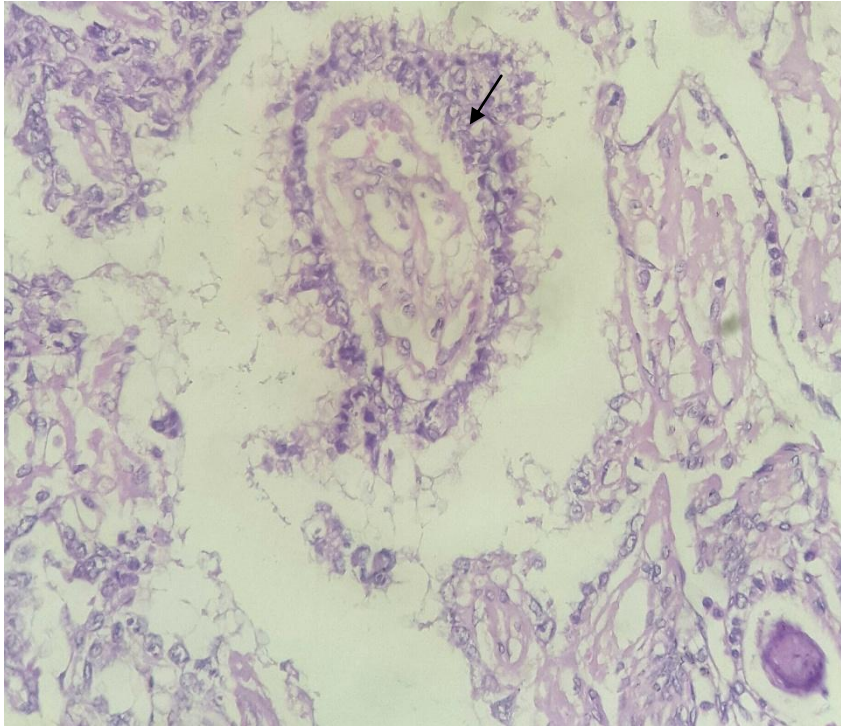


Figure 33: (HESx400) Tumeur du sac vitellin qui comporte des cellules à noyaux atypiques, ovalaires, à chromatine fine et nucléolée. Les cellules prennent une architecture caractéristique, en couronne, centrée par un vaisseau sanguin (corps de Schiller-Duval) (flèche).

1.3. Le carcinome embryonnaire :

Il peut survenir sous une forme pure mais plus fréquemment, il est retrouvé mêlé aux autres types histologiques des TGM dans une TGM mixte [64].

Macroscopiquement, la tumeur apparaît sous forme d'une masse mal limitée, avec un aspect à la coupe lisse, ou granulaire ; de couleur blanc-grisâtre, gris-pâle, ou rose [19,50,54]. De larges foyers de nécrose et d'hémorragies sont habituels [50, 55]. Occasionnellement des cloisons fibreuses peuvent se voir, les remaniements kystiques sont rares [19].

Microscopiquement, le carcinome embryonnaire est formé par une prolifération de cellules tumorales au stade indifférencié d'architectures variables. En effet le schéma de croissance peut être solide, syncytial ou papillaire avec ou

sans axe fibro-vasculaire. On peut également retrouver un agencement fait de tubes ou de structures ressemblant à des glandes [65,66,80]. Les cellules tumorales sont très atypiques, il s'agit de cellules épithéliales primitives [65], de grande taille, polygonales. Le cytoplasme est abondant habituellement finement granuleux mais peut également être amphophile, éosinophile, basophile ou encore clair [65,66,80].

1.4. Le choriocarcinome :

La tumeur est souvent retrouvée au sein d'une TGM mixte [68,80]. Macroscopiquement, la tumeur se manifeste par un nodule tumoral hémorragique, ou une masse mal limitée, avec de l'hémorragie et de la nécrose [68,70,80]. Dans le choriocarcinome pur, il s'agit de foyers hémorragiques étendus, alors que pour un choriocarcinome faisant partie d'une TGM mixte des foyers focaux d'hémorragies sont très caractéristiques de la composante choriocarcinomateuse [66].

Morphologiquement, la tumeur se compose d'un mélange de deux composantes cellulaires qui s'associent à des proportions variables [65,66,68], à savoir la composante cytotrophoblastique et la composante syncytiotrophoblastique. L'invasion vasculaire doit être recherchée, et elle est couramment retrouvée et typiquement marquée [66,80].

1.5. Tératomes immatures (TI) :

Le tératome immature est une tumeur germinale non séminomateuse, décrite pour la première fois en 1960 par Thurlbeck et Scully. Il s'agit d'une tumeur constituée par des tissus somatiques retrouvés chez l'embryon ou l'adulte mais qui sont indifférenciés. Ceci explique leur malignité potentielle [69]. La tumeur peut être retrouvée sous forme pure ou faisant partie d'une TGM mixte [79]. La composante essentielle et majoritaire dans les tératomes immatures est le tissu neuro-

ectodermique immature qui permet de grader la tumeur. Dans l'ovaire ce grading doit intéresser aussi bien la tumeur ovarienne, que les implants péritonéaux et les métastases ganglionnaires. Le grading des TI varie de 1 à 3 selon l'OMS :

Grading des TI de l'ovaire selon l'OMS 2003 [79] :

- **Grade 1** : Tumeur avec rares foyers de tissu neuroépithélial immature occupant moins d'un champ à l'objectif x 40, sur n'importe quelle lame.
- **Grade 2** : Tumeur avec éléments similaires occupant 1 à 3 champs à l'objectif x40, sur n'importe quelle lame.
- **Grade 3** : Tumeur contenant une quantité importante de tissu neuroépithélial immature occupant plus de 3 champs à l'objectif x40 sur n'importe quelle lame.

Macroscopiquement, le tératome immature se manifeste par une masse généralement de grande taille, surtout solide charnue, de couleur beige, qui peut contenir des remaniements kystiques, ainsi que des foyers d'hémorragie, et de nécrose [79].

Microscopiquement, la tumeur se compose de quantité variable de tissu embryonnaire ou fœtale, ou de tissu ne pouvant pas être reconnu comme adulte [68,79]. On peut retrouver surtout, un tissu neuro-ectodermique, qui s'organise en rosettes ou en tubules qui sont souvent associés à des tissus matures. Les rosettes neuro-épithéliales sont entourées par des cellules basophiles, présentant de nombreuses mitoses [79]. On peut également retrouver de tissu mésenchymateux immature avec une différenciation focale en un tissu cartilagineux, adipeux, ostéoïde ou rhabdomyoblastique immature. Des structures endodermiques, épithéliales immatures peuvent également se voir, en effet il peut s'agir d'un tissu hépatique, ou intestinal immature, des structures embryonnaires rénales rappelant la tumeur de Wilms sont aussi parfois visibles au sein de la tumeur

[69,79]. Parfois des structures vasculaires immatures sont retrouvées et de façon importante [65].

1.6. TGM mixtes ou composites :

On parle de TGM mixte quand la tumeur associe deux ou plusieurs types histologiques des TGM [68,69].

Sur le plan macroscopique, la tumeur présente un aspect hétérogène : la tranche de coupe est très variable reflétant la différence des composantes de la tumeur, avec des zones solides qui se trouvent mêlés à des zones hémorragiques, des zones de nécrose et également des zones de remaniements kystiques [68,79]. L'examen macroscopique doit être réalisé avec une grande attention, avec un bon échantillonnage des différents aspects de la tumeur [70].

Microscopiquement, la tumeur est formée d'un mélange des différents types histologiques des TGM. Toutes les combinaisons sont possibles et chaque tumeur va reproduire le même aspect que dans sa forme pure. Le pronostic va dépendre de la composante la plus agressive, tumeur vitelline, carcinome embryonnaire, ou choriocarcinome [69].

2. Immunophénotypage :

Le pathologiste classe généralement les TGM en se basant sur les caractéristiques cytomorphologiques de chaque type histologique. Cette distinction entre les différents types des TGM est particulièrement importante à faire puisqu'elle permet d'indiquer le pronostic et le choix du traitement [68,71]. Lorsque le diagnostic doit se faire sur biopsie, ou lorsque le prélèvement a été mal préservé ou mal techniqué, ou lorsque l'analyse histologique se fait sur un

prélèvement d'une métastase tumorale, ou d'une tumeur qui a subi une chimiothérapie, le diagnostic cytomorphologique peut être difficile [62].

La possibilité d'association de plusieurs formes histologiques au sein d'une TGM mixte est également une source de difficulté diagnostique surtout que les différents contingents doivent être reconnus, quantifiés et mentionnés dans le compte rendu anatomopathologique [68,80]. Toutes ces conditions, font que l'immunohistochimie est particulièrement importante dans la démarche diagnostique des TGM. Il y a eu plusieurs études dans le domaine de l'analyse immunohistochimique des différents types histologiques des TGM. Elles ont abouti à la découverte de plusieurs marqueurs très utiles dans le diagnostic différentiel.

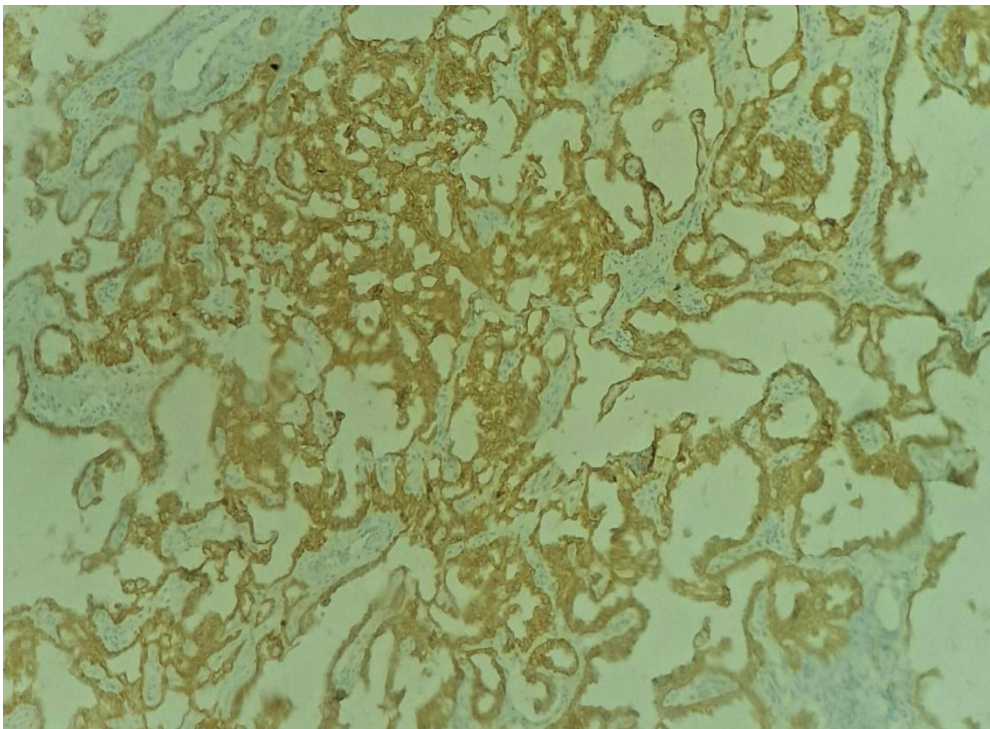


Figure 34 : Cellules tumorales exprimant la cytokératine (CKAE1 /AE3) (x100).

Les caractéristiques immunohistochimiques de chaque type histologique sont:

- **Le germinome** : il est positif pour la PLAP, le CD117 (C-KIT), la Vimentine, et l'OCT3/4 (OCT4 = POU5F1). Il est négatif pour le CD30 (Ki-1), l'AFP et l'HCG. La cytokératine est habituellement négative, parfois elle donne une positivité focale, la présence d'une composante syncytiotrophoblastique au sein de la tumeur peut donner une positivité à l'HCG et à la cytokératine [60,68,69].
- **Le carcinome embryonnaire** : il est positif pour la Cytokératine, la PLAP, l'OCT3/4, le Ki-1 (CD30), et le CD117. Il est négatif pour : EMA, ACE, HCG. Le marquage par le CD30 se trouve nettement réduit dans les cas ayant subi une chimiothérapie première [61]. Une étude récente faite par Sung et al a comparé la sensibilité et la spécificité de l'OCT3/4 et du CD30 pour le diagnostic du carcinome embryonnaire métastatique suggère que le CD30 est moins spécifique que l'OCT3/4 pour le diagnostic du carcinome embryonnaire métastatique [78].
- **La tumeur vitelline** : elle est positive pour l'AFP qui reste le principal marqueur pour ce type histologique. Néanmoins elle peut être parfois négative car l'immunomarquage dépend de la technique et une fixation prolongée peut causer une négativité du marquage par l'AFP [51]. De même les tumeurs vitellines de localisation métastatiques peuvent perdre le marquage à l'AFP même s'il est positif dans le site primitif [50]. Elle présente également une positivité pour l'AE1/AE3 et pour l'Alpha 1 antitrypsine, ainsi que pour le CD117 [60]. Elle est par contre négative : à l'EMA, OCT3/4, CD30, HCG [50, 51,60]. Pour l'ACE (+/-) il peut être positif ou négatif, de même que pour la PLAP (+/-) [83].

- **Le choriocarcinome:** le syncytiotrophoblaste prend le marquage par l'HCG, le cytotrophoblaste et le trophoblaste intermédiaire sont marqués généralement par l'Inhibine. La cytokératine marque généralement toutes les composantes cellulaires. Les cellules syncytiotrophoblastiques peuvent être également positifs à l'ACE, l'EMA, par contre elles sont négatives à l'OCT3/4 et le CD30 [14]. La PLAP est positive dans 50% des choriocarcinomes [68,69].
- **Les tératomes immatures :** le marquage diffère en fonction des tissus qui entre dans la composition de la tumeur. Il a été montré que la composante neuroépithéliale immature marque l'AFP ainsi que le tissu hépatique au sein du tératome [82]. La composante neuroépithéliale immature montre également une positivité pour l'OCT3/4, par contre elle est négative pour l'anticorps anti CD30 ce qui est utile pour distinguer le tératome immature du carcinome embryonnaire [83].

De nouveaux marqueurs ont été introduits récemment :

- **Les facteurs de transcription SOX :** ce sont des facteurs impliqués dans la différenciation cellulaire. Les SOX2 et SOX17 sont ceux qui sont utilisés dans les TGM, ces marqueurs donnent un marquage nucléaire facile à observer [62]. L'association dans le même panel du SOX2, SOX17, et OCT3/4 est particulièrement intéressante pour différencier séminome, carcinome embryonnaire, et tumeur vitelline.
 - Le carcinome embryonnaire étant : OCT3/4+, SOX2+, SOX17-.
 - Le séminome : OCT3/4+, SOX2-, SOX17+.
 - La tumeur vitelline : OCT3/4-, SOX2-, SOX17+. [61]
- **Le Glypican3 :** un récepteur membranaire à l'héparine-sulfate protéoglycane, qui a été objectivé comme étant un marqueur

relativement sensible et spécifique pour les tumeurs vitellines et le choriocarcinome, avec un marquage au niveau cytoplasmique et membranaire. Il est négatif dans le germinome et le carcinome embryonnaire [69,72].

- **Le D2-40** : un Anticorps monoclonal qui reconnaît, l'antigène M2A. Ce dernier existe dans les cellules germinales fœtales, l'endothélium lymphatique, et les cellules mésothéliales.
- **L'Inhibine** : marque les cellules cytotrophoblastique et les cellules du trophoblaste intermédiaire [68 Le SALL4 : apparaît comme étant un marqueur plus spécifique que le glypican3, et l'AFP pour le diagnostic de la tumeur vitelline, avec un marquage au niveau nucléaire.
- **L'AP2Gamma** : Donne une positivité assez marquée dans les séminomes, mais il est également positif dans le carcinome embryonnaire. Sa sensibilité est supérieure à celle de la PLAP, de l'OCT3/4, et du C-KIT dans les séminomes extragonadiques et métastatiques [61].
- **Le SALL4** : apparaît comme étant un marqueur plus spécifique que le glypican3, et l'AFP pour le diagnostic de la tumeur vitelline, avec un marquage au niveau nucléaire.

Le tableau n XVII résume les principales caractéristiques immunohistochimiques des différents types histologiques des TGM.

Tableau XI : Principales caractéristiques immunohistochimiques des différents types histologiques des TGM

Types histologiques	Les anticorps									
	AFP	β HCG	PALP	CD30 (ki-1)	CD117 (C-KIT)	OCT3/4	ACE	EMA	Cytokératine	Vimentine
Séminome	-	-	+	-	+	+			-	+
Carcinome embryonnaire	-	-	+	+	+	+	-	-	+	
Tumeur vitelline	++	-	+/-	-	+	-	+/-	-	+	
Syncytiotrophoblaste ↗ Choriocarcinome ↘ Cytotrophoblaste		++	+/-	-		-	+/-	+/-	+	
Tératome immature	+/-			-		+				

3. Classifications:

Les TGM regroupent différents types histologiques qui sont corrélés à l'âge, au sexe et à la localisation tumorale [17]. On distingue classiquement les dysgerminomes ou séminomes et les tumeurs germinales non séminomateuses.

a. Classification histologique :

La classification des TGM a été mise à jour par l'organisation mondiale de la santé en 2004 (OMS). Elle classe les tumeurs germinales selon que la tumeur comporte un seul type histologique ou plus d'un seul type histologique [18]. Dans notre étude il a été retrouvé essentiellement la tumeur du sac vitellin (60%), suivie du tératome immature (10%) et de la tumeur germinale mixte (5%). Ces résultats rejoignent ceux de la littérature.

Tableau XII : Classification histologique des tumeurs germinales [16].

1. Germinomes :

a. Tumeur à cellules germinales intra-tubulaires

b. Invasifs (Dysgerminome, Séminome)

2. Carcinome embryonnaire (type adulte)

3. Tumeur du sac vitellin

4. Choriocarcinome

5. Tératome

a. Mature/ bénin

b. Immature

c. Malin avec une ou plusieurs composantes malignes

6. Tumeurs germinales malignes mixtes

7. Gonadoblastomes

Tableau XIII : Types histologiques retrouvés dans les différentes séries.

	TSV	Tératome immature	TGM mixtes	Séminomes
Finland [91]	42%	29%	13%	16%
Rabat [92]	33%	39%	8%	20%
Notre série	60%	10%	5%	–

b. Classification TNM :

Avant de commencer le traitement, le bilan d'extension de la maladie doit être établi. La stadification TNM est recommandée par la National Comprehensive Cancer Network et le groupe Européen de Consensus pour le cancer des cellules germinales. Elle a l'avantage d'être utilisable quels que soient la localisation et le moment opératoire [39]. (Tableau XI)

Dans notre étude, 35% des patients ont été classés stade IV, 20% stade III, 25% stade II et 20% stade I. Nos résultats rejoignent ceux de la série du CHU Ibn Sina de Rabat où le stade IV est également le plus prédominant, avec un pourcentage de 50%, contrairement à la série Finlandaise où le stade IV ne représente que 16% des cas, le stade I dans la série Finlandaise est plus fréquent (57%) grâce au diagnostic prénatal.

Tableau XIV : Classification TNM-SFOP [8].

Classification clinique	
Stade C I :	Tumeur < 5cm localisée à l'organe d'origine Pas de ganglion Pas de métastases
Stade C II :	Tumeur > 5cm Pas de ganglion Pas de métastases
Stade C III A :	Tumeur quelle que soit sa taille Extension locorégionale ganglionnaire Pas de métastases
Stade C III B :	Tumeur quelle que soit sa taille Extension locorégionale (péritonéale et/ou ascite tumorale) Avec ou sans atteinte ganglionnaire Pas de métastases
Stade C IV :	Tumeur quelle que soit sa taille, son extension locorégionale et l'atteinte ganglionnaire Avec métastase à distance

Classification post-opératoire	
Stade pS I :	Tumeur sans extension locorégionale et sans métastases Complètement enlevée
Stade pS II :	Tumeur avec extension locorégionale avec ou sans envahissement ganglionnaire Complètement enlevée, sans métastase
Stade pS III :	Tumeur avec extension locorégionale dont l'exérèse est incomplète. Sans métastases
_ pS III a :	Avec résidu microscopique
_ pS III b :	Avec résidu macroscopique ou ascite tumorale
Stade pS IV :	Métastase à distance

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

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Finland [91]	57%	–	27%	16%
Rabat [92]	15%	15%	20%	50%
Notre étude	20%	25%	20%	35%

c. Classification pronostique :

Les patients au stade métastatique sont subdivisés en catégories selon la classification de l'International Germ Cell Cancer Collaborative Group. Cette dernière stratifie les patients en trois groupes : bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic. Cette classification se base sur le site primitif de la tumeur, le type histologique, le site métastatique, et les taux des marqueurs sériques [28,10].

Tableau XVI : Classification pronostic des TGM selon l'International Germ Cell Cancer Collaborateur Group [28].

Tumeurs non séminomateuses :

- Bon pronostic : tous les éléments suivants :

- AFP < 1000ng/ml et BHCG < 5000ui/l (1000ng/ml) et LDH < à 1,5 limite supérieure de la normale (N).

- Site primitif non médiastinal.

- Pas de métastases pulmonaire ou viscérales.

- Pronostic intermédiaire : tous les éléments suivants :

- AFP 1000-10000ng/ml, ou BHCG 5000-50000ui/l, ou LDH 1,5 -10 N.

- Site primitif non médiastinal et

- Pas de métastases pulmonaire ou viscérales.

- Mauvais pronostic : tous les éléments suivants :

- AFP > 10000ng/ml ou BHCG > 50000ui/l ou LDH > 10x la normale.

- Site primitif médiastinal ou

- Métastases pulmonaire ou viscérales

Séminomes :

- Bon pronostic :

- Pas de métastases pulmonaires ou viscérales

- Quelque soit le site primitif

- AFP normale, quelque soit le taux de BHCG et de LDH

- Pronostic intermédiaire :

- Présence de métastases pulmonaire ou viscérale

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE:

Sur le plan thérapeutique, les protocoles utilisés au sein du CHU Hassan II de Fès suivent les recommandations de la SFOP qui proposent deux types de protocoles :

Protocole SIOP CNS GCT 96 qui est le protocole SIOP/SFOP pour les TGM à localisation cérébrale.

Protocoles SFOP TGM pour le traitement des TGM extra-cérébrales.

Entre 1995 et 2005, trois protocoles des TGM ont été utilisés :

- TGM 85
- TGM 90
- TGM 95 qui est le protocole utilisé actuellement.

Globalement la stratégie thérapeutique se base sur la chirurgie associée ou non à la chimiothérapie dans les TGM extra-cérébrales et à la chimiothérapie associée à de la radiothérapie dans les localisations cérébrales. Dans les TGM extra-cérébrales, l'indication de la chimiothérapie dépend de l'extension initiale, des possibilités d'exérèse et de la positivité des marqueurs.

L'avènement de la chimiothérapie a bouleversé la prise en charge et le pronostic des TGM. Différentes drogues comme les sels de platine, les alkylants et les épipodophylotoxines ont été utilisés pour le traitement des tumeurs germinales chez l'enfant et l'adolescent [40].

Avant l'introduction de la chimiothérapie, celle-ci était déprimante pour les enfants atteints de TGM [43]. En 1977, Einhorn et collaborateurs ont rapporté le succès de la chimiothérapie basée sur la platine dans le management des TGM testiculaires chez l'adulte, ce concept a été appliqué dans de multiples épreuves Européennes et Américaines en 1980 sans bénéfice sur la survie [42]. Différents protocoles ont été utilisés contenant des cures longues de chimiothérapie, incluant

souvent VAC (vincristine, actinomycine, cyclophosphamide) associé aux platines, etoposide, et parfois au bléomycine ou ifosfamide [43]. Au royaume uni (UK) et en France, la carboplatine a été utilisée plutôt que le cisplatine dans un effort de limiter la toxicité rénale et auditive [43].

La plupart des résultats récents ont mis en évidence un taux de survie de 85 à 95%. La morbidité suite à la chimiothérapie et la chirurgie demeure un grand problème [43]. Dans les études les plus récemment publiées par des intergroupes POG et CCG [44], 2% des patients suivis pour TGM de haut risque sont décédés par la toxicité thérapeutique. Une toxicité auditive est survenue chez 67% des patients traités par des doses élevées de platine et chez 10.5% des patients mis sous doses standards. La perte d'audition a été retrouvée chez 10% des patients traités par cisplatine dans les études UKCCSG, et l'altération rénale a été notée chez 45% des patients [43].

1. Moyens thérapeutiques :

Les moyens thérapeutiques sont représentés par la chirurgie et la chimiothérapie à base de sels de platine. La place de la chirurgie se situe, soit à la phase initiale de la maladie soit après une chimiothérapie néo-adjuvante.

1.1. Chirurgie :

1.1.1. Chirurgie initiale :

La chirurgie d'exérèse tumorale initiale est indiquée si la tumeur est localisée et si l'exérèse complète non mutilante paraît possible d'emblée. Cela concerne essentiellement les tumeurs gonadiques [21]. Elle est indiquée :

- Dans un but diagnostique par simple biopsie d'une énorme tumeur. En cas de tumeur sécrétante, la biopsie est inutile.

- Dans un but thérapeutique par exérèse complète d'une tumeur, sécrétante ou non, quand le bilan pré-opératoire permet d'espérer une chirurgie complète et non délabrante. C'est avant tout le cas des localisations ovariennes et testiculaires. Dans les localisations sacro-coccygiennes, en dehors de rares tératomes immatures (TI) non sécrétants, une chirurgie première complète n'est guère possible et une chimiothérapie initiale est recommandée [8].

Les indications thérapeutiques de la chirurgie dépendent du site tumoral (gonadique ou extra-gonadique), du stade tumoral, de la qualité de l'exérèse et de l'évolution des marqueurs tumoraux en cas de tumeurs sécrétante [8].

- **Tumeurs gonadiques :** la chirurgie trouve ici toute sa place en cas de tumeur jugée extirpable en totalité. En cas d'exérèse tumorale complète (Stade I), aucun traitement ultérieur n'est indiqué en cas de négativation des marqueurs tumoraux. Au-delà du stade I, une chimiothérapie néo-adjuvante est instituée à visée systématique et de réduction tumorale avant une exérèse complémentaire [8].

➤ **Dans les tumeurs testiculaires :**

- La biopsie est contre-indiquée.
- L'orchidectomie doit être faite par voie inguinale avec ligature haute du cordon.
- La lymphadénectomie initiale est inutile et source de séquelles ultérieures.

➤ **Dans les tumeurs ovariennes :**

Le geste chirurgical doit être le plus conservateur possible : salpingo-ovariectomie unilatérale.

Une exploration méthodique et minutieuse du pelvis est indispensable : examen de la tumeur (encapsulation, végétation), du péritoine juxta-ovarien, de l'utérus et des annexes, biopsie des ganglions et de l'ovaire controlatéral s'ils sont suspects, prélèvement d'ascite pour étude cytologique et dosage des marqueurs biologiques.

1.1.2. Chirurgie secondaire après chimiothérapie :

➤ Sur la tumeur primitive :

Lorsque la tumeur a été enlevée initialement, il n'y a pas d'indication à une chirurgie secondaire après chimiothérapie que s'il persiste un résidu tumoral. S'il n'y a pas eu de chirurgie initiale ou seulement une biopsie, il y a toujours une indication à une chirurgie secondaire pour enlever l'organe initialement atteint, même s'il n'y a pas de résidu tumoral et même si les marqueurs sont négatifs. Dans les tumeurs sacro-coccygiennes, l'exérèse du coccyx est indispensable [8]. Si les marqueurs ne se sont pas normalisés, il convient de privilégier la chimiothérapie en utilisant une chimiothérapie de seconde ligne. Cependant, chez des patients ayant une très grosse tumeur initiale et ayant reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, la chirurgie d'exérèse du résidu est à considérer [58]. En cas de métastases, s'il persiste un résidu tumoral, il est conseillé d'en faire l'exérèse. S'il n'y a pas de résidu, il n'y a une indication de chirurgie que dans les cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique initiale.

1.2. Chimiothérapie :

L'avènement de la chimiothérapie a bouleversé la prise en charge et le pronostic des TGM de l'enfant. L'utilisation de protocoles de chimiothérapie incluant les sels de platine a permis une amélioration substantielle de la survie [8]. Elle est indiquée en cas de tumeurs inopérables d'emblée dont font partie la plupart des

tumeurs extragonadiques, les tumeurs métastatiques et parmi les tumeurs opérées d'emblée, celles dont les marqueurs ne se sont pas négativés et celles qui ne sont pas localisées (ascite tumorale et/ou hémorragique, envahissement du cordon) ou dont l'exérèse est incomplète [21]. Le taux d'AFP initial est un facteur pronostique [4]. Cela explique que le schéma du protocole actuel TGM-95 repose sur la classification selon risque. Ainsi on définit:

- Des formes de risque standard : AFP initiales <15000 et pas de métastases, on utilise l'association de VBP :
 - ➔ Vinblastine 3 mg/m²/j J1,J2 IV
 - ➔ Bléomycine 15 mg/m²/j J1, J2 sur 6h, IV
 - ➔ Cisplatine 100 mg/m²/j J3
- Des formes de haut risque : AFP initiales >15000 et/ou présence de métastases au diagnostic :
 - ➔ Ifosfamide 3 g/m²/j J1,J2
 - ➔ Etoposide 75 mg/m²/j J1, J2, J3, J4, J5
 - ➔ Cisplatine 20 mg/m²/j J1, J2, J3, J4, J5

La durée de la chimiothérapie est adaptée à la date de négativation des marqueurs: 2 cures supplémentaires sont administrées après normalisation des marqueurs biologiques.

La rapidité de décroissance des marqueurs reste une notion primordiale (les TGM sont capables de devenir rapidement chimiorésistantes), un malade n'ayant pas négativé ses marqueurs en 3 cures maximum pour un risque standard et 4 cures maximum pour un haut risque est en non rémission et doit donc recevoir un traitement de rattrapage.

1.3. Radiothérapie :

Elle n'a pas fait preuve de son efficacité dans le TGM. La curiethérapie peut encore être utilisée dans certaines localisations vaginales.

2. Stratégie thérapeutique :

Nous envisagerons successivement :

- les tératomes immatures non sécrétants
- les TGM de risque standard
- les TGM de haut risque

2.1. Les tératomes immatures non sécrétants :

Ce sont des tumeurs habituellement gonadiques, plus rarement rétropéritonéales ou sacrococcygiennes. Elles sont opérées d'emblée puisque non sécrétantes. La chirurgie est le moyen thérapeutique essentiel. Elle doit être aussi complète que possible. L'examen histopathologique définitif permettra d'établir le grading du contingent de tératome immature.

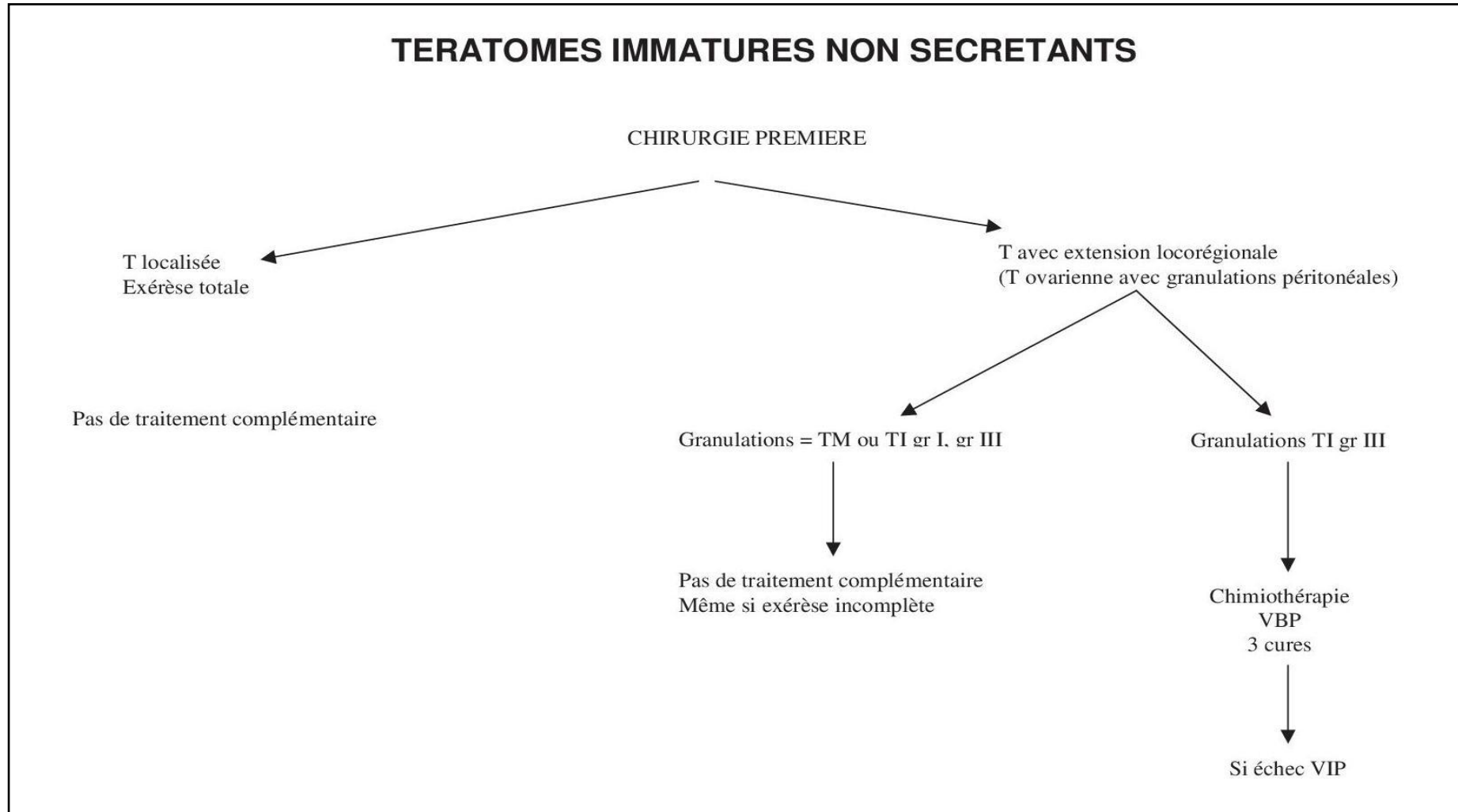
▪ En cas d'exérèse totale d'une tumeur localisée à l'organe d'origine :

- Pas de traitement complémentaire et surveillance par imagerie.
- Surveillance du taux d'AFP dans les cas particuliers suivants :
 - ❖ Les TI sacrococcygiens néonataux doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse avec dosage des AFP pendant 3 ans, une récurrence sous forme d'une tumeur du sac villetin étant possible.
 - ❖ Dans les cas de TI chez les enfants de moins de 1 an, le taux d'AFP peut être d'interprétation difficile compte-tenu des variations physiologiques à cet âge.

Le caractère complet de l'exérèse, le caractère localisé de la tumeur et la décroissance progressive des AFP sont des arguments en faveur d'absence de traitement complémentaire.

- **En cas d'extension locorégionale :**

Ceci concerne essentiellement les localisations ovariennes avec granulations péritonéales. Si l'examen histopathologique objective un tératome mature ou un tératome immature grade I et II: pas de traitement complémentaire, même si l'exérèse a été incomplète. Si ces granulations sont du tératome immature grade III, une chimiothérapie complémentaire bien que son efficacité ne soit pas prouvée est nécessaire. Trois cures de VBP sont indiqués avec évaluation par imagerie soit par ré-intervention chirurgicale en cas de résidu non détectable par l'imagerie. En cas de masse mesurable n'ayant pas répondu à cette chimiothérapie, trois cure à base de VIP sont indispensables.



TI : Tératome immature TM : Tératome mature

Figure 35: Stratégie thérapeutique des tératomes immatures non sécrétants [58].

2.2. Les TGM de risque standard (AFP initiales <15000 ng/ml et absence de métastases)

2.2.1. TGM localisées avec exérèse initiale complète [stade clinique (CS) I ou II, stade post-opératoire (PS) 1] :

Selon le protocole TGM 95, en cas d'exérèse complète d'une tumeur localisée (pS1), le traitement complémentaire n'est pas indiqué, une surveillance rigoureuse par la clinique, les dosages des marqueurs, l'imagerie n'est pas systématique sauf pour les tumeurs non sécrétantes ou les tumeurs mixtes contenant du carcinome embryonnaire.

Les dosages des marqueurs (AFP et β HCG) faits en pré-opératoire et en post-opératoire immédiat doivent être contrôlés chaque semaine jusqu'à négativation complète. La négativation doit être obtenue dans les 3 mois. En cas de non normalisation dans les 3 mois ou de réascension ou d'apparition d'une masse tumorale, il y a indication d'une chimiothérapie.

2.2.2. TGM opérées d'emblée avec résidu microscopique ou macroscopique ou extension au delà de l'organe d'origine (non PS1) :

Une chimiothérapie complémentaire par des cures de VBP (annexe 2) est nécessaire avec 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 3 cures et un maximum de 5 cures. Si les marqueurs ne sont pas négativés après 3 cures, un traitement de rattrapage par VIP est instauré associé à une chirurgie secondaire.

2.2.3. TGM inopérables d'emblée :

Le traitement se base sur la chimiothérapie par VBP (annexe 2) avec nécessité d'obtention de la négativation des marqueurs après 3 cures, sinon le patient est déclaré en non rémission et un traitement de rattrapage par VIP est nécessaire (annexe 3). Deux cures supplémentaires seront indiquées après négativation des marqueurs avec un minimum de 3 cures et un maximum de 5 cures associées à la chirurgie en fin de chimiothérapie pour enlever la masse résiduelle et l'organe initialement atteint. S'il existe des cellules tumorales viables autres que du tératome mature ou immature à la chirurgie, on discute l'indication d'une chimiothérapie de rattrapage par VIP (annexe 3). L'intervention peut être pratiquée en cours de chimiothérapie si la masse augmente alors que les marqueurs diminuent (souvent le cas du TI) [58].

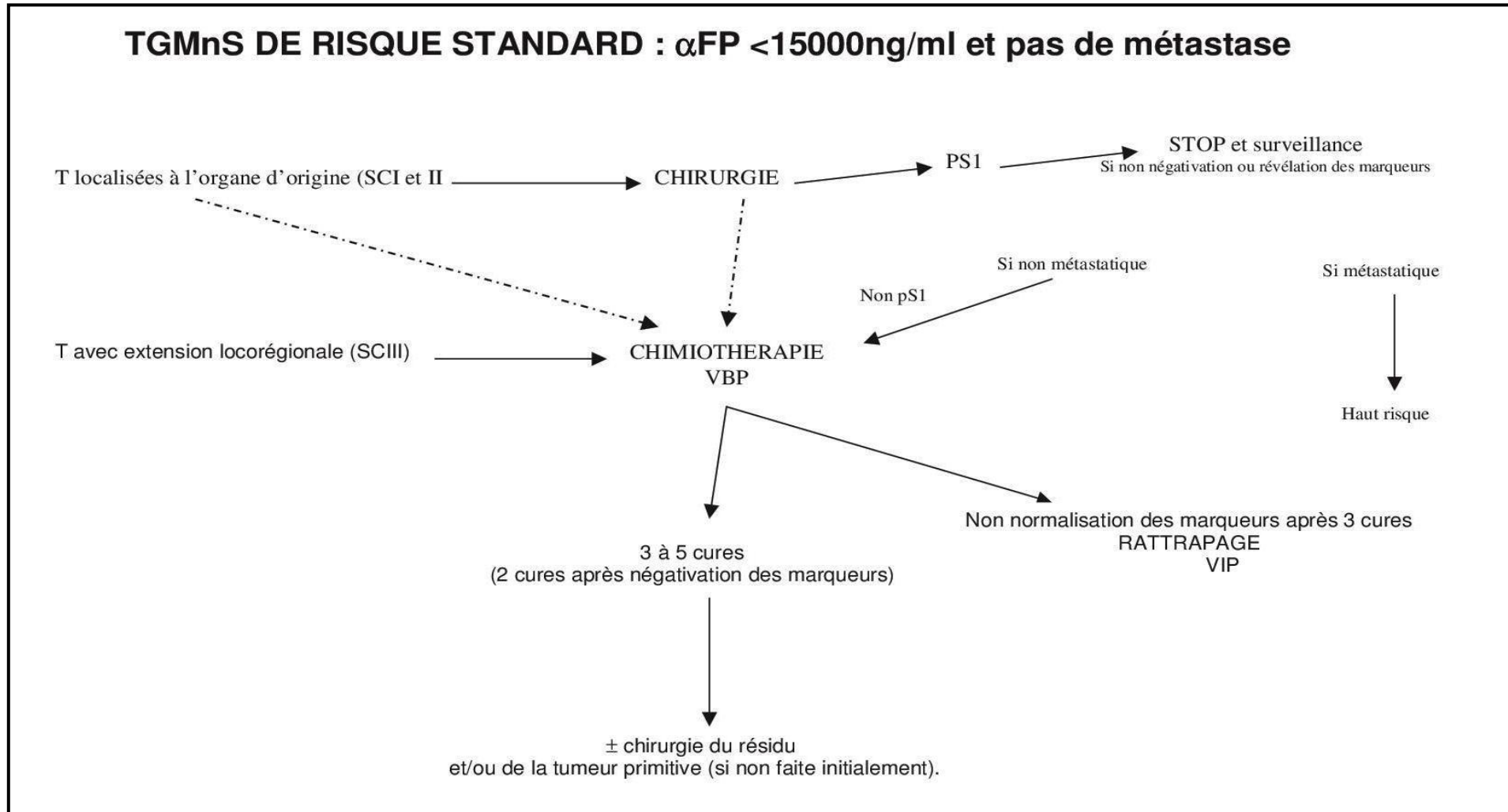


Figure 36: Les TGM de risque standard (AFP initiales <15000 NG/ML et absence de métastases) [58].

2.3. Les TGM de haut risque (AFP > 15000 ng/ml et/ou présence de métastases) :

2.3.1. TGM localisées avec exérèse initiale complète :

La chimiothérapie complémentaire par des cures de VIP est indiquée malgré le caractère PS1 (annexe 3). Deux cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures sont nécessaires [58]. Si les marqueurs ne sont pas négativés après 4 cures, la cure de rattrapage suivie d'intensification par une chimiothérapie lourde est indiquée.

2.3.2. TGM opérées d'emblée avec résidu microscopique ou macroscopique ou extension au delà de l'organe d'origine avec ou sans métastase :

Le traitement par chimiothérapie est à base de VIP (annexe 3) associé à 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures. Si les marqueurs ne se négativent pas après 4 cures, le patient est mis sous traitement de rattrapage (annexe 4). La chirurgie secondaire après chimiothérapie sur la tumeur primitive et/ou sur les métastases peut être nécessaire [58].

2.3.3. TGM de haut risque inopérable d'emblée avec ou sans métastase :

Le traitement par chimiothérapie VIP (annexe 3) est suffisant après négativation des marqueurs après 4 cures, sinon un traitement de rattrapage est nécessaire (annexe 4). Une intervention en fin de chimiothérapie pour enlever la masse résiduelle et l'organe initialement atteint peut être nécessaire, celle-ci peut être discutée en cours de chimiothérapie si la masse augmente alors que les marqueurs diminuent. S'il existe des cellules tumorales viables autres que les

tératomes à la chirurgie, il faut discuter l'indication d'une chimiothérapie de rattrapage [58].

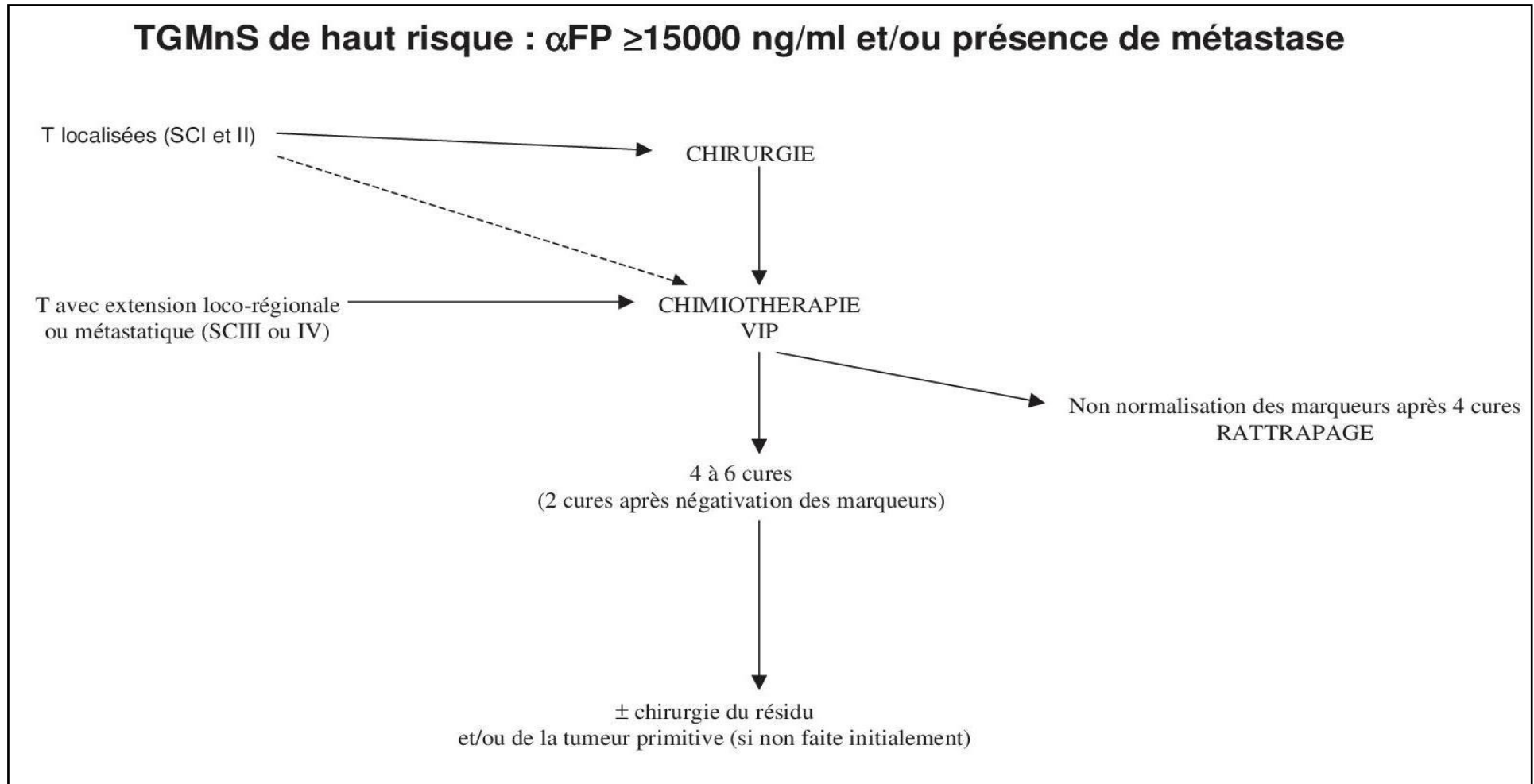


Figure 37: Stratégie thérapeutique des TGM de haut risque : (AFP > 15000 ng/ml et/ou présence de métastases) [58].

2.4. cas particulier : Enfants de moins de 1 an :

Pour les enfants de moins de 3 mois, on envisage de ne leur donner ni BLEOMYCINE, ni CISPLATINUM ni HOLOXAN. La chimiothérapie préconisée en attendant qu'ils atteignent l'âge de 3 mois est l'ENDOXAN +/- ACTINOMYCINE D.

Enfants de 3 à 6 mois : on ne recommande pas la chimiothérapie de type VIP. Si les enfants sont dans le groupe de haut risque, il faut faire les cures de VBP aux doses adaptées en attendant que l'enfant atteigne les 6 mois.

Enfants de 6 à 12 mois ou de poids inférieur à 10 kilos : les doses sont à adapter au poids en kilos.

Le choix du groupe pronostique lié aux taux d'AFP initial peut être difficile chez les enfants de moins de 1 an d'autant qu'ils sont plus jeunes. Chez les enfants de moins de 6 mois, non métastatiques et ayant bien répondu à la chimiothérapie autre que le VIP, on pourrait envisager de poursuivre par le VBP.

2.5. Les non rémissions:

Concerne :

- Les TGM avec marqueurs non négativés après :
 - 3 VBP, pour les TGM à risque standard.
 - 4 VIP, pour les TGM à haut risque.

Les TGM dont le résidu après chimiothérapie VBP ou VIP contient des cellules tumorales viables autres que du tératome mature ou immature, l'indication d'une chimiothérapie de rattrapage peut être discutée. Pour les patients mis initialement sous chimiothérapie à base de VBP, on peut passer au VIP en ajoutant 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures. Si la chimiothérapie initiale était le VIP, une chimiothérapie de rattrapage (annexe 4) suivie d'une

intensification thérapeutique par chimiothérapie lourde doit être considérée. La chirurgie peut avoir une place pour compléter la chimiothérapie et obtenir la rémission complète après 2 lignes de chimiothérapie[58].

2.6. Les dysgerminomes purs :

Si l'exérèse d'une tumeur localisée pS1 est complète, la radiothérapie prophylactique 20 grays en 14 jours et 10 séances sur la chaîne ganglionnaire iliaque homolatérale sans transposition d'ovaire est nécessaire.

Pour les tumeurs tout stade confondu, non métastatiques on utilise la chimiothérapie par VBP. La vérification chirurgicale est systématique sauf en cas de résidu où la radiothérapie complémentaire sera à discuter au cas par cas.

Pour les dysgerminomes purs métastatiques : ils sont à traiter comme les TGM métastatiques [58].

2.7. Les gonadoblastomes :

Le gonadoblastome correspond à une dysgénésie gonadique sur laquelle peut se développer un dysgerminome. Il est diagnostiqué à l'occasion d'anomalies de la puberté chez une enfant d'apparence féminine ou de la découverte d'une tumeur ; le caryotype est XY. L'exérèse des deux gonades doit être systématique. Si le dysgerminome est « in situ », c'est à dire inclus dans le gonadoblastome, il n'y a pas d'indication au traitement complémentaire. Par contre, si le dysgerminome a dépassé la capsule de la gonade, le traitement est identique à celui d'un dysgerminome de stade III [58].

2.8. Les tumeurs du cordon sexuel :

Dans ce cadre général, sont incluses les tumeurs aussi appelées : tumeurs de la granulosa juvénile, tumeurs à cellules de Sertoli et de Leydig. Elles sont parfois sécrétantes (sécrétion hormonale, inhibine). On ne sait pas si la chimiothérapie est efficace. Le pronostic est généralement favorable dans les formes localisées [45-47].

La chirurgie initiale doit être la plus complète possible (y compris ganglionnaire, si besoin).

2.8.1. Tumeur localisée, exérèse complète, pas d'ascite, stade pS1 :

Il n'y a pas d'indication au traitement complémentaire. Une surveillance clinique, biologique et radiologique est indispensable par l'échographie et/ou le scanner tous les deux mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à un recul de 5 ans.

2.8.2. Tumeur ovarienne avec ascite (hémorragique ou non) :

S'il n'y a pas de cellule tumorale dans le liquide d'ascite, le traitement complémentaire et la surveillance est identique au stade pS1. S'il y a des cellules tumorales, ces tumeurs sont à traiter comme des TGM de haut risque. La vérification chirurgicale est systématique si la tumeur n'est pas sécrétante.

2.8.3. Tumeur avec extension locorégionale ou métastatique (Stade clinique III OU IV) :

Ces tumeurs doivent être traitées comme des TGM de haut risque. La vérification chirurgicale est systématique si la tumeur est non sécrétante.

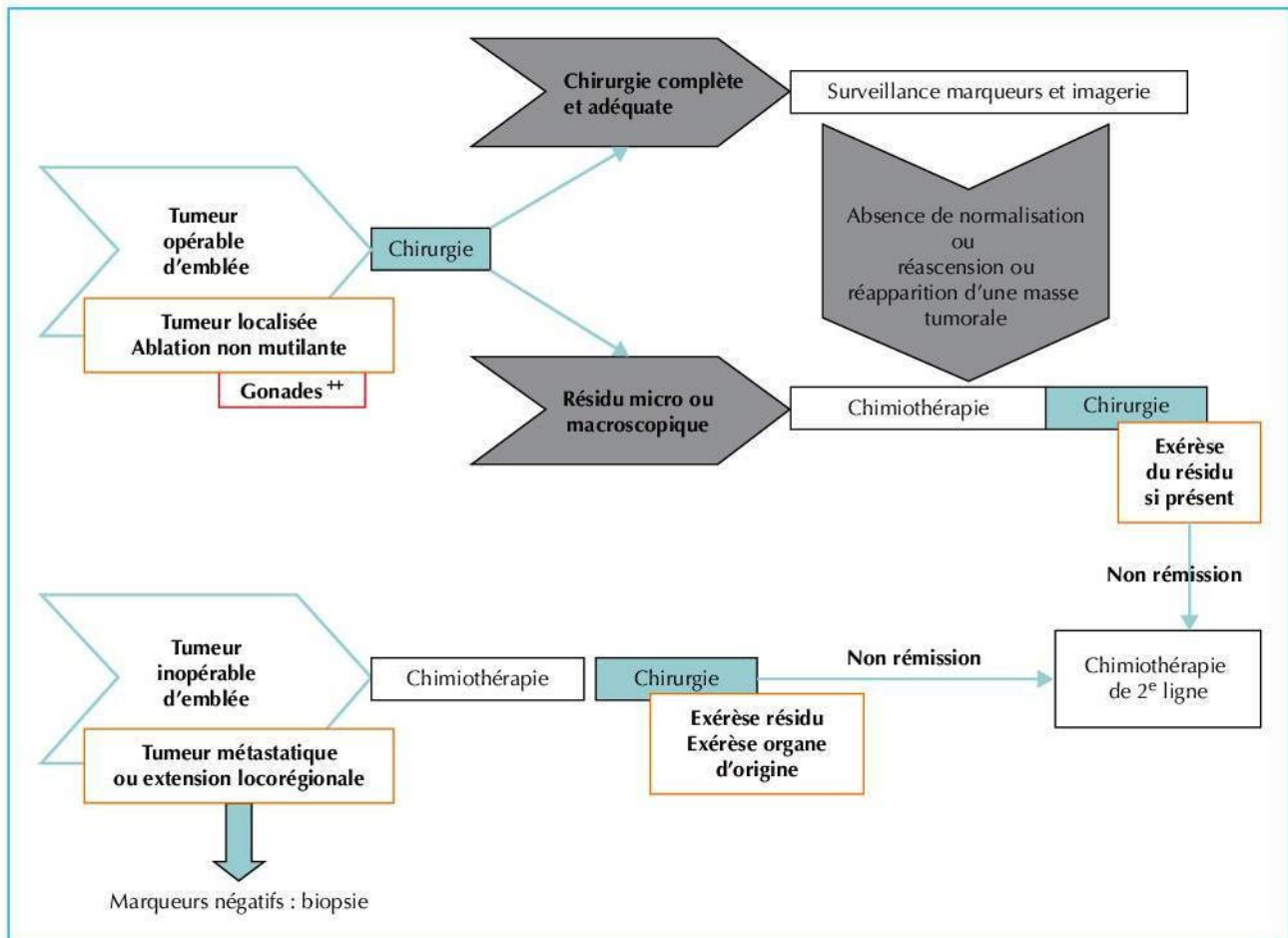


Figure 38: Stratégie thérapeutique globale dans les tumeurs germinales malignes (TGM) extra-crâniennes [16].

Tableau XVIII : Protocoles utilisés par les différents groupes coopératifs pédiatriques [16].

Chimiothérapie	Schéma d'administration	Nombre de cycles
TGM extracrâniennes		
<i>États-Unis : groupe COG : BEP/BEP compressé (9048/8891 ; 9049/8890)</i>		
Cisplatine	20 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5 / 33 mg/m ² j1, 2, 3	3-4
Etoposide	100 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5 / 167 mg/m ² j1, 2, 3	
Bleomycine	15 U/m ² j1	
<i>Allemagne : groupe MAKEI : PE et PEI standard (MAKEI 96/ SIOP CNS GCT II)</i>		
Cisplatine	20 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	2-4
Etoposide	100 mg/m ² j1, 2, 3	
Ifosfamide	1500 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	
<i>France : groupe SFCE: VBP et VIP (TGM2013)</i>		
Cisplatine	33 mg/m ² j3, 4, 5	3-4
Vinblastine	3 mg/m ² j1, 2	
Bleomycine	15 U/m ² j1	
Cisplatine	20 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	3-4
Etoposide	75 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	
Ifosfamide	3000 mg/m ² j1, 2	
<i>Italie: groupe AEIOP: BEP (TCGM 2004)</i>		
Cisplatine	25 mg/m ² j1, 2, 3, 4	3-4
Etoposide	100 mg/m ² j1, 2, 3, 4	
Bleomycine	15 U/m ² j2	
<i>Royaume-Uni : groupe CCLG : JEB</i>		
Carboplatine	600 mg/m ² j2	2 supplémentaires après rémission
Etoposide	120 mg/m ² j1, 2, 3	
Bleomycine	15 U/m ² , j3	
TGM intracrâniennes : SIOP europe carboPEI, PEI standard et PEI-HD (SIOP CNS GCTII)		
Carboplatine	600 mg/m ² j1	2
Etoposide	100 mg/m ² j1, 2, 3 et j22, 23, 24	
Ifosfamide	1800 mg/m ² j22, 23, 24, 25, 26	
Cisplatine	20 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	4
Etoposide	100 mg/m ² j1, 2, 3	
Ifosfamide	1500 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	
Cisplatine	20 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	2 (après 2 cycles de PEI standard)
Etoposide	300 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	
Ifosfamide	2000 mg/m ² j1, 2, 3, 4, 5	
+ réinjection de cellules souches hématopoïétiques		

TGM : tumeurs germinales malignes.

Dans notre étude, 14 patients, soit 70% des cas, ont été traités par la chimiothérapie, 45% par chimiothérapie première, 25% par chimiothérapie néo-adjuvante. Le protocole utilisé est le TGM 95. Une seule patiente a été traitée par cure de CARBO V 16 en raison de son âge très jeune. Dans le groupe de patients classés TGM de risque standard soit 20% des patients, un patient a été en rémission complète et une patiente a abandonné avant le début du traitement et 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie seule avec rémission complète. Dans le groupe de patients classés TGM de haut risque, 13 patients, soit 65% des cas ont été traités selon le protocole TGM 95, parmi eux, sept patients (54%) ont été en rémission complète, un patient (8%) en rémission partielle, cinq patients (38%) sont décédés.

Dans notre étude, on s'est basé sur les recommandations de la SFOP où les patients ont été traités par une chimiothérapie intensive et prolongée suivie d'une résection du résidu tumoral quand celle-ci était possible. La survie globale est de 75% avec un recul moyen de 22 mois.

VII. EVOLUTION ET SUIVI POST-THERAPEUTIQUE:

1. Rémission :

Les patients porteurs de TGM de bon pronostic guérissent actuellement grâce à des traitements peu agressifs, voire limités à la seule chirurgie. Le problème du pronostic des stades IV chez les enfants âgés de plus de 1 an reste toujours très préoccupant. Certes, des progrès substantiels ont été faits au cours des dernières années, mais dans les meilleures séries il n'y a pas plus de 50% d'enfants survivants à long terme [63]. Dans notre étude, 65% des patients sont en rémission dont 23% en rémission partielle et 77% en rémission complète. Dans la série du CHU de Rabat, le taux des patients en rémission a été de 34%.

2. Rechute :

En cas de rechute, il est nécessaire de refaire un bilan local et général. Si la rechute est non sécrétante, la chirurgie est nécessaire pour exérèse de la tumeur et diagnostic anatomo-pathologique. Par contre, si la rechute est sécrétante, il faut reprendre la chimiothérapie dont les modalités dépendront de celle administrée antérieurement : chimiothérapie de rattrapage, suivie d'une intensification thérapeutique par chimiothérapie lourde. Une chirurgie complémentaire selon la localisation et la persistance d'un résidu sera discutée [58]. Dans notre étude, quatre patients soit 20% des cas ont rechutés, ils ont été mis sous traitement palliatif, trois parmi eux sont décédés. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude réalisée au SHOP de Rabat où 18% des patients ont présentés une rechute.

3. Suivi :

La nécessité d'assurer un suivi médical prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est actuellement reconnue par tous. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque, essentiellement par les effets indésirables tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale.

Actuellement, il n'existe aucune étude évaluant la fréquence et le mode de surveillance. Le choix des examens à réaliser pour le suivi des patients répond à des principes généraux : la fréquence et la durée des examens de surveillance doivent être adaptées à l'histoire naturelle, les examens doivent explorer les sites de récurrences les plus fréquemment concernés et avoir de bonnes valeurs prédictives. La majorité des récurrences interviennent dans les 2 premières années, cependant la possibilité de récurrences tardives après 5 ans peut justifier une surveillance à long terme. Les récurrences rétro-péritonéales sont rares et la surveillance doit se concentrer sur le thorax. La chimiothérapie et la radiothérapie accroissent sensiblement le risque de second cancer à long terme. Une seule étude randomisée a démontré l'intérêt de réduire la fréquence de surveillance des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) de stade I, par tomographie, à 3 et 12 mois la première année [44]. Pour le reste, il ne s'agit que d'avis d'experts.

Tableau XVII : Survie globale des TGM dans les différentes études.

Série	Survie globale
Finland [91]	91%
Rabat [92]	53%
France [16]	90%
Notre série	75%

Tableau XVIII: Recommandations minimales de suivi pour les TGNS de stade I [56].

TGNS : Tumeur germinale non séminomateuse.

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

Tableau XIX : Recommandations minimales de suivi des Tumeurs Germinales Séminomateuses (TGS) de stade I [56].

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

Tableau XX: Recommandations minimales de suivi post-thérapeutique des TGS et TGNS de stade métastatique en rémission après chimiothérapie [56].

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

CONCLUSION

Ce travail montre que les TGM constituent une pathologie assez rare dans notre contexte. Les résultats obtenus rejoignent globalement ceux rapportés dans la littérature. Les TGM semblent assez fréquentes dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans. La localisation abdomino-pelvienne est la plus fréquente suivie de la localisation testiculaire, la localisation cervicale et une localisation rare au niveau du vagin.

Le type histologique le plus fréquent est la tumeur vitelline, suivie du tératome immature, puis du séminome et des TGM mixtes. Le diagnostic des TGM doit combiner les résultats des marqueurs à l'imagerie associés à des examens anatomopathologiques. Dans certains cas, les données de l'imagerie associées à des marqueurs positifs sont suffisantes pour retenir le diagnostic.

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

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

- élaborant des protocoles thérapeutiques nationaux adaptés au contexte local.
- prenant en charge le patient en sa globalité, aussi bien sur le plan médical, économique que social.

La mise en place d'une stratégie pour un diagnostic précoce des cancers de l'enfant permet de diagnostiquer de plus en plus précocement ces tumeurs et donc de diminuer le nombre de patients reçus à un stade avancé de la maladie.

Résumés

Résumé

Les tumeurs germinales malignes (TGM) constituent un groupe de néoplasies rares chez l'enfant. Ces affections se caractérisent par une grande hétérogénéité clinique, radiologique, biologique, anatomopathologique, et cytogénétique. Les TGM gonadiques sont les plus fréquentes, alors que les extragonadiques siègent principalement au niveau cérébral, médiastinal, rétropéritonéal, ou sacrococcygien.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les TGM diagnostiquées au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 5 ans (du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016). L'objectif est d'étudier les aspects clinico-épidémiologiques et anatomopathologiques, d'évaluer la réponse thérapeutique et les principales complications.

Nous avons colligé, durant cette période, 20 cas de TGM âgés entre 2 mois et 14 ans avec une moyenne d'âge de 2 ans et un sexe ratio (H/F) de 0.6. Les circonstances de découverte ont été une masse abdominale (30% des cas), une masse testiculaire (20% des cas), une masse fessière dans 30% des cas, une rétention urinaire (10% des cas), une incontinence urinaire dans un seul cas et une masse cervico-faciale dans 15% des cas. Les localisations ont été gonadiques dans 25% des cas. Les types histologiques sont représentés par la tumeur vitelline dans 45% des cas, le tératome immature dans 10% des cas et les TGM mixtes dans 5% des cas.

Les TGM de l'enfant ont vu leur pronostic s'améliorer considérablement avec l'utilisation de la chimiothérapie. Elles constituent un modèle de tumeur nécessitant une coopération et une concertation entre l'oncologue et le chirurgien, le radiologue et l'anatomo-pathologiste et ce, dès la suspicion du diagnostic.

Abstract:

Malignant germ cell tumors (MGT) are a group of rare neoplasms in children. These disorders are characterized by a great clinical heterogeneity, biological, radiological, pathological and cytogenetic. The gonadal MGT are so far the most common, extragonadal MGT are sitting mainly in the brain, mediastinal, retroperitoneal, or Sacrococcygeal.

This work is a retrospective study of MGT diagnosed in the pediatric hemato-oncology unit of the pediatric service of the University Hospital Hassan II of Fez over a period of 5 years (1 January 2011 to 31 December 2016). The goal of this work is to study the clinical and histological aspects and to evaluate the therapeutic response and major complications.

We collected during this period 20 cases of MGT, aged between 2 months and 14 years with an average age of 2 years and a sex ratio (M / F) 0.6. The circumstances of discovery were an abdominal mass (30% of cases), testicular mass (20% of cases), a sacrococcygeal mass in 30% of the cases and urinary retention (10% of cases), an urinary incontinence in one case, a cervical and facial mass in 15% of cases. The histological types were represented by the yolk sac tumor in 60% of cases, immature teratoma in 10% of cases and mixed MGT in one case.

Children's tumors had their prognosis to improve significantly with the use of chemotherapy. They constitute the tumor model that requires cooperation and consultation between the oncologist and the surgeon, the radiologist and the pathologists upon suspicion of the diagnosis.

ملخص:

تعد الأورام الخبيثة الرشيمية مجموعة من الأورام النادرة عند الطفل حيث تمثل 3% من السرطان عند الطفل. تكون هاته الأورام مجموعة غير متجانسة و مختلفة حسب موقعها, و نوعها النسيجي. سريريا تميز الأورام الرشيمية التناسلية التي هي حتى الآن الأكثر شيوعا, و الأورام الرشيمية غير التناسلية و التي تتمركز أساسا في الدماغ، المنصف، خلف الصفاق، أو العجزية العصبية.

هذا العمل هو دراسة استعادية للأورام الخبيثة الرشيمية التي تم تشخيصها في وحدة الأورام للأطفال من مصلحة الأطفال من المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس و التي امتدت على مدى 5 سنوات (1 يناير 2011 إلى 31 ديسمبر 2016). والهدف من ذلك هو التحليل الوبائي، لدراسة الجوانب السريرية والنسجية، تقييم الاستجابة العلاجية والمضاعفات الرئيسية لهذه الأورام.

جمعنا خلال هذه الفترة 20 حالة من حالات الأورام الذين تتراوح أعمارهم بين شهرين و 14 عاما بمتوسط 2 سنوات ونسبة الجنس 0,6. كانت ظروف اكتشاف متلازمة البطن الجماعية (30% من الحالات)، كتلة الخصية (20% من الحالات)، واحتباس البول (15% من الحالات)

وكانت مواقع العجزية العصبية 15% من الحالات بطني حوضي وخلف الصفاق في 10% من الحالات، عنق الرحم في 5% من الحالات وفي المهبل في حالة واحدة. ومثلت أنواع النسيجية من الورم الكيس المحي 60 في المئة من الحالات، مسخي غير ناضج 10% من الحالات والأورام المختلطة 5% من الحالات. تم العثور على أورام الكيس المحي ومسخي المبيض غير ناضجة عند الأطفال الصغار.

وقد رأت أورام الأطفال تحسن تشخيصهم بشكل كبير مع استخدام العلاج الكيميائي. وهي تشكل نموذجا الورم الذي يتطلب التعاون والتشاور بين متخصصي الأورام والجراح و الأشعة و التشريح الدقيق وعند الاشتباه في التشخيص.

Annexes

Annexe 1 : les moyennes et les dérivations standards de taux sériques de l'AFP chez les enfants à différents âges [58].

Age	Moyennes +/- dérivations standards (ng/ml)
Prématuré	134,734 +/- 41,444
Nouveau-né	48,406 +/- 34,718
Nouveau-né – 2 semaines	33,113 +/- 32,503
2 Semaines – 1 Mois	9,452 +/- 12,610
2 Mois	323 +/- 278
3 Mois	88 +/- 87
4 Mois	74 +/- 56
5 Mois	46,5 +/- 19
6 Mois	12,5 +/- 9,8
7 Mois	9,7 +/- 7,1
8 Mois	8,5 +/- 5,5

Annexe 2 :

Cure de VBP [58].

- risque standard AFP < 15000 ng/ml et pas de métastase

Bilan préalable :

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

J1 VINBLASTINE 3 mg/m²/j IVD

BLEOMYCINE 15 mg/m²/j IV sur 6 heures

- J2 VINBLASTINE 3 mg/m²/j IVD

BLEOMYCINE 15 mg/m²/j IV sur 6 heures

- J3 CISPLATINUM 100 mg/m²/j selon les modalités suivantes :

- Intervalle J1 - J1 : 21 jours

Chez les enfants de moins de 1 an ou moins de 10kg : calculer les doses par kg

- VINBLASTINE 0,1 mg/kg/j
- BLEOMYCINE 0,5 mg/kg/j
- CISPLATINUM 3,3 mg/kg/j

Annexe 3 :

Cure VIP [58].

➤ Haut risque : AFP : 15000ng/ml/ et/ou métastase

Bilan préalable :

- NFS : a priori, il faut 1000 polynucléaires, 150 000 plaquettes pour faire la cure
- Bilan rénal indispensable avant chaque cure de Cisplatinum : ionogramme, créatinine, Ca, Mg dans le sang
- J1 et J2 : ETOPOSIDE (VP16) 75 mg/m²/j IV
 - IFOFAMIDE* 3 g/m²/j IV
 - CISPLATINUM* 20 mg/m²/j IV
- J3 – J4 – J5 : ETOPOSIDE (VP16) 75 mg/m²/j
 - CISPLATINUM** 20 mg/m²/j IV

La dose totale de CISPLATINUM par cure est 100 mg/m².

La dose totale d'HOLOXAN par cure est 6 g/m².

Intervalle J1–J1 : 21 jours

Chez les enfants de moins de 1 an ou moins de 10 kg, mais plus de 6 mois :

- IFOSFAMIDE 0,1 g/kg/j IV J1 et J2.
- ETOPOSIDE (VP16) 2,5 mg/kg/j IV J1 à J5.
- CISPLATINUM 0,65 mg/kg/j IV J1 à J5.

Annexe 4 :**Chimiothérapie de rattrapage après échec du VIP [58].****Bilan préalable :**

- NFS
- Ionogramme - Créatinine
- Vérification de la fonction cardiaque

J1 et J2 : BLEOMYCINE 15 mg/m²/j IV

- J3 : ADRIAMYCINE 60 mg/m²/j IV
 - CARBOPLATINE 600 mg/m²/j IV

Intervalle J1-J1 : 21 jours**Chez les enfants de moins de 1 an ou moins de 10kg mais plus de 6 mois**

- BLEOMYCINE 0,5 mg/kg/jour
- CARBOPLATINE 20 mg/kg/jour
- ADRIAMYCINE 2 mg/kg/jour

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Billmire DF. Malignant germ cell tumors in childhood. *Semin pediatr surg* 2006, 15, 1, pp30–36.
- [2] Horton Z, Schlatter M, Schulz S. Pediatric germ cell tumor. *Surg oncol* 2007, 16, 3, pp205–213.
- [3] Billmire DF. Germ cell tumors. *Surg clin north Am* 2006, 86, 2, pp489–503.
- [4] Lanzkowsky P. Germ cell tumors. *Manual of pediatric hematology and oncology* 2011, fifth edition, pp 776–795.
- [5] Palmer RD, Nicholson J, Hale JP. Management of germ cell tumours in childhood. *Current Paediatrics* 2003, 13, 3, pp213–220.
- [6] Teilum G, Albrechtsen R, Norgaard Pedersen B. The histogenetic embryologic basis for reappearance of alpha fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1975;83:80–6.
- [7] Lo Cm, Lumia F, Alaggio R et al. Malignant germ cell tumors in childhood : results of the first Italian cooperative study « TCG 91 ». *Med Pediatr Oncol* 2003, 41 : 417–425.
- [8] A. Madani, F Lazrak, M Harif, S benchekroun. Tumeurs germinales malignes de l'enfant. *Rev. Marocaine des mal Enf* 2004, 4 : 74–79
- [9] Murry MJ, Nicholson JC. Germ cell tumor in children and adolescents. *Pediatr child health* 2010, 20, 3, pp109–116.
- [10] Vortmeyer AO, Devouassoux-Shisheboran M, Li G, Mohr V, Tavassoli F, Zhuang Z. Microdissection-based analysis of mature ovarian teratoma. *Am J Pathol.* 1999;154:987–91.
- [11] Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res.* 2000;60:1475–82.

- [12] Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum , 3rd ed, AFIP, Washington DC, 1995.
- [13] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Carlsen E, Petersen PM, Giwercman A, Andersen AG, Jensen TK, Andersson AM, Muller J. Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection APMIS. 1998;106:3-11.
- [14] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001;16:972-8.
- [15] Srigley JR, Mackay B, Toth P, Ayala A. The ultrastructure and histogenesis of male germ neoplasia with emphasis on seminoma with early carcinomatous features. Ultrastruct Pathol. 1988;12:67-86.
- [16] Cécile Faure-Conter, Nathalie Rocourt, Hélène Sudour-Bonnange, Les tumeurs germinales de l'enfant Bull Cancer vol.100 • N°4 • avril 2013
- [17] Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas R and al. Epidemiologic analysis of 1442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. Pediatric blood Cancer. 2004, 42 : 169-75.
- [18] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the testis and paratesticular tissue. World health organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs . Lyon IRAC Press 2004, pp217-278.
- [19] Ueno T, Tanaka YO, Nagata M, et al. Spectrum of germ cell tumors: from head to toe. Radiographics 2004;24:387-404.
- [20] Veltman IM, Schepens MT, Looijenga LHJ, Strong LC, Van Kessel AG. Germ cell in neonates and infants : distinct subgroups, APMIS. 2003, 11 : 152-60.

- [21] C Patte, H Martelli et M-C Baranzelli. Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales et tumeurs des organes génitaux, 2000, 21 : 395-401.
- [22] LA Vecchia C, Morris HB, Draper GJ. Malignant ovarian tumours in childhood in Britain, 1962-78. Br J Cancer, 1983, 48 : 363-374.
- [23] Lakhoo K. Neonatal teratomas. Early Human Development 2010, 86, 10, pp643-647.
- [24] Baanzelli MC. Tumeurs germinales malignes. EMC-Pédiatrie, Article Archivé 1994, Publié initialement dans le traité EMC- Pédiatrie-Maladies infectieuses.
- [25] D. Billmire, C. Vnocur, F. Rescorla, P. Colombani. Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors : an Intergroup study J Pediatr Surg Elsevier Science (USA) 2003 ; 38 :3 315-318.
- [26] Marry MJ, Nicholson JC. Alpha Foeto-Proteine. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2011, 96, pp141-147.
- [27] Ehrlich Y, Beck DW, Foster RS, Bihrlé R, Einhorn LH. Serum tumor markers in testicular cancer. Urol Oncol : Seminars and original investigations 2010.
- [28] Pabot du Chatelard P, Dover A. Intérêt clinique de l'AFP et de la BHCG dans les tumeurs germinales testiculaires. Imm Anal Biol Spec 1993, 8, 4, PP228-233.
- [29] Flamant F, Caillaud JM, Legall E, Nihoul-Fekete C. tumeurs germinales malignes et des organes génitaux. In : cancers de l'enfant. Lemerle J Ed. Flammarion Médecine-Sciences. 1989, 457-80.
- [30] Tanaka YO, Kurosaki Y, Nishida M, et al. Ovarian dysgerminoma : MR and CT appearance. J Comput Assist Tomograph 1994 ; 18 : 443-448.
- [31] Brammer HM, Buck JL. Malignant germ cell tumors of the ovary : radiologic pathologic correlation radiographics 1990 ; 10 : 715-724.

- [32] Scully RE, Young RH, Clement PB. Germ cell tumors. In : Atlas of tumor pathology : tumors of the ovary, maldeveloped gonads. DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1998 ; 239–306.
- [33] Levitt RG, Husband JE, Glaser HS. CT of primary germ cell tumors of the mediastinum. AJR Am J Roentgenol 1984 ; 142 : 73–78.
- [34] Wells RG, Sty JR. Imaging of sacrococcygeal germ cell tumors. Radiographics 1990 ; 10 : 701–713.
- [35] Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup Study Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. J Clin Oncol 2004;22:3563–9.
- [36] Thomas D, Caty A, Gobet F, Lemaitre L. Imagerie des tumeurs du testicule. J Radiol 2002, 83, N°6–C2, pp883–893.
- [37] Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Hojgaard L, Damgaard K, Rorth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-Seminomatous germ cell tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:396–402.
- [38] Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary : a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer, 1976, 37 : 2359–2372.
- [39] Baranzelli MC, Flamant F, De Lumley L et al. Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumors in childhood : experience of the « société Française d'oncologie pédiatrique » MGCT 1985–1989 study. Med Pediatr Oncol, 1993, 21 : 395–401.
- [40] Palmer RD, Barbosa-Morais NL, Gooding EL, et al. Pediatric malignant germ cell tumors show characteristic transcritomes profiles. Cancer Res 2008, 68, pp4239–4247.

- [41] Matelli H, Patte C. Tumeurs des gonades chez l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puriculture* 2003, 16, 4, pp201–205.
- [42] http://www.oncolor.org/referentiels/genital_masculin/tum_germ_acc.htm
Referentiels, tumeurs germinales (testicule, médiastin, rétro-péritoine). 9 avril 2008– Référentiels élaborés par le groupe de travail du réseau ONCOLOR.
- [43] Heerema-McKenney A, Bowen J, Hill DA, Suster S, Qualman SJ. Protocol for the examination of specimens from pediatric and adult patients with extragonadal germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2011, 135, 5, pp630–639.
- [44] Mikuz G. Tumors of the testis and paratesticular structures. *Clinical pathology of urologic tumors*, 2007, section6, pp161–188.
- [45] Plantaz D, Flamant F, Vassal G et coll. Etude multicentrique rétrospective de 40 patientes âgées de 7 mois à 22 ans. Tumeurs de la Granulosa de l'ovaire chez l'enfant et l'adolescente. *Arch. Fr. Pediatr*, 1992, 49 : 793–8.
- [46] Plantaz D, Flamant F, Vassal G et coll. Juvenil Granulosa Cell Tumor In Children : a clinical study of 39 cases. XXIIIe Meeting SIOP, Rhodes, October 1991.
- [47] Vassal G et coll. Juvenile granulosa cell tumor of the ovarian in children : a clinical study of 15 cases. *J. Clin. Oncol*, 1988, 6 : 990–95.
- [48] International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
- [49] Palmer RD, Barbosa-Morais NL, Gooding EL, et al .Pediatric malignant germ cell tumors show characteristic transcrip to me profiles.*Cancer Res* 2008; 68: 4239–47.

- [50] Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357:340–8.
- [51] Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O. Combined treatment with chemotherapy and radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Childs Nerv Syst* 1998;14:59–62.
- [52] Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse and outcome of non metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol* 2010;12:1318–25.
- [53] Rodriguez E, Mathew S, Reuter V, Ilson DH, Bosl GJ, Chaganti RS. Cytogenetic analysis of 124 prospectively ascertained male germ cell tumors. *Cancer Res* 1992; 52: 2285–91.
- [54] Cass DL, Hawkins E, Brandt ML et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 693 – 99.
- [55] Siegel MJ. Femal pelvis. In: Siegel MJ, eds. *Pediatric sonography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002: 529 – 77.
- [56] X. Duranda. CCAFU Recommendations 2013: Testicular germ cell cancer. *Progrès en Urologie* (2013), Suppl. 2 S145–S160.
- [57] De Brouwer S, De Preter K, Kumps C et al. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(17): 4353–4362.
- [58] Société française d'oncologie pédiatrique, Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales de l'enfant. Stratégie thérapeutique TGM95. Décembre 1994.

- [59] Mrad K, Abid L, Oubiche F, Driss M, Abbes I, Sassi S, Ben Romdhane K. Apport de la cytoponction dans le diagnostic des tumeurs germinales extragonadiques. *Ann Pathol*, 2004, 24(4), pp356–359.
- [60] Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005, 18, S16–S79.
- [61] Iczkowski KA, Butler SL, Shanks JH, Hossain D, Schall A, Meiers I, Zhou M, Torkko KC, Kim SJ, Maclennan GT. Trial of new germ cell immunohistochemical stains in 93 extragonadal and metastatic germ cell tumors. *Hum Pathol* 2008, 39, 2, pp275–281.
- [62] Nonaka D. Differential expression of SOX2 and SOX17 in testicular germ cell tumors. *Clin Path* 2009, 131, 5, pp731–736.
- [63] Einarsson JI, Edwards CL, Zurawin RK. Immature ovarian teratoma in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17(3), pp187–189.
- [64] Bats A-S, Larousserie F, Le Frère Belda M-A, Metzger U, Lecuru F. Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. *Gynécologie obstétrique et infertilité* 2009, 37, 7–8, pp627–632.
- [65] Mikuz G. Tumors of the testis and paratesticular structures. *Clinical pathology of urologic tumors*, 2007, section6, pp161–188.
- [66] Ptersen RO, Sesterhnan IA, Davis CJ. Neoplasmes of the testis. *Urologic pathology*, 2009, 3ème édition, pp332–360.
- [67] Heifetz SA, Cushing B, Giller R, Shuster JJ, Stolar CJ, Vinocur CD, Hawkins EP. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol*, 1998,22,9, pp1115–24.

- [68] Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An Overview of Testicular Germ Cell Tumors. Arch Pathol Lab Med 2007, 131, pp1267–1280.
- [69] Baldet P. Tumeurs germinales du testicule, conception actuelles. Ann Pathol 2001, 21, pp399–410.
- [70] Clement PB, Young RH. Non teratomatous germ cell tumours of the ovary. Current Diagnostic Pathology 1995, 2, 4, pp199–207.
- [71] Gopalan A, Dhall D, Olgac S, Fine SW, Korkola JE, Houldsworth J, Chaganti RS, Bosl GJ, Reuter VE, Tickoo SK. Testicular mixed germ cell tumors: a morphological and immunohistochemical study using stem cell markers, OCT3/4, SOX2 and GDF3, with emphasis on morphologically difficult to-classify areas. Mod Pathol 2009, 22, 8, pp1066–1074.
- [72] Heerema-McKenney A, Bowen J, Hill DA, Suster S, Qualman SJ. Protocol for the examination of specimens from pediatric and adult patients with extragonadal germ cell tumors. Arch Pathol Lab Med 2011, 135, 5, pp630–639.
- [73] http://www.oncolor.org/referentiels/genital_masculin/tum_germ_acc.htm
Referentiels, tumeurs germinales (testicule, médiastin, rétro-péritoine). 9 avril 2008– Référentiels élaborés par le groupe de travail du réseau ONCOLOR.
- [74] Chao T-Y, Nieh S, Huang S-H, Lee W-H. Cytology of fine needle aspirates of primary extragonadal germ cell tumors. Acta Cytol. 1997,41, pp497–503.
- [76] Motoyama T, Yamamoto O, Iwamoto H, Watanabe H. Fine needle aspiration cytology of primary mediastinal germ cell tumors. Acta Cytol. 1995,39, pp725–732.

- [78] Cheng L, Zhang S, Talerman A, Roth LM. Morphologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study of ovarian embryonal carcinoma with comparison to solid variant of yolk sac tumor and immature teratoma. *Hum Pathol.* 2010, 41(5), pp716–723.
- [79] Tvassoli FA, Devilee P. Germ cell tumours. World health organisation classification of tumors. Pathologie and Genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon IRAC Press 2003, pp163–175.
- [80] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the testis and paratesticular tissue. World health organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon IRAC Press 2004, pp217–278.
- [81] Palmer RD, Nicholson J, Hale JP. Management of germ cell tumours in childhood. *Current Paediatrics* 2003, 13, 3, pp213–220.
- [82] Dominguez Malagan H, Perez Montiel D. Mediastinal germ cell tumours. *Diagnostic histopathology* 2010, 16, 5.
- [83] Devouassoux-Shisheboran M. Histogénèse des tumeurs germinales Morphologie et immunophénotype des tumeurs germinales. Carrefour de pathologie, société française de pathologie 2005, pp1–5. p228–236.
- [84] Albers P, Algaba F, Cohn-Cedermark G, DeSantis M, Kliesch S, Moul JW. Diagnosis, staging, and risk factors: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology*, 2011,78, pp427–34.
- [85] Valteau-Couanet D, Dubrel M, Dufour C, Couanet D, Hartmann O, Patte C. Les tumeurs malignes de l'ovaire en pédiatrie. *Arch Pediatr*, 2008,15(5), pp781–782.
- [86] Houldsworth J, Bosl GJ, Donadio A, Chaganti RSK. Germ cell tumors. *Encyclopedia of cancer* 2002, 2ème édition, pp287–296.

- [87] Horton Z, Schlatter M, Schulz S. Pediatric germ cell tumor. *Surg oncol* 2007, 16, 3, pp205–213.
- [88] Billmire DF. Malignant germ cell tumors in childhood. *Semin pediatr surg* 2006, 15, 1, pp30–36.
- [89] Billmire DF. Germ cell tumors. *Surg clin north Am* 2006, 86, 2, pp489–503.
- [90] Thomas D, Caty A, Gobet F, Lemaitre L. Imagerie des tumeurs du testicule. *J Radiol* 2002, 83, N°6–C2, pp883–893.
- [91] Satu-Liisa Pauniahho *Germ Cell Tumors Biology, Clinical Presentation and Epidemiology*, University of Tampere, Helsinki, Finland.
- [92] Karima Laadam, thèse n° 78, Les tumeurs germinales malignes extra-cérébrales de l'enfant. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.