

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 78

**LES TUMEURS GERMINALES MALIGNES
EXTRA-CEREBRALES DE L'ENFANT :
A PROPOS DE 31 CAS OBSERVÉS AU SERVICE D'ANATOMIE
ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES DE L'HÔPITAL D'ENFANT DE RABAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Karima LAADAM

Née le 16 Mai 1984 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Tumeurs germinales; malignes - Enfant - Histopathologie -
Biologie moléculaire.

JURY

Mme. Z. AL HAMANY Professeur d'Anatomie Pathologique	PRÉSIDENTE
Mme. N. CHERRADI Professeur d'Anatomie Pathologique	RAPPORTEUR
Mme. A. KILI Professeur de Pédiatrie	} JUGES
Mr. M. A. BOUHAFS Professeur de Chirurgie Pédiatrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNABOU Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	chirurgie générale
55. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
56. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
58. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
59. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
61. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
67. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
68. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
69. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
70. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
71. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
72. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
73. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
74. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
76. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
77. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
78. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
80. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
82. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
83. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
86. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
87. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

89. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
91. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
92. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
93. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
95. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
96. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie
Mars 1994	
97. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
98. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
101. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
102. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
103. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
106. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
108. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
112. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
113. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
114. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
115. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
116. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
117. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
118. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
119. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
120. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
121. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
123. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mars 1994	
124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique

130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
149. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
150. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
154. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
155. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
156. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
160. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
161. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
165. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
168. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
169. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 171. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 172. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 174. Pr. BEN AMAR Abdessellem | Chirurgie Générale |
| 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 176. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 177. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 178. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 179. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 180. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 181. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 183. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 184. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 185. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 188. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 189. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 190. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 191. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 193. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 195. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 196. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 197. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 198. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 200. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 201. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 202. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 203. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 204. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------|
| 205. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 206. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 207. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophthalmologie |
| 208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |

209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie

249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
286. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
287. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

290. Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
322. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
323. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
326. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
327. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
328. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
329. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
330. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
332. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
337. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
339. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
340. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
341. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
342. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
345. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
346. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
347. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
348. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
350. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
351. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
352. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
353. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
355. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
356. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
357. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
361. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
362. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie

376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
AVRIL 2006	
423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie

455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie
Octobre 2007	
458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie

497. Pr. MAHI Mohamed * Radiologie
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib* Radiologie
 499. Pr. KEBDANI Tayeb Radiothérapie
 500. Pr. SIFAT Hassan * Radiothérapie
 501. Pr. HADADI Khalid * Radiothérapie
 502. Pr. ABIDI Khalid Réanimation médicale
 503. Pr. MADANI Naoufel Réanimation médicale
 504. Pr. TANANE Mansour * Traumatologie orthopédie
 505. Pr. AMHAJJI Larbi * Traumatologie orthopédie
 Mars 2009

Pr. BJJOU Younes Anatomie
 Pr. AZENDOUR Hicham * Anesthésie Réanimation
 Pr. BELYAMANI Lahcen* Anesthésie Réanimation
 Pr. BOUHSAIN Sanae * Biochimie
 Pr. OUKERRAJ Latifa Cardiologie
 Pr. LAMSAOURI Jamal * Chimie Thérapeutique
 Pr. MARMADE Lahcen Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pr. AMAHZOUNE Brahim* Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim * Chirurgie Générale
 Pr. BOUNAIM Ahmed * Chirurgie Générale
 Pr. EL MALKI Hadj Omar Chirurgie Générale
 Pr. MSSROURI Rahal Chirurgie Générale
 Pr. CHTATA Hassan Toufik * Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pr. BOUI Mohammed * Dermatologie
 Pr. KABBAJ Nawal Gastro-entérologie
 Pr. FATHI Khalid Gynécologie obstétrique
 Pr. MESSAOUDI Nezha * Hématologie biologique
 Pr. CHAKOUR Mohammed * Hématologie biologique
 Pr. DOGHMI Kamal * Hématologie clinique
 Pr. ABOUZAHIR Ali* Médecine interne
 Pr. ENNIBI Khalid * Médecine interne
 Pr. EL OUENNASS Mostapha Microbiologie
 Pr. ZOUHAIR Said* Microbiologie
 Pr. L'kassimi Hachemi* Microbiologie
 Pr. AKHADDAR Ali * Neuro-chirurgie
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia Neurologie
 Pr. AGADR Aomar * Pédiatrie
 Pr. KARBOUBI Lamya Pédiatrie
 Pr. MESKINI Toufik Pédiatrie
 Pr. KABIRI Meryem Pédiatrie
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * Pneumo-phtisiologie
 Pr. BASSOU Driss * Radiologie
 Pr. ALLALI Nazik Radiologie

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

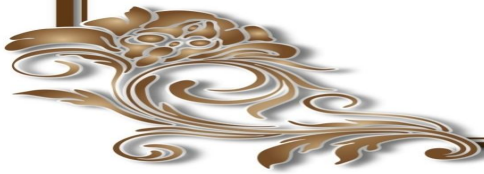
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse ...



A ma chère mère Yamna

Maman tu m'as mise au monde, et depuis tu n'as pas cessé de me chérir, de m'encourager, de t'occuper de moi, de mettre à ma portée ce qu'il y a de meilleur. Tu étais toujours là pour moi, pour me soutenir, me conseiller, me pousser à faire toujours mieux.

Tu es la raison de mon existence, tu es la source de ma joie et de mon sourire, tu es le pilier fort de ma vie. Je te dois toutes mes réussites et sans toi ma vie n'a pas de sens.

Alors aucune dédicace n'est assez forte, aucun mot n'est assez éloquent pour exprimer ce que je ressens.

Mais à travers ce travail, couronnement de tes efforts, je voudrais te dire mon estime et mon respect inégalés, ma gratitude infinie et surtout mon immense amour filial.

Puisse dieu t'accorder longue vie, santé et bonheur.



A la mémoire de mon père Driss

Aucun mot ne pourra exprimer ma tristesse que tu n'es pas à mes cotés ce jour.

Tu me manques beaucoup papa

Mais je sais que au de là où tu es, tu me vois, tu m'entends et que tu es très fière de moi

De plus profond de mon cœur je te dédie cette thèse. Que dieu te garde dans sa sainte miséricorde.



A mon chère frère Hicham

Cher frère tu étais toujours le meilleur soutien qu'une personne peut avoir

Avec ta patience, ton grand cœur et ton immense gentillesse

Tu étais toujours un grand soutien pour moi et tu m'a toujours supporté et encourager pour aller vers l'avant

Je te dois beaucoup dans ma vie et toutes les encres du monde ne me suffisent pour t'exprimer mon immense gratitude

Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu le tout puissant te protège et te garde.



A ma très chère sœur Leila

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde
tendresse et reconnaissance*

Je te remercie pour tous ce que tu as fais pour moi

*Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu
le tout puissant te protège et te garde.*



A tous les membres de ma famille

*En ce jour mémorable pour moi et tous ceux qui me sont chères,
recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond
estime.*

*Puisse le tout puissant vous donner une longue vie pleine de
santé et bonheur.*



À mes chères amies Jinane, Imane, Nawal, Khadija

Je vous remercie beaucoup pour votre aide, votre soutien, et votre immense gentillesse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Puisse le tout puissant vous donner une longue vie pleine de santé et bonheur.

À tous mes enseignants et professeurs

tout au long de mes études

En témoignage de ma gratitude...

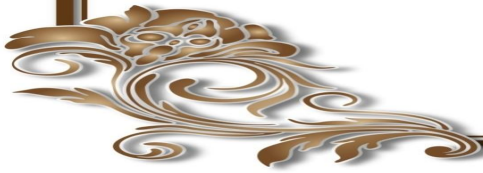
À tous ceux qui ont participé d'une manière

Ou d'une autre à la réalisation de ce travail ...

À tous ceux que j'ai involontairement omis de citer...



Remerciements



*À notre maitre et Présidente de thèse
Madame le Professeur Z. AL HAMANY
Professeur d'Anatomie Pathologique
Chef de Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
de l'Hôpital d'Enfants de Rabat*

Aucune expression ne pourrait traduire l'immense honneur que vous faites en présidant notre jury de thèse. Qu'il vous soit permis de témoigner à travers ses quelques lignes la fierté que nous éprouvons de compter parmi vos élèves. Nous vous formulons toute notre gratitude ; notre profond respect et notre sincère reconnaissance.



*À notre maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur CHERRADI NADIA*

Professeur d'Anatomie Pathologique

*Directeur de l'Unité de Pédagogie et de Recherche d'Anatomie
Pathologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier cette thèse et veiller à
son élaboration.*

*Je vous exprime ma sincère reconnaissance pour la grande
amabilité dont vous avez toujours fait preuve à mon égard*

*Vos conseils pertinents me serviront sûrement durant toute ma
vie.*

*Vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité en
moi une profonde estime*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma
reconnaissance, ma gratitude, et mon profond respect.*



À nos maitre et juge de thèse
Madame le Professeur KILI AMINA :
Professeur de Pédiatrie

*La bienvenue et la simplicité avec lesquelles vous nous avez
recueilli nous ont ému.*

*C'est un bonheur et un privilège que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis d'exprimer notre admiration, notre grande
reconnaissance et nos plus vifs remerciements.*



À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
BOUHAFS MOHAMED EL AMINE :
Professeur de chirurgie pédiatrique

Permettez-moi de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

Que vous acceptiez de juger ce travail ne peut que le rendre plus valeureux et plus intéressant.

Je me permets de vous exprimer mes sincères remerciements et mon profond respect.



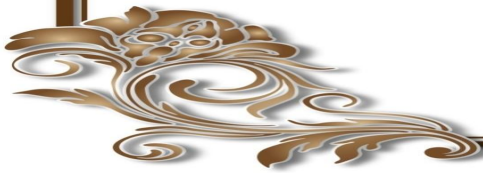
Liste Des Abréviations

- **TGM** : Tumeur germinale maligne.
- **TG** : Tumeur germinale.
- **CE** : Carcinome embryonnaire.
- **TV** : Tumeur vitelline.
- **TI** : Tératome immature.
- **CC** : Choriocarcinome.
- **LH** : Hormone lutéinisante.
- **FSH** : Hormone folliculo-stimulante.
- **TSH** : (Thyroid stimulating hormone) Thyroïdostimuline.
- **LDH** : Lactate Déshydrogénase.
- **CA125** : Carbohydre antigène 125.
- **CHOP** : Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique.
- **HER** : Hôpital d'Enfants de Rabat.
- **ACP** : Anatomie et cytologie pathologiques.
- **OMS** : Organisation Mondiale de Santé.
- **PAS** : Acide Périodique Schiff.
- **MGG** : May-Grünwald Giemsa.
- **ARN** : Acide Ribonucléique.
- **ARNm** : Acide Ribonucléique messenger.
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.
- **COG** : (Children's Oncology Group) Groupe de l'Oncologie Pédiatrique.
- **CCG** : (Children's Cancer Group) Groupe des Cancers Pédiatriques.
- **SFOP** : Société Française d'Oncologie Pédiatrique.
- **LBRCE** : Laboratoire de Biostatistique et de Recherche Clinique et Epidémiologique.
- **USA** : United states of America, Les Etats Unies d'Amérique.
- **PCR** : (Polymerase Chain Reaction) Réaction en chaîne par Polymérase ou Amplification en chaîne par polymérisation (ACP).
- **FISH** : (Fluorescence In Situ Hybridization) Hybridation In Situ en Fluorescence
- **KDa** : Kilodalton.

Sommaire

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	4
I. EPIDEMIOLOGIE:.....	5
II. HISTOGENESE :.....	7
III. CLASSIFICATION :.....	11
IV. PRESENTATION CLINIQUE	13
V. BILAN INITIAL :.....	17
V.1 Les marqueurs tumoraux :.....	17
V.2 Le bilan radiologique :.....	23
VI. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	25
VI.1 Les prélèvements adressés :.....	25
V.2 La prise en charge macroscopique de la pièce opératoire :.....	30
VI.3 Les aspects macroscopiques et morphologiques :.....	42
VI. 4 L'immunophénotypage :.....	59
VII. CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE :.....	67
VIII. PRINCIPES DU TRAITEMENT ET PRONOSTIC :.....	74
PARTIE PRATIQUE	80
I. MATERIELS ET METHODES :.....	81
II. RESULTATS :.....	81
DISCUSSION	92
CONCLUSION	105
RESUMES	107
ANNEXES	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119

Introduction



Les tumeurs germinales malignes (TGM), sont un groupe de néoplasies rare chez l'enfant ; ils ne représentent que 3% de tous les cancers pédiatriques [4].

Elles se caractérisent par une grande hétérogénéité. Elles sont différentes tant sur le plan clinique et radiologique que biologique, anatomopathologique, et cytogénétique [3].

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

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 [5]. 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 [15].

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 β HCG. Ce caractère sécrétant est particulièrement important à la fois pour le diagnostic et le suivi sous traitement [4, 5].

Le pathologiste joue un rôle primordial dans la stratégie diagnostique des TGM. Les données de la clinique, la radiologie, et de la biologie permettent une orientation diagnostique mais seul l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic.

Le but de ce travail est de dresser un profil histopathologique des TGM en milieu hospitalier à partir du recrutement du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital d'Enfants de Rabat et de faire une mise au point sur les aspects anatomopathologiques et moléculaires de ces tumeurs.



Partie Théorique

I. EPIDEMIOLOGIE:

Les TGM représentent 20% de toutes les tumeurs germinales et 3 % de toutes les néoplasies malignes infantiles [3, 4, 5].

Elles peuvent survenir à n'importe quel âge mais chez l'enfant la tendance à une distribution bimodale a été retrouvée dans de nombreuses études [2, 4]. En effet il existe un premier pic avant l'âge de 5 ans caractérisé par la survenue surtout des tératomes sacrococcygiens et des tumeurs testiculaires, le deuxième pic se voit chez les adolescents où c'est surtout les tumeurs gonadiques, médiastinales, et intracrâniennes qui prédominent. Cette variation dans les sites de survenue est liée également au sexe du malade ainsi les tératomes sacrococcygiens surviennent surtout chez les filles, alors que les localisations médiastinales, et intracrâniennes sont plus fréquentes chez les garçons [2].

Aux USA, l'incidence pour les enfants âgés de moins de 15 ans est de 2,5/ Million chez les enfants de race blanche et de 3/ Million chez les enfants américains d'origine africaine, avec un sexe ratio masculin/ féminin de 1.0/ 1.1 [1].

Au Royaume-Uni, 30-40 cas pédiatriques de TGM sont diagnostiqués par an, avec une incidence plus élevée en fin d'adolescence, 35cas/Million pour les garçons et 25cas/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 [15].

Au Maroc, une étude réalisée au sein du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (CHOP) de l'Hôpital d'Enfant de Rabat (HER) durant la période du 1995 à 2005 avait montré que les TGM représentaient 1,4% de tous les cancers pédiatriques diagnostiqués dans ce centre. Ces résultats ne sont représentatifs que de l'expérience du CHOP car le Maroc ne dispose pas d'un registre national [6].

L'incidence des TGM est en hausse ces dernières années. Les causes exactes demeurent encore inconnues [2, 15]. Des facteurs environnementaux, notamment les pesticides sont mis en cause mais restent encore à étudier [2].

II. HISTOGENESE :

Les tumeurs germinales sont caractérisées par leur grand polymorphisme. En effet il existe plusieurs types histologiques allant du sous type bénin représenté par les tératomes matures, à la tumeur maligne agressive comme le carcinome embryonnaire [5].

Ces tumeurs peuvent survenir dans des sites anatomiques différents et peuvent s'associer au sein de la même tumeur. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'origine, les localisations, et la complexité tissulaire des TG [5, 11, 13, 14].

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 feuilletts intra-embryonnaires (ectoderme, endoderme, ou mésoderme). La tumeur résultant de cellules différenciées en feuilletts extra-embryonnaires va donner une tumeur vitelline ou un choriocarcinome [1, 11, 13]

La **FIG N°I**, montre le schéma de l'histogénèse de l'origine des TGM.

La théorie germinale est soutenue par la possibilité de la reproduction de ces données de façon expérimentale sur des modèles animaux. Elle permet de comprendre les localisations des tumeurs germinales, qui siègent certes de

façon préférentielle dans les gonades, mais peuvent aussi siéger dans des localisations extragonadiques, le long de l'axe médian du corps, au niveau cérébral, médiastinal, rétropéritonéal, ou au niveau sacrococcygien. Cet axe suit celui de la migration des cellules germinales durant la vie embryonnaire, qui se localisent au début dans le mésoderme extra-embryonnaire, puis à travers le sac vitellin et l'allantoïde ; elles vont migrer à l'intérieur de l'embryon, le long du mésoderme dorsal pour se localiser au niveau des crêtes génitales en formation [13, 14].

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 l'adulte jeune de sexe masculin, montraient une association avec le syndrome de Klinefelter dans 18% des cas. Cette association n'a pas été notée dans les tumeurs de localisation testiculaire, 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 [14].

Skakkebaek et al, ont élaboré la théorie environnementale pour expliquer la survenue des TG testiculaires. Cette théorie est basée sur la constatation d'une nette recrudescence des tumeurs testiculaires ainsi que d'autres anomalies des organes génitaux externes dans les pays industrialisés. Le facteur étiologique

commun qui a été retenu est l'exposition in utéro à des facteurs environnementaux comme les pesticides. Ces derniers possèdent des effets anti-androgéniques et/ou estrogéniques qui vont causer des perturbations lors de la différenciation cellulaire au cours de l'embryogénèse. Du fait d'une insuffisance fonctionnelle des cellules de Sertoli ; les cellules germinales vont se diviser de façon anormale aboutissant à une polyploïdie et la stimulation gonadotrope en période post natale ou lors de la puberté va aboutir à la progression de ces cellules anormales donnant naissance à une tumeur invasive [14].

La théorie cytogénétique a été proposée sur la base de constatations d'anomalies moléculaires et génétiques retrouvées dans les TG testiculaires, et notamment en post puberté. En effet il a été constaté que l'anomalie génétique prédominante dans ces tumeurs était l'isochromosome i(12p), retrouvée dans 80% des TG testiculaires en post puberté. Cette anomalie a été également notée dans les tumeurs de localisation médiastinale, les TG non tératomateuses de l'ovaire, les hémopathies malignes et les tumeurs somatiques survenant en association avec les TG. Par contre chez l'enfant cette anomalie est rare ; elle est remplacée par d'autres altérations génétiques comme la délétion du chromosome 1p et la perte du 6q.

L'augmentation des copies de l'isochromosome i(12p) s'explique par des échanges chromosomiques aberrants lors du crossing over de la division méiotique que subit l'ADN. L'augmentation des copies de l'isochromosome i(12p) aboutit à une surexpression de la cycline D2, responsable d'un blocage du gène suppresseur des tumeurs p53, empêchant ainsi l'élimination des cellules à ADN altéré. Ceci entraîne une instabilité génétique et donc une prolifération tumorale [14].

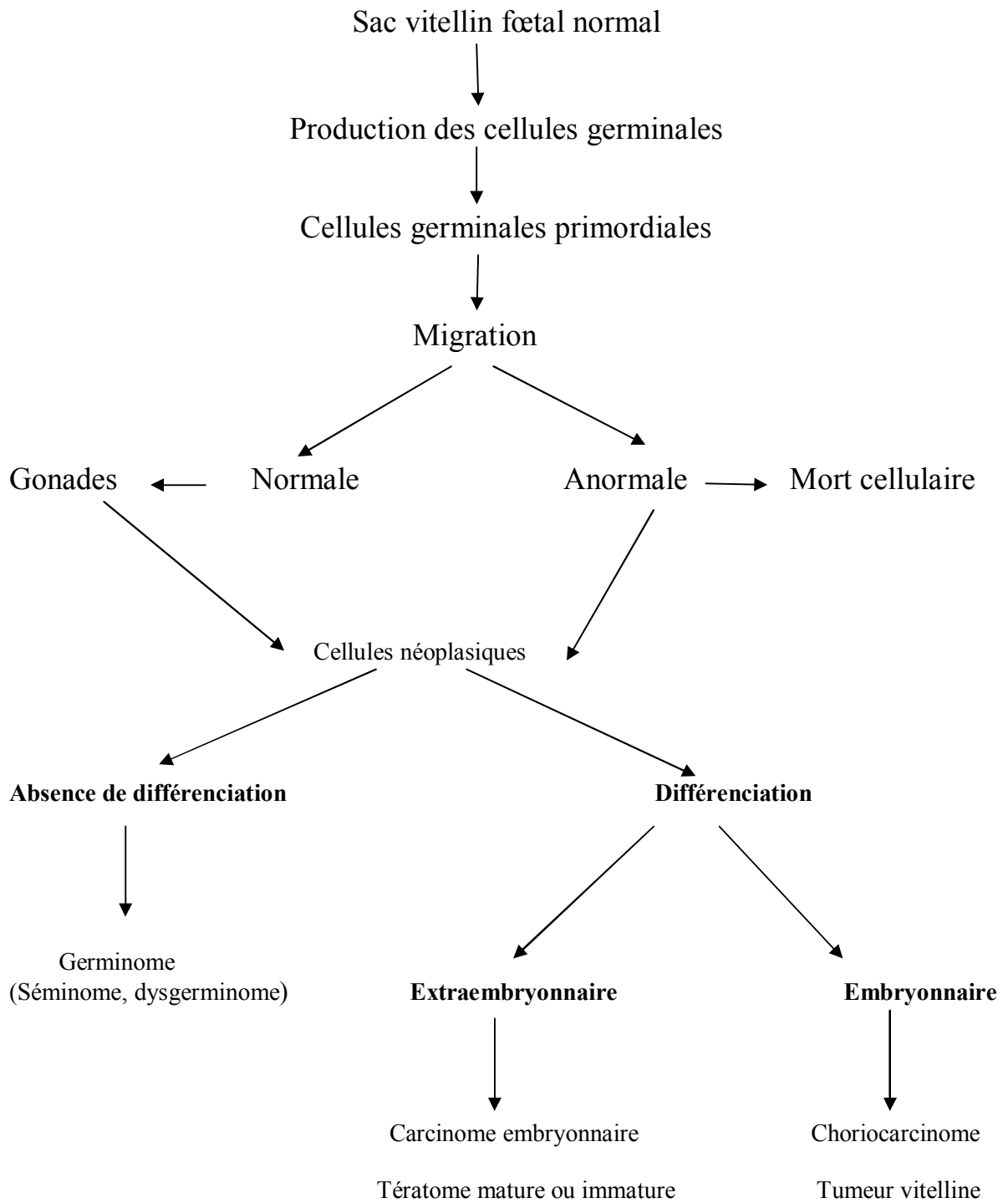


FIG N°I : Histogénèse de l'origine des tumeurs germinales [1]

III. CLASSIFICATION :

Quelque soit la localisation de la tumeur, la classification établie pour les tumeurs germinales testiculaires peut être utilisée [18].

La classification des TG testiculaires a été mise à jour en 2004 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Elle classe les tumeurs germinales selon que la tumeur comporte un seul type histologique ou plus d'un seul type histologique [19].

Classification des TG testiculaires selon l'OMS 2004 [19]

- Tumeur avec un seul type histologique (les formes pures) :

- ✧ Séminome
 - Séminome avec cellules syncytiotrophoblastiques
- ✧ Séminome spermatocytaire
 - Séminome spermatocytaire avec sarcome
- ✧ Carcinome embryonnaire
- ✧ Tumeur vitelline (Yolk sac tumor)
- ✧ Tumeurs trophoblastiques
 - Choriocarcinome
 - Néoplasie trophoblastique autre que le choriocarcinome
 - Choriocarcinome monophasique

- ✧ Tératome
 - Kyste dermoïde
 - Tératome monodermique
 - Tératome associé à une tumeur maligne somatique
- **Tumeur avec plus d'un seul type histologique (les formes mixtes)**
 - ✧ Carcinome embryonnaire et tératome
 - ✧ Tératome et séminome
 - ✧ Choriocarcinome et tératome / Carcinome embryonnaire
 - ✧ Autres associations

IV. PRESENTATION CLINIQUE [1, 3, 4, 5, 6, 21] :

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

➤ **Pour les TGM de localisation gonadique :**

* **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 puberté, les types histologiques retrouvés rejoignent ceux survenant chez l'adulte à savoir les séminomes, le carcinome embryonnaire, et le choriocarcinome [3].

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 d'urgence réalisée devant un syndrome de torsion testiculaire [21].

* **Localisation ovarienne** : surviennent majoritairement entre 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 [3]. La présentation clinique est dominée par un syndrome de masse tumorale abdomino-pelvienne pouvant être très volumineuse donnant une augmentation du volume abdominal. La masse peut être médiane ou latéralisée, parfois mobile [22]. La découverte de la tumeur peut se faire également devant un tableau d'abdomen aigu avec douleur abdominale et vomissements faisant évoquer le diagnostic d'appendicite aiguë, alors qu'il s'agit d'une torsion ou d'une rupture tumorale. La tumeur quand elle est volumineuse peut être à l'origine de signes de compression des voies urinaires ou intestinales, voir même donner une gêne respiratoire. Enfin la tumeur peut être révélée uniquement par des douleurs abdominales chroniques [21, 22].

➤ **Pour les TGM de localisations extragonadiques :**

* **Localisation sacrococcygienne :** C'est la localisation extragonadique la plus fréquente chez la population pédiatrique [3, 5]. Elle se voit surtout dans les premières années de la vie, avec une prédominance chez les filles [21, 5]. Dans cette localisation les TG 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 [3, 30].

- ✧ **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.

Les tumeurs à développement intra-pelvien sont de découverte tardive devant des signes de compression de la vessie ou du rectum [3, 21]. Les tumeurs externalisées peuvent être découvertes au stade prénatal nécessitant ainsi une prise en charge particulière à la naissance du fait des complications graves possibles comme une dystocie, un hydrops fœtale, un polyhydramnios maternel, ou une rupture tumorale [3].

* **Localisation médiastinale** : 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 [3].

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 [3, 21]. Enfin la découverte de la tumeur peut se faire de façon fortuite à l'occasion d'une radiographie pulmonaire [21].

* **Localisation rétropéritonéale** : elle est également rare, et représente environ 4% de toutes les TG. La moitié de ces tumeurs survient lors de la première année de la vie et 73% surviennent avant l'âge de 5 ans, avec une prédominance chez le sexe féminin [3]. Souvent la tumeur fait parler d'elle par un syndrome de masse tumorale abdominale [21].

* **Localisation cérébrale** : la tumeur est souvent de localisation pinéale, les signes cliniques sont en rapport avec l'obstruction des voies d'écoulement du LCR donnant une hydrocéphalie et un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC). Les tumeurs de localisation suprasellaire se manifestent par des signes visuels associés à des troubles endocriniens comme un diabète insipide, une puberté précoce, et des troubles de la croissance [23].

*** Localisations très rares ou exceptionnelles :**

- ✧ Localisation vaginale : le signe clinique majeur c'est des saignements vaginaux répétés faits de sang noirâtre, associée parfois à l'élimination de débris nécrotiques et de fragments tumoraux. Rarement la tumeur donne des signes de compression comme une constipation ou une dysurie [22], et exceptionnellement la tumeur apparaît à la vulve [21]
- ✧ Localisations cervico-faciales : se voient notamment chez les nouveaux nés, et nécessitent une prise en charge en urgence du fait du risque asphyxique et compressif qu'elles peuvent causer [21].

V. BILAN INITIAL :

V.1 Les marqueurs tumoraux :

Deux variantes histologiques des TGM s'accompagnent d'une sécrétion des marqueurs tumoraux : la tumeur vitelline qui sécrète l'alpha foetoprotéine (AFP), et le choriocarcinome caractérisé par la sécrétion de la sous unité β de l'hormone chorionique gonadotrope (β HCG) [4].

Ces marqueurs font partie de la stratégie de prise en charge des malades présentant une TGM. Ils sont nécessaires pour faire le diagnostic, l'évaluation de la réponse au traitement, la détection des rechutes, ainsi que pour apprécier le pronostic [24, 25]. Ils sont recherchés par dosage de leurs taux sériques ou par technique immunohistochimique sur coupes histologiques [1, 26]. La positivité de l'AFP et/ou la β HCG suffit pour affirmer le diagnostic. En cas de tumeur non sécrétante la biopsie est indispensable pour établir un diagnostic histologique précis [9,21].

➤ **L'AFP** : C'est une glycoprotéine ayant un poids moléculaire de 70KDa. 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 [24]. Après la naissance l'AFP est remplacée progressivement par l'albumine qui est exclusivement exprimée

par le foie. Cette production physiologique de l'AFP jusqu'à des 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 ($<10 \text{ KU/l} = 11,9 \text{ ng/ml}$) [24].

Le tableau N°I montre les taux de L'AFP selon l'âge chez l'enfant [1].

L'interprétation des taux sériques de l'AFP chez le nouveau né et le nourrisson est particulièrement difficile. Ainsi toute prise de décision pertinente dans ce groupe d'âge nécessite des mesures sériées des taux de l'AFP qui doivent être reportés sur une échelle algorithmique permettant d'observer un mode de déclinaison linéaire, en absence de pathologie responsable de la persistance de taux élevés de l'AFP [24].

La variation de la demi-vie de l'AFP avec l'âge doit également être prise en considération dans l'interprétation des résultats. La demi-vie est de 5,5 jours de la naissance à l'âge de 2 semaines, de 11 jours de 2 semaines à 2 mois, de 33 jours de 2 à 4 mois, et au delà de 8 mois elle est de 5 jours [1].

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 [24].

Une élévation modérée de son taux peut également se voir dans le carcinome embryonnaire, et les tératomes immatures [24, 25].

Dans les tératomes immatures, l'élévation du taux de l'AFP, peut être en rapport avec l'existence de foyers microscopiques de tumeur vitelline appelé **lésion de Heifetz**, ou également liée à la présence de foci de tissu gastro-intestinal ou hépatique immature.

La signification pronostic de **ces lésions de Heifetz** dans les tératomes immatures est controversée. Une étude Allemande suggère qu'elles sont prédictives de récurrence, alors qu'une étude de grande envergure au Royaume Uni n'a pas constaté de différence entre les tératomes immatures contenant ces lésions et ceux qui en sont dépourvus.

Selon les recommandations du Royaume Uni, pour les tératomes immatures avec un taux initial d'AFP > 1000 KU/L (1190,5 ng/ml), une chimiothérapie doit être discutée après biopsie diagnostique ou résection chirurgicale. Pour les tératomes ayant un taux < 1000 KU/L, la prise en charge comprend une résection chirurgicale complète de la tumeur suivie d'une surveillance étroite par l'examen clinique et les taux sériés de l'AFP. En effet une récurrence sous forme d'une tumeur vitelline est possible dans 2,5% des cas [24]. Il est noté que la prise en charge des tératomes immatures reste un sujet de controverse et les recommandations diffèrent d'un centre d'oncologie à l'autre [24].

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 10000ng/ml au moment du diagnostic est associée à un mauvais pronostic [24].

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. Mais aussi dans des pathologies bénignes comme les hépatites chroniques, les maladies du tractus gastro-intestinal, les dommages hépatiques liés à une chimiothérapie, des agents anesthésiques ou d'autres drogues ainsi qu'en cas de chirurgie hépatique. 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 [24].

D'autres part, des modifications transcriptionnelles dans le gène codant pour l'AFP ont aboutit à la formation d'autres isoformes comme l'AFP-L1, l'AFP-L2 et l'AFP-L3, il a été démontré que l'isoforme AFP-L3 permet de distinguer l'hépatoblastome et la tumeur vitelline des tératomes. Ce test n'est pas encore usuel dans la pratique de routine. Au Royaume Uni un seul centre à Sheffield offre actuellement ce service [24].

➤ **La 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 [25].

La demi-vie de la β HCG est entre 12-24h, et son taux sérique normale est entre 5-10 Mui/ml [26, 25].

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 100Mui/ml [1, 19, 25].

➤ **D'autres marqueurs moins fréquemment utilisés existent :**

* **La LDH** ou lactate déshydrogénase : c'est un marqueur non spécifique qui se trouve variablement élevé dans les TGM surtout de localisation ovarienne, et qui nécessite une charge tumorale assez importante pour produire une élévation significative de son taux. Ce n'est pas non plus un marqueur idéal pour les récives et les métastases, néanmoins il peut parfois être utile pour évaluer la réponse au traitement chez les patients ayant des taux élevés au moment du diagnostic [16].

* **La CA-125** : elle est également non spécifique des TGM, elle peut être élevée dans les TGM de l'ovaire chez l'enfant. Son utilité dans le monitoring des TGM n'est pas encore correctement évaluée. Récemment des taux préopératoires élevés de la CA-125 ont été jugés liés à une maladie progressive pour les TGM ovariennes [16, 17].

* **La PLAP** : la phosphatase alcaline placentaire est une isoenzyme fœtale, souvent élevée chez les patients atteints de séminomes. Du fait de la limitation des tests commerciaux nécessaires pour son dosage, elle n'est pas couramment utilisée dans la prise en charge des TGM [25].

Tableau N°I : Les moyennes et les dérivations standards des taux sériques de l'AFP chez les enfants à différents âges [1].

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

V.2 Le bilan radiologique :

La variété des types histologiques des TGM, et la possibilité d'association de plusieurs types histologiques au sein de la même tumeur, font que les aspects radiologiques de ces tumeurs sont très variés et rendent le diagnostic radiologique difficile dans la majorité des cas. Cependant la présence d'une équivalence entre les aspects radiologiques et les types histologiques observés dans différents sites anatomiques permet aux radiologues de diagnostiquer correctement ces tumeurs. En effet les tumeurs germinales séminomateuses apparaissent comme des masses uniformément solides, lobulés par des séptas fibrovasculaires qui prennent intensément le contraste. Alors que les tumeurs germinales non séminomateuses apparaissent comme des masses hétérogènes avec des zones de nécrose, d'hémorragie et/ ou de dégénérescence kystique. Les calcifications et la graisse sont des signes retrouvés dans les tératomes matures. Dans les tératomes immatures les calcifications et la graisse sont parfois retrouvés de façon disséminée au sein de composantes solides en grande quantité [18].

L'apport de la radiologie est non seulement nécessaire pour guider le diagnostic, mais est également primordial pour assurer une prise en charge correcte. Ainsi après avoir confirmé le diagnostic histologiquement, les examens radiologiques vont permettre de faire un bilan d'extension, pour déterminer l'extension locorégionale, et métastatique à distance. L'extension ganglionnaire est plus fréquente dans les tumeurs germinales séminomateuses, alors que l'extension métastatique à distance est plus commune dans les choriocarcinomes [29].

Généralement le bilan initial nécessaire comprend : une radiographie thoracique, un scanner abdomino-pelvien et un scanner thoracique qui sera réalisé si la radiographie du thorax est anormale ou si le scanner abdomino-pelvien montre la présence de métastases [28].

La dissémination métastatique des TGM se fait préférentiellement au niveau des poumons, du foie, de l'os et du cerveau [21]. Les métastases pulmonaires dans les TGM testiculaires sont les plus fréquentes, généralement les séminomes donnent des métastases de grande taille au moment du diagnostic qui atteignent 1 à 2cm, les tumeurs germinales non séminomateuses sont à l'origine surtout de petits foyers métastatiques de situation périphérique [28]. Pour les métastases cérébrales elles sont plus retrouvées dans les choriocarcinomes [28, 29].

D'autres sites métastatiques sont beaucoup moins fréquents à savoir les reins, les glandes surrénales, le muscle, la rate, le péricarde, la plèvre et le péritoine. Ces sites inhabituels de métastases sont plus fréquemment retrouvés au moment de la rechute des patients traités [28].

VI. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

VI.1 Les prélèvements adressés :

Les prélèvements doivent être adressés avec une fiche de renseignements comportant les données cliniques, le siège de la tumeur, le type de prélèvement, l'aspect radiologique et surtout le résultat du dosage des marqueurs tumoraux.

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 [29].

Des marqueurs tumoraux élevés avec une image radiologique compatible suffisent pour faire le diagnostic [15]. Par contre dans les tumeurs non sécrétantes, la biopsie est indispensable [21]. 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 [42].

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 réséquables au moment du diagnostic. La biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic avant la chimiothérapie première [5].

Par contre la biopsie doit être évitée dans la localisation testiculaire du fait du risque important de récurrence locale [3]. Pour l'ovaire si la tumeur n'est pas sécrétante, un diagnostic histologique est nécessaire, soit le plus souvent après ovariectomie, soit sur une biopsie en cas de tumeur très étendue dont la chirurgie initiale d'exérèse serait mutilante [8]

➤ **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 [15].

La pièce peut également être adressée après une chimiothérapie première pour réduction du volume tumorale comme c'est le cas des tumeurs de localisation rétropéritonéale, médiastinale et sacrococcygienne étendue localement rendant leur résection d'emblée impossible [4, 5].

La pièce peut être réséquée dans un contexte d'urgence. Dans ce cas le diagnostic préopératoire n'est pas celui d'une TGM mais d'une urgence chirurgicale, comme c'est le cas pour les TG de localisation ovarienne qui peuvent se présenter par un tableau d'appendicite ou de péritonite et la tumeur sera une surprise chirurgicale [3].

➤ **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 [35, 36].

La cytoponction a un avantage par rapport à la biopsie. En effet, il s'agit d'une technique fiable, rapide et moins invasive. Elle nécessite une connaissance des caractéristiques cytologiques des différents types histologiques des TGM [34]. Les résultats de la cytologie ne doivent en aucun cas être interprétés de façon isolée ; il faut les confronter aux données de la clinique, de la radiologie, et surtout au dosage des marqueurs tumoraux qui sont très utiles pour le diagnostic [38, 39].

L'utilisation de la FNA dans les tumeurs de localisation testiculaire reste controversée car elle peut entraîner une dissémination tumorale pouvant fausser la stadification de la tumeur [34].

Les prélèvements doivent être fixés dans l'Alcool en cas de coloration de Papanicolaou ou à l'air libre en cas de coloration par le MGG (May-Grunwald-Giemsa) [34].

La sensibilité et la spécificité du cytodagnostic dans les localisations médiastinales est élevée, avec une sensibilité entre 87 et 90% et une spécificité allant de 88 à 100% [34, 37]. Néanmoins son apport reste limité dans les tumeurs germinales mixtes et peut parfois faire confronter le cytologiste au problème de diagnostic différentiel, très varié et fréquent dans les localisations extragonadiques [34]. Les séminomes de localisation médiastinale peuvent poser le problème de diagnostic différentiel avec un thymome ou un lymphome rendant le recours à l'immunohistochimie nécessaire [37].

Le diagnostic par cytoponction est d'un apport considérable non seulement pour les tumeurs extragonadiques primitives, mais aussi pour les métastases fréquentes qu'elles peuvent générer [31]. Les descriptions

cytologiques des TG extragonadiques sont peu abondantes dans la littérature. La première description d'une large série de tumeurs germinales gonadiques et extragonadiques montre que les aspects cytologiques sont les mêmes quelque soit le siège [31]. Les aspects cytologiques des différentes TGM selon Chao sont décrits dans **le tableau N°II** [31].

➤ **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 extemporaneé est nécessaire [14].

L'extemporaneé est indiquée également dans le testicule, quand le diagnostic n'est pas clair avant le geste d'orchidectomie [7]. Pour les TG de localisation ovarienne, la biopsie extemporaneé peut être réalisée en cas de lésion supposée bénigne pour éliminer une TGM pouvant changer le geste chirurgical.

En cas de tératome kystique d'apparence mature avec présence d'éléments immatures prédominants à l'examen extemporané, un staging chirurgical est justifié [63].

Tableau N°II : Aspects cytologiques des tumeurs germinales [31] :

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

V.2 La prise en charge macroscopique de la pièce opératoire :

Le pathologiste peut être amené à examiner des gonades tumorales : testicule ou ovaire ou des spécimens extragonadiques représentés essentiellement par de la tumeur.

- Pour le testicule, la description macroscopique doit s'effectuer sur pièce fraîche avant fixation au formol et ceci pour mieux apprécier les rapports anatomiques [40].

La pièce est orientée en utilisant l'épididyme comme repère sur le pôle supérieur, puis elle sera pesée et mesurée dans ses 3 dimensions. Ensuite l'épididyme sera prélevé, avant d'ouvrir la pièce afin d'éviter toute contamination par la tumeur. La vaginale sera ensuite ouverte sur sa face antérieure, il faut noter essentiellement la présence d'épanchement liquidien (Hydrocèle).

Le testicule peut alors être ouvert sur son grand axe du côté de la face antérieure opposée à l'épididyme, soit en deux demi testicule, ou en feuillets de livre et ceci pour voir les rapports de la tumeur avec le rete testis et la base du cordon spermatique.

La description macroscopique de la tumeur comprend la détermination de son siège, son rapport avec l'épididyme, le rete testis et le cordon spermatique, sa taille, sa consistance, sa couleur, le pourcentage des remaniements nécrotiques, hémorragiques, mocoïdes, kystiques ou fibreux. Il faut préciser s'il existe des calcifications, de tissu cartilagineux, ou osseux [40].

Il faut également décrire l'aspect du testicule non tumoral : fibreux, siège de nodule accessoire. Il faut faire des prélèvements pour congélation (nécessaires en cas d'éventuelle étude en biologie moléculaire).

Les prélèvements obligatoirement effectués sont [40] : **(FIG N°II)**

- ✧ Recoupe supérieure du cordon spermatique (A)
- ✧ Coupes étagées du cordon spermatique (B) (la partie moyenne et la base, avec éventuellement d'autres prélèvements en fonction de l'aspect macroscopique)
- ✧ Tumeur : prélever largement les différents aspects macroscopiques (Un prélèvement/ 1 cm de la tumeur environ), prélever le rapport tumeur-albuginée, tumeur-rete testis, tumeur-pulpe testiculaire et tumeur-épididyme (C).
- ✧ Pulpe testiculaire non tumorale (D).

Les données qui doivent impérativement être indiquées dans le compte rendu anatomopathologique sont [29] :

- ✧ Le type histologique de la tumeur, il est précisé après étude complète de la pièce, en tenant compte de la fréquence des tumeurs mixtes, dont le pronostic et le traitement dépend de celui de la composante la plus agressive.
- ✧ Le pourcentage de chaque composante. La présence d'un contingent de carcinome embryonnaire, supérieur à 50 ou 80% représente un élément de pronostic péjoratif [29].
- ✧ Existence ou non d'extension aux structures spermatiques, au rete testis, à l'épididyme, et au cordon.

- ✧ Présence ou non d'embolies vasculaires en intra-tumoral, et également au sein du cordon spermatique, qu'il faut rechercher car c'est un élément pronostic important.
- ✧ Franchissement ou non des limites d'exérèse chirurgicale.
- ✧ L'état du parenchyme testiculaire sain.

La pièce opératoire doit être gardée, jusqu'à qu'il y ait corrélation entre les résultats de l'examen anatomopathologique et ceux des examens cliniques et biologiques. En cas de discordance, la pièce doit être reprise pour la réalisation de nouveaux prélèvements [29].

- Pour l'ovaire : l'examen anatomopathologique doit préciser la taille de la tumeur, noter l'existence d'éventuelle rupture capsulaire. La tumeur doit être bien échantillonnée [40].
- Pour les tumeurs de siège extragonadiques, le Collège des Pathologistes Américains a proposé un protocole pour aider les pathologistes à fournir des informations pertinentes lors de la déclaration des résultats de l'examen du prélèvement chirurgical. Ce protocole est un « Check-list » qui comporte les éléments essentiels à préciser dans le compte rendu. Cependant la manière dont ces éléments sont rapportés reste spécifique à chaque pathologiste en tenant compte des préférences individuelles, des politiques institutionnelles, et des préférences du clinicien. Ce protocole peut être appliqué pour les TGM de localisation médiastinale, sacrococcygienne, rétropéritonéale, intracrânienne, cervicale.... [41]

Le Check-list comprend les éléments suivants :

- **L'âge du patient :**
 - Congénital/ nouveau né
 - Enfant / prépubère (7 mois- 12ans)
 - Post pubère / Adulte (> 12 ans)
 - Non spécifié (dire pourquoi)
- **L'intégrité du spécimen :** intact ou fragmenté
- **Site de la tumeur :**
 - Intracrânienne
 - Tête et région du cou (incluant la thyroïde, excluant la localisation intracrânienne)
 - Médiastin (péricarde, cœur, thymus, et les poumons)
 - Rétropéritoine/ Abdomen
 - Sacrococcygien
 - Autre : spécifier
 - Non spécifié
- **Taille de la tumeur :**
 - Dimension la plus grande : cm
 - Dimensions additionnelles :xcm
 - Ne peut pas être déterminée (préciser pourquoi).

- **Le poids de la tumeur : ...g.**

- Non connu.

NB : Le nombre des coupes varie en fonction de la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur. Au moins 1 section / cm du plus grand diamètre de la tumeur est recommandée dans le but de classer correctement la tumeur.

- **Le type histologique :**

- 1) Tumeur tératomateuse :

- Tératome mature
- Tératome immature
- Tératome mature ou immature avec une composante maligne additionnelle.
 - **Type I** : Tératome avec une autre TG (spécifier le type de l'autre tumeur)
 - **Type II** : Tératome avec une tumeur épithéliale maligne autre qu'une TG (carcinome spinocellulaire, adénocarcinome...)
(Préciser le type de l'autre tumeur maligne associée)
 - **Type III** : Tératome et sarcome (préciser le type du sarcome)
 - **Type IV** : Tératome et toute autre combinaison (préciser)

2) Tumeur non tératomateuse :

- Séminome
 - Tumeur vitelline
 - Choriocarcinome
 - Combinaison de tumeurs tératomateuses (spécifier les compartiments histologiques présents)
 - Indéterminée.
- **Le grade histologique** (applicable pour les tératomes immatures) : il est basé sur 3 facteurs : le degré de l'immaturité, la présence d'une composante neuroépithéliale et la quantité de cette dernière.
 - ✧ **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.
 - Indéterminé
 - Non applicable.

- **Extension tumorale microscopique** (Applicable surtout pour les tumeurs sacrococcygiennes) :
 - Non applicable
 - Tumeur intéressant le coccyx
 - Tumeur n'intéressant pas le coccyx
 - Ne peut être déterminée.

- **Les marges de résection :**
 - Ne peuvent être évaluées
 - Les marges de résection de la tumeur non identifiables
 - Distance entre la tumeur et la marge la plus proche : ... cm, Spécifier de quelle marge il s'agit.
 - Les marges sont infiltrées (Spécifier lesquelles)

- **Effets du traitement :**
 - Non applicables : aucun traitement prés opératoire connu
 - Absence de tumeur viable
 - Présence d'une tumeur viable < à 10%
 - Présence d'une tumeur viable \geq à 10%
 - Ne peut être déterminé.

• **Invasion lympho-vasculaire :**

- Ne peut pas être identifiée
- Présente
- Indéterminée

• **Invasion périneurale :**

- Non identifiable
- Présente.

• **Adénopathies régionales :**

- pNx : Statut ganglionnaire non connu
- pN1 : Présence d'une métastase ganglionnaire (spécifier le siège et le type histologique de la métastase)

Spécifier le nombre de ganglions examinés et le nombre des ganglions infiltrés.

• **Métastases à distance :**

- Non applicable
- pM1 : présence de métastases

Préciser la taille de la métastase la plus grande, le siège de la métastase et son type histologique.

- **Stade de la maladie :**

Une stadification a été proposée pour toutes les TGM extragonadiques par le groupe d'Oncologie Pédiatrique (POG) de l'Amérique de Nord :

- ✧ **Stage I** : Résection complète, dans n'importe quel site, marges de résections saines, marqueurs tumoraux positifs ou négatifs.
- ✧ **Stage II** : Résidu microscopique, ganglions négatifs, marqueurs tumoraux positifs ou négatifs
- ✧ **Stage III** : Présence d'un grand résidu macroscopique ou seulement sur biopsie, Nodules rétro-péritonéaux positifs ou négatifs, marqueurs tumoraux positifs ou négatifs.
- ✧ **Stage IV** : Métastases à distance, incluant le foie.

Pour les TG de localisation sacrococcygienne et médiastinale il existe des classifications spécifiques.

- **Classification anatomique des TG sacrococcygiennes :**

- ✧ **Type I** : Extension postérieure (Tumeur externalisée), sans implication présacrée.
- ✧ **Type II** : Tumeur externalisée avec extension pelvienne.
- ✧ **Type III** : Tumeur externalisée avec extension intra-abdominale.
- ✧ **Type IV** : Tumeur entièrement présacrée (pas d'externalisation).

- **Stadification clinique pour les tumeurs médiastinales proposée par Moran et Suster :**

- ✧ **Stade I** : Tumeur bien circonscrite avec ou sans adhésion focale à la plèvre, au péricarde, mais sans évidences microscopiques d'extension aux structures adjacentes

- ✧ **Stade II** : Tumeur confinée au médiastin, avec une évidence macroscopique et/ou microscopique d'extension aux structures adjacentes

- ✧ **Stade III** : Tumeur avec métastases :

- IIIA : Métastase aux organes intra-thoraciques (Ganglions, poumon...).

- IIIB : Métastase extra-thoracique.

- **Autres Résultats cliniques ou biologiques :**

- ✧ Non identifiés

- ✧ Cytogénétique :

- Non réalisée

- Non disponible

- Caryotype normal

- Caryotype anormal : Isochromosome i(12p)

- Autre (Délétion 5q, Trisomie 8, Anomalie du 11q23) (Spécifier)

- ✧ Marqueurs tumoraux :
 - Non disponibles
 - Taux de l'AFP
 - Taux de BHCG
- ✧ Syndromes associés :
 - Non connu
 - Klinefelter
 - Down
 - Autre
- ✧ Autres néoplasies malignes associées :
 - Leucémie
 - Syndrome myélodysplasique
 - Autre (spécifier)
 - Autres découvertes : A spécifier.

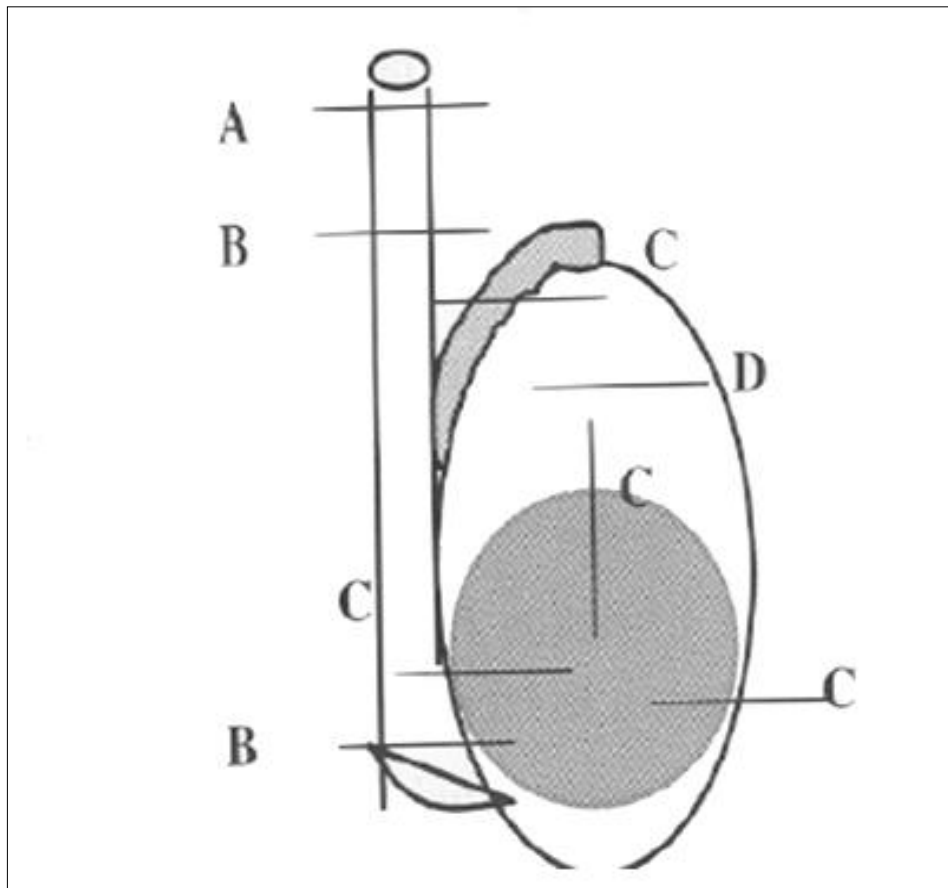


FIG N°II: Schéma des prélèvements macroscopiques sur pièce d'orchidectomie [40]

- A : Recoupe spermatique supérieure.
- B : Coupes étagées du cordon spermatique.
- C : Prélèvements. Echantillonnés de la tumeur.
- D : pulpe testiculaire non tumorale.

VI.3 Les aspects macroscopiques et morphologiques :

La principale caractéristique des TGM réside dans le fait qu'elles peuvent donner divers types histologiques en fonction de leur différenciation [10].

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.

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 [53, 55].

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 [54].

Un examen macroscopique minutieux avec une bonne inspection et un bon échantillonnage de la tumeur est primordiale pour exclure une composante non séminomateuse pouvant changer complètement la stratégie thérapeutique [54].

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 [50, 51]. L'aspect cytomorphologique de la tumeur dépend fortement de la qualité de fixation du spécimen chirurgical. En effet sur les tissus mal fixés, les cellules peuvent subir des phénomènes d'autolyse et deviennent sombres, éosinophiles avec des noyaux gonflés ou rétractés, ce qui peut rendre le diagnostic difficile : La tumeur peut être faussement diagnostiquée comme un carcinome embryonnaire, et le traitement va être complètement inadéquat [54].

Typiquement, les cellules tumorales du germinome sont de grandes tailles, rondes ou polygonales, avec des limites cytoplasmiques bien définies. Le cytoplasme est fréquemment clair du fait de sa richesse en glycogène PAS+ ou en lipides. Les noyaux sont réguliers sphériques contenant 1 ou plus de nucléoles proéminents, la chromatine est granuleuse, les mitoses sont de nombre variable et facilement identifiables [19, 50, 51, 54].

L'infiltration lymphoïde du stroma tumoral est habituelle (lymphocytes de phénotype T) et peut être utilisée comme un critère diagnostique dans les pièces mal préservées ou mal traitées macroscopiquement [54]. Cet infiltrat signe une réaction de défense immunitaire contre la tumeur [50, 51]. L'infiltration

lymphoïde varie de quelques lymphocytes, à une infiltration lymphocytaire massive pouvant dans certains cas masquer la prolifération tumorale, parfois il y'a formation de follicules lymphoïdes [54].

Une véritable réaction granulomateuse peut également se voir. Elle est fréquente dans les séminomes testiculaires et se voit dans 1/3 des cas [50, 51, 54]. Cette réaction granulomateuse peut aussi être retrouvée au sein d'un ganglion métastatique [52].

Il existe d'autres variantes histologiques dans les séminomes à savoir :

➤ Séminome avec cellules géantes syncytiotrophoblastiques : c'est la seule variante qui est mentionnée dans la classification OMS des TGM [54, 51]. Cette forme est retrouvée dans 20 à 70% des séminomes testiculaires [50, 51, 54]. Elle est caractérisée par la présence des cellules syncytiotrophoblastiques exprimant la β HCG et la Cytokératine. La présence de ces cellules peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une TGM mixte associant un germinome à un choriocarcinome, mais la différence réside dans le fait que ces cellules syncytiotrophoblastiques sont présentes de façon isolée, sans composante cytotrophoblastique nécessaire pour porter le diagnostic de choriocarcinome.

D'autre part, la présence de ces cellules peut expliquer la découverte de taux sériques élevés de la BHCG mais typiquement ces taux ne dépassent pas 100MUI/ml [19]. Des taux très élevés doivent faire discuter un choriocarcinome notamment si ces taux ne baissent pas après exérèse chirurgicale de la masse tumorale [19, 50].

Les cellules géantes syncytiotrophoblastiques, sont généralement des cellules multinuclées avec un cytoplasme légèrement basophile abondant et peuvent montrer des lacunes intra-cytoplasmiques. Elles sont souvent intimement associées avec des sinusoides remplis de sang et parfois elles entourent des zones d'hémorragies, ce qui se traduit macroscopiquement par des foci de remaniements hémorragiques [19, 52].

La présence de ces cellules, ne change pas le pronostic des séminomes. Pour une tumeur de même taille, et de même stade, le pronostic est identique à celui des séminomes de forme classique [19, 50, 51].

➤ D'autres variantes peuvent avoir différents modèles de croissance, comme des arrangements tubulaires, cribriformes, alvéolaires, microkystiques, pouvant ainsi mimer d'autres types histologiques des TGM ou autres tumeurs en fonction de la localisation du germinome. Par exemple un séminome avec une architecture micro-kystique peut être confondu avec une tumeur vitelline ; une tumeur avec une architecture tubulaire peut être difficile à distinguer d'une tumeur à cellule de sertoli du testicule. La clé pour faire le bon diagnostic est de donner plus d'attention aux détails cytologiques des cellules tumorales et dans les circonstances douteuses l'immunohistochimie permet de redresser le diagnostic [50].

➤ Variante avec une forte activité mitotique : cette forme se caractérise par un pléomorphisme cellulaire, avec une anisocaryose plus marquée et un index mitotique plus élevé. Dans le testicule on parle de séminome anaplasique, atypique, ou séminome à forte activité mitotique ; et ceci lorsqu'on trouve 3 ou plus de mitoses/ champs au fort grossissement [50, 51]. Cette forme n'est pas toujours considérée comme une catégorie séparée de la forme classique, le pronostic reste similaire [19, 51]. Sa signification exacte reste encore controversée et non clairement élucidée [19, 50].

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 [19, 50]. Chez l'enfant la tumeur vitelline est presque toujours retrouvée dans sa forme pûre, notamment avant l'âge de 5 ans [50, 51]. Chez l'adulte la forme pûre est extrêmement rare et la tumeur est souvent retrouvée comme une composante d'une TGM mixte [50, 51].

Macroscopiquement la tumeur vitelline pûre est souvent de grande taille, mesurant de 5 à 30 cm [52, 53]. Typiquement la tumeur apparaît non encapsulée, avec une surface de coupe solide, lisse et douce, de couleur jaune ou blanc-grise [19, 52], présentant parfois un aspect gélatineux ou mucoïde [19]. Des zones de remaniements nécrotiques, hémorragiques, ou kystiques peuvent être présentes, particulièrement dans les tumeurs de grandes tailles [19, 54].

Microscopiquement, l'aspect histopathologique est le même indépendamment de l'âge du patient [19]. La tumeur est caractérisée par un mélange de plusieurs aspects architecturaux, habituellement retrouvés en quantités égales, mais il n'est pas rare qu'un aspect soit prédominant. Par contre une tumeur composée entièrement par un seul aspect architecturale est rarement observée [19,50].

Dans sa forme typique, la tumeur vitelline présente une forme biphasique, avec un mésenchyme extra-embryonnaire de forme aréolaire lâche, qui entoure des cavités microkystiques bordées par un revêtement cellulaire ectoblastique, identique à celui de l'intestin primitif [51]. Les cellules tumorales contiennent de façon caractéristique des gouttelettes hyalines correspondant à la sécrétion de l'AFP et L' α 1-Antitrypsine [50, 51].

Le revêtement qui entoure les microkystiques peut être aplati, rappelant la vésicule vitelline du 9^{ème} mois de gestation, ou cubo-cylindrique comme celui de la vésicule vitelline secondaire du 3^{ème} mois de gestation [51].

Le signe caractéristique et distinctif dans la tumeur vitelline est la formation des corps de **Schiller Duval** [50, 54]. 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 [51].

La dénomination initiale donnée par Teilum à la tumeur vitelline était tumeur du sinus endodermique, et ceci par analogie du corps de Schiller Duval, avec le sinus endodermique du placenta des rongeurs. En réalité le sinus endodermique n'existe ni dans le placenta humain, ni dans la vésicule vitelline normale et la signification exacte de ces corps reste encore inconnue. C'est pour cette raison que la dénomination de tumeur vitelline est préférée à celle de tumeur du sinus endodermique [51].

On reconnaît en plus de la forme sus décrite, et qui constitue la forme la plus commune, d'autres variantes morphologiques de la tumeur vitelline. Ces variantes traduisent le potentiel important de différenciation de cette tumeur, posant souvent un problème de diagnostic histopathologique [51].

- La forme macrokystique : Composée de macrokystes à parois minces, de taille variable. Ils peuvent être adjacents les uns aux autres ou séparés par d'autres aspects morphologiques [19].
- La forme solide ou compacte : Dans cette forme c'est la composante épithéliale qui prédomine, avec présence d'une prolifération cellulaire qui peut s'agencer sous forme nodulaire, de cordons épais ou sous forme d'agrégats de taille moyenne [19, 51]. Les cellules tumorales sont polygonales, à cytoplasme clair, les noyaux sont caractéristiques de la tumeur vitelline à savoir des noyaux de petite taille, réguliers, et présentant une chromatine fine [51]. Parfois les cellules sont plus pléomorphes, avec des noyaux qui montrent une activité mitotique plus marquée, et parfois même il existe des cellules géantes. Cette forme peut poser un problème de diagnostic différentiel avec un séminome ou un carcinome embryonnaire et l'immunohistochimie peut être nécessaire. La présence associée d'une composante microkystique, qui est souvent retrouvée notamment en périphérie de la prolifération permet généralement de poser le diagnostic de tumeur vitelline [19, 50,51].

- **Forme glandulo-alvéolaire :** Cette forme est caractérisée par l'association d'une forme alvéolaire irrégulière, et de structures ressemblant à des glandes, ainsi que des structures tubulaires bordées par des cellules pouvant être aplaties, cuboïdes, ou polygonales. Les formes ressemblant aux glandes forment un réseau de cavités et de canaux parfois séparés par du tissu myxoïde [19].
- **Forme papillaire :** Elle se compose de plusieurs papilles avec un axe fait d'un tissu conjonctif lâche, qui peut être également fibreux, œdémateux, ou fibro-hyalin. Ces papilles sont bordées par des cellules cubiques ou cylindriques présentant des noyaux proéminents à activité mitotique souvent importante [19]. Des proliférations cellulaires sans axe conjonctif accompagnent souvent les structures papillaires [55].
- **Forme myxoïde :** Composée d'un stroma myxoïde abondant et extensif qui sépare des cordons, des travées, ou des proliférations cellulaires montrant des noyaux proéminents en mitoses [19, 55].
- **Forme polyvésiculaire vitelline :** composée de plusieurs vésicules ou kystes qui varient en forme et en taille. Ces vésicules sont dispersées au sein d'un tissu conjonctif qui peut être cellulaire et œdémateux, ou dense et fibreux. Elles sont bordées le plus souvent par des cellules aplaties. Parfois les vésicules sont de petite taille et adhèrent les unes aux autres donnant une forme en Sablier. Cette forme est rare [19,55].
- **Forme hépatoïde :** Dans certaines tumeurs on peut retrouver des proliférations de cellules hépatoïdes, qui sont surtout observées dans les tumeurs survenant en post puberté et chez l'adulte [19]. Elles sont

moins fréquentes chez l'enfant. La tumeur dans ce cas est composée de travées anastomotiques de cellules hépatoïdes, à cytoplasme éosinophile abondant acidophile. Cette variante renferme beaucoup de globules hyalins et marque fortement l'AFP. Elle renferme parfois des foyers d'hématopoïèse [51, 55].

- **Forme entéroïde :** Formée de cavités bordées par un épithélium cylindrique mucosécrétant. Ces structures glandulaires ressemblent habituellement à l'Allantoïde, aux glandes entériques, ou endométrioides. Elles peuvent être confondues à celles retrouvées dans les tératomes, mais l'association aux autres aspects morphologiques de la tumeur vitelline permet de faire le diagnostic [19, 51].
- **Variante sarcomatoïde :** La composante mésenchymateuse extra-embryonnaire peut présenter des inflexions morphologiques sarcomatoïdes à cellules fusiformes. La distinction avec un tératome immature reste encore incertaine [51].

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 [19, 50, 51, 53].

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 [19, 54, 55]. Les cellules tumorales sont très atypiques, il s'agit de cellules épithéliales primitives [54], de grande taille, polygonales. Le cytoplasme est abondant habituellement finement granuleux mais peut également être amphophile, éosinophile, basophile ou encore clair [19, 54, 55].

Les bordures cellulaires sont indistinctes [19, 54]. Les noyaux sont assez caractéristiques : ils sont irréguliers, habituellement vésiculeux mais peuvent être aussi hyperchromatiques. Ils présentent de profondes incisures ou un aspect anguleux, et comportent un ou plusieurs nucléoles proéminents et irréguliers. Les noyaux ont tendance à se chevaucher, les membranes nucléaires sont bien distinctes [19, 51].

L'anaplasie est très marquée dans le carcinome embryonnaire avec présence de plusieurs figures de mitoses, incluant des mitoses atypiques [50, 52]. Des foyers limités ou étendus de nécrose et d'hémorragie sont caractéristiques [55].

Comme la plupart des TGM, il est fréquent de trouver des cellules syncytiotrophoblastiques dispersées parmi les cellules tumorales [19, 51]. Ceci ne doit pas faire porter le diagnostic de choriocarcinome.

Dans un carcinome embryonnaire avec une architecture solide, il est courant de retrouver à la périphérie de la tumeur des cellules d'aspect dégénératif apoptotique, sous forme de cellules condensées et plus sombres, aux noyaux effacés. Cet aspect est appelé par les Anglo-Saxons « Pattern Appliqué » [19, 51, 55], il donne une apparence biphasique pouvant porter à tort le diagnostic de choriocarcinome.

Le stroma est variable, il peut être peu abondant dans les formes solides, plus abondant et surtout de type fibreux en périphérie de la tumeur, comme il peut être très ou peu cellulaire avec ou sans infiltration lymphocytaire. Les polynucléaires éosinophiles sont rarement retrouvés ainsi qu'une réaction granulomateuse [19]. Dans le tissu adjacent et surtout à la périphérie de la tumeur, il faut rechercher une invasion vasculaire ou lymphatique, qu'il faut mentionner dans le compte rendu car elle constitue un facteur pronostic [50, 51].

Ces invasions vasculo-lymphatiques doivent être distinguées des implants vasculaires artéfactuels, qui peuvent survenir facilement lors de la manipulation de la pièce opératoire du fait du caractère friable de la tumeur [19, 50].

4) Le choriocarcinome :

La tumeur est souvent retrouvée au sein d'une TGM mixte [19, 50].

Macroscopiquement, la tumeur se manifeste par un nodule tumorale hémorragique, ou une masse mal limitée, avec de l'hémorragie et de la nécrose [19, 50, 52]. 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 [55].

Morphologiquement, la tumeur se compose d'un mélange de deux composantes cellulaires qui s'associent à des proportions variables [50, 54, 55], à savoir la composante cytotrophoblastique et la composante syncytiotrophoblastique. Parfois ils s'y associent une composante cellulaire trophoblastique intermédiaire [19]. Ces composantes cellulaires se disposent selon divers aspects architecturaux. Généralement les cellules syncytiotrophoblastiques qui sont typiquement des cellules larges multinuclées avec un cytoplasme éosinophile, dense ou vacuolaire, entourent les cellules cytotrophoblastiques. Ces dernières sont des cellules mononuclées, au cytoplasme clair, pâle avec des limites membranaires bien définies, leurs noyaux sont relativement uniformes vésiculaires qui contrastent avec les noyaux larges, irrégulières, hyperchromatiques, et fréquemment bizarres des cellules syncytiotrophoblastiques [55]. Les cellules trophoblastiques intermédiaires ressemblent aux cellules cytotrophoblastiques avec un cytoplasme plutôt éosinophile [54].

Parfois la tumeur décrit un aspect dit monophasique, caractérisé par une prédominance de la composante cellulaire cytotrophoblastique et parfois des cellules trophoblastiques intermédiaires, alors que les cellules géantes syncytiotrophoblastiques sont absentes. Cette forme peut prêter à confusion avec un séminome ou un carcinome embryonnaire, ou encore la tumeur vitelline dans sa forme solide. Dans ce cas l'immunomarquage est essentiel pour mettre en évidence les cellules syncytiotrophoblastiques [19, 50, 51].

L'invasion vasculaire doit être recherchée, et elle est couramment retrouvée et typiquement marquée [19, 55].

5) Tératomes immatures (TI) :

Le tératome immature est une tumeur germinale non séminomateuse, décrite pour la première fois en 1960 par Thurlbeck et Scully [57]. 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 [51]. La tumeur peut être retrouvée sous forme pûre, ou faisant partie d'une TGM mixte [20]. 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 [20] :

- ✧ **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.

Le grading initial des TI a été proposé par Thurlbeck et Scully en 1960 et modifié par Norris et O'Connor en 1976. Il concerne les TI de localisation ovarienne de l'adulte. Il n'a pas été établi dans d'autres études la validation de ce grading pour les TI de l'enfant, et ceux d'autres sites [56]. Le Tableau N°III montre ces deux systèmes de grading [57].

Tableau N°III : Grading des tératomes immatures
selon Thurlbeck et Scully modifié par Norris et O'Connor [57] :

Le grade 0 : correspond aux tératomes matures. Les tératomes immatures sont classés en trois grades de gravité croissante.

Grade	de Thurlbeck et Scully	de Norris et O'Connor
0	Bonne différenciation de toutes les lignées cellulaires.	Tissu totalement mature activité mitotique rare.
1	Cellules bien différenciées : rares petits foyers de tissu embryonnaire.	Contingent neuroépithélial immature limité à moins d'un champ par lame au grossissement x 40.
2	Quantité modérée de tissu embryonnaire : atypies cellulaires et mitoses présentes.	Contingent neuroépithélial immature n'excédant par trois champs par lame au grossissement x 40.
3	Quantité importante de tissu embryonnaire : atypies cellulaires et mitoses présentes.	Contingent neuroépithélial immature occupant quatre champs ou plus par lame au grossissement x 40.

Un autre système de Grading des tératomes immatures de l'ovaire a été proposé par Gonzalez-Crussi en 1982 :

- ✧ **Grade 0** : Tous les tissus sont bien différenciés.
- ✧ **Grade 1** : < à 10% de la tumeur échantillonnée contient des tissus incomplètement différenciés.
- ✧ **Grade 2** : 10-50% de la tumeur contient des tissus immatures.
- ✧ **Grade 3** : > à 50% de la tumeur contient des tissus indifférenciés de potentiel métastatique incertain.

Les TI du testicule de l'enfant sont considérés comme bénins, par contre ceux survenant en post pubère sont considérés comme malins avec un risque important de métastase [50]. Ainsi l'âge du patient est très important pour prédire le comportement des TI du testicule [19, 55].

Pour les tératomes immatures de l'ovaire, il est important de grader la tumeur primitive ainsi que les localisations métastatiques car cela constitue un important facteur pronostique. Une chimiothérapie à base de Cisplatine est indiquée chez les patientes avec TI grades 2 ou 3 même pour le stade IA, ceci s'applique aussi en cas d'implants péritonéaux immatures [20,56].

Un rapport récent du groupe d'oncologie pédiatrique (POG), conclut que la chirurgie des TI ovariens de l'enfant est curative quelque soit le grade, et que la chimiothérapie doit être réservée pour les cas de rechutes [20]. D'autres études suggèrent que le grading n'est pas nécessaire quelque soit la localisation des TI [56] et il a été considéré que la présence de foci de tumeur vitelline plus que le grade du TI est le seul élément prédictif de rechutes [20, 56].

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 [20].

Microscopiquement, la tumeur se compose de quantité variable de tissu embryonnaire ou fœtale, ou de tissu ne pouvant pas être reconnu comme adulte [50, 20].

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 [20].

On peut également retrouver de tissu mésenchymateux immature avec une différenciation focale en un tissu cartilagineux, adipeux, ostéoïde, ou rhabdomyoblastique immatures. 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 [20, 51]. Parfois des structures vasculaires immatures sont retrouvées et de façon importante [54].

6) TGM mixtes ou composites :

On parle de TGM mixte quand la tumeur associe deux ou plusieurs types histologiques des TGM [50, 51].

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 [19, 50].

L'examen macroscopique doit être réalisé avec une grande attention, avec un bon échantillonnage des différents aspects de la tumeur [52].

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 [51].

Un diagnostic correct dans une TGM composite nécessite que les différentes composantes soient indiquées avec une estimation de la quantité de chacune d'entre elles, et ceci doit impérativement être mentionné sur le compte rendu anatomopathologique [19, 50, 52].

Certaines combinaisons ont été bien individualisées parmi les TGM mixtes :

- ✧ Le tératocarcinome : Il s'agit d'une association de tératome mature ou immature avec un carcinome embryonnaire.
- ✧ L'embryome diffus : Qui associe à parties égales un carcinome embryonnaire et une tumeur vitelline, qui vont se disposer en deux couches concentriques. Le carcinome embryonnaire forme la couche externe, et la couche interne est représentée par la tumeur vitelline exprimant l'AFP [51].
- ✧ Le polyembryome : Correspond à des formations appelées « Corps Embryoïdes », qui reproduisent les structures d'un embryon de moins de 2 semaines. Il est toujours associé au carcinome embryonnaire, à la tumeur vitelline, ou à du mésenchyme extra-embryonnaire néoplasique. Il s'agit toujours d'une tumeur hautement maligne [51].

VI. 4 L'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 [50,58].

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 [61].

Dans la majorité des cas les caractéristiques morphologiques spécifiques à chaque type histologique permettent de faire le diagnostic. Les formes difficiles à classer sont par exemple, la forme compacte de la tumeur vitelline qui peut poser un problème de diagnostic différentiel avec un séminome ou un carcinome embryonnaire. Egalement la présence de foyers microkystiques ou cribriformes, ainsi que l'absence d'infiltrat lymphocytaire au sein d'un séminome peut prêter à confusion avec une tumeur vitelline [50, 59].

D'autre part, la présence d'atypies cytologiques au sein d'un séminome, avec des irrégularités nucléaires, et une distinction mal aisée des limites cytoplasmiques, peut faire penser à un carcinome embryonnaire. Généralement ces problèmes sont causés par l'absence d'une fixation optimale donnant une lyse cellulaire et secondairement des atypies nucléaires. Aussi la présence de cellules géantes syncytiotrophoblastiques peut faire discuter un choriocarcinome ou une TGM mixte notamment lorsque ces cellules sont retrouvées au sein d'un séminome [50,59].

La possibilité d'association de plusieurs formes histologiques au sein d'une TGM mixte est également une source de difficulté diagnostique surtout que les différents contingents doivent être reconnus, quantifiés et mentionnés dans le compte rendu anatomopathologique. Ce qui peut rendre la tâche difficile pour le pathologiste [19, 50].

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.

Les caractéristiques immunohistochimiques de chaque type histologique sont :

- **Le germinome** 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 [50, 51,59].

Certaines études ont trouvé que la sensibilité des séminomes pour le CD117 est supérieure à celle pour la PLAP, mais une étude récente faite par Biermann et al n'a pas confirmé cette constatation. Cette disparité dans les résultats peut être expliquée par des variations techniques [60].

- **Le carcinome embryonnaire** 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 [60].

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 [27].

La positivité du CD117 dans le carcinome embryonnaire (CE) est différente à celle du séminome. En effet le pourcentage des cellules marquées dans le CE est inférieur à celui du séminome. En plus il existe une différence dans le site du marquage : dans le séminome le CD117 donne un marquage membranaire, alors que dans le CE le marquage est cytoplasmique [60].

- **La tumeur vitelline** 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 (+/-) [14].

- **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 [50,51].

- **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, qui marque aussi le tissu hépatique au sein du tératome [12].

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 [27].

De nouveaux marqueurs ont été introduits récemment :

✧ **Les facteurs de transcription SOX** : ce sont des facteurs impliqués dans la différenciation cellulaire. Il en existe 20. Les SOX2 et SOX17 sont ceux qui sont utilisés dans les TGM, ces marqueurs donnent un marquage nucléaire facile à observer [61].

Le SOX2 est considéré comme étant un marqueur diagnostique pour le carcinome embryonnaire qu'il soit dans les formes pures ou mixtes. Un marquage fort a été également noté dans la composante neuro-épithéliale des tératomes immatures [27].

Le SOX17 : des études génétiques par PCR ont montré une amplification du gène SOX17 dans les séminomes, cette constatation a été également confirmée par étude immunohistochimique.

Le SOX17 est complètement négatif dans le carcinome embryonnaire, mais peut être positif dans la tumeur vitelline, qui dans sa forme compacte peut être difficile à distinguer du séminome. Dans ce cas la positivité du séminome pour l'OCT3/4 est très utile pour faire la part entre ces deux types histologiques [61].

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 [41, 50].

Il apparaît comme un marqueur utile pour la tumeur vitelline en association avec l'AFP. Il peut être également positif dans certains tératomes matures ou immatures, il est donc non utile pour distinguer la tumeur vitelline des tératomes [27].

L'association de l'OCT3/4, le CD30, et la Glypican3 permet de faire le diagnostic différentiel entre le carcinome embryonnaire, le séminome, la tumeur vitelline dans sa forme solide et le tératome immature [27] :

- OCT3/4 et CD30 positifs supportent le diagnostic du carcinome embryonnaire.
- OCT3/4 et CD30 négatifs avec un glypican3 positif supporte le diagnostic de tumeur vitelline.
- OCT3/4 positif et CD30 négatif peut faire discuter un séminome ou un tératome immature.

✧ **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.

Marks et al ont montré que cet anticorps donne une positivité membranaire uniforme dans les séminomes, et une positivité dans 69% des carcinomes embryonnaires mais la positivité dans le carcinome embryonnaire est surtout confinée à la surface luminale des cellules tumorales. Ces constatations ont été confirmées dans d'autres études [62].

✧ **L'Inhibine** : marque les cellules cytotrophoblastique et les cellules du trophoblaste intermédiaire [50].

✧ **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 [60].

✧ **Le SALL4** : apparait 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.

Il donne également un marquage fort dans le carcinome embryonnaire et le germinome, ainsi que dans les cellules trophoblastiques mononuclées du choriocarcinome [41]. Il a aussi été mis en évidence dans 57% des tératomes pré-pubères et ceci au niveau des éléments immatures et des glandes entériques [12].

Le tableau N°IV résume les principales caractéristiques immunohistochimiques, des différents types histologiques des TGM.

Tableau N°IV : Résumé des principaux caractères immunohistochimiques des TGM selon le type histologique.

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	+/-			-		+				

VII. CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE :

Les recherches de cytogénétique et de biologie moléculaire sur les TGM de l'enfant sont limitées par rapport aux TGM de l'adulte. Jusqu'à ce jour les recherches sur les TG ovariennes, les TG des adolescents et les jeunes adultes ainsi que les TG pédiatriques ont été sous représentées [2, 45].

La détermination des anomalies cytogénétiques dans certains types histologiques peut expliquer la différence de comportement de ces tumeurs. Ce qui peut amener à améliorer le traitement et le pronostic des tumeurs agressives [44].

Les études cytogénétiques et des marqueurs moléculaires sont disponibles dans des centres spécialisés et jusqu'à l'heure actuelle elles concernent seulement des études de recherches [7].

L'anomalie génétique la plus commune dans les TG est l'isochromosome i(12p). L'isochromosome i(12p) est un chromosome 12 qui a perdu son bras long et a dupliqué son bras court. Les deux bras courts se placent de part et d'autre du centromère aboutissant à un excès du matériel génétique du bras court du chromosome 12 [14, 43].

FIG N°III : Schéma de l'isochromosome i(12p) [43].

L'isochromosome i(12p) peut être détecté en utilisant des sondes fluorescentes spécifiques du chromosome 12 centromérique par technique d'hybridation in situ (FISH). Ces sondes permettent de bien mettre en évidence l'isochromosome i(12p) dans les cellules en métaphase. Dans les cellules en interphase, on peut détecter une anomalie numérique (chromosome 12 normal plus le nombre d'isochromosome présents), mais il est difficile voire impossible d'affirmer qu'un isochromosome est bien présent [43].

La **FIG N°IV**, montre la technique de FISH mettant en évidence l'isochromosome i(12p) dans des cellules en métaphase [43].

Cette anomalie génétique est constatée dans 80% des TG du testicule après la puberté, dans les TG non tératomateuses de l'ovaire, dans les TG du médiastin et dans les hémopathies malignes et les tumeurs somatiques survenant en association avec une TG [14]. Elle est rare ou absente dans les TG du testicule en pré-puberté et dans les tératomes de l'ovaire [14, 43, 46]. Il a été retrouvé par Bussey et al que l'amplification du 12p est âge dépendante dans la population pédiatrique et qu'elle est seulement observée chez les enfants âgés de plus de 9 ans [46].

Une récente classification a été proposée qui tend à séparer les TG sur la base des données épidémiologiques et cytogénétiques ; le type 1 comprend les tératomes et les tumeurs vitellines chez les enfants âgés de 5 ans ou moins. Le reste des TG de l'enfant et notamment ceux de l'adulte sont classés type 2. Ce dernier type est caractérisé par une anomalie invariable à savoir le gain du chromosome 12p, par contre elle est non fréquente dans le type 1 et lorsqu'elle est présente, elle est limitée au 12p13 [47].

D'autres anomalies génétiques sont plus communes chez l'enfant. En effet les TG pédiatriques sont surtout caractérisées par la délétion du chromosome 1p et particulièrement la région p36, ainsi que la perte du 6q [43, 3]. Ce qui suggère la possibilité de trouver des gènes suppresseurs de tumeurs dans ces régions. Cette hypothèse fait l'objet de recherche par le Groupe de l'Oncologie Pédiatrique (COG) en Amérique du Nord [3].

D'autres études ont objectivé la présence chez l'enfant de plusieurs sous groupes qui sont caractérisés par des anomalies cytogénétiques différentes. Le groupe des tératomes bénins chez les enfants âgés de 4 ans ou moins qui sont génétiquement normaux, le groupe des tumeurs vitellines survenant également chez des enfants âgés de 4 ans ou moins, caractérisé par le gain du 1p et les anomalies des chromosomes 3 et 6. Le groupe des adolescentes avec tumeurs ovariennes, qui montrent surtout un gain du chromosome 1p, une perte du 1q, ainsi que des gains dans les chromosomes 3, 8, 14 et 21. Enfin le groupe des TGM de localisations extragonadiques (Médiastinales, et pinéales) survenant surtout chez les adolescents de sexe masculin qui sont habituellement diploïdes ou triploïdes avec des gains dans les chromosomes X et /ou 21 [46].

Des différences dans les anomalies cytogénétiques chez l'enfant ont été notées en fonction du type histologique de la tumeur. Des études sur les tumeurs vitellines et les séminomes ont montré l'existence de différences importantes dans les altérations génétiques entre ces 2 types histologiques et qui peuvent aider dans l'avenir en cas de problème de diagnostic différentiel notamment sur des prélèvements biopsiques [47]. Pour les séminomes, il a été objectivé 266 transcriptomes sur-exprimés. Parmi eux l'hyper-expression des gènes impliqués dans le maintien du caractère pluripotent de la cellule souche primitive à savoir le gène NANOG, le gène POU5F1 (OCT3/4) et le gène UTF. Il a également été retrouvé une hyper-expression du gène TFAP2C, qui est un facteur transcriptionnel inducteur de l'Estrogène, et qui joue un rôle crucial dans le développement embryonnaire et la transformation maligne [48].

Pour les tumeurs vitellines, 391 transcriptomes ont été retrouvés sur-exprimés, ils comprenaient le gène du marqueur tumoral l'AFP, ainsi que les gènes de différenciation comme le KRT19 et le KRT8. D'autres transcriptomes ont également été notés comme l'APOA1 et l'APOA2 qui ont un rôle dans le transport des lipides, le CCKRB impliqué dans la croissance tumorale et le PDZK1 implique dans le transport des ions, des lipides et des peptides et par conséquent il peut être impliqué dans la résistance aux médicaments [47].

Des gènes de la voie de signalisation Wnt/ β -Caténine impliqués dans le maintien du caractère pluripotent de la cellule souche, et des tumeurs séminomateuses, sont également retrouvés sur-exprimés dans la tumeur vitelline. L'hyper-expression de gènes supplémentaires impliqués dans la voie de Wnt dans la tumeur vitelline peut être à l'origine de la différenciation ainsi que la régulation de la croissance dans cette tumeur. Les tumeurs vitellines ont montré en plus une hyper-expression des ERBB4 (HER4) et ERBB2 (HER2), qui peuvent faire l'objet de thérapie ciblée [47].

Plus récemment des études sur l'ARN ont abouti à des constations intéressantes. En effet il a été retrouvé la présence d'une différence dans les profils ARN messenger (ARNm) entre l'adulte et l'enfant. Ces différences peuvent expliquer celles notées entre l'enfant et l'adulte concernant le site des tumeurs, le type histologique, et la présentation clinique. Elles peuvent également expliquer le choix de stratégies chimiothérapeutiques différentes entre ces deux groupes d'âge [2].

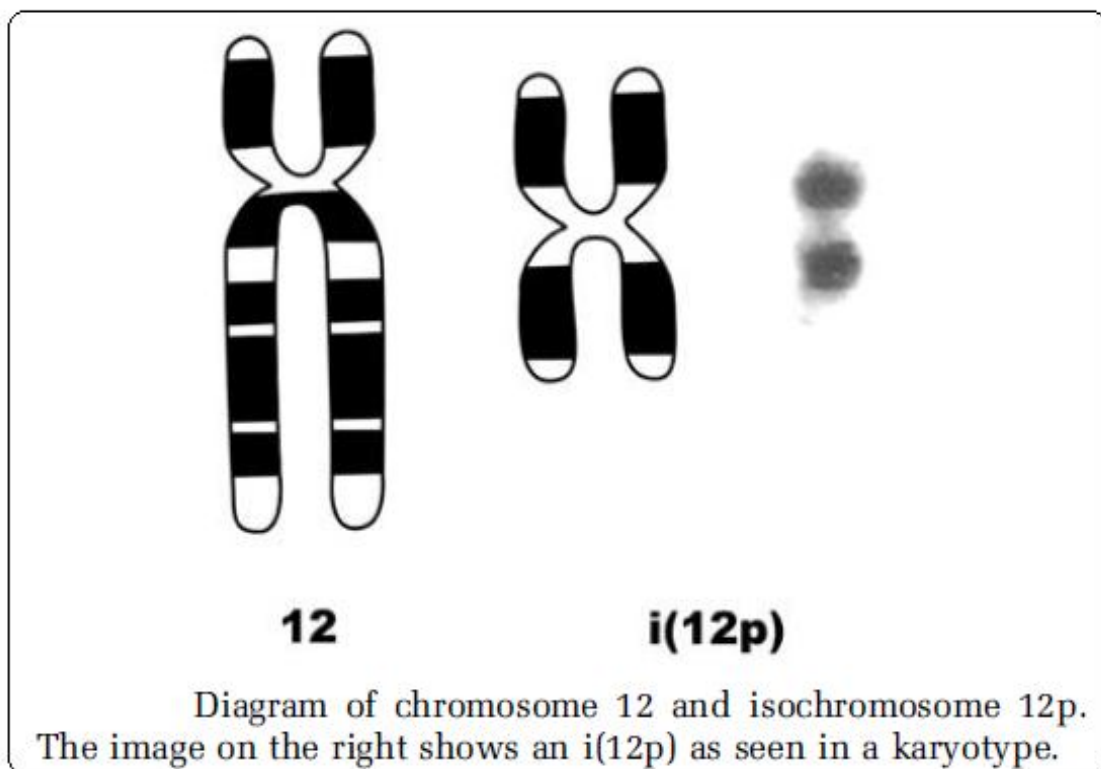
D'autres études ont montré qu'il existe des anomalies des micro-ARN. Ces dernières sont des séquences courtes non codantes de l'ARN qui régulent l'expression des gènes par le biais de site de liaison sur l'ARNm [44, 49]. Dans les TGM parmi ces anomalies il existe celles qui sont retrouvées de façon non seulement indépendante de l'âge mais également du type histologique et de la localisation de la tumeur (ovarienne, testiculaire, ou extragonadique) ; Il s'agit des miR371-373 et le miR-302. Ces anomalies semblent être spécifiques des TGM. Elles n'ont pas été retrouvées dans d'autres états pathologiques ou d'autres néoplasies, sauf pour les miR 372-373 dont l'hyper-expression a été notée mais à des niveaux très bas par rapport aux TGM dans un cas exceptionnel de tumeur embryonnaire cérébrale [49].

Les anomalies des micro-ARN diffèrent également entre les types histologiques. Ainsi pour les germinomes, les anomalies de la famille des miR-200 et miR-205 sont relativement peu présentes par rapport aux tumeurs vitellines et au tissu gonadique normal [44].

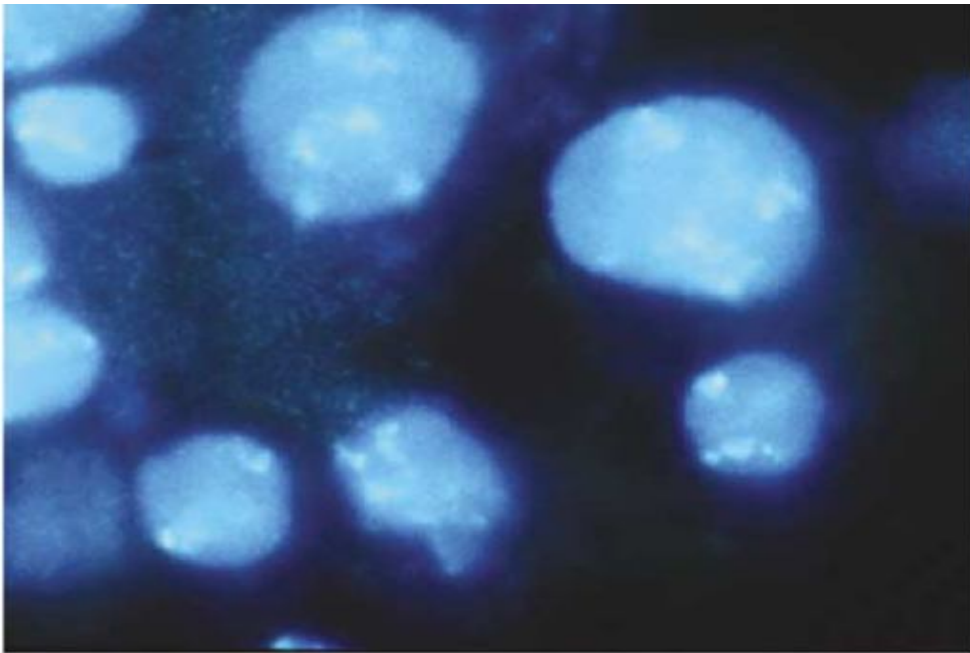
Pour les tumeurs vitellines et quelque soit leurs localisations, il a été retrouvé une hyper-expression des miR-122. Dans les germinomes il a été également noté une hyper-expression des miR-142-5p et miR-146a et ceci pour tous les germinomes pédiatriques et non seulement ceux de localisation cérébrale [44]. Pour les tératomes les profils miARN sont à peu près identiques à ceux du tissu gonadique normal [44, 49].

La différence dans ces anomalies des micro-ARN peut également servir pour faire le diagnostic différentiel notamment entre les tumeurs vitellines et les séminomes [44]

Murray et al suggèrent qu'il serait intéressant dans le futur d'étudier la valeur de certains micro-ARN, comme étant des marqueurs afin d'améliorer le diagnostic des TGM. Ils peuvent également être la cible pour le développement de nouveaux traitements notamment pour les TGM à pronostic défavorable [44].



F FIG N°III : Schéma de l'isochromosome i(12p)
(à droite, on observe l'i(12p) du caryotype) [43].



FISH using a 12p specific probe. The large, irregular signals are indicative of the presence of excess genetic material from the short arm of chromosome 12.

FIGN°IV : Technique de FISH : utilisant la sonde spécifique 12p.

Les signaux de grande taille et irréguliers indiquent la présence du matériel génétique en excès provenant du bras court du chromosome 12 [43].

VIII. PRINCIPES DU TRAITEMENT ET PRONOSTIC :

Le traitement des TGM est basé sur la chirurgie qui peut être réalisée d'emblée ou après une chimiothérapie pour les tumeurs inopérables, du fait de leur volume, leur extension locorégionale et à distance. La stratégie thérapeutique dépend de plusieurs facteurs : le site de la tumeur, son type histologique, le taux des marqueurs tumoraux, et l'extension de la tumeur [9].

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. De plus, 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].

Le tableau N°V montre les groupes pronostiques des TGM selon l'International Germ Cell Cancer Collaborative Group [28].

La stratégie thérapeutique dépend du caractère sécrétoire ou non de la tumeur et de sa chimio-sensibilité. On distingue ainsi 3 groupes :

➤ **Les tumeurs germinales non séminomateuses (tumeurs sécrétantes) :**

Selon le protocole de la société française d'oncologie établi en 1995, ces tumeurs sont répartis en 3 groupes, selon le taux initial de l'AFP et le stade de la tumeur [15]. En effet si la tumeur est localisée et que son exérèse paraît possible d'emblée, la chirurgie sera indiquée comme premier moyen thérapeutique. Lorsqu'il est confirmé que la tumeur a été complètement réséquée et que les marges d'exérèses sont saines, la chimiothérapie n'est pas indiquée et le suivi thérapeutique sera basé sur la surveillance stricte et régulière des taux des marqueurs tumoraux, qui doivent se normaliser dans les 3 mois qui suivent l'acte chirurgical. En cas de non normalisation ou de réascension de ces marqueurs et / ou en cas d'apparition d'une masse tumorale, la chimiothérapie sera indiquée. Le 3^{ème} groupe correspond aux tumeurs qui présentent une extension si importante que leur exérèse complète est impossible. Dans ce cas la chimiothérapie trouve tout son intérêt et sera indiquée d'emblée ou après une chirurgie première de réduction de la masse tumorale. La chimiothérapie est basée surtout sur les sels de platine, qui ont permis de transformer le pronostic des tumeurs étendues inopérables, d'autres anticancéreux lui sont associés (Vinblastine, Bléomycine, Isofosfamides) [9].

➤ **Les séminomes purs :**

Souvent de localisation gonadique, ils sont caractérisés par leur grande lymphophilie avec possibilité de métastases infracliniques dans 20 à 40% des cas. Ils sont caractérisés par leur grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Selon le protocole de la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique), les séminomes localisés sont traités par la chirurgie seule, avec une surveillance très rapprochée clinique et radiologique. Les formes étendues sont traitées par la chimiothérapie et la chirurgie, selon le même protocole utilisé pour les TGM non séminomateuses. La radiothérapie a peu d'indication dans le traitement de première ligne des TGM de l'enfant et ceci du fait de leur grande chimio-sensibilité. Elle peut parfois avoir un rôle pour les patients en rechute [15].

Le pronostic de séminomes purs reste excellent, même dans les formes métastatiques avec une survie à 100% dans une série de la SFOP [9].

➤ **Les tératomes immatures :**

Ils contiennent le plus souvent un contingent neuroglial immature, associé à du tératome mature. Les marqueurs tumoraux sont négatifs. Leur traitement est basé surtout sur la chirurgie car ils ne sont classiquement pas sensibles à la chimiothérapie, ni à la radiothérapie [9, 15].

La chirurgie peut être difficile pour les tératomes immatures de grande taille de localisation sacrococcygienne, ou ceux de la tête et du cou, nécessitant ainsi une prise en charge spécialisée. En cas de résection incomplète, il existe un risque de récurrence locale et une chirurgie de second-look peut être

nécessaire lorsque le type histologique est connu. Parfois les tératomes immatures donnent une extension locale, notamment vu dans les tératomes ovariens qui donnent des implants tumoraux dans le péritoine. Ces derniers doivent être bien échantillonnés lors de la chirurgie première ; s'ils sont matures (gliomatose péritonéale), ils ne font pas changer la stratégie thérapeutique et peuvent être ignorés. Par contre si certains de ces implants montrent des foyers immatures, ils doivent être suivis de près par des examens radiologiques répétés, et devant toute progression ils doivent être réséqués lors d'une laparotomie de second-look [15].

Avec la chirurgie seule, la survie à 5 ans sans événement pour les tératomes immatures est de 93%, le taux de survie globale est de l'ordre de 100% [15].

La stadification post opératoire des TGM nécessite la réalisation d'un bilan incluant un scanner abdominal, thoracique, une scintigraphie osseuse ainsi qu'une biopsie ostéo-médullaire (BOM) en cas de métastase osseuse confirmée. La stadification dépend du site de la tumeur, un système TNM commun aux TGM extra-cérébrales est actuellement adopté [15].

Le tableau N°VI illustre cette stadification en fonction de données cliniques et post chirurgicales [15].

Tableau N°V : 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

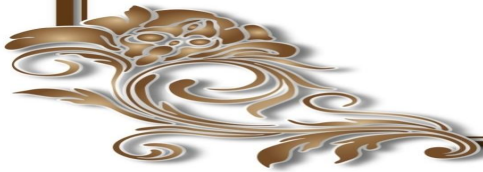
- **Pronostic intermédiaire** :

- Présence de métastases pulmonaire ou viscérale

Tableau N°VI : Stadification TNM pour les TGM de localisations extracérébrales [15].

Stade	Clinique	Post chirurgical
1	Tumeur < 5cm, sans adénopathies, sans métastases	pSI : Tumeur sans extension locorégionale, résection complète, pas de métastases à distance.
2	Tumeur > ou égale à 5cm, sans adénopathies, sans métastases.	pSII : Tumeur avec extension locorégionale, avec ou sans métastase ganglionnaire, complètement réséquée, sans métastases à distance.
3	Tumeur de toute taille, extension locorégionale, et/ou à métastases ganglionnaires, pas de métastases à distance.	pSIII : Tumeur avec extension locorégionale, sans métastases à distance, incomplètement réséquée <ul style="list-style-type: none"> - pSIIIa : Résidu microscopique - pSIIIb : Résidu macroscopique
4	Tumeur métastatique, incluant les métastases ganglionnaires à distance (les adénopathies lombo-aortiques sont locorégionales pour les tumeurs testiculaires)	pSIV : Tumeur avec métastases à distance.

Partie pratique



I. MATERIELS ET METHODES :

- Ce travail est rétrospectif.
- Il a porté sur l'exploitation des fiches d'envoi anatomopathologiques des TGM prises en charge au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) durant une période de 18 ans (1993-2010).
- La fiche d'exploitation établie comporte les renseignements suivants : Nom du patient, le numéro de son dossier, le numéro d'ACP, l'âge et le sexe, la localisation de la TGM, le type histologique et les marqueurs tumoraux.
- Le dossier clinique a été revu au besoin.

II. RESULTATS :

Au total 33 cas ont été répertoriés. Deux cas ont été exclus ; ils concernent :

- Une fille âgée de 3 ans ayant présenté une masse sacrococcygienne dont la biopsie avait montré un tératome immature. Le taux des AFP était de 35350 ng/ml. Les renseignements concernant la pièce opératoire ne sont pas disponibles pour éliminer l'éventualité d'une tumeur vitelline.
- Une fille âgée de 14 ans ayant présenté une énorme masse abdomino-pelvienne avec ascite, dont la biopsie avait montré un tératome immature de haut grade. Le taux des AFP était de 40770ng/ml. Les renseignements concernant la pièce opératoire ne sont pas disponibles pour éliminer l'éventualité d'une tumeur vitelline.

Les 31 cas retenus sont présentés sur le Tableau N°1 ; Le matériel étudié correspond à une pièce opératoire dans tous les cas.

Une étude statistique a été réalisée au Laboratoire de Biostatistique et de Recherche Clinique et Epidémiologique (LBRCE) de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 13.0.

Tableau N°1 : Les 31 cas de la série

Les cas	Age	Sexe	Localisation	Diagnostic	Marqueurs tumoraux (AFP, BHCG)
Cas N°1	2ans 1/2	M	Testiculaire + Adénopathie inguinale	Tumeur vitelline+ Adénite réactionnelle	AFP= 2760ng/ml
Cas N°2	9 ans	M	Testiculaire	Tumeur vitelline	AFP=170ng/ml BHCG=1,2
Cas N°3	11 ans	F	Ovarienne	Séminome (dysgerminome)	AFP=1,72ng /ml
Cas N°4	13 ans	F	Ovarienne + Nodules péritonéaux	Tératome immature (grade 1 de Norris et O'Connor) + Gliomatose péritonéale	AFP=326ng/ml
Cas N°5	10 ans	F	Ovarienne	Tératome immature (grade 1 de Norris et O'Connor)	AFP > à 350ng/ml
Cas N°6	6 ans	M	Testiculaire	Tumeur vitelline	AFP=127ng/ml

Cas N°7	3ans	M	Testicule + Adénopathie	Tumeur vitelline+ Adénite Réactionnelle	AFP= 2362ng/ml BHCG<2MUI/ml
Cas N°8	14 ans	F	Ovarienne	Séminome (Dysgerminome)	AFP=1,40ng/ml
Cas N°9	6 Mois	F	Rétropéritonéale	Tératome immature grade 1 de Gonzalez-Crussi	AFP=306ng/ml
Cas N°10	1 an	F	Sacrococcygienne	Tumeur vitelline	AFP= 10472 ng/ml BHCG= 0,18mUI/ml
Cas N°11	11 Mois	M	Testiculaire	Tumeur vitelline	AFP= 120,2 ng/ml
Cas N°12	1 an	F	Sacrococcygienne	Tumeur vitelline	AFP=179626ng/ml
Cas N°13	2ans	M	Testicule	Tumeur vitelline	AFP= 262802ng/ml BHCG<0,2MUI/ml
Cas N°14	3ans	M	Sacrococcygienne	Tumeur vitelline	Non disponible
Cas N°15	10ans	F	Ovaire+ Métastase ganglionnaire en 2010	Dysgerminome Diagnostiqué en 2004	AFP= Normale BHCG= Limite sup de la normale
Cas N°16	15 mois	F	Sacrococcygienne	TGM mixte= Tumeur vitelline+Carcinome embryonnaire	Non disponible
Cas N°17	13ans	F	Ovarienne	Tumeur vitelline	Non disponible
Cas N°18	13 ans	F	Abdomino-pelvienne	TGM mixte : Tumeur vitelline + Tératome mature (Tumeur vitelline=46%)	AFP=4815ng/ml

Cas N°19	9 ans	F	Ovarienne	Tératome immature grade 1 de Gonzalez-Crussi	AFP+BHCG négatifs
Cas N°20	10 ans	F	Ovarienne	Séminome (Dysgerminome)	AFP=1,44ng/ml
Cas N°21	10 Mois	F	Sacrococcygienne	Tumeur vitelline	AFP>350 ng/ml BHCG= 5,8 mUI/ml
Cas N°22	14 ans	M	Testiculaire	Seminome	Non disponible
Cas N°23	3 ans	M	Testiculaire	Tumeur Vitelline	AFP= 179ng/ml BHCG= 3UI /l
Cas N°24	12 ans	F	Vagin	Tumeur vitelline	Non disponible
Cas N°25	7 ans	F	Ovarienne	TGM mixte : tumeur vitelline + tératome mature	AFP= 604 ng/ml BHCG< 0,19
Cas N°26	7 jours	F	Masse cervicale	Tératome immature grade 3	Non disponible
Cas N°27	1 Mois	F	Masse cervicale	Tératome immature grade 3	Non disponible
Cas N°28	13 ans	F	Ovarienne	TGM mixte : Tumeur vitelline+ germinome	Non disponible
Cas N°29	6 Mois	M	Masse abdominale	Tératome immature	Non disponible
Cas N°30	6 ans	F	Ovarienne	Tératome immature grade 3 de Thurlbeck et Scully	Non disponible
Cas N°31	8 ans	F	Ovarienne	Tératome immature grade 3 de Thurlbeck et Scully	Non disponible

- Les patients ont été répartis comme suit :
 - ✓ Selon l'âge et le sexe des patients : Tableau N°2
 - ✓ Selon les types histologiques : Tableau N°3
 - ✓ Selon les localisations : Tableau N°4
 - ✓ Les types histologiques selon l'âge et le sexe : Tableau N°5
 - ✓ Les types histologiques selon les localisations : Tableau N°6
 - ✓ Les localisations selon l'âge et le sexe : Tableau N°7
 - ✓ Les résultats des dosages de l'AFP selon les types histologiques :
Tableau N°8
 - ✓ Les cas selon les années de diagnostic: Tableau N°9
- L'âge moyen est de 6 ans.
- Le sexe ratio est de 2F/1M (21F/10M).

Tableau N°2 : Répartition des cas selon les tranches d'âge et le sexe :

Tranche d'âge	Nombre de cas	Sexe
De 0 à 5ans (petit enfant)	14 cas (45,2%)	7F/7M
De 6 à 11ans (grand enfant)	10 cas (32,3%)	8F/2M
De 12 à 14ans (adolescent)	7 cas (22,6%)	6F/1M

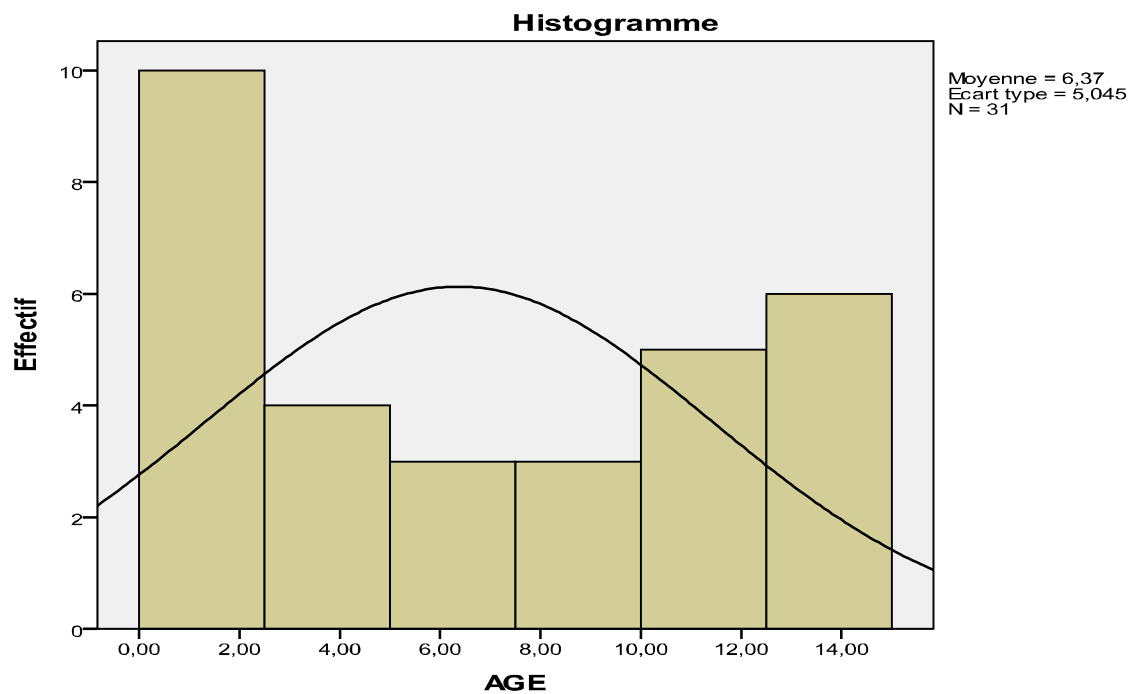


Diagramme N°1 : Répartition des cas en fonction de l'âge :

Tableau N°3 : Répartition des cas selon les types histologiques :

Types histologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Tumeurs vitellines	13 cas	41,94%
Tératomes immatures	9 cas	29,03%
Séminomes	5 cas	16,13%
Tumeurs germinales mixtes	4 cas	12,90%

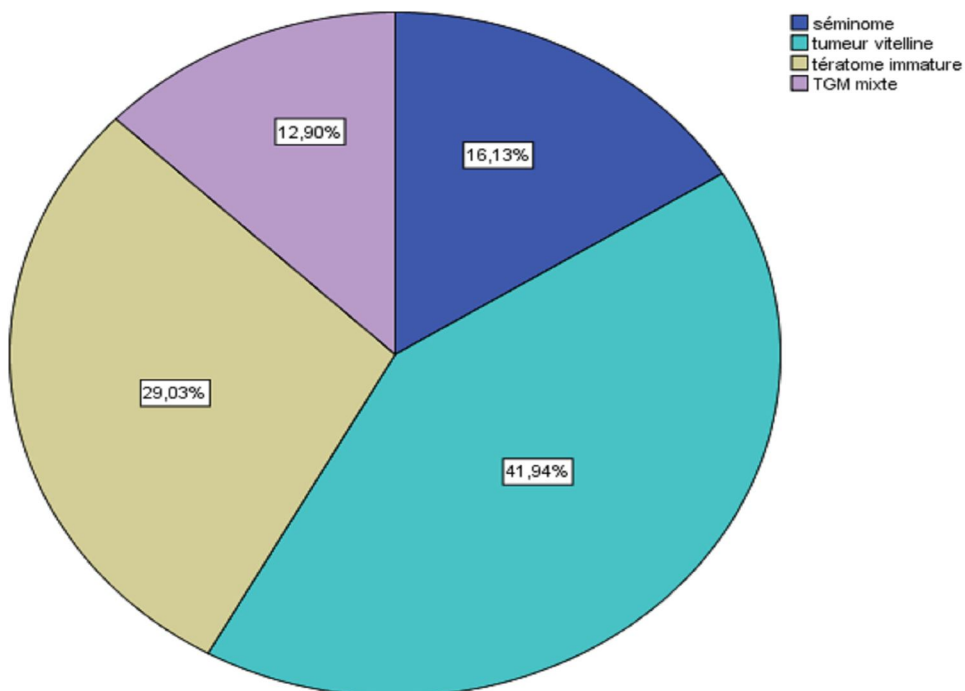


Diagramme N°2 : Répartition des cas selon les types histologiques

Tableau N°4 : Répartition des cas selon les localisations :

Localisations	Nombre de cas	Pourcentage
Gonadique (ovaire+testicule)	20cas	64,52%
Sacrococcygienne	5 cas	16,13%
Abdomino-pelviene et rétropéritonéale	3 cas	9,68%
Cervicale	2 cas	6,45%
Au niveau du vagin	1 cas	3,23%

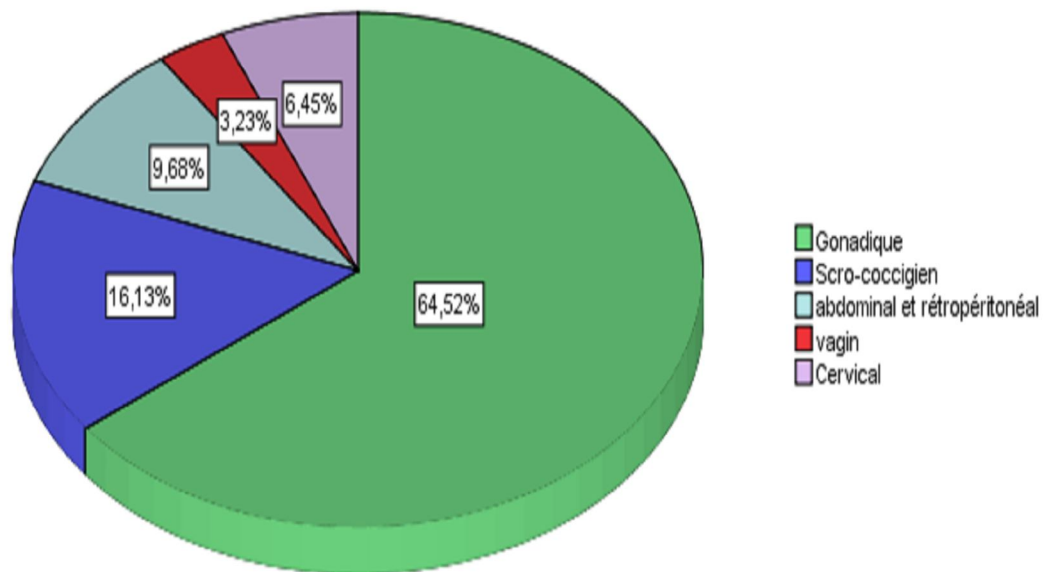


Diagramme N°3 : Répartition des cas selon les localisations

Tableau N°5 : Répartition des types histologique selon l'âge et le sexe :

Types histologiques	Nombre de cas	Moyenne d'âge	Le sexe	
			Féminin	Masculin
Tumeurs vitellines	13 cas	4 ans	5	8
Tératomes immatures	9 cas	5 ans	8	1
Séminomes (dysgerminome)	5 cas	12 ans	4	1
Tumeurs germinales mixtes	4 cas	9 ans	4	0

Tableau N°6 : Répartition des types histologiques selon les localisations :

Types histologiques	Localisations					
	Ovarienne	Testiculaire	Sacrococcygienne	Abdomino-pelvienne et rétropéritonéale	Cervicale	Vagin
Tumeurs vitellines	1 cas	7 cas	4 cas			1 cas
Tératomes immatures	5 cas			2 cas	2 cas	
Séminomes	4 cas	1 cas				
Tumeurs germinales mixtes	2 cas		1 cas	1 cas		

Tableau N°7 : Répartition des localisations selon l'âge et le sexe :

Localisations	Nombre de cas	Moyenne d'âge	Le sexe F/M
Gonadique	20 cas	8 ans	12F/8M
Sacrococcygienne	5 cas	1 an et demi	4F/1M
Abdominopelvienne et rétropéritonéale	3 cas	5 ans	2F/1M
Cervicale	2 cas	19 jours	2F
Vagin	1 cas	12 ans	1F

Tableau N°8 : Répartition des cas selon les résultats du dosage de l'AFP :

Les types histologiques	Nombre de cas pour les quels le dosage est disponible	Les cas qui s'accompagnent d'une augmentation de l'alpha foeto-protéine (AFP)
Tumeurs vitellines	10 cas	10cas / 10
Tératomes immatures	4 cas	3cas / 4
Séminomes	4 cas	0 cas / 4
Tumeurs germinales mixtes (Tumeur vitelline+Tératome mature)	2 cas	2 cas / 2

Tableau N°9 : Répartition des cas selon les années de diagnostic :

Tranche d'années	Nombre de cas	F/M
1993-1995	6 cas (19,4%)	5F/1G
1996-1998	3 cas (9,7%)	2F/1G
1999-2001	4 cas (12,9%)	3F/1G
2002-2004	7 cas (22,6%)	5F/2G
2005-2007	4 cas (12,9%)	3F/1G
2008-2010	7 cas (22,6%)	3F/4G

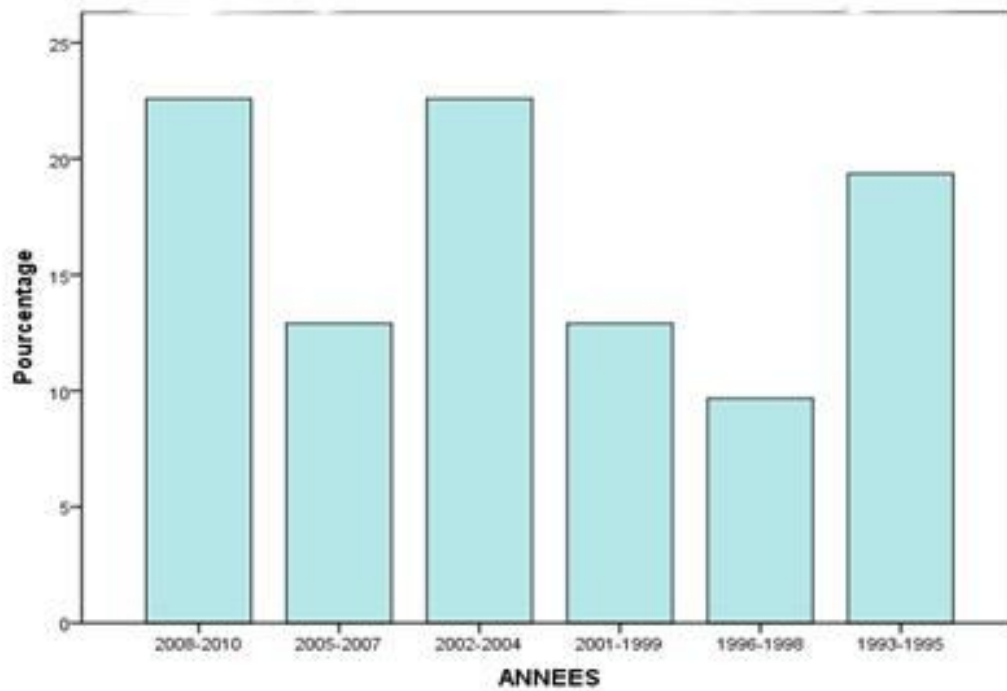


Diagramme N°4 : Répartition des cas selon les années de diagnostic



Discussion

Les TGM sont des tumeurs rares chez l'enfant. Elles représentent 3% des cancers pédiatriques [3,4]. Selon une série étudiée au CHOP de l'HER entre 1995-2005, les TGM représentaient 1,4% des cancers pédiatriques [6].

Dans ce travail, sur une période de 18 ans (1993-2010). 31 cas ont été répertoriés selon le recrutement du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER), avec une moyenne de 2 cas/an.

L'âge moyen dans cette série est de 6 ans, avec des extrêmes allant de 7 jours à 14 ans. La majorité des patients (45,2% des cas) sont âgés entre 7 jours et 5 ans.

Les TGM peuvent survenir à n'importe quel âge, la plupart des séries décrivent une distribution bimodale, avec deux pics de fréquence. Le premier chez le nourrisson et le petit enfant âgé de moins de 5 ans, et le deuxième chez les adolescents [2, 3, 4, 6]. Une prédominance féminine était retrouvée dans ce travail avec un sexe ratio de 2F/1M. La même prédominance féminine a été notée sur les 49 patients étudiés au CHOP [6]. Chez les enfants Américains, une discrète prédominance féminine est observée, avec un sexe ratio de 1,1F/1M [1]. Aux Royaume Uni 30 à 40 enfants sont diagnostiqués porteurs d'une TGM chaque année, avec une incidence plus élevée chez les adolescents. 35 cas/Million sont observés chez le sexe masculin et 25 cas/Million chez le sexe féminin [15].

Les TGM représentent un groupe hétérogène de tumeurs, qui diffèrent dans leurs présentations cliniques et radiologiques ainsi que par leurs caractéristiques biologiques, histologiques, et moléculaires.

Les localisations de ces tumeurs sont en effet très variées. Elles peuvent siéger dans les gonades et sur n'importe quel point de l'axe médian du corps [1, 2, 21]. Elles sont essentiellement retrouvées dans le testicule et l'ovaire. Elles peuvent également siéger dans des localisations extragonadiques comme la glande pinéale, le médiastin antérieur, le rétropéritoine, et au niveau sacrococcygien [14].

Dans la série étudiée les localisations étaient gonadiques dans 64,52% et extragonadiques dans 35,48% des cas. Les localisations gonadiques étaient ovariennes dans 60% des cas, et testiculaires dans 40% des cas. Les localisations extragonadiques étaient par ordre de fréquence : sacrococcygiennes dans 5 cas sur 11 soit 46% des cas, abdomino-pelviennes et rétropéritonéales dans 3 cas sur 11 soit 27% des cas, cervicales dans 2 cas sur 11 soit 18% des cas et au niveau du vagin dans un cas. Les localisations gonadiques étaient observées à un âge moyen de 8 ans. Les localisations extragonadiques étaient notées chez les enfants âgés de 7 jours à 13 ans avec un âge moyen de 3 ans. Par ailleurs on notait une prédominance féminine pour les localisations sacrococcygiennes qui étaient les plus fréquentes. Ce qui concorde avec les données de la littérature [3, 4, 5].

Les TGM de l'ovaire retrouvées dans cette série touchent les filles âgées entre 6 ans et 14 ans, avec un âge moyen de 10 ans. Ceci concorde avec les données de la littérature [4, 22, 17].

Les TGM testiculaires, étaient notées chez les garçons âgés entre 11 mois et 14 ans avec un âge moyen de 5 ans.

Aux Royaume Uni, près de 50% des TGM de l'enfant sont de localisation gonadique, avec 30% au niveau ovarien et 20% au niveau testiculaire. Les localisations extragonadiques représentent les 50% restants, avec 20% au niveau intracrânien et 30% au niveau extracrânien [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 par les adolescents en post puberté [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, 4, 5].

Les marqueurs tumoraux font partie de la stratégie de prise en charge d'une TGM. Ils sont nécessaires pour faire le diagnostic, l'évaluation de la réponse au traitement, la détection des rechutes, ainsi que pour apprécier le

pronostic [24, 25, 26]. L'AFP est une protéine sérique fœtale produite par le foie embryonnaire, par le sac vitellin et en faible quantité par le tractus gastro-intestinal. Son taux doit être bien interprété en fonction de l'âge de l'enfant et de la demi-vie qui varie selon l'âge [1, 24]. Une AFP élevée signe la présence d'un contingent vitellin au sein de la tumeur. Elle peut être aussi élevée de façon modérée dans le carcinome embryonnaire et le tératome immature. L'élévation du taux de l'AFP dans le tératome immature peut être due à la présence de foyers microscopique de tumeur vitelline au sein de la tumeur (lésions de Heifetz), comme elle peut s'expliquer par la présence de tissus gastro-intestinal et hépatique immatures [24]. Un autre marqueur sérique très utile pour le diagnostic du choriocarcinome est la β HCG sécrétée par la composante syncytiotrophoblastique. Celle-ci peut se trouver également élevée dans le séminome et le carcinome embryonnaire avec composante syncytiotrophoblastique sans que son taux dépasse 100 Mui/ml [1, 19, 25].

Tous les cas de tumeurs vitellines et des TGM mixtes comportant une composante de tumeur vitelline de la série étudiée étaient associés à des taux élevés de l'AFP. Le taux de l'AFP permet de guider le pathologiste pour l'échantillonnage des TGM mixtes.

Les types histologiques retrouvés dans cette série étaient par ordre de fréquence : la tumeur vitelline dans 41,94% des cas, le tératome immature dans 29,03% des cas, le séminome dans 16,13% des cas, et les TGM mixtes dans 12,90% des cas. Aucun cas de carcinome embryonnaire ni de choriocarcinomes n'a été retrouvé dans cette série.

Les tumeurs vitellines ont été retrouvées au niveau des gonades dans 8cas/13 (61,5%), avec 7 cas au niveau testiculaires et 1 cas au niveau ovarien. Au niveau extragonadique, 5 cas sur 13 (38,5%) de tumeurs vitellines ont été observés. Les tératomes immatures étaient de localisation ovarienne dans 5cas sur 9 et extragonadiques dans 4 cas sur 9, avec 2 cas au niveau abdomino-pelvien et rétropéritonéale et 2 cas au niveau cervical.

Les séminomes étaient de localisation ovarienne dans 4 cas sur 5 et au niveau testiculaire dans 1 cas sur 5. Les TGM mixtes étaient retrouvées au niveau ovarien dans 2 cas sur 4 et au niveau extragonadique dans les 2 autres cas.

La tumeur vitelline est la TGM la plus commune chez l'enfant [1, 15]. Dans les localisations gonadiques, elle est caractérisée au niveau testiculaire par deux pics de survenue chez l'enfant et l'adolescent et représente la tumeur testiculaire maligne la plus fréquente chez le petit garçon [1, 19]. Elle est retrouvée au niveau du testicule dans sa forme pure surtout avant l'âge de 5 ans [50, 51]. Au niveau de l'ovaire, la tumeur vitelline est surtout retrouvée chez le grand enfant et les adolescentes [1]. Pour les localisations extragonadiques, la localisation sacrococcygienne est le site majeur de survenue de cette tumeur notamment chez le petit enfant et le nouveau-né ; avec une prédominance chez le sexe féminin 4F/1M [1, 3, 5]. Dans la localisation médiastinale la tumeur vitelline représente avec le tératome le type histologique le plus fréquent [12]. En période néonatale, elle survient surtout en association avec un tératome et fait aggraver le pronostic. Elle est surtout retrouvée dans la localisation sacrococcygienne. La fréquence globale des tératomes néonataux associés à une tumeur vitelline est de 10% [41].

Le tératome immature est fréquent dans l'ovaire chez l'enfant. Dans une série de 135 cas de tératomes immatures de l'enfant enregistrés par le groupe POG/CCG (Pediatric Oncology Group/ Children's Cancer Group) la majorité des cas étaient de localisation ovarienne. En effet sur les 135 cas étudiés 86 cas étaient de localisation ovarienne, 14 cas de localisation testiculaire et 35 cas extragonadiques. Dans cette série la proportion des tératomes immatures grade 3 chez les petits enfants (de 0 à 3 ans) toutes localisations confondues (ovarienne, testiculaire, et extragonadiques) était identique à la proportion de tous les tératomes immatures grades 1 et 2 observés dans ce groupe d'âge. Cette proportion était légèrement inférieure à la proportion des tératomes immatures de grade 3 retrouvés chez les enfants plus âgés (4 à 10 ans et > à 10 ans) [56].

Dans notre série, sur les 9 cas de tératomes immatures, 4 cas étaient de grade 1 et 4 cas de grade 3 et dans un cas de siège abdominal le grading n'a pas été déterminé. Le grade 3 était retrouvé au niveau cervical dans 2 cas, il s'agissait de deux nouveaux nés de 7 jours et de 1 mois. Les 2 autres cas étaient de localisation ovarienne chez des filles âgées de 6 et 8 ans.

Le séminome ou encore dysgerminome est retrouvé dans le testicule surtout en post puberté. Dans l'ovaire il représente le deuxième type histologique retrouvé après les tératomes [3]. La majorité des germinomes extragonadiques sont retrouvés au niveau du médiastin [1].

Les TGM mixtes sont des tumeurs rares chez l'enfant. Au niveau testiculaire elles sont rarement observées chez l'enfant en pré-puberté [19]. Elles sont fréquemment retrouvées au niveau des localisations extragonadiques

notamment le médiastin et le rétropéritoine [4]. Le carcinome embryonnaire et le choriocarcinome sont également rares chez l'enfant, ils sont surtout observés chez l'adolescent faisant partie d'une TGM mixte au niveau des gonades notamment le testicule ou au niveau du médiastin [15, 19, 50, 51, 53].

Dans notre série on avait observé un seul cas de TGM mixte sacrococcygien avec une composante carcinomateuse embryonnaire associé à une composante vitelline chez un nourrisson âgé de 15 mois.

La répartition des types histologiques retrouvés dans notre série en fonction de l'âge montre que les tumeurs vitellines et les tératomes immatures étaient surtout observés chez les petits enfants, avec un âge moyen de survenue de 4 ans pour les tumeurs vitellines, et de 5 ans pour les tératomes immatures. Les séminomes et les TGM mixtes ont été observés chez le grand enfant et les adolescents, avec un âge moyen de 12 ans pour les séminomes et de 9 ans pour les TGM mixtes.

La répartition des types histologiques en fonction du sexe, montre que les tumeurs vitellines étaient surtout retrouvées chez les garçons dans 8 cas sur 13 tumeurs vitellines. Les tératomes immatures par contre étaient plus fréquents dans le sexe féminin, avec 8 cas sur 9. La prédominance féminine était également retrouvée pour les séminomes et les TGM mixtes.

Le pathologiste se base dans sa stratégie diagnostique sur les caractéristiques morphologiques de chaque type histologique. La confrontation avec les données cliniques et les taux des marqueurs sériques aide pour orienter l'indication d'un immunomarquage notamment sur des prélèvements biopsiques.

Pour les séminomes, les caractéristiques morphologiques sont la présence d'une prolifération faite de cellules monomorphes, aux limites cytoplasmique nettes et au cytoplasme abondant et clair. Les noyaux sont réguliers possédant un à plusieurs nucléoles proéminents. L'agencement des cellules se fait surtout en lobules séparés par des cloisons fibreuses. Un élément caractéristique est la présence d'une infiltration lymphocytaire dans le stroma [1, 19, 54].

Pour la tumeur vitelline, l'élément caractéristique et primordial pour faire le diagnostic est le taux élevé de l'AFP. Cette tumeur est caractérisée par son grand polymorphisme architectural. Cependant trois aspects sont typiques : l'architecture réticulée, la présence de formations de Schiller Duval, et la présence en intra et extracellulaire de globules hyalines PAS positives [1, 50, 51].

Pour le carcinome embryonnaire, la prolifération est faite de cellules polygonales, aux limites cytoplasmiques indistinctes, au cytoplasme abondant. Les noyaux sont caractéristiques, irréguliers, pléomorphes et habituellement vésiculeux comportant un ou plusieurs nucléoles proéminents. Les mitoses sont souvent fréquentes avec présence de mitoses atypiques. L'agencement cellulaire se fait en architectures variables pouvant former des agrégats solides, des structures tubulaires, et parfois des structures papillaires [1, 19, 50, 54].

Pour le choriocarcinome, la positivité de la β HCG est un élément très utile pour le diagnostic. L'analyse morphologique permet généralement de faire le diagnostic facilement devant la présence des deux composantes caractéristiques de cette tumeur. Le Syncytiotrophoblaste, fait de cellules multinuclées et le Cytotrophoblaste fait de cellules mononuclées [1, 50, 54, 55].

Pour les tératomes immatures, le taux de l'AFP peut être modérément élevé. Ils sont surtout retrouvés dans les gonades et le médiastin chez l'enfant. La caractéristique morphologique de ce type histologique est la présence d'une association de tissus matures et immatures dérivant des 3 feuillets mésodermique, endodermique et ectodermique. La présence de tissu neuro-ectodermique immature est fréquente et permet un grading pour le tératome immature [20].

Certaines difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées par la pathologiste, notamment sur biopsie ou lorsque le prélèvement est de mauvaise qualité ayant subi les effets d'une préservation défectueuse mais aussi s'il est fait sur un site métastatique ou une tumeur ayant été remaniée par une chimiothérapie première [61]. Dans ces situations les caractéristiques cytomorphologiques des tumeurs peuvent être mal représentées et les problèmes de diagnostic différentiel peuvent être posés. L'immunohistochimie trouve ainsi tout son intérêt et fait partie intégrante de la démarche diagnostique anatomopathologique des TGM.

Un problème de diagnostic différentiel peut être posé entre les séminomes, le carcinome embryonnaire et la tumeur vitelline surtout de forme solide.

Le séminome exprime les anticorps anti PLAP, anti CD117, anti OCT3/4 et anti Vimentine. Il est négatif pour les anticorps anti AFP, anti β HCG, permettant ainsi de le distinguer respectivement de la tumeur vitelline et du choriocarcinome.

Le carcinome embryonnaire exprime également les anticorps anti PLAP, anti CD117, et anti OCT3/4, mais il exprime en plus les anticorps anti Cytokératine, et anti CD30 qui sont par contre non exprimés par le séminome.

La tumeur vitelline n'exprime ni l'anticorps anti CD30, ni l'anticorps anti OCT3/4. Elle exprime de façon caractéristique l'AFP permettant ainsi de la distinguer du séminome et du carcinome embryonnaire.

Le choriocarcinome exprime de façon constante les anticorps anti β HCG et anti Cytokératine seuls. Il doit être distingué du séminome et du carcinome embryonnaire qui peuvent contenir une composante à cellules géantes syncytiotrophoblastiques susceptibles d'entraîner un marquage par la β HCG et d'entraîner une augmentation modérée de son taux sérique [19, 50].

Dans notre série, L'immunophénotypage n'était pas nécessaire.

La cytogénétique et la biologie moléculaire des TGM, sont encore du domaine de la recherche. Elles ne sont disponibles que dans certains centres de recherche [7]. La détermination des anomalies cytogénétiques peut permettre de comprendre les différences dans le comportement de ces tumeurs et d'adopter le traitement [43, 44].

Cependant les recherches en cytogénétique des TGM pédiatriques restent limitées par rapport aux études réalisées sur les modèles adultes [45]. Chez l'adulte l'anomalie chromosomique caractéristique est l'isochromosome i(12p). Elle a été constatée dans 80% des TG du testicule après la puberté [14, 43]. Chez l'enfant cette anomalie est rare. Par ailleurs Bussey et al avaient rapporté que l'amplification du chromosome 12p est dépendante de l'âge ; elle est observée uniquement chez les enfants âgés de plus de 9 ans [43, 46].

D'autres anomalies chromosomiques sont observées chez l'enfant notamment les délétions des chromosomes 1p36 et 6q [3, 43]. La présence possible de gènes suppresseurs de tumeurs dans ces régions chromosomiques a été suggérée et reste à prouver [3].

L'apport de la biologie moléculaire peut aussi aider dans le diagnostic des types histologiques des TGM notamment sur des prélèvements biopsiques. En effet des études ont montré l'existence de différences dans les anomalies génétiques observées entre les tumeurs vitellines et les séminomes. Il a été retrouvé dans les séminomes une hyper-expression de 266 transcriptomes par rapport à 391 transcriptomes pour les tumeurs vitellines. Parmi les gènes hyper-exprimés dans les séminomes, les gènes impliqués dans le maintien de la pluripotence de la cellule germinale primitive qui sont les gènes NANOG, PO5F1 (OCT3/4) et UTF. Dans les tumeurs vitellines plusieurs gènes étaient hyper-exprimés. Le gène codant pour l'AFP, des gènes de différenciation comme le KRT1 et KRT8, le gène CCKRB impliqué dans la croissance tumorale ainsi que des gènes de la voie de signalisation Wnt/ β Caténine. Par ailleurs, les tumeurs vitellines surexpriment l'HER2 et l'HER4. Ce qui peut être utile pour une thérapie ciblée [47].

Plus récemment, des études sur les micro-ARN ont objectivé que les miR 371-373 et miR-302 sont spécifiques des TGM indépendamment de l'âge, du type histologique et de la localisation de la tumeur [49]. Des différences dans l'expression des micro-ARN ont été également retrouvées entre les tumeurs vitellines et les séminomes. Dans les tumeurs vitellines une surexpression des miR-122 a été retrouvée quelque soit la localisation de la tumeur. Dans les germinomes pédiatriques par contre, l'hyper-expression notée était celle des miR-142-5p et miR-146a. Ces différences peuvent aider pour résoudre un problème de diagnostic différentiel [44].

Le traitement des TGM est basé sur la chirurgie réalisée d'emblée ou après une chimiothérapie première pour les tumeurs inopérables [9]. La stratégie thérapeutique dépend du site de la tumeur, du type histologique, du taux des marqueurs tumoraux et l'extension de la tumeur [9].

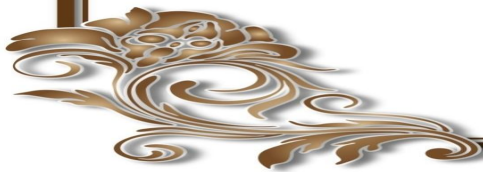
La chimiothérapie a transformé le pronostic des TGM qui était redoutable avant l'utilisation des sels de platine [15]. Le pronostic des tumeurs non séminomateuses ou sécrétantes dépend du site primitif de la tumeur. Les localisations médiastinales sont associées à un mauvais pronostic. Le pronostic dépend également du taux des marqueurs tumoraux, la présence de taux d'AFP > à 10000 ng/ml ou β HCG > 5000 UI/l ou LDH > 10 fois la normale est associée à un mauvais pronostic. En fin le pronostic dépend de la présence ou non de métastases à distance [28].

Dans cette série, deux cas de tumeurs vitellines étaient associées à des taux très élevés de l'AFP. L'un était de localisation testiculaire chez un garçon de 2 ans avec un taux d'AFP à 262802 ng/ml, et l'autre était de localisation sacrococcygienne chez une fille de 1 an avec un taux d'AFP à 179626 ng/ml.

Pour les séminomes, le pronostic est excellent même dans les formes métastatiques. Dans une série de la SFOP, la survie était de 100% [9].

Pour les tératomes immatures, avec la chirurgie seule, la survie à 5 ans est de 93%. Le taux de survie globale est de l'ordre de 100% [15].

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 ovarienne était la plus fréquente suivie du testicule, de la localisation sacrococcygienne, la localisation abdomino-pelvienne et rétropéritonéale, cervicale et une localisation rare au niveau du vagin.

Le type histologique le plus fréquent était la tumeur vitelline, suivie du tératome immature, puis du séminome et des TGM mixtes.

Tous les cas étudiés ont portés sur des pièces opératoires. Le diagnostic histopathologique était morphologique et aucune étude immunohistochimique n'a été nécessaire.

La prise en charge de la pièce opératoire par le pathologiste nécessite une bonne connaissance de la clinique et surtout des taux des marqueurs tumoraux afin d'orienter l'échantillonnage.

Par ailleurs, pour résoudre un problème de diagnostic différentiel, il existe actuellement de nombreux marqueurs utilisables en immunohistochimie. Les techniques de biologie moléculaires pourraient aider dans le futur pour le diagnostic ainsi que pour une éventuelle thérapie ciblée.



Résumés

Résumé

Titre : Les tumeurs germinales malignes extra-cerebrales de l'enfant : À propos de 31 cas observés au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Auteur : KARIMA . LAADAM

Mots clés : Tumeurs germinales malignes- Enfant- Histopathologie- Biologie moléculaire

Les TGM représentent un groupe de néoplasies rares chez l'enfant. Elles sont caractérisées par leur grande hétérogénéité. Elles diffèrent sur les plans cliniques, radiologiques, biologiques, anatomopathologiques et moléculaires. Le but de ce travail est de dresser un profil histopathologique des TGM à partir du recrutement du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital d'Enfant de Rabat et de faire une mise au point sur les aspects anatomopathologiques et moléculaires de ces tumeurs.

Une série de 31 cas de TGM a été colligée sur 18 ans. L'âge moyen était de 6ans, le sexe ratio de 2F/1M. Les localisations étaient gonadiques dans 64,52% des cas. Les localisations extragonadiques étaient sacrococcygiennes dans 16,13% des cas, abdomino-pelviennes et rétropéritonéales dans 9,68% des cas, cervicales dans 6,45% des cas et au niveau du vagin dans un cas. Les types histologiques étaient représentés par la tumeur vitelline dans 41 ,94% des cas, le tératome immature dans 29,03% des cas, le séminome dans 16,13% des cas et les TGM mixtes dans 12,90% des cas. Les tumeurs vitellines et les tératomes immatures étaient retrouvés chez le petit enfant. Les séminomes et les TGM mixtes étaient retrouvés chez le grand enfant et l'adolescent. Le diagnostic anatomopathologique était morphologique.

Ce travail montre que nos résultats rejoignent globalement ceux de la littérature. Les TGM semblent assez fréquentes chez le petit enfant. Le type histologique le plus fréquent est la tumeur vitelline. La prise en charge de la pièce opératoire par le pathologiste nécessite une confrontation avec les taux des marqueurs tumoraux afin d'orienter l'échantillonnage.

Abstract

TITEL : Extracerebral Germ Cell Tumors (GCT) in children : About 31 cases seen at Pathology department of Children's Hospital of Rabat.

Author : KARIMA LAADAM

Key words : Germ cell tumors, children, histopathology, molecular biology.

GCT are a rare group of neoplasms in children, they are characterized by their heterogeneity. They differ in terms clinical, radiological, biological and molecular. The aim of this work is to develop a histological profile of GCT from the Pathology department recruitment of Children's Hospital of Rabat, and to focus on molecular and pathological aspects of these tumors.

A series of 31 cases of GCT was collected over 18 years. The average age was 6 years old and sex ratio 2F/1M. The locations were gonadal in 64,52% of cases. The extragonadal locations were sacrococcygeal in 16,13% of cases, abdominopelvic and retroperitoneal in 9,68% of cases, cervical in 6,45% and in the vagina in one case. The histological types were represented by yolk sac tumor in 41,94% of cases, immature teratoma in 29,3% of cases, seminoma in 16,13% of cases, and mixed GCT in 12,90% of cases. Yolk sac tumor and immature teratoma were found in infants. Seminomas and mixed GCT were found in children and adolescents. The pathological diagnosis was made on morphological pattern.

This work shows that our results are similar to those in the literature. The GCT seem fairly common in infants. The most common histologic type is the yolk sac tumor. The management of the surgical specimen by the pathologist requires a confrontation with the rates of the tumoral markers to direct the sampling.

ملخص

العنوان: الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية الغير الدماغية عند الطفل بصدد 31 حالة مسجلة في مصلحة التشريح الدقيق و علم الخلايا في مستشفى الأطفال بالرباط .

من طرف : كريمة لعظم

الكلمات الأساسية : الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية ، الطفل، التشريح المرضي الدقيق ،علم الأحياء الجزئية

تتمثل الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية في مجموعة من الأورام النادرة عند الطفل , و تتميز بعدم تجانسها الكبير فهي تختلف من حيث مميزات السريرية ، الإشعاعية، البيولوجية ، النسيجية و الجزئية . الهدف من هذا العمل هو إعطاء لمحة حول المزايا النسيجية لهذه الأورام و هذا من خلال حالات مسجلة بمصلحة التشريح الدقيق و علم الخلايا في مستشفى الأطفال بالرباط. مع التركيز على الخصائص الجزئية و النسيجية لهذه الأورام .

تم جمع 31 حالة من هذه الأورام على مدة طولها 18 سنة. متوسط العمر هو 6 سنوات , نسبة الجنس هي 2انثى/1ذكر, مواقع الغدد التناسلية مثلت 64.52% من الحالات . المواقع الغير التناسلية تمثلت في العجز العصبي الذي مثل 16.13% حالة , موقع البطن والحوض و الحيز خلف الصفاق الذي مثل 9.60% حالة ،العنق الذي مثل 6.45% حالة، مع حالة واحدة على مستوى المهبل.

تمثلت الأنواع النسيجية في الورم المحي بنسبة 41.94% حالة ، الورم المسخي الغير الناضج بنسبة 29.03% حالة , سرطان الخصية بنسبة 16.13% حالة و الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية المختلطة بنسبة 12.90% حالة. الورم المحي و الورم المسخي الغير الناضج سجلوا عند الأطفال صغار السن أما سرطان الخصية و الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية المختلطة فقد سجلوا عند الأطفال كبار السن و المراهقين .

هذا العمل بين على أن نتائجنا تشبه عموم تلك الموجودة في الأبحاث السابقة. يبدو أن الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية شائعة عند صغار الأطفال. النوع النسيجي الأكثر شيوعا هو الورم المحي. إدارة العينة الجراحية من قبل الطبيب المختص في التحليل الدقيق يتطلب مواجهة مع معدل الواسمات الورمية و ذلك للاسترشاد خلال أخذ العينات.



Annexes

ANNEXE N°1 :

LISTE DES ANTICORPS UTILISES DANS L'ETUDE
IMMUNOHISTOCHIMIQUE DES TGM

- PLAP : Placental-like alcaline phosphatase.
- CD117 (C-KIT) : Récepteur de la tyrosine kinase.
- OCT3/4 (OCT4=PO5F1) : Organic cation transporter ^{3/4}= Pou domain, class5, transcription factor1.
- CD30 (Ki1= TNFRSF8) : Protéine de membrane cellulaire de la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale.
- AFP : Alpha foeto protéine.
- HCG : Humain chorionic gonadotropine : Hormone gonadotrophine chorionique humaine.
- EMA : Epithélial membrane antigène.
- ACE : Antigène carcino-embryonnaire.
- AE1/AE3 : Mélange de 2 clones différents d'anticorps anti-cytokératine monoclonal. Chacun des ces 2 anticorps détectent des kératines de haut et de bas poids moléculaire.
- AP2Gamma : Activation proteine 2Gamma : Protéine d'activation 2Gamma. Nécessaire dans le développement embryonnaire précoce, elle est impliquée dans le règlement de la différenciation et la prolifération des cellules extra-embryonnaires tropho-ectodermiques.
- Glypican 3 (GPC3) : Protéine oncofœtale, c'est un membre de la famille des protéoglycanes héparine-sulfate.

- SALL4 : Gène codant pour Sal-like protein4 : facteur de transcription transporteur de zinc récemment identifié. Il est important pour le maintien du caractère pluripotent de la cellule embryonnaire souche.
- SOX2 : Gène codant pour un membre de la famille des facteurs de transcription SRY-related HMG-box2 (SRY= Sexe determining region Y) impliqué dans la régulation du développement embryonnaire et la détermination du devenir cellulaire.
- SOX17 : Gène codant pour le SRY-related HMG-box17.
- D2-40 : Anticorps monoclonal récent dirigé contre la Podoplanin Humaine, une mucoprotéine transmembranaire exprimée dans les cellules endothéliales lymphatiques.
- Inhibine : Hormone endocrine comportant deux sous unités alpha et bêta. Elle est produite dans l'ovaire et le testicule. Elle a pour rôle d'empêcher la production de la FSH.

ANNEXE N°2 :

Liste des Gènes étudiés en biologie moléculaire :

• Gène NANOG : Gène situé sur le locus (12p13.31), produit la protéine Nanog, une protéine de 34,6 KDa, composée de 305 acides aminés. Exprimé dans les cellules indifférenciées, y compris les gonades fœtales (ovaires et testicules), et les cellules souches embryonnaires comme l'OCT4. Nanog peut fonctionner comme régulateur clé pour le maintien de la pluripotence d'une manière dose-dépendante.

• Gène UTF : Undifferentiated Embryonic cell transcriptom Factor. C'est un facteur de transcription impliquée dans la pluripotence.

• Gène TFAP2C : Transcription Factor AP-2 Gamma (Activating Enhancer Binding Proteine 2 Gamma). La protéine codée par ce gène est un facteur de transcription spécifique d'une séquence de liaison d'ADN impliquée dans l'activation de plusieurs gènes de développement.

• Gène KRT19 et KRT18 (KRT : Kératine) : La protéine codée par ce gène est un membre de la famille des kératines. Les kératines sont des protéines de filaments intermédiaires responsables de l'intégrité structurelle des cellules épithéliales. La KRT19 est impliquée dans l'organisation des fibres musculaires avec la KRT8, elle permet de relier l'appareil contractile à la dystrophine dans le muscle strié.

• Gène de L'APOA1 et L'APOA2 : Gène codant pour l'Apoprotéine A1 (APOA1) qu'est la composante protéique majeure des lipoprotéines de haute densité (HDL) dans le plasma. Il a un rôle spécifique dans le métabolisme lipidique. L'Apoprotéine A2 (APOA2) est la protéine la plus abondante des lipoprotéines de hautes densités. Elle permet de stabiliser la structure de l'HDL par son association avec des lipides et affecte le métabolisme de l'HDL.

• Gène CCKRB : Code pour la gastrine (Cholécystokinine protéine de type récepteur B) joue un rôle dans la modulation des peptides régulateurs au niveau du cerveau et du tractus gastro-intestinal.

• Gène PDZK1 : Code pour la protéine PDZ Domain-Containing. Cette protéine qui se connecte aux membranes cytoplasmiques et à des composantes régulatrices pour réguler leur expression à la surface des cellules épithéliales.

• Wnt/B Caténine : C'est une voie de signalisation qui régule le destin cellulaire au cours du développement. Le ligand Wnt est une glycoprotéine sécrétée qui se lie aux récepteurs spécifiques et déclenche une cascade de réactions impliquant plusieurs facteurs de transcription et active la transcription de gènes cibles de Wnt.

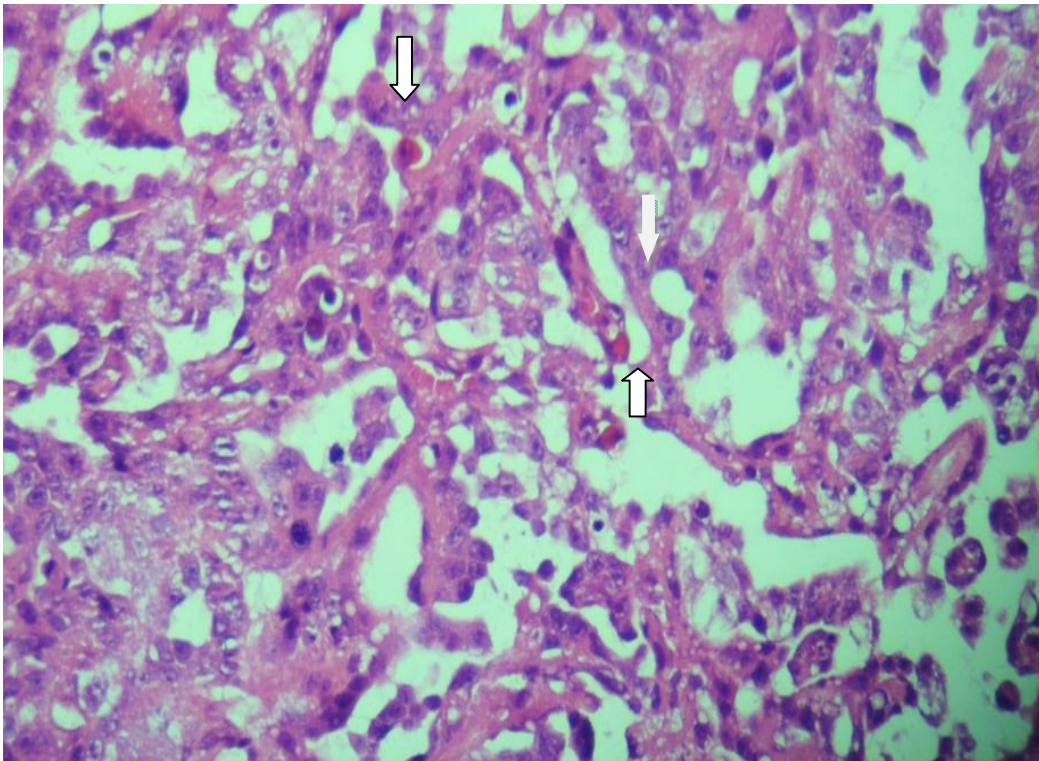
• ERBB4 (HER4) : Receptor Tyrosine-Protein Kinase ErbB4 (Récepteur à activité Tyrosine-protéine Kinase). ErbB4 est une protéine de type Tyrosine Kinase qui joue un rôle essentiel en tant que récepteur de surface cellulaire à des protéines de la famille EGF (Epidermal Growth Factor = Facteur de croissance Epidermique) pour réguler le développement du cœur, le système nerveux central, la glande mammaire, la transcription des gènes, la prolifération cellulaire, la différenciation, la migration et l'apoptose cellulaire.

• ERBB2 (HER2) : ERBB2 (HER-2/neu), C'est un oncogène codant pour une protéine transmembranaire douée d'une activité tyrosine kinase intrinsèque. La protéine ErbB2. Il intervient dans la tumorigénèse mammaire.

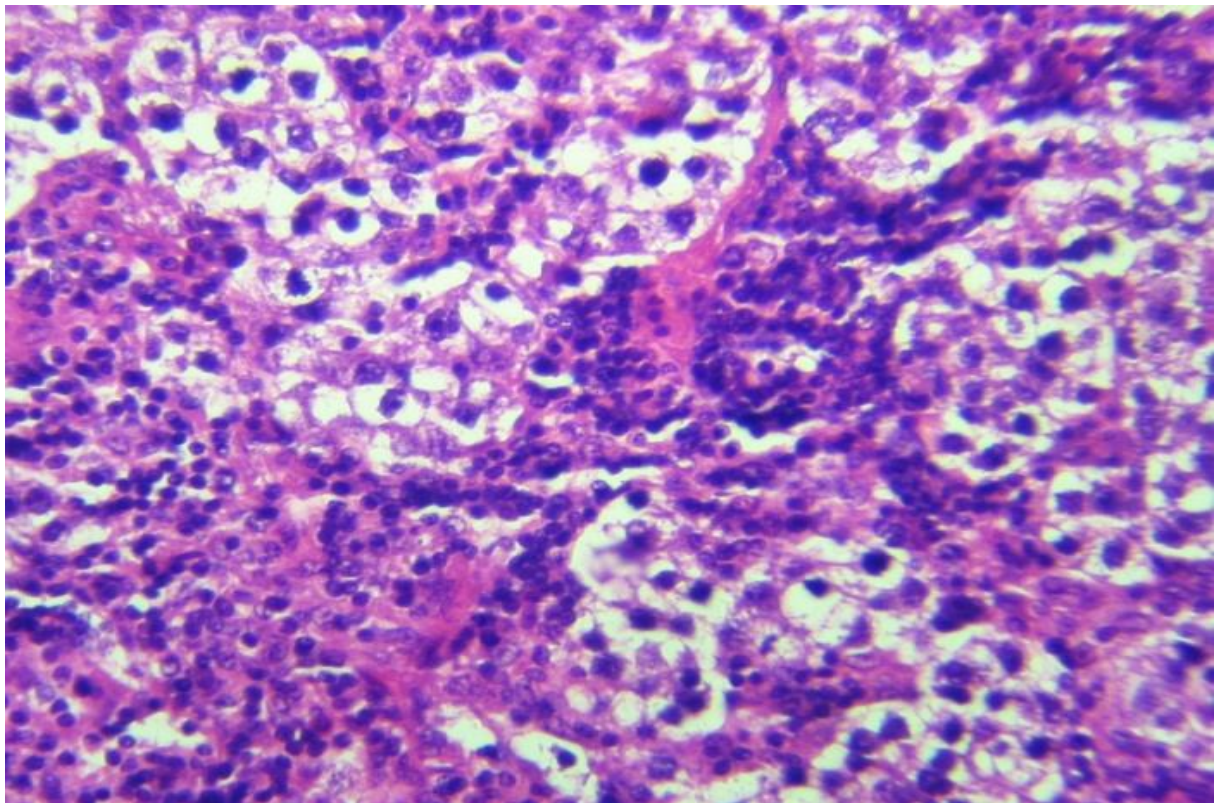
ANNEXE N°3 :

Microphotographies illustrant trois types histologiques des TGM de l'enfant (Service d'ACP de l'HER)

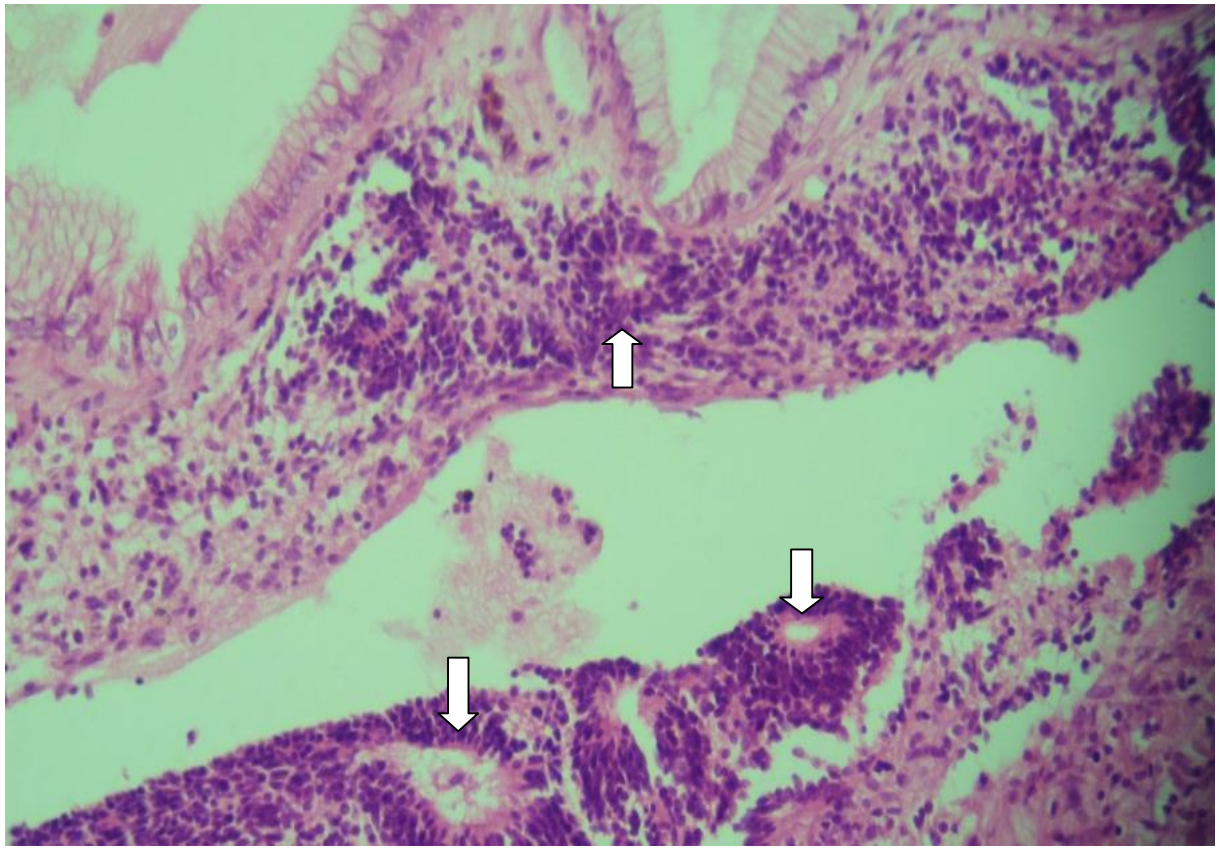
Microphotographie N°1 : (HE.GX40) Aspect morphologique d'une tumeur vitelline :
Architecture réticulée avec présence de globules hyalins caractéristiques (Flèches) :



Microphotographie N°2 : (HE.GX40) Aspect morphologique d'un séminome :
Prolifération de cellules de grande taille monomorphes, à cytoplasme clair agencées en
travées et cordons, stroma caractéristique lymphocytaire.



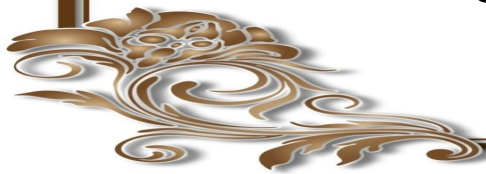
Microphotographie N°3 : (HE.GX20) Aspect morphologique d'un tératome immature :
Présence de foyers de tissu neural immature (Flèche):



•HE : Hématéine-Eosine

•G : Grossissement

*Références
bibliographiques*



- [1] **Lanzkowsky P.** Germ cell tumors. Manual of pediatric hematology and oncology 2011, fifth edition, pp 776-795.
- [2] **Murry MJ, Nicholson JC.** Germ cell tumor in children and adolescents. *Pediatr child health* 2010, 20, 3, pp109-116.
- [3] **Horton Z, Schlatter M, Schulz S.** Pediatric germ cell tumor. *Surg oncol* 2007, 16, 3, pp205-213.
- [4] **Billmire DF.** Malignant germ cell tumors in childhood. *Semin pediatr surg* 2006, 15, 1, pp30-36.
- [5] **Billmire DF.** Germ cell tumors. *Surg clin north Am* 2006, 86, 2, pp489-503.
- [6] **Hessissen L, Taktak Kh.** Les tumeurs germinales malignes de l'enfant. Thèse n° 020/ 2008.
- [7] **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.
- [8] **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.
- [9] **Matelli H, Patte C.** Tumeurs des gonades chez l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2003, 16, 4, pp201-205.
- [10] **Houldsworth J, Bosl GJ, Donadio A, Chaganti RSK.** Germ cell tumors. *Encyclopedia of cancer* 2002, 2ème édition, pp287-296.

- [11] **Chtaille B, Massard G, Falcoz P-E.** Les tumeurs germinales du médiastin : anatomopathologie classification, tératomes et tumeurs malignes. *Rev pneumol clin* 2010, 66, 1, pp63-70.
- [12] **Dominguez Malagan H, Perez Montiel D.** Mediastinal germ cell tumours. *Diagnostic histopathology* 2010, 16, 5, pp228-236.
- [13] **Lemarié E, Diot P, Margo P, De Muret A.** Tumeurs médiastinales d'origine embryonnaire.
EMC-Pneumologie 2005, 2, 2, 105-125.
- [14] **Devouassoux-Shisheboran M.** Histogénèse des tumeurs germinales Morphologie et immunophénotype des tumeurs germinales. *Carrefour de pathologie, société française de pathologie* 2005, pp1-5.
- [15] **Palmer RD, Nicholson J, Hale JP.** Management of germ cell tumours in childhood. *Current Paediatrics* 2003, 13, 3, pp213-220.
- [16] **Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM, Ajithkumar TV.** Mutidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours. *Gynecol Oncol* 2011, 121, 3, pp625-636.
- [17] **Vaysse C, Delsol M, Carfagna L, Bouali O, Combelles S, Lemasson F, Le Madat O, Catex MP, Pasquet M, Moscovici J, Guitard J, Pienkowski C, Rubie H, Galinier P, Vaysse P.** Ovarien germ cell tumors in children. Management, survival and ovarien prognosis. A report of 75 cases. *J. Pediatr Surg* 2010, 45, 7, pp 1484-1490.

- [18] **Umo T, Tanaka YO, Nagata M, Tsunoda H, Anno I, Ishikawa S, Kawai K, Itai Y.** Spectrum of germ cell tumors : From head to toe. *Radiographics* 2004, 24, 2, pp387-404.
- [19] **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 tumors of the urinary system and male genital organs . Lyon IRAC Press 2004, pp217-278.
- [20] **Tvassoli FA, Devilee P.** Germ cell tumours. World health organisation classification of tumors. Pathology and Genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon IRAC Press 2003, pp163-175.
- [21] **Baanzelli MC.** Tumeurs germinales malignes. EMC-Pediatrie, Article Archivé 1994, Publié initialement dans le traité EMC- Pediatrie- Maladies infectieuses.
- [22] **Oberlin O, Martelli H.** Pathologie bénigne de l'ovaire et tumeurs malignes de l'ovaire, de l'utérus et du vagin chez l'enfant et l'adolescent. EMC-Gynécologie 2010 (802-A-17).
- [23] **Abrey LE, De Angelis LM.** Primary central nervous system lymphoma and germ cell tumors. *Encyclopedia of the Neurological science* 2003, pp56-59.
- [24] **Marry MJ, Nicholson JC.** Alpha Foeto-Proteine. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011, 96, pp141-147.

- [25] **Ehrlich Y, Beck DW, Foster RS, Bihle R, Einhorn LH.** Serum tumor markers in testicular cancer. *Urol Oncol: Seminars and original investigations* 2010.
- [26] **Pabot du Chatelard P, Dover A.** Interet clinique de l'AFP et de la BHCG dans les tumeurs germinales testiculaires. *Imm Anal Biol Spec* 1993, 8, 4, PP228-233.
- [27] **Cheng L, Zhang S, Talerma 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.
- [28] **Sohaib SA, Cook G, Koh D-M.** Imaging Studies for Germ Cell Tumors. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 2011, 25, 3, pp487-502.
- [29] **Thomas D, Caty A, Gobet F, Lemaitre L.** Imagerie des tumeurs du testicule. *J Radiol* 2002, 83, N°6-C2, pp883-893.
- [30] **Lakhoo K.** Neonatal teratomas. *Early Human Development* 2010, 86, 10, pp643-647.
- [31] **Mrad K, Abid L, Oubiche F, Driss M, Abbas I, Sassi S, Ben Romdhane K.** Apport de la cytoponction dans le diagnostic des tumeurs germinales extragonadiques. *Ann Pathol*, 2004, 24(4), pp356-359.
- [32] **Okoye BO.** Solid tumours of childhood. *Surgery* 2010, 28, 8, pp382-386.

- [33] **Bigé O, Demir A, Saygili U, Gode F, Uslu T, Koyuncuoglu M.** Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1), pp43-46.
- [34] **Gupta R, Mathur SR, Arora VK, Sharma SG.** Cytologic features of extragonadal germ cell tumors: a study of 88 cases with aspiration cytology. *Cancer* 2008, 114, pp504-511.
- [35] **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.
- [36] **Motoyama T, Yamamoto O, Iwamoto H, Watanabe H.** Fine needle aspiration cytology of primary mediastinal germ cell tumors. *Acta Cytol.* 1995,39, pp725–732.
- [37] **Chhieng DC, Lin O, Moran CA, Eltoum IA, Jhala NA, Jhala DN, Simsir A.** Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonteratomatous Germ Cell Tumors of the Mediastinum. *Am J Clin Pathol* 2002, 118, pp418-424.
- [38] **Arabi H, Shah M, Saleh H.** Aspiration biopsy cytomorphology of primary pulmonary germ cell tumor metastatic to the brain (**ABSTRACT**). *Diagn Cytopathol* 2009, 37, pp715-719.
- [39] **Afroz N, Khan N, Chana RS.** Cytodiagnosis of yolk sac tumor (**ABSTRACT**). *Indian J Pediatr* 2004, 71, pp939-42.

- [40] **Camilo A, Petit T.** Macroscopie des tumeurs du testicule, macroscopie des tumeurs de l'ovaire. Mémento de pathologie 2010 (3^{ème} édition), pp203, 270-271.
- [41] **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.
- [42] http://www.oncolor.org/referentiels/genital_masculin/tum_germ_acc.htm
Référentiels, tumeurs germinales (testicule, médiastin, rétro-péritoine).
9 avril 2008- Référentiels élaborés par le groupe de travail du réseau ONCOLOR.
- [43] **Reuter VE.** Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol, 2005, 18, S51-S60.
- [44] **Murray MJ, Stijn HK, van Dongen S, Palmer R, Muralidhar B, Pett MR, Piipari M, Thornton CM, Nicholson JC, Enright AJ, Coleman N.** The two most common histological subtypes of malignant germ cell tumour are distinguished by global microRNA profiles, associated with differential transcription factor expression.
Molecular Cancer 2010, 9:290.
- [45] **Sneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Harms D, Gobel U, Perlman EJ.** Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization (ABSTRACT). Klin Padiatr, 2001, 213(4), pp204-211.

- [46] **Bussey KJ, Lawce HJ, Himoe E, et al.** Chromosomes 1 and 12 abnormalities in pediatric germ cell tumors by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2001,125, pp112–118.
- [47] **Palmer RD, Barbosa-Morais NL, Gooding EL, et al.** Pediatric malignant germ cell tumors show characteristic transcritomes profiels. *Cancer Res* 2008, 68, pp4239-4247.
- [48] **Hoei-Hansen CE, Nielsen JE, Almstrup K, et al.** Transcription factor AP-2gamma is a developmentally regulated marker of testicular carcinoma in situ and germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2004,10, pp8521–30.
- [49] **Palmer RD, Murray MJ, Saini HK, van Dongen S, Abreu-Goodger C, Muralidhar B, Pett MR, Thornton CM, Nicholson JC, Enright AJ, Coleman N:** Malignant Germ Cell Tumors Display Common microRNA Profiles Resulting in Global Changes in Expression of Messenger RNA Targets. *Cancer Research* 2010, 70, pp2911-2923.
- [50] **Bahrami A, Ro JY, Ayala AG.** An Overview of Testicular Germ Cell Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131, pp1267-1280.
- [51] **Baldet P.**Tumeurs germinales du testicule, conception actuelles.*Ann Pathol* 2001, 21, pp399-410.
- [52] **Clement PB, Young RH.** Non teratomatous germ cell tumours of the ovary. *Current Diagnostic Pathology* 1995, 2, 4, pp199-207.

- [53] **Bats A-S, Larousserie F, Le Frère Belda M-A, Metzger U, Lecuru F.** Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. *Gynecologie obstétrique et infertilité* 2009, 37, 7-8, pp627-632.
- [54] **Mikuz G.** Tumors of the testis and paratesticular structures. *Clinical pathology of urologic tumors*, 2007, section6, pp161-188.
- [55] **Ptersen RO, Sesterhnan IA, Davis CJ.** Neoplasmes of the testis. *Urologic pathology*, 2009, 3^{ème} édition, pp332-360.
- [56] [56] **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.
- [57] **Le Goarant de Trmelin J, Deruelle P, Lucot J-P, Collinet P, Cosson M, Vinatier D.** Evaluation de la prise en charge des teratomes immatures de l'ovaire. A propos de 3 cas de la littérature. *Gynecologie obstetrique et fertilité* 2005, 33, 9, pp594-599.
- [58] **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.

- [59] **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.
- [60] **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.
- [61] **Nonaka D.** Differential expression of SOX2 and SOX17 in testicular germ cell tumors. *Clin Path* 2009, 131, 5, pp731-736.
- [62] **Lau SK, Weiss LM, Chu PG.** D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma embryonal carcinoma : a comparative immunohistochemical study with KIT (CD117) and CD30. *Moder Path* 2007, 20, 3, pp320-325.
- [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.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 78

سنة: 2012

الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية

الغير الدماغية لدى الطفل:

بمعد 31 حالة مسجلة في مطحة التشريح الدقيق

و علم الخلايا في مستشفى الأطفال بالرباط

أطروحة

أتمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: كريمة لعضم

الولادة في: 16 ماي 1984 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام الخبيثة الرشيمية الذكية - الطفل - التشريح العرضي الدقيق -
علم الأحياء الجزئية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: زيتونة الحماني

أستاذة في التشريح الدقيق

مشرف

السيدة: نادية الشراي

أستاذة في التشريح الدقيق

أعضاء

السيدة: أمينة كيلي

أستاذة في طب الأطفال

السيد: محمد الأمين بوجلس

أستاذ في جراحة الأطفال