

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

ANNEE: 2009

THESE N°: 217

LES TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Zohra MRHARI

Née le 01 Septembre 1983 à Errachidia

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

**Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine**

MOTS CLES: Thymus – Thymome – Carcinome thymique – Chirurgie - Radiothérapie.

JURY

Mme. S. CHAOUIR

Professeur de Radiologie

Mr. E. KABIRI

Professeur de Chirurgie Thoracique

Mr. J. E. BOURKADI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

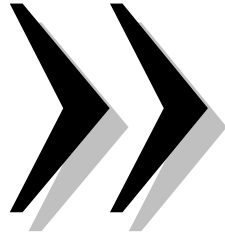
Mr. H. MANSOURI

Professeur Agrégé de Radiothérapie Chimiothérapie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek 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 Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

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

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

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

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

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

391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtiham
 439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation

440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK:

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED EL JANATI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED ATMANI :

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Lt Colonel

AZIZ EL MAHDAOUI :

Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A ma très chère Mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi même

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A mon cher frère Ali

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Je te souhaite le bonheur et le succès dans toute ta vie.

A mes très chères sœurs: Fatima, Khadija, Aicha et Mama

A notre fraternité qui m'est très chère.

Grâce à votre soutien à toutes, j'ai pu surmonter les moments durs que j'avais vécus. Ensemble, nous avons vraiment pu relever le défi.

Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir plein de joie, de réussite et de santé.

A ma grand-mère adorée

Je vous dédie ce travail avec toute mon affection et amour.

Que Dieu vous préserve de tout préjudice.

A mes beaux frères : Ali, Mimoun et Yassine

Vos encouragements ont été pour moi un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon estime et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mes chers neveux : Hassan, Youssef et Mohamed

Avec tout mon amour et ma tendresse.

A tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer*

A toutes les personnes malades et qui souffrent

*Que Dieu vous garde et vous accorde
des jours meilleurs.*

Remerciements

A notre Maître et Président de thèse

Mme S Chaouir

Professeur de Radiologie

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Mr KABIRI EL HASSANE.

Professeur de Chirurgie Thoracique

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre Maître et Juge de thèse
Mr. J.E. BOURKADI
Professeur EN Pneumo-phtisiologie

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

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A Notre Maître et Juge de thèse

Mr A. BOURAZZA

Professeur en Neurologie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur H. Mansouri
Professeur agrégé de Radiothérapie Chimiothérapie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

Sommaire

I- INTRODUCTION	6
II- RAPPELS SUR LE THYMUS :	11
A. Embryologie	12
B. Anatomie	15
C. Histologie	22
D. Evolution	28
E. Physiologie	30
III- MATERIELS ET METHODES :	40
IV- RESULTATS :	43
A. Epidémiologie:	44
B. Les circonstances de découverte :	44
C. Les aspects radiologiques :	46
D. La résécabilité :	48
E. Les gestes diagnostiques pré- thérapeutiques :	48
F. La prise en charge thérapeutique :	49
1- Modalités :	49
1-1 Chirurgie :	49
1-2 La radiothérapie :	55
1-3 La chimiothérapie:	55
2- Suivi et résultats de la PEC :	58

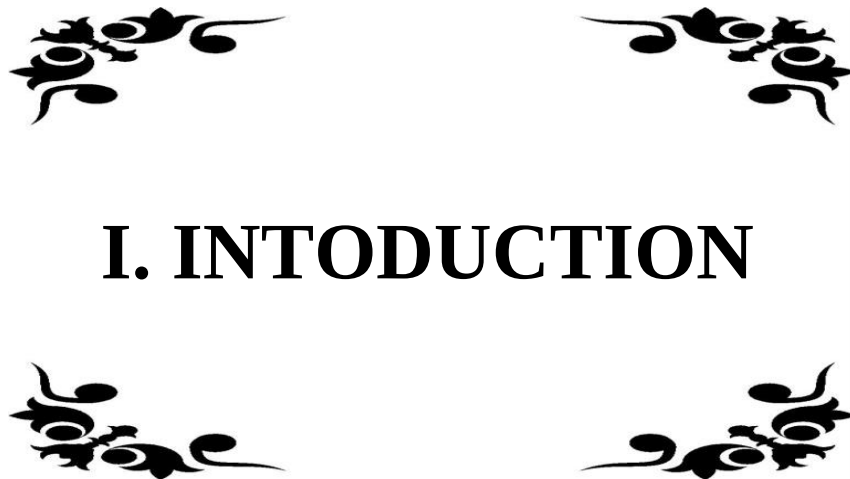
V- DISCUSSION :	64
A. Epidémiologie :	65
B. Diagnostic :	66
1- Aspects cliniques :	66
1-1 Circonstances de découverte :	66
a. Fortuite	66
b. Signes thoraciques	66
c. Signes de maladies paranéoplasiques	67
1-2 Aspects radiologiques :	75
a. Radiographie du thorax	75
b. Scanner thoracique	76
c. IRM thoracique	79
d. PET-Scan	81
1-3 Autres moyens diagnostiques:	83
a. La ponction biopsie transpariétale :	84
b. La médiastinotomie antérieure de Mc neil Chamberlin :	85
c. Médiastinoscopie axiale cervicale :	85
d. La thoracoscopie :	86
C. Diagnostic histologique :	87
C.1 Généralités :	87
a- Macroscopie	88
b- Microscopie	89
C.2 Classifications histologiques	92
D. Classifications anatomo-cliniques des TET :	98
E. Diagnostic différentiel :	102
E-1 Au stade radiologique :	102

a. A l'étage médiastinal supérieur :	102
b. A l'étage médiastinal moyen :	104
c. A l'étage médiastinal inférieur :	105
d. Aux trois étages médiastinal antérieur :	106
E-2 Au stade chirurgical :	106
E-3 Au stade microscopique :	106
F. Bilan d'extension et pré-thérapeutique	107
G. Traitement :	109
G-1 Moyens :	109
1- Chirurgie :	109
a- Traitement pré-opératoire	109
b- Anesthésie	110
c- Voie d'abord.....	110
d- Résection	111
e- Les résultats de la chirurgie	113
2- Radiothérapie :	116
3- Chimiothérapie :	120
4- Approche multimodale :	126
G-2 Stratégie thérapeutique :	129
G-3 Surveillance :	132
H. Facteurs pronostic :	133
ICONOGRAPHIE	139
CONCLUSION :	143
RESUMES :	145
BIBLIOGRAPHIE	149

ABREVIATIONS

TET	: tumeurs épithéliales thymiques
G	: gramme
Cm	: centimètre
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CSF	: facteur stimulant les colonies
GM CSF	: granulocyte macrophage stimulating factor
TCR	: récepteur des cellules tumorales.
NK	: natural killer
GETT	: groupe d'études des tumeurs épithéliales thymiques
OMS	: organisation mondiale de la santé
GY	: Gray
Mm	: millimètre
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: tomographie par émission de positons
FDG	: Fluorodesoxy-glucose
SUV	: standard uptake value
PBA	: ponction biopsie à l'aiguille
CTVA	: chirurgie thoracique vidéo-assistée
VTC	: vidéothoroscopie chirurgicale
Ac	: anticorps
CT	: carcinome thymique
TNM	: tumor node metastasis

Béta HCG	: béta human chronic gonadotrophin
Alpha FP	: alpha foetoprotéine
COPP	: cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisone
CHOP	: cyclophosphamide-oncovin-procarbazine-doxorubicine
CAV	:cyclophosphamide-vincristine-doxorubicine
CAP	: cyclophosphamide-doxorubicine-cisplatine
ADOC	: cisplatine-doxorubicine-vincristine-cyclophosphamide
VP	: cisplatine- étoposide
EURTC	: European Organization on Research and Treatment
VIP	: cisplatine-étoposide-ifosfamide
CEE	: cisplatine-épirubicine-étoposide
RC	: résection complète
RP	: résection partielle



Le thymus est un organe dont le rôle est demeuré longtemps énigmatique. Ce n'est qu'en 1961 que **Miller** en a en partie élucidé le fonctionnement (1), mais malgré les récents progrès de l'immunologie, qui toutefois lui attribuaient un rôle central dans le système immunitaire, il persiste encore aujourd'hui de nombreuses zones d'ombres à ce sujet. Ceci est en partie du au fait que le thymus est un organe involué chez l'adulte.

Les tumeurs du thymus constituent une entité complexe intégrant les tumeurs épithéliales thymiques, et un certain nombre de lésions plus rares se développant dans la loge thymique. Ces tumeurs se caractérisent par leur complexité architecturale et leur diversité morphologique ; ce qui rend leur étude difficile.

Il ya encore quelques années on donnait le nom de thymome à toutes les tumeurs du thymus. Il fut utilisé par **GRANDHOMME** en 1949 pour la première fois. **LATTES** et **JONAS** en 1957, puis **BERNATZ** en 1961 précisent le terme de «thymome » en en donnant 4 types : thymomes à prédominance lymphocytaire, thymome à prédominance épithéliale, thymomes mixtes et thymomes à prédominance cellulaire uniforme. Ce sont **ROSAI** et **LEVINE** en 1976 qui apportent la meilleure définition du thymome, basée sur des notions d'organogenèse du thymus. Les thymomes sont exclusivement des tumeurs épithéliales développées aux dépens de la trame épithéliale du thymus ; ils s'accompagnent d'une quantité variable de lymphocytes non tumoraux.

Cette définition exclut donc les tumeurs germinales de la loge thymique, les maladies de Hodgkin thymiques, les autres lymphomes malins du thymus et enfin les tumeurs neuro –endocrines.

Les tumeurs épithéliales thymiques sont rares, l'incidence annuelle est de 0,15 cas par 100,000 personnes (2). Ces tumeurs représentent environ 20% à 30% des tumeurs médiastinales, et plus de la moitié des tumeurs du médiastin antérieur(3).

Ces tumeurs, dérivées des cellules épithéliales thymiques, peuvent être schématiquement classées en thymomes, invasifs (dépassant la capsule thymique) ou non, et carcinomes thymiques, sur la base des constatations anatomopathologiques.

L'histoire naturelle est caractérisée par un développement principalement locorégional, et par conséquent l'envahissement des structures médiastinales. Les métastases les plus fréquentes sont elles-mêmes locorégionales, tandis que les métastases à distance sont rares. Cette représentation schématique ne s'applique pas aux carcinomes thymiques dont le potentiel métastatique à distance est élevé tandis que les syndromes parathymiques sont absents (4).

Les TET sont généralement longtemps asymptomatiques, découvertes lors d'une radiographie thoracique ou une tomodensitométrie faite systématiquement pour une autre raison. Les signes d'appel cliniques sont variés, principalement respiratoires (gêne respiratoire, toux, dyspnée, douleurs thoraciques, atteinte du nerf phrénique) ou compressifs (syndrome cave supérieur). Ils sont souvent l'apanage des tumeurs de stades avancés et des carcinomes thymiques vu leur caractère agressif. Une pleurésie ou une péricardite par extension tumorale peuvent également révéler la maladie. Les thymomes sont fréquemment découverts dans le cadre du bilan d'un syndrome paranéoplasique, au premier plan figure la myasthénie, dont l'étiopathogénie implique depuis longtemps la glande thymique.

Le diagnostic de ces tumeurs peut être obtenu par de simples techniques. Mais parfois il est indispensable de recourir à des méthodes plus complexes nécessitant une collaboration étroite entre chirurgiens, radiologues, et anatomopathologistes.

Le potentiel évolutif et malin du thymome est reconnu et les facteurs pronostiques les plus discriminants semblent être le stade d'extension, le type histologique et la qualité de l'exérèse ce qui a donné naissance à de nombreuses classifications pronostiques en vue d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs. Le progrès de l'immunohistochimie, les concertations de l'anatomopathologiste, du chirurgien thoracique et de l'oncologue doivent contribuer à les définir et apporter une efficacité thérapeutique.

Le traitement de référence des TET est la chirurgie. La résection complète macroscopique et microscopique du thymome doit être toujours réalisée si elle est possible et c'est le cas des tumeurs bien encapsulées macroscopiquement et dont la capsule n'est pas franchie sur le plan microscopique, la chirurgie radicale exclusive est donc suffisante. Lorsque la capsule est franchie microscopiquement ou à fortiori macroscopiquement une radiothérapie adjuvante est indiquée en raison du risque de récurrence locale. En revanche, En cas de tumeurs invasives, mais paraissant néanmoins initialement résécables, une exérèse en bloc de la tumeur et des différentes zones envahies peut être envisagée. Cependant Les TET localement avancées sont accessibles à des traitements à base d'une chimiothérapie et /ou une radiothérapie utilisées en induction et/ou en adjuvant de la chirurgie dans le cadre d'une prise en charge multimodale, mais le consensus sur la meilleure approche possible n'est pas établi.

Les résultats en termes de survie et de survie sans récurrence sont alors directement fonction du caractère complet ou non de la résection (5).

Nous rapportant notre expérience à travers une série de 23 patients traités pour TET dans le service de chirurgie thoracique à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed -V-, en collaboration avec le service de radiothérapie et de pneumologie.



II. RAPPELS



II.1 Thymus:

A- Rappels embryologiques :

L'embryologie permet de comprendre le problème des ectopies thymiques médiastinales bien qu'il soit difficile d'expliquer certaines localisations ectopiques très à distance de la glande thymique et en dehors de la loge thymique.

Entre la quatrième et la cinquième semaine de vie embryonnaire, le développement de la tête et du cou est marquée par l'apparition de l'appareil branchiale. Les arcs branchiaux, contribuant à la formation du squelette de la face, sont séparés par des sillons profonds : les poches branchiales ectoblastiques.

Des évaginations de la paroi latérale de l'intestin pharyngien constituent les 5 paires de poches entobranhiales dont le revêtement endoblastique donne naissance aux différents organes.

Le thymus dérive de la troisième et la quatrième poche entobranhiale, celles-ci présentent à leur extrémité distale deux récessus dorsal et ventral. A la cinquième semaine, le récessus ventral forme l'ébauche du thymus tandis que le dorsal se différencie en tissu parathyroïdien (6).

Les ébauches glandulaires vont perdre leur connexion avec la paroi pharyngienne ; le thymus, vers la sixième semaine, migre en direction caudale et médiale entraînant avec lui la parathyroïde. Il gagne sa situation définitive en position médiastinale antéro-supérieure ce qui explique la possibilité de résidus thymiques le long du trajet de migration. Le corps du thymus fusionne avec son homologue controlatéral.(Figure n°1)

Le thymus devient un organe glandulaire unique, polylobé et constitué de lobules séparés par des septas, formés à partir des proliférations endoblastiques. La partie caudale étroite est allongée se segmente en petits fragments qui, habituellement, disparaissent mais peuvent persister et former des îlots thymiques accessoires.

D'abord épithélial, pendant le deuxième mois de la vie embryonnaire, le thymus est envahi secondairement par les lymphocytes qui peuplent les espaces séparant le cortex des couches épithéliales. Les lymphocytes proviennent de cellules souches dont l'origine est incertaine (foie, omentum, vésicule vitelline). (7) .

Aussi, dès le 3ème mois chaque lobule se divise en deux zones bien distinctes la corticale et la médullaire.

Le thymus est le premier organe lymphoïde à apparaître chez l'embryon. Son développement est indépendant des sollicitations antigéniques. C'est de tous les tissus de l'organisme, celui qui a le taux le plus important de production cellulaire.

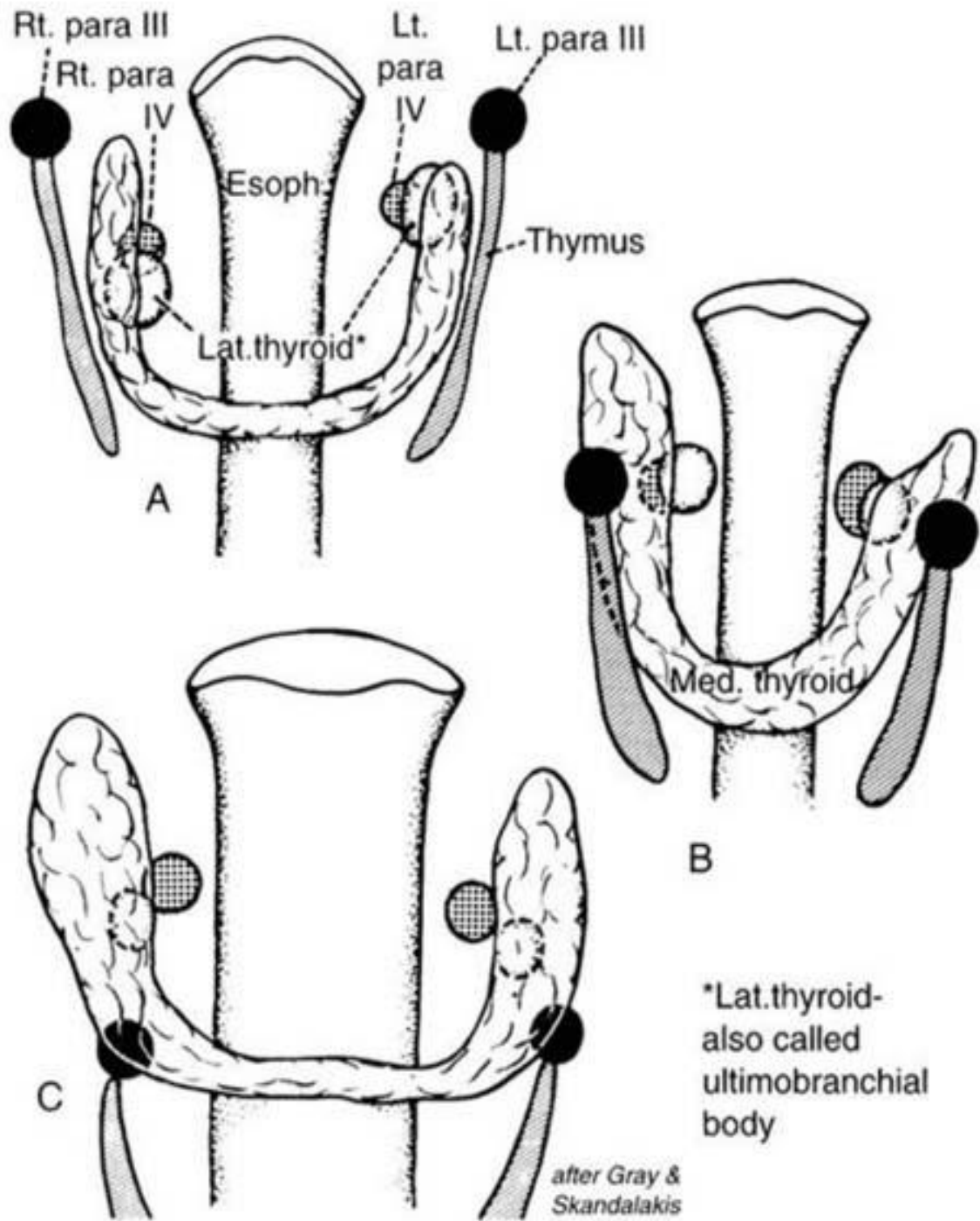


Figure n°1 : Migration en direction médiale et caudale du thymus (6)

B- Anatomie : (10)

1. Organisation :

Le thymus est un organe bilobé, en forme de H, situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin et localisé dans une loge ostéofibreuse dite loge thymique.

Il comprend la glande thymique et sa capsule.

- La gaine propre du thymus : commune à la glande thyroïdienne, c'est une gaine thyro-thymique dont le feuillet postérieur subit un remaniement avec l'âge, du fait des contraintes imposées par les différents éléments mobiles du médiastin. Ce feuillet s'incorpore à la lame thyro-péricardique expliquant ainsi la localisation fréquente d'ilots thymiques accessoires avec la glande thyroïde.
- La capsule thymique : elle adhère au parenchyme et épouse la forme de la glande : c'est un tissu cellulo-conjonctif entourant séparément chaque lobe.

2. Forme :

Il est constitué de deux lobes inégaux, et prend une forme de pyramide quadrangulaire à sommet cervical rigide. Chaque lobe comprend un corps et deux extrémités ou cornes, l'une supérieure effilée à proximité du corps thyroïde et l'autre inférieure thoracique.

3. Aspect et coloration :

D'aspect lobulé, le thymus est de couleur blanc grisâtre chez le jeune enfant, et jaunâtre plus tard.

4. Poids et dimensions :

Particulièrement développé à la fin de la 2ème année (10 à 20g), il mesure en moyenne 5cm de longueur, 2cm de largeur et 1,5 cm d'épaisseur. Il régresse ensuite progressivement et à la suite d'une longue involution, le thymus des sujets âgés est réduit à des résidus fibreux très pauvres en tissu lymphoïde actif mais un reliquat de fonction thymique persiste même chez les sujets très âgés.

L'appréciation des dimensions du thymus devra toujours se faire en tenant compte de l'âge du patient.

Le problème de l'involution de l'organe longtemps discuté, est désormais pratiquement admis par tous. Par contre, l'unanimité n'est pas faite sur la date du début de cette involution (2ème année, puberté, âge adulte).

5. Constitution :

Formé d'un parenchyme glandulaire entouré d'une capsule fibreuse, le thymus est de consistance molle et se moule au contact des organes qui l'entourent.

Une série d'adhérences groupées sous le nom de ligaments supérieurs ou thymo-thyroïdiens et ligaments inférieurs ou thymo-péricardiques, fixe le thymus dans sa loge.

6. Vascularisation :

Le thymus est vascularisé par 4 artères (2 paires) et une artère thymo-thyroïdienne médiane ou artère thymique postérieure.

a. Deux pédicules supérieurs :

Les artères thymiques supérieures, nées des artères thyroïdiennes inférieures ou parfois des artères thyroïdiennes supérieures, suivent les ligaments thymo- thyroïdiens et vascularisent les cornes supérieures.

b. Deux pédicules latéraux :

Les artères thymiques latérales, nées des artères mammaires internes ou des artères diaphragmatiques supérieures, vascularisent la face latérale des lobes.

Le drainage veineux important comprend : deux veines thymiques principales qui rejoignent le tronc veineux brachio-céphalique gauche et plusieurs veines thymiques accessoires qui rejoignent les veines voisines (thyroïdiennes inférieures, mammaires internes et diaphragmatiques supérieures).

Les lymphatiques se drainent dans 3 groupes de troncs :

- Supérieurs : rejoignant de chaque côté un ganglion supra-thymique, situé près du confluent de PIROGOFF.
- Postérieurs : rejoignant les ganglions retro-thymiques, situé en avant du péricarde fibreux.
- Antérieurs : rejoignant les ganglions pré-thymiques, placées dans la chaîne mammaire interne.

7. Innervation :

Elle provient des nerfs pneumogastriques (soit directement, soit par l'intermédiaire des nerfs cardiaques et récurrents), et des nerfs sympathiques.

8. Rapport :

En dehors des cornes supérieures en rapport avec la portion antéro-inferieure du cou, le thymus est en rapport avec :

❖ En arrière :

- Les deux troncs veineux brachio-céphaliques;
- La veine cave supérieure;
- La carotide primitive, l'aorte ascendante et le tronc de l'artère pulmonaire.

❖ En avant :

- Les ventricules cardiaques sont séparés des cornes inférieures par le sac péricardique.

❖ Latéralement :

On trouve la plèvre médiastinale contre laquelle sont accolés les nerfs phréniques. Le phrénique droit assez à distance sur le flanc droit de la veine cave supérieure et le gauche très près du lobe inférieure gauche qu'il innerve (Nerf de **CROCHET**).

En avant les rapports se font avec les culs de sac costo-médiastinaux antérieurs et le bord antérieur des poumons. Enfin, les vaisseaux mammaires internes et le plastron sterno-chondral sur lequel le thymus se projette suivant une surface triangulaire : le triangle de **BLUMENREICH**.

Ainsi dans les formes invasives des tumeurs thymiques, l'envahissement d'un certain nombre d'éléments anatomiques de voisinage (vasculaires, nerveux, pulmonaires, péricardiques) rend cette chirurgie difficile et ne permet pas toujours un geste curatif satisfaisant.

Thymus



Figure n°2 : Vue antérieure du médiastin du fœtus

Reliquats thymiques

Nerf phrénique

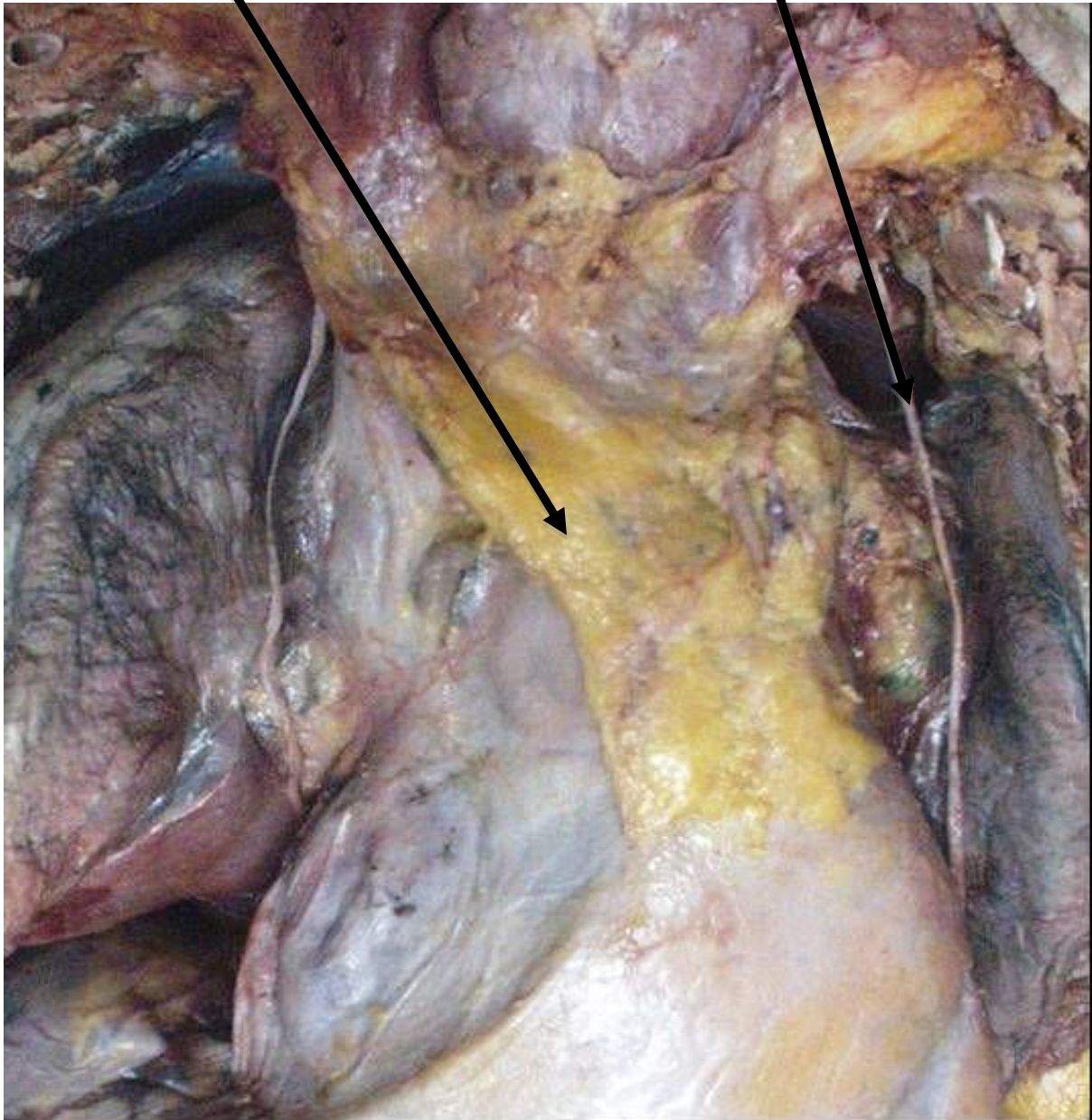


Figure n°3 : Vue antérieure du médiastin.

Les plèvres médiastinales et les franges graisseuses péricardiques sont réséquées.

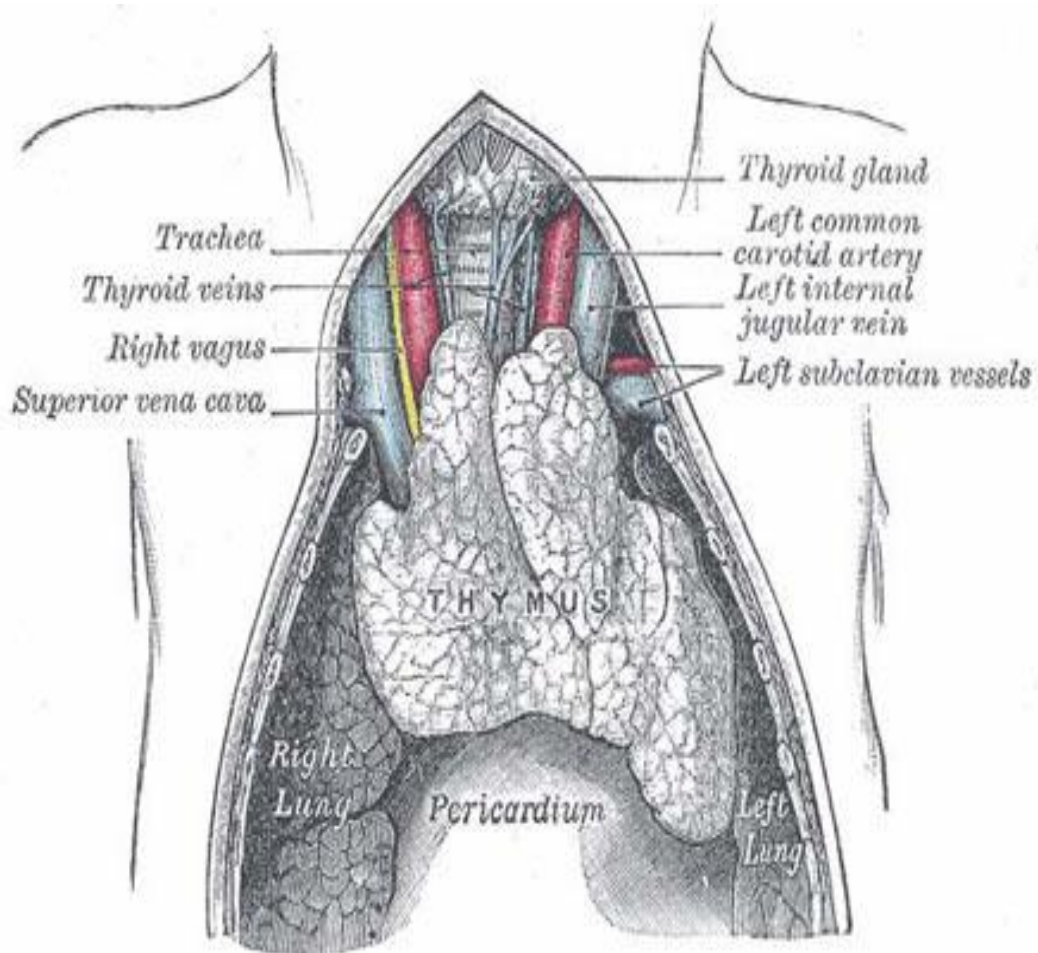


Figure n°4 : Vue antérieure du médiastin chez l'enfant(11).

C- Histologie :

La structure histologique du thymus de l'adulte est caractéristique. Le thymus est le seul des organes lymphoïdes de l'organisme humain à posséder une structure lympho-épithéliale. C'est un organe encapsulé et lobulé.

Le thymus est entouré d'une capsule collagénique d'où émanent des cloisons conjonctivo-vasculaires qui réalisent une lobulisation et assurent un rôle de cloisons porte-vaisseaux, riches en capillaires.

Chaque lobule, l'unité anatomique de la glande, est constitué de deux zones distinctes :

- La zone périphérique, dense et intensément basophile dite **CORTICALE**.
- La zone centrale, plus claire appelée **MEDULLAIRE**.

Au niveau des deux zones, on trouve un double contingent cellulaire : des éléments épithéliaux et des lymphocytes ou thymocytes.

Leur répartition au niveau des deux zones est inhomogène ; prédominance des lymphocytes pour la corticale et les cellules épithéliales pour la médullaire.

(Figure n°5).

1- Les cellules épithéliales :

La population des cellules épithéliales est hétérogène, comme le montre l'immunohistochimie. Ces cellules présentent à leur surface les antigènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Les antigènes de classe I sont exprimés par les cellules de la médullaire, et ceux de classe II sont exprimés à la fois par les cellules de la corticale et de la médullaire.

A la 8^{ème} semaine de vie intra embryonnaire les cellules épithéliales présentent une activité intense, comme en témoignent leurs noyaux en division contenant de nombreux nucléoles. Le réticulum endoplasmique est peu développé. La surface des cellules présente des microvillosités et il existe un espace intercellulaire étroit, dans lequel ne peuvent se loger des lymphocytes. Les desmosomes ont un aspect immature.

A la 12^{ème} semaine de vie intra embryonnaire, les cellules épithéliales présentent des prolongements cytoplasmiques, entre lesquels vont s'insérer les lymphocytes.

A la 15^{ème} semaine de vie intra embryonnaire, les cellules épithéliales et les lymphocytes sont en proportion équivalente. L'activité des cellules épithéliales est ralentie. Elles présentent dans leur cytoplasme de larges tonofilaments et les desmosomes ont un aspect mature.

A la 17^{ème} semaine de vie intra embryonnaire, les cellules épithéliales contiennent un réticulum endoplasmique bien développé, leur cytoplasme est riche en tonofilaments. C'est à cette époque que le cortex se différencie de la médullaire, avec l'apparition au sein de cette dernière des corpuscules de **Hassal** qui signent la maturation des cellules épithéliales.

La trame épithéliale est constituée de cellules épithéliales réunies entre elles par des desmosomes. Entre les cellules épithéliales se trouvent des espaces libres, sans tissu interstitiel ou vont se loger, des la 12^{ème} semaine, les lymphocytes étroitement tassés les uns contre les autres. Les cellules épithéliales présentent dans leur cytoplasme des granules sécrétoires qui contiennent probablement les hormones thymiques dont quatre à l'heure actuelle ont été caractérisées : la *thymuline*, les *thymosines* alpha1 et bêta 4 et la *thymopoïétine*.

Ces hormones induisent in vitro dans les cellules de la moelle osseuse, l'apparition de marqueurs de différenciation T. Les cellules épithéliales contiennent également des myofibrilles et des tonofilaments dont certains viennent s'insérer sur les desmosomes. Les cellules épithéliales thymiques produisent des cytokines telles que les interleukines1, et les interleukines 3 et 7 et certains facteurs tels que le facteur stimulant les colonies (**CSF**) et le Granulocyte Macrophage Stimulating Factor (**GM CSF**) (10).

Dans le cortex, les cellules épithéliales ont une forme étoilée, avec de nombreuses extensions cytoplasmiques enserrant les lymphocytes. Leur noyau est volumineux, avec une chromatine claire, et un gros nucléole, leur cytoplasme est riche en tonofilaments et en granules sécrétoires. Certaines d'entre elles situées dans la zone sous-corticale portent également le nom de **Thymic nurse cells**, et constitueraient un lieu privilégié pour la maturation des lymphocytes T(11).

Dans la médullaire, les cellules épithéliales ont une forme plus arrondie, et contiennent un réseau intracytoplasmique de vacuoles en amas ou de grandes cavités bordés de cils ou de villosités. On note également la présence de corpuscule de **Hassal** formés de cellules épithéliales regroupées qui subissent une maturation identique à celles des cellules épidermiques, avec accumulation de kératine en leur centre. Leur taille est variable avec en leur centre une substance éosinophile et des cellules pycnotiques. Bien qu'il existe une activité enzymatique au sein de ces structures leur rôle exact demeure à l'heure actuelle non évident ; elles pourraient être un lieu de destruction des cellules épithéliales ou pourraient jouer un rôle dans l'apprentissage de la reconnaissance de la kératine et des protéines de l'épiderme. (10,11)

2- Les cellules d'origine mésenchymateuse :

Les cellules épithéliales sont associées à des cellules basophiles d'origine mésenchymateuse issues de la moelle osseuse, à savoir les macrophages et les cellules dendritiques dont les prolongements s'insinuent entre les lymphocytes.

Les cellules dendritiques expriment également à leur surface les antigènes d'histocompatibilité.

Les macrophages se retrouvent essentiellement dans le cortex et présentent des particularités immunologiques différentes des autres macrophages de l'organisme.

3- Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont présents dans le cortex et dans la médullaire, leur proportion étant moins importante dans cette dernière. Ces lymphocytes expriment à leur surface les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité CMH. Environ 80% d'entre eux sont dits double positifs car en outre de l'antigène CD1, ils expriment également les antigènes CD4 et CD8. Les lymphocytes double négatifs, qui n'expriment ni le CD4 ni le CD8 ne représentent que 1 à 2% de la population lymphocytaire. Les lymphocytes restants, situés préférentiellement dans la médullaire, expriment l'un ou l'autre des antigènes ; comme dans le compartiment sanguin le rapport CD4 sur CD8 est de 2 pour 1.

Ces lymphocytes corticaux donnent naissance aux lymphocytes médullaires, mais peuvent migrer aussi directement dans la périphérie.

Autres cellules :

❖ Les cellules B :

A coté des cellules T, le thymus contient un petit contingent de cellules B qui pourraient jouer un rôle important dans la présentation des antigènes du soi et dans l'établissement de la tolérance. Ces lymphocytes B peuvent former des centres germinatifs, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, ainsi que chez les personnes souffrant de myasthénie.(12)

❖ Les cellules de langherans :

On les retrouve dans la médullaire

❖ Les cellules éosinophiles :

Elles sont présentes dans le thymus des enfants et disparaissent à la puberté.

❖ Les mastocytes :

Elles sont souvent proches des espaces périvasculaires, et peuvent créer des confusions lors des interprétations anatomopathologiques, car leur morphologie est souvent variable.

❖ Les cellules neuro-endocrines :

Leur rôle exact n'est pas clairement défini, mais ces cellules peuvent être à l'origine de tumeurs neuro-endocrines.

❖ Les cellules myoïdes :

Elles se retrouvent au sein de la médullaire thymique, Elles peuvent parfois subir une transformation maligne. Leur nombre augmente chez les patients myasthéniques et dans l'hyperplasie thymique vraie.(13)

❖ Les cellules germinales

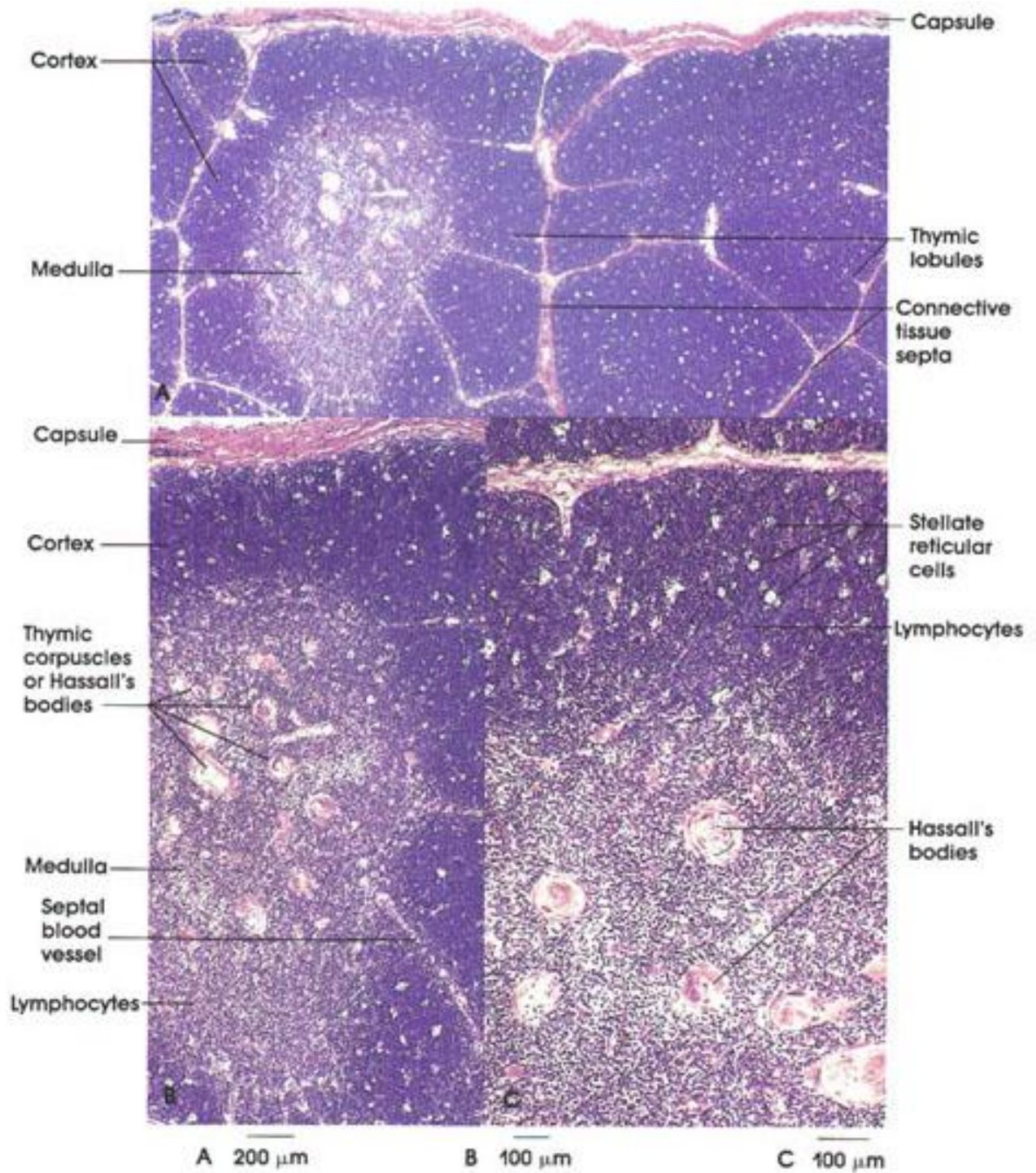


Figure n°5 : Structure histologique d'un thymus normal (13).

D- Evolution :

Chez l'homme le thymus termine son organogenèse vers la 20ème semaine de vie fœtale, ou son aspect est celui d'un thymus mature, le poids maximal du thymus est de 30 à 40 grammes à l'adolescence.

Ce n'est qu'après l'adolescence que débute réellement l'involution du thymus. Elle débute par le cortex, qui devient de plus en plus étroit, tandis que le parenchyme est infiltré de tissu adipeux ; on observe une réduction du rapport cortico-médullaire et une disparition du contingent lymphoïde. Ceci s'accompagne d'une réduction progressive de la sécrétion d'hormones thymiques. La glande perd son aspect lobulé. Cette phase d'involution peut durer toute la vie.(Figure n°6)

Le poids du thymus passe de 0,27% du poids corporel total à la naissance à 0,002% vers 15 ans. (10,12)

Vers l'âge de 50 ans, le thymus est en majorité constitué de tissu adipeux entouré d'un tissu fibreux et seuls quelques ilots de tissu thymique persistent, rendant les limites anatomiques de l'organe floues. La vascularisation du thymus ne disparaît jamais, tout comme les corpuscules de Hassal qui permettent d'identifier la glande en microscopie (3). (Figure n°7)

Cette involution naturelle peut être accélérée dans certaines circonstances pathologiques ou thérapeutiques comme lors d'une dénutrition, d'une intoxication grave, d'une infection sévère, d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une irradiation du médiastin. (14)

Le thymus ne disparaît jamais complètement, et il reste longtemps fonctionnel, assurant la production de lymphocytes T tout au long de la vie. (6)

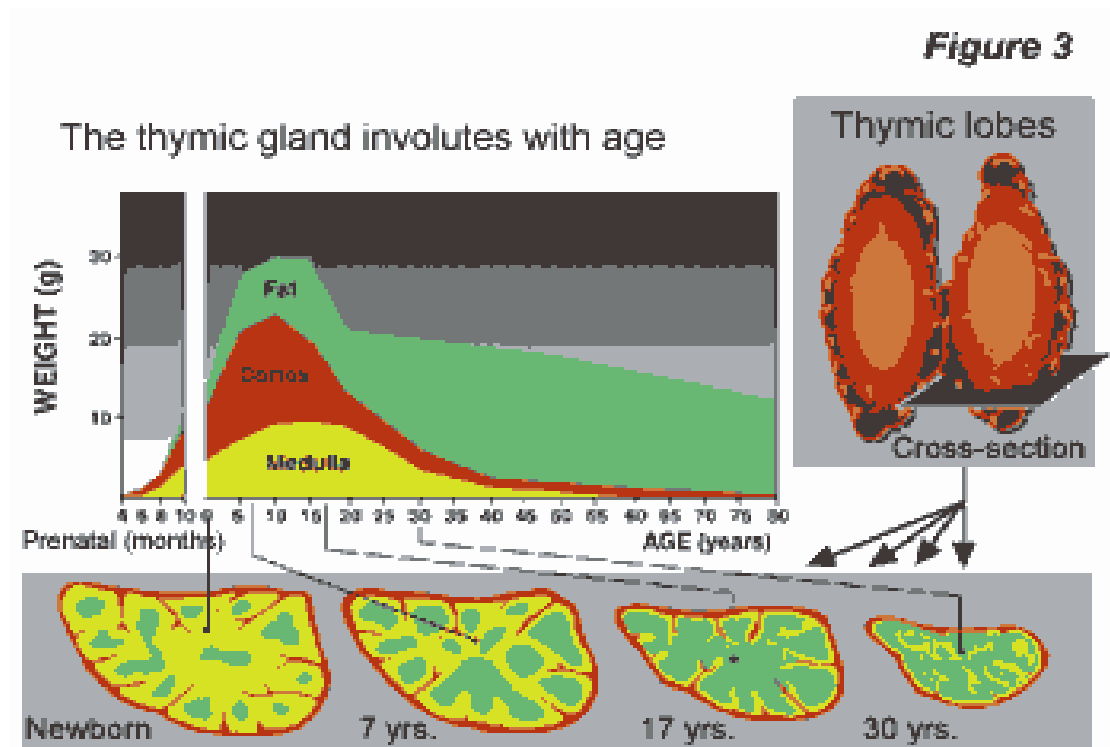


Figure n°6 : L'involution du thymus avec l'âge (3).

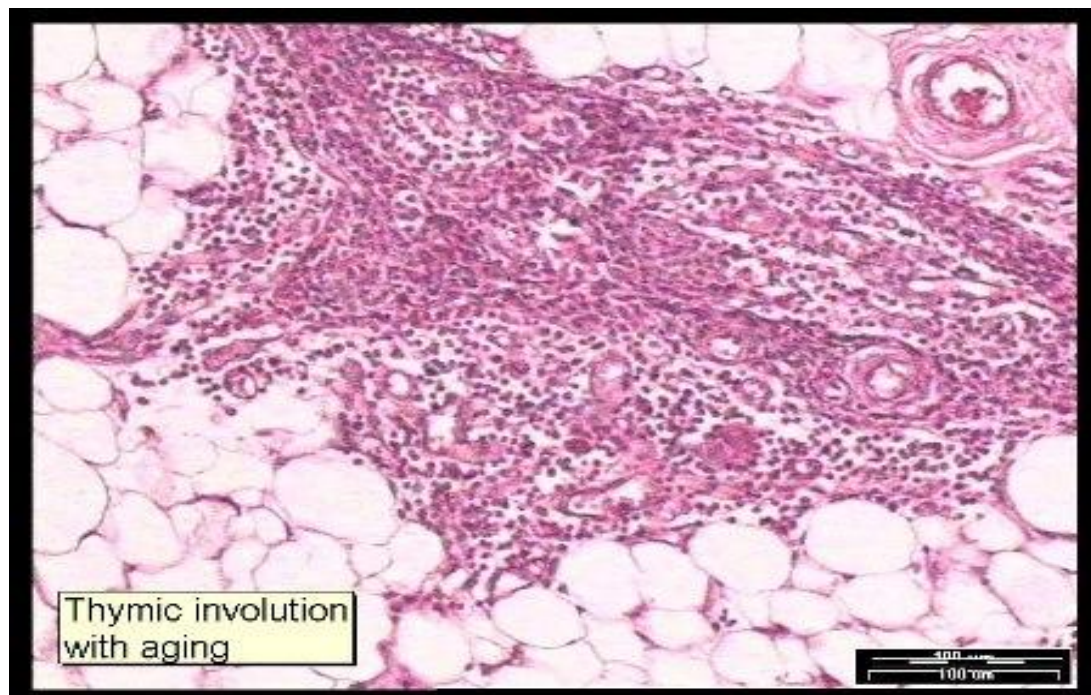


Figure n°7 : Structure microscopique d'un thymus involué (3).

E- Physiologie du thymus :

Le thymus est un organe essentiel dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire. Cependant il ne participe pas directement aux fonctions de celui-ci. L'action du thymus a lieu localement par la maturation des lymphocytes T, et à distance par des facteurs thymiques hormonaux de nature peptidique. Le rôle essentiel du thymus au sein des différents processus immunitaires fut établi pour la première fois à partir d'études sur des souris thymectomisées, par **JF Miller** en 1961, puis par **Walksman** et **Yankowic**. (1)

Le rôle exact du thymus est de produire en quantité et en diversité un grand nombre de lymphocytes T, ceci grâce à la production de thymosine et de thymopoïétine, de façon à ce que chaque lymphocyte T puisse reconnaître son agent agresseur venant de l'extérieur d'une façon bien spécifique.

1. Maturation des lymphocytes T :

Les lymphocytes B et T sont issus, comme toutes les cellules sanguines, des cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse de l'adulte. Chez le fœtus ils sont également issus du sac vitellin, du foie et de la rate. Ces cellules souches donnent naissance aux cellules B et T qui vont perdre leur capacité d'auto-renouvellement au fur et à mesure de leur maturation. Cependant on ignore si la différenciation irréversible vers les cellules B ou T débute au site même de production des cellules souches ou dans les organes lymphoïdes centraux, comme le thymus.

Les lymphocytes fœtaux ne sont pas immunocompétents, leurs fonctions apparaissent quelques jours après la naissance. Les lymphocytes T ne

reconnaissent un antigène que s'il est présenté par une cellule du même organisme. Le récepteur des cellules T doit donc posséder une double spécificité, vis-à-vis des protéines du soi (c'est-à-dire le CMH)

Et pour que les lymphocytes T soient à la fois efficaces et inoffensifs pour l'organisme, il est nécessaire que le processus de sélection accompagne ou suive immédiatement la production des cellules elles mêmes.

Les différentes étapes de la maturation des lymphocytes T sont marquées par l'apparition ou la disparition de certains récepteurs ou antigènes de membrane, ainsi que par le réarrangement de gènes codant pour certaines chaînes des récepteurs T.

Les mécanismes de la différenciation intra-thymique des cellules T sont complexes. Il semble faire intervenir dans un premier temps un contact avec l'épithélium thymique qui apporte des facteurs de maturation et présente des antigènes de transplantation contre lesquels les cellules T vont s'éduquer. Ce contact est rendu possible par le passage des cellules T dans le thymus au début de leur maturation. (15)

Les lymphocytes pré-T, venant de la moelle osseuse, sont attirés dans le thymus par un facteur chimiotactique, la **thymotaxine**. Ils semblent pénétrer au niveau de la jonction cortico-médullaire et n'expriment ni le récepteur membranaire CD3, ni les co-récepteurs CD4 et CD8, d'où leur nom de thymocytes **double négatifs**. En revanche, ils existent des marqueurs de différenciation tels que le CD38, commun à tous les précurseurs hématopoïétiques, ainsi que les marqueurs CD71, et le récepteur à la transferrine.

C'est dans le cortex que les thymocytes acquièrent les marqueurs CD4 et CD8. Ils sont alors nommés thymocytes **double positifs**, et expriment également le marqueur CD3, couplé au récepteur des cellules T(TCR).

Les thymocytes double positifs traversent ensuite le cortex, où se trouve un cordon de macrophages sentinelles qui expriment à leur surface les molécules du CMH du soi, et qui vont éliminer selon un processus de sélection positive les thymocytes qui ne reconnaissent pas ces molécules. Ne survivront que ceux qui ayant reconnu leur molécule HLA spécifique, vont proliférer et pourront désormais reconnaître tout antigène étranger. Les autres mourront par apoptose et seront détruits par les macrophages.

Cette première phase de maturation des cellules T est dépendante d'hormones polypeptidiques et permet une restriction des thymocytes au CMH du soi. Ces hormones notamment la thymosine alpha 1, la thymopoïétine, le facteur humoral thymique et la thymuline peuvent induire in vitro l'apparition de marqueurs des cellules T sur des cellules immatures.

Ce criblage s'accompagne d'un réarrangement des gènes du récepteur des cellules T selon un programme défini qui aboutit à deux lignées de cellules exprimant soit la chaîne alpha, soit la chaîne bêta du TCR (T Cell Récepteur). Il y a autant de clones de lymphocytes T (chacun avec un TCR spécifique) que de spécificités HLA possibles.

Le TCR est constitué de deux chaînes alpha et bêta, il est systématiquement associé à une série de molécules nommée marqueur CD3 servant à informer la cellule lorsque l'antigène est fixé sur le TCR. Ainsi, détecter le CD3 sur une cellule revient à y détecter le TCR et donc d'affirmer la nature T de celle-ci.

Dans le cortex, va également avoir lieu un deuxième processus, dit de **sélection négative**, qui va éliminer les cellules T qui réagissent trop fortement avec le CMH du soi ou avec le CMH du soi associé avec des peptides du soi. Cette étape nécessite une interaction avec les cellules dendritiques et les macrophages porteurs à leur surface des molécules de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Ce deuxième processus de sélection crée un répertoire de cellules T auto tolérantes. D'autres facteurs interviennent pour empêcher que ces deux processus ne détruisent l'ensemble du répertoire des cellules T. Seuls 1 à 2% des lymphocytes survivent à ces deux processus de sélection.

Puis les thymocytes dits **double-positifs** traversent la jonction cortico-médullaire ou un cordon de macrophages et de cellules dendritiques va sélectionner deux types de thymocytes CD4, et les lymphocytes CD8.

Les lymphocytes T se repartissent en deux sous population T4 et T8 dont 60% de lymphocytes T4 et 40% de T8, soit un rapport T4/T8 de 1,5. Les lymphocytes T4 reconnaissables à leur marqueurs CD4 jouent un rôle important dans les réponses immunitaires, qu'ils dirigent par l'intermédiaire de médiateurs appelés interleukines. Ils reconnaissent les molécules de classe II du CMH. Les lymphocytes T8 sont reconnaissables à leur marqueur CD8, ils reconnaissent les molécules de classe I du CMH d'un greffon incompatible ou infectées par un virus). (Figure n°8)

L'origine précise des cellules **NK** ou **Natural Killer** n'est pas encore établie. Elles sont néanmoins probablement apparentées aux cellules T. Certaines d'entre elles expriment les marqueurs T3, T8 et T11, spécifiques des lymphocytes T ainsi que des récepteurs pour l'interleukine2. Elles représentent

environ 10 à 15% des lymphocytes du sang circulant, et sont dénommés Natural Killer car elles attaquent les cellules infectées par des virus ou des cellules cancéreuses, sans stimulation antigénique préalable. (16)

La migration des cellules T hors du thymus se fait à partir du cortex. Les lymphocytes T quittent alors le thymus pour rejoindre les organes lymphoïdes périphériques en passant par les vaisseaux lymphatiques. Un lymphocyte T mature qui quitte le thymus n'y revient plus, le thymus se situant en dehors des voies de recirculation qu'empruntent les lymphocytes T entre les différents organes lymphoïdes. (1)

Cette recirculation favorise les interactions entre différentes populations lymphocytaires et augmente la probabilité de rencontre entre les antigènes et les lymphocytes.

Cette production de lymphocytes T se fait surtout entre la naissance et la puberté. Par la suite le thymus involue et la production diminue. Toutefois, la capacité fonctionnelle du système immunitaire est conservée car, d'une part le thymus ne disparaît jamais complètement, et d'autre part la demi-vie des lymphocytes peut atteindre plusieurs dizaine d'année. (3)

Au total, le thymus est un organe lymphoépithélial. Siège de la maturation des lymphocytes T. C'est un organe lymphoïde central, où la prolifération lymphocytaire est indépendante des stimulations antigéniques exogènes. Le thymus est également un organe endocrine dont les cellules épithéliales sécrètent des hormones telles que la thymosine, la thymuline et la thymopoïétine, qui participe à la maturation fonctionnelle des lymphocytes T.

Autres fonctions du thymus :

En dehors de son rôle sur l'immunité, le thymus posséderait une fonction trophique et aurait un rôle dans l'érythropoïèse. (1)

Les hormones thymiques circulantes ont également un rôle sur la maturation des lymphocytes B qu'elles tendent à inhiber. (17)

Le thymus est également la cible de différentes hormones ; une injection de corticostéroïdes provoque une réduction du nombre de lymphocytes et de leur renouvellement, ainsi qu'une atrophie de la corticale thymique. Les hormones sexuelles, accélèrent l'involution thymique, alors que la castration a un effet opposé. (18)

Les cellules épithéliales du thymus, sécrètent un certain nombre de peptides, dont l'un d'eux, la thrombopoïétine favorise la différenciation des cellules T, mais lorsque ce facteur produit en excès, il se fixe sur les récepteurs à l'acétylcholine, et semblent être impliqué dans la pathogénie de la myasthénie. (19).

Altérations des fonctions thymiques :

1- Effets de la thymectomie :

L'effet de la thymectomie n'est visible que si celle-ci est pratiquée chez l'animal in utéro, ou parfois pour certaines espèces dans les 24 heures qui suivent la naissance. En effet le rôle du thymus se manifeste très tôt dans la vie intra-utérine. (10)

➤ En période néonatale :

La thymectomie pratiquée expérimentalement en période néonatale chez l'animal entraîne des modifications profondes du système immunitaire. Dans certaines lignées de souris, l'ablation du thymus entraîne une maladie dévastatrice (maladie des avortons) s'accompagnant d'une atrophie marquée du système lymphoïde puis la mort. (10)

Dans d'autres lignées, une lymphopénie sévère peut survenir. Les capacités à une réponse anticorps humorale vis-à-vis de certains antigènes (tuberculine par exemple) et le rejet des allogreffes sont altérées chez les animaux thymectomisés. Cependant le taux sérique des immunoglobulines reste normal ou peut paradoxalement augmenter en raison d'une réponse humorale thymo-indépendante accrue. Toutes ces anomalies sont corrigées par une greffe de thymus. (10)

➤ A l'âge adulte :

La thymectomie réalisée à l'âge adulte n'a que peu d'effets apparents sur l'immunité. Une lymphopénie peut survenir dans les semaines qui suivent la thymectomie, L'ablation du thymus ne s'accompagne pas d'une perte notable de la fonction des cellules T. (19)

2- Dysplasie thymique :

Il s'agit d'une altération congénitale du thymus liée à une anomalie de son développement ou à un arrêt de celui-ci. Les thymus dysplasiques sont en général petits, d'un poids inférieur à 5 grammes, avec sur le plan microscopique, une désorganisation des zones : corticale et médullaire, et une absence de corpuscules de Hassal et de lymphocytes. Les dysplasies thymiques peuvent

êtres confondues avec les involutions thymiques aiguës, mais dans ces dernières l'architecture de la glande est conservée. (20)

3- Hyperplasie thymique :

Il s'agit d'une évolution de la glande en dehors des limites anatomiques normales pour l'âge, avec une structure microscopique normale.

L'hyperplasie folliculaire, quant à elle, se caractérise par la présence de lymphocytes B groupés en follicules de types secondaires avec un centre germinatif.

L'hyperplasie lymphoïde se voit chez 65% des patients porteurs d'une myasthénie. (20)

4- Autres anomalies :

- Une des altérations les plus fréquentes du développement du thymus, est la présence, en son sein de tissu des parathyroïdes. Cette anomalie est fréquente en raison de l'origine commune des deux organes. Des glandes sébacées et salivaires ectopiques ont également été décrites au sein du thymus. (19)

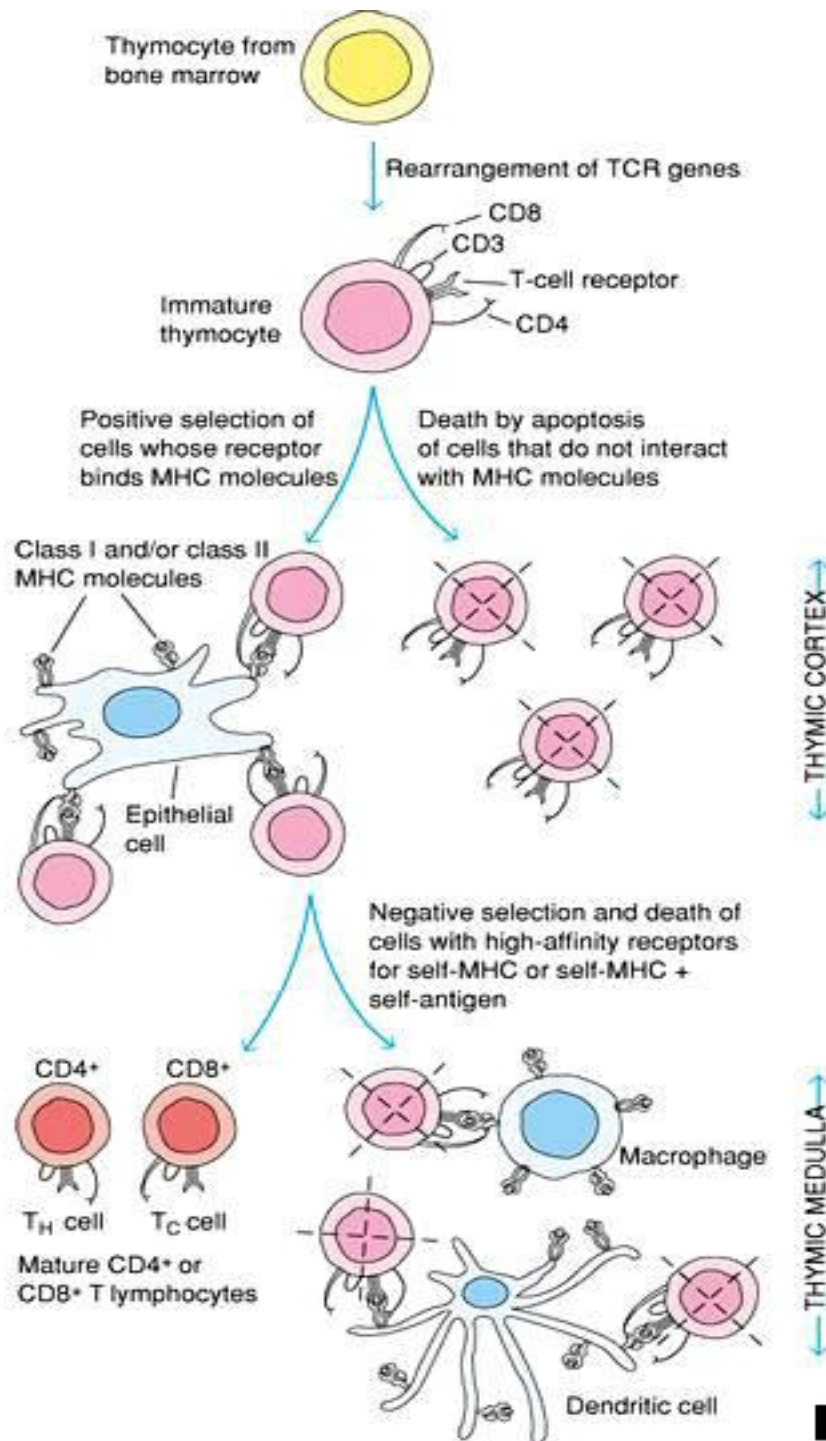


Figure n°9 : La sélection positive et négative des thymocytes dans le thymus (16).

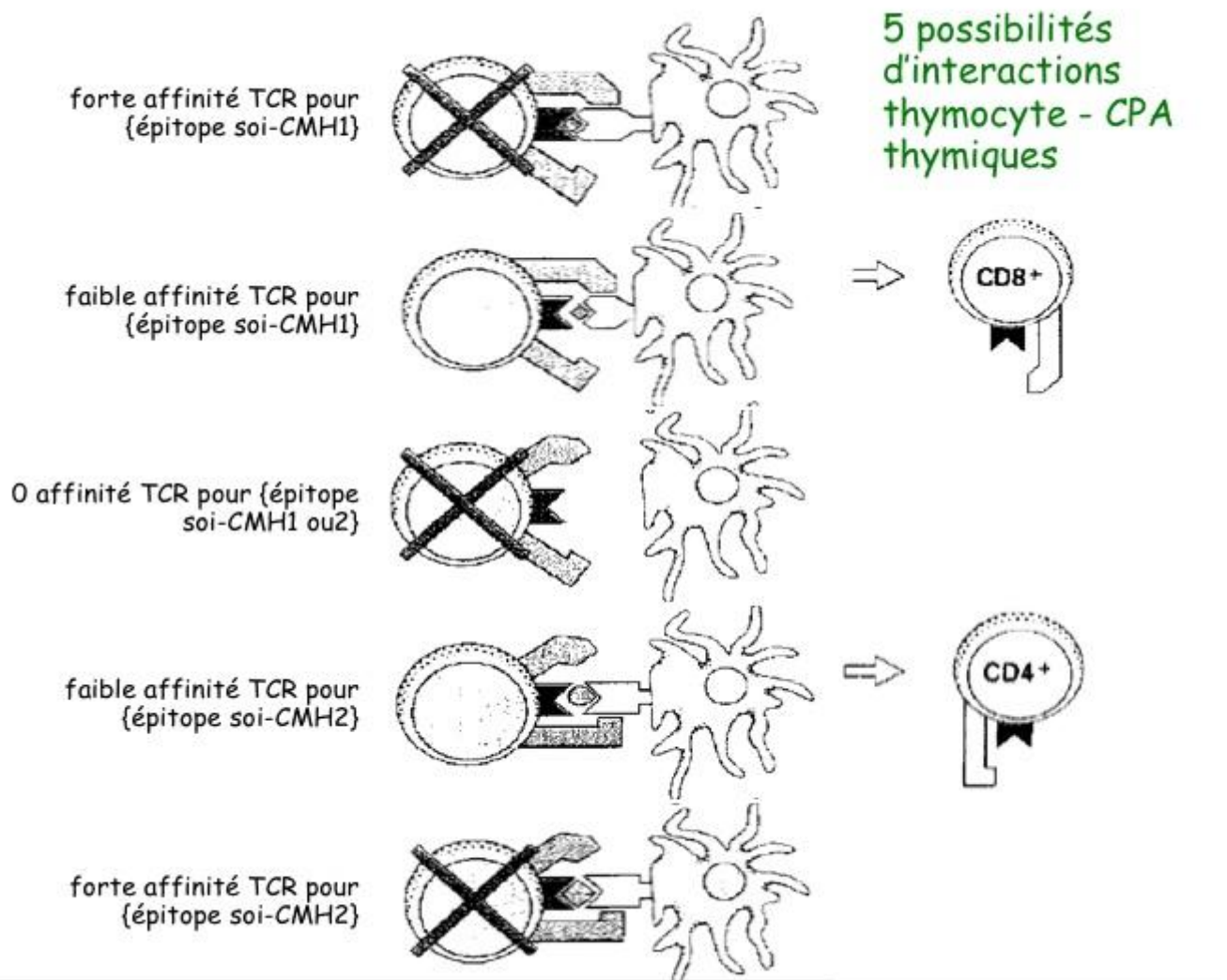


Figure n°10 : Principe de sélection des thymocytes (16).

**III. MATERIELS
ET METHODES**

Cette une étude rétrospective, d'une durée de sept ans, allant de Janvier 2002 au Juin 2009. Qui porte sur 23 patients présentant une tumeur épithéliale thymique pris en charge dans notre service pour intervention chirurgicale à visée diagnostique et/ou thérapeutique.

Les données épidémiologiques, cliniques, radiologiques, ainsi que les constatations per-opératoires et les résultats de l'histologie ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des patients et en consultant le registre des comptes rendu opératoires et celui des résultats anatomopathologiques. Les données évolutives ont pu être obtenues, pour certains patients, à partir des dossiers cliniques, au service de neurologie ou d'oncologie.

Cette étude se base sur les renseignements suivants :

1. Les données épidémiologiques : l'âge et le sexe.
2. Les données cliniques : les circonstances de découvertes de la tumeur, la présence ou non de maladies auto-immunes associées.
3. Les données radiologiques : les résultats des radiographies thoraciques et de la tomodensitométrie thoracique ont été décrits en précisant le siège, la taille, la densité de la tumeur ainsi que son caractère invasif ou non. A partir de la tomodensitométrie thoracique nous avons classé les patients en deux groupes :
 - Le premier groupe comprend les patients dont la tumeur a été jugée **résécable** et qui ont été opérés en vue d'une exérèse;
 - Le second groupe comprend les patients dont la tumeur a été jugée **non résécable** et qui ont subi un geste à titre biopsique

4. Les méthodes diagnostiques utilisées pour la réalisation de biopsie: ont été détaillés
5. Les données opératoires ont été décrites par la voie d'abord de la tumeur et le bilan per-opératoire à savoir : la taille de la tumeur, la présence ou non d'adhérences, le degré de l'envahissement locorégional, la qualité de l'exérèse.
6. Les données postopératoires immédiates :
7. Stadification de Masaoka (1981) a été utilisée, les différents types histologiques ont été classés en fonction de la classification anatomopathologique de l'organisation mondiale de la santé (1999).
8. Résultats à long terme du traitement :
 - Pour la tumeur thymique : Le risque de récurrence tumorale constitue le principal critère de surveillance.
 - En cas de myasthénie associée ; l'évolution peut se faire vers :
 - La rémission complète : disparition complète des symptômes de la myasthénie en l'absence de traitement ou par diminution de la thérapeutique.
 - La rémission incomplète : persistance de symptômes minimes avec diminution de la thérapeutique.
 - Même statut.
 - L'aggravation.

Analyse statistique :

Toutes les données ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS 18.0. Les variables ont été sous forme qualitatives ou quantitatives.



IV- RESULTATS



IV.1. LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1. AGE :

L'âge moyen de nos patients a été de $45 \pm 12,6$ ans lors de l'intervention, avec des extrêmes de 18 ans et 69 ans.

2. SEXE :

Sur les 23 patients de notre série, nous comptons 14 hommes (61%) et 9 femmes (39%).

IV.2. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

Pour 21,7% des patients (5 cas), La découverte de la tumeur thymique était fortuite, à l'occasion d'une radiographie thoracique réalisée pour une autre raison.

43,5% des patients (10 cas) présentaient un tableau de myasthénie, c'est la seule manifestation systémique auto-immune associée à la tumeur thymique dans notre série. Le délai entre diagnostic de myasthénie et chirurgie de résection ainsi que le stade de la maladie sont représentés sur le tableau 1.

Les 8 patients restants (34,8%) n'ont pas présenté de myasthénie. Par contre, d'autres manifestations cliniques ont été retrouvées, à type de signes thoraciques, notamment une douleur thoracique retrouvée dans 6/8 cas, une toux chronique dans 2/8 cas, une dyspnée dans 5/8 cas, et un syndrome cave supérieur chez un patient.

Sexe	Age/an	Circonstances de découverte ¹	Stade ²	Délai ³
M	43	D	I	1
M*	43	S	IIIB	60
F	48	D	IIA	2
M	45	S	IIA	24
M	53	S	-	36
F	41	D	IIB	3
F	52	S	-	13
M	31	D	-	1
F	52	-	-	-
F	31	S	IIIA	120

Tableau 1. Caractéristiques des patients opérés pour tumeur thymique associée à une myasthénie. ¹ : circonstances de découverte radiologique de la tumeur thymique ; ² : stadification selon la classification du M.G.F.A ; ³ : le délai écoulé entre le diagnostic de la myasthénie et la chirurgie de résection. D : Découverte systémique d'une tumeur thymique lors du bilan initial de la myasthénie. S : Découverte fortuite d'une opacité médiastinale lors de la surveillance de la myasthénie. * : La tumeur thymique a été découverte 4 ans après une chirurgie cervicale avec thymectomie pour myasthénie instable évoluant pendant 12 mois.

IV.3. LES ASPECTS RADIOLOGIQUES DES TET:

Les explorations d'imagerie se basent essentiellement, dans notre étude, sur la radiographie thoracique et la tomodensitométrie thoracique.

1. RADIOGRAPHIE DU THORAX : (FACE ET PROFIL)

La radiographie thoracique a permis d'objectiver une opacité médiastinale chez 22 cas de nos patients (96%), le siège de ces images radiologiques était :

- Au niveau de l'étage supérieur latéro-trachéale droit ou gauche dans 56,5% (13 cas)
- Au niveau de l'étage moyen (hilaire) dans 26% (6 cas)
- Opacité volumineuse sans topographie précise chez 3 patients (13%)

Les calcifications ont été objectivées chez 3 patients (13%) et seul un patient avait une radiographie thoracique normale.

2. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :

La tomodensitométrie a été utilisée, en préopératoire, chez tous les patients de la série. C'est la clé de l'examen complémentaire aussi bien pour le diagnostic des tumeurs thymiques que pour le bilan préopératoire.

En permettant d'étudier les éléments suivants :

➤ Siège :

- Médiastin antérieur : 22/23 (95,7%) au niveau de :
 - L'étage supérieur dans 56,5% (13 cas)
 - L'étage moyen dans 30,4% (7 cas)

- Les deux étages (supérieur et moyen) dans 3 cas (la tumeur été très volumineuse).

- Médiastin moyen : 1/23 (4,3%) au niveau de la loge de barety.

Selon le côté de développement ; la tumeur a été médiane dans 47,8% (11 cas), latéralisée à droite dans 34,8% (8 cas), et à gauche dans 17,4% (4 cas).

➤ Taille :

Une taille moyenne de 7,35 cm, avec une taille minimum de 4 cm et taille maximum de 25 cm.

➤ Densité :

→ Homogène dans 74% (17 cas)

→ Hétérogène dans 26% (6 cas)

➤ Limites :

→ Tumeur à limites nettes et bien définies dans 17 cas (74%).

→ Tumeur à limites irrégulières ou mal définies dans 4 cas (26%)

➤ Les signes d'envahissement loco-régional:

19 patients (82,6%) ont présenté une tumeur sans compression locorégionale visible sur le scanner. Les signes de compression notamment vasculaire ont été retrouvées chez 4 patients (17,4%). le contact avec les gros vaisseaux (tronc innominé, veine cave, aorte et troncs supra-aortique) a été individualisé dans 48% (11 cas), et le plan de clivage n'a pas été visualisé dans 17,4% (4 cas).

➤ Les signes associés

Retrouvés chez 3 patients (13%), à type de :

- Un épanchement pleural : un cas
- Un nodule basal droit : un cas
- Adénopathies médiastinales essentiellement dans la loge de Barety : un cas

Les calcifications ont été retrouvées dans 13% des cas.

IV.4. LA RESECABILITE :

Au terme de ce bilan radiologique, nous avons classé les malades en deux groupes :

- Ceux ayant une tumeur bien encapsulée jugée d'emblée résécable (18/23 soit 78,3%)
- Et ceux dont la lésion a été jugée non résécable (5/23 soit 21,7%) la chirurgie ne peut être donc envisagée qu'après un traitement néoadjuvant, c'est le cas d'un patient ayant été opéré après une chimiothérapie néo-adjuvante.

IV.5. LES GESTES DIAGNOSTIQUES ET RESULTATS:

Les gestes diagnostiques réalisés chez les patients qui ont présenté une tumeur nécessitant une histologie pré-thérapeutique (26%) ont été sous forme :

- Une ponction scannoguidée dans deux cas (8,7%)
- Une médiastinotomie antérieure dans 3 cas (13%)
- Une médiastinoscopie dans un cas (4,3%).

Les résultats de l'étude histologique des fragments prélevés ont été en faveur:

- D'un thymome de type AB dans deux cas (8,7%)
- D'un thymome de type B1 dans un cas (4,3%)
- D'un carcinome thymique dans deux cas (8,7%)
- Le type histologique exact du thymome n'a été reconnu dans un cas (4,3%)

IV.6. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. MODALITES :

1.1. La chirurgie :

a. Les indications de la chirurgie :

19 patients ont bénéficié d'une résection complète (82,6%) :

- A visée diagnostique et thérapeutique dans 18/19 cas (94,7%)
- Dans un but thérapeutique dans un cas (5,3%) après traitement néo-Adjuvant par chimiothérapie.

b. La voie d'abord :

Les interventions ont été réalisées par :

- La sternotomie : 68,4% (13/19 opérés)
- La thoracotomie postéro-latérale : 6/19 opérés
 - Gauche : 15,8% (3/19 opérés)
 - Droite : 15,8% (3/19 opérés)

c. Bilan per-opératoire et stadification anatomo-clinique:

En per-opératoire, la taille moyenne de la tumeur a été de $6,4 \pm 2,5$ cm avec une taille minimum de 4 cm contre 13 cm pour la tumeur de plus grande taille. Les adhérences aux organes de voisinage ont été retrouvées dans 63,2% (12/19), avec un envahissement loco-régional dans 31,6% (6/19), la résection a été complète dans tous les cas.

Nous avons donc répertorié les 19 tumeurs thymiques selon les caractéristiques per-opératoires et le stade anatomo-chirurgical selon la classification tumorale GETT, les résultats sont représentées sur le tableau 2.

NOMBRE	TAILLE	ADHERENCES	NATURE DE L'INVASION	GREFFES PLEURALES OU PERICARDIQUES	ETENDUE DE LA RESECTION	STADE
1	10	P	-	A	G	I
2	5	A	-	A	G	I
3	6	P	-	A	G	I
4	4	P	G + PL	A	G+PL	IIA
5	10	P	G+PL+PM	A	G+PL+WR	III
6	9	P	-	A	G	I
7	4	P	G+PL	A	G+PL	IIA
8	5	P	G+PL+PM+NPH	A	G+PL+WR	III
9	9	A	-	A	G	I
10	4	A	-	A	G	I
11	13	P	G+VCS	A	G+VCS*	III
12	5	P	G	A	G	IIA
13	6	P	-	A	G	I
14	6	A	-	A	G	I
15	5	A	-	A	G	I
16	5	A	-	A	G	I
17	6	P	-	A	G	I
18	6	P	TVI	A	G+TVI**	III
19	4	A	-	A	G	I

Tableau 2. Données opératoires des tumeurs thymiques réséquées. P : présence ; A : absence. G : graisse locorégionale; PL : plèvre ; PM : poumon ; NPH : nerf phrénique ; TVI : tronc veineux innominé ; VCS : veine cave supérieur. WR : résection étendue au poumon sous forme d'une résection atypique. * résection étendue à la veine cave supérieure sans résection-anastomose mais libération de la tumeur très adhérente à celle-ci sans qu'il existe un plan de clivage avec suture d'une plaie cave après résection complète de la tumeur. ** résection du tronc veineux innominé.

e. Type histologique et classification post-opératoire:

La répartition des types histologiques selon la classification histologique de (OMS 1999) a été comme suit :

- Thymome bénins :
 - Type A (15,7%) n=3;
 - Type AB (47,3%) n=9,
- Thymome malins catégorie I :
 - Type B1 (5,26%) n=1;
 - Type B2 (21%) n=4.
- Thymome malin catégorie II (carcinome thymique bien différencié):
 - Type B3 (5,26%) n=1

La répartition des stades selon la classification de Masaoka :

- Stade I (58%) n=11;
- Stade IIA (10,5%) n=2;
- Stade IIB (10,5%) n=2;
- Stade III (21%) n=4.

Les différents aspects histologiques, ainsi que les stades des tumeurs thymiques selon la classification de Masaoka, sont représentés dans le tableau 3.

				Type histologique					
Stade				Thymome bénins		Thymome malins catégorie I		Thymome malins catégorie II	
Masaoka per- opératoire	GETT	Stade Masaoka après histologie		A	AB	B1	B2	B3	C
1*	I	IB	I						
2	I	IA	I	X					
3	I	IB	IIB				X		
4	IIA	II	IIB				X		
5	III	II	III				X		
6	I	IB	I	X					
7	IIA	II	IIA				X		
8	III	II	III					X	
9	I	IA	I		X				
10	I	IA	I			X			
11	III	II	III**		X				
12	IIA	II	IIA		X				
13	I	IB	I		X				
14	I	IA	I		X				
15	I	IA	I		X				
16	I	IA	I		X				
17	I	IB	I		X				
18	III	II	III		X				
19	I	IA	I	X					

Tableau 3. Histologie des tumeurs thymiques et classification postopératoire. * Thymome fuso-cellulaire. ** . Thymome de type AB avec persistance de moins de 5% de la composante tumorale.

f. Evolution post-opératoire précoce :

16 patients parmi les 19 patients opérés (84,2%) ont présenté des suites post-opératoires simples. 4 patients ont présenté des complications en rapport soit avec la chirurgie dans 10,5% (2 cas) à type d'épanchement péricardique hématisé et d'une infection de paroi. Soit en rapport avec la myasthénie et le terrain (2 cas) ➔ 10,5%

- L'épanchement péricardique hématisé post-opératoire a été diagnostiqué chez une patiente, 1 mois après l'intervention chirurgicale réalisée par sternotomie, et dont les suites post-opératoires immédiates ont été simples, la patiente a présenté une dyspnée d'effort d'installation progressive sans signes de tamponnade vraie à l'examen. Elle a bénéficié d'un drainage de l'épanchement par la réalisation d'une fenêtration péricardique par voie sous-xyphoïdienne. L'évolution a été favorable.
- L'infection de paroi survenue dans les suites post-opératoires immédiates a été traitée par des soins locaux quotidiens et une antibiothérapie.
- Pour les patients myasthéniques, le protocole du service consiste à diminuer les doses du traitement médical habituel (anticholinesthésiques) de moitié en post-opératoire. Le traitement des complications a comporté une simple augmentation des doses du traitement pour un patient, pour le deuxième patient la gêne respiratoire aiguë a indiqué une ventilation mécanique, une plasmaphérèse a été nécessaire et l'évolution a été favorable.

- Le patient suivi pour bronchopneumopathie chronique a présenté une décompensation aigue post-opératoire, nécessitant un traitement simple à base d'oxygénothérapie, de bêta-2-mimétique par voie inhalée, et une corticothérapie intraveineuse, avec bonne évolution.

1.2. La radiothérapie:

6 patients sur les 19 opérés (31,6%) ont été proposés pour une radiothérapie post-opératoire, en revanche aucune indication d'une radiothérapie exclusive ou combinée à la chimiothérapie n'a été portée.

La dose utilisée était de 55 Gy, Les indications de la radiothérapie, représentées sur le tableau 4, se base essentiellement sur les données des classifications de Masaoka et GETT.

1.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie a été indiqué chez 5 patient (21,7%) : 3 en préopératoire (approche multimodale), mais la chirurgie n'a pu être effectuée que chez une patiente ; exclusive chez 2 patients vu la taille et l'extension importante de la tumeur. Tableau 5.

Patient	Masaoka	GETT	RT
1	IB	I	Non (caractère d'adhérence non pris en considération)
2	IA	I	Non
3	IB	IIB	Non (myasthénie grave avec atteinte respiratoire)
4	II	IIB	Oui
5	II	III	Non (patient suivi pour pboncho-pneumopathie chronique post-tabagique)
6	IB	I	Non (caractère d'adhérence non pris en considération)
7	II	IIA	Oui
8	II	III	En cours
9	IA	I	Non
10	IA	I	Non
11	II	III**	Non (réduction de plus de 95% de la tumeur après histologie post-opératoire)
12	II	IIA	Oui
13	IB	I	Oui
14	IA	I	Non
15	IA	I	Non
16	IA	I	Non
17	IA	I	Non
18	II	III	Oui
19	IA	I	Non

Tableau 4. Classification des tumeurs thymiques et indications de la radiothérapie. RT : réalisation ou non d'une radiothérapie et les raisons de la non réalisation d'une irradiation thoracique post-opératoire.

Patient	Masaoka	GETT	RT
1	IB	I	Non (caractère d'adhérence non pris en considération)
2	IA	I	Non
3	IB	IIB	Non (myasthénie grave avec atteinte respiratoire)
4	II	IIB	Oui
5	II	III	Non (patient suivi pour pboncho-pneumopathie chronique post-tabagique)
6	IB	I	Non (caractère d'adhérence non pris en considération)
7	II	IIA	Oui
8	II	III	En cours
9	IA	I	Non
10	IA	I	Non
11	II	III**	Non (réduction de plus de 95% de la tumeur après histologie post-opératoire)
12	II	IIA	Oui
13	IB	I	Oui
14	IA	I	Non
15	IA	I	Non
16	IA	I	Non
17	IA	I	Non
18	II	III	Oui
19	IA	I	Non

Tableau 5. Les indications de la chimiothérapie. * : adjuvante, ** : néo-adjuvante avec chirurgie non réalisée, *** : néo-adjuvante avec réalisation d'une chirurgie de résection complète.

2. SUIVI ET RESULTATS DE LA PRISE EN CHARGE :

La durée moyenne de surveillance des patients opérés est de $29,7 \pm 21,6$ mois (entre 2 et 84 mois). L'évaluation de l'efficacité de la prise en charge a concerné seulement les patients suivis pendant une durée minimum de 12 mois. Le tableau 6 représente les durées de surveillance des patients opérés avec les résultats du suivi selon les modalités thérapeutiques.

En tenant compte de la durée de surveillance, on distingue au sein du groupe de patients qui ont été opérés avant au moins un an (14 cas) :

- 14,28% (2/14 cas) ont été suivis au-delà de 5 ans et sont encore en vie sans récurrence après une chirurgie de résection seule (les deux patients sont classés en stade I)
- 42,85% (6/14 cas) ont été suivis pour une durée de 3 à 5 ans, la survie sans récurrence est notée pour tous les patients ; parmi ces patients 3 ont été classés en stade I, deux ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire (un classé en stade IIB et l'autre en stade III), un patient de stade III n'a pas reçu de radiothérapie adjuvante en raison d'une BPCO contre-indiquant ce traitement.
- 42,85% (6/14 cas) ont été suivis pendant une durée entre 18 mois et 3 ans.
 - La chirurgie seule a été pratiquée chez 3 patients (deux de stade I et un de stade IIB suivi pour myasthénie grave avec des formes respiratoires)

- La radiothérapie adjuvante a été réalisée dans les trois autres cas (deux de stade IIA et un patient de stade I avec des adhérences importantes et suspicion d'invasion).

La survie sans récurrence a été notée pour 5 patients (deux de stade I traités par chirurgie un de stade I traité par chirurgie et radiothérapie adjuvante et deux de stade IIA), pour un patient, présentant une tumeur thymique de stade IIB localisée au niveau de la loge de Baret, la chirurgie a été réalisée 4 ans après une thymectomie par voie cervicale dans le cadre d'une approche chirurgicale de sa myasthénie grave, l'histologie n'a pas objectivé de tumeur thymique sur la pièce du thymectomie; 18 mois après la deuxième intervention, ce patient a présenté une anomalie sur le scanner de surveillance sous la forme d'une lésion tissulaire au niveau du site de résection dont la distinction entre récurrence ou remaniements post-opératoire a été difficile, la décision était d'explorer la lésion par médiastinoscopie, et donc une troisième chirurgie chez ce patient myasthénique a été programmée. Dans l'attente de l'intervention, l'évolution a été marquée par la survenue d'une mort subite à domicile.

L'évolution des patients myasthéniques est représentée sur le tableau 7.

Parmi les 23 patients pris en charge pour tumeur thymique associée ou non à une myasthénie, à différents stades de la tumeur et de différents types histologiques :

- 4 patients ont été traités par polychimiothérapie exclusive dont la réponse objective est partielle pour une seule patiente (25%) qui est encore en vie avec stabilisation tumorale dont l'indication d'une chirurgie n'est pas encore possible. L'évolution des trois autres patients a été sous forme d'un décès chez deux ; l'un par la

progression de la tumeur et l'autre par les complications de la chimiothérapie à la cinquième cure, le troisième patient a été perdu de vue.

- 19 patients ont été opérés avec réalisation d'une résection complète de la tumeur d'emblée et pour une patiente après une chimiothérapie néoadjuvante (approche multimodale). Une radiothérapie post-opératoire fut indiquée, chez 6 patients, du fait du caractère invasif des tumeurs (5 cas) ou par la présence d'adhérences péri-tumorales importante avec suspicion d'invasion macroscopique (1 cas). La radiothérapie post-opératoire n'a pas été réalisée chez 13 patients soit parce que la tumeur n'a pas été invasive (10 cas), ou du fait d'une contre-indication à la radiothérapie (2 cas) un pour bronchopneumopathie chronique obstructive et l'autre pour une myasthénie grave avec atteinte respiratoire, chez une patiente malgré le caractère invasif, une résection complète fut réalisé après chimiothérapie néoadjuvante, l'étude histologique de la pièce opératoire a objectivé une réduction du lit tumoral jusqu'à plus de 95%.

En terme de survie sans récurrence, l'efficacité de la prise en charge a été à 100% pour les stades I, jusqu'à **5 ans** pour deux patients, **4 ans et 6 mois** pour un patient et **3ans** pour deux patients et à respectivement **28, 31 et 33** mois pour trois patients avec une radiothérapie post-opératoire dans seulement un cas. Pour toutes les formes invasives (6 cas), traitées par chirurgie de résection complète d'emblée suivi de radiothérapie dans 4 cas (deux cas de stade IIA, un stade IIB dans deux cas et un cas stade III), 5 patients sont encore en vie sans récurrence

avec des durée respectivement de surveillance de **42 mois, 38 mois, 37 mois, 24 mois** et **25 mois** la radiothérapie a été réalisée dans tous les cas sauf un. L'efficacité de la prise en charge est donc de 83,3%, une seule suspicion de récurrence a été notée chez un patient décédé par mort subite survenue à domicile.

	Surveillance (mois)		Traitement	Résultats
	< 12 mois	> 12 mois		
1		84	CH	NR
2		60	CH	NR
3		18	CH	R*
4		42	CH-RT	NR
5		38	CH	NR
6		36	CH	NR
7		24	CH-RT	NR
8	8		CH-RT	NE
9	3		CH	NE
10	2		CH	NE
11	2		CH	NE
12		25	CH-RT	NR
13		33	CH-RT	NR
14		28	CH	NR
15		31	CH	NR
16		36	CH	NR
17		54	CH	NR
18		37	CH-RT	NR
19	4		CH	NE

Tableau 6. Résultats de la prise en charge. CH : chirurgie ; CH-RT : chirurgie suivi de radiothérapie ; NR : absence de récurrence ; NE : patient non encore évaluable ; R* : patient suivi pour myasthénie 5 ans avant la chirurgie du thymome qui a été précédée d'une thymectomie 4 ans auparavant, la chirurgie du thymome localisé au niveau de la loge de barety, a été sous forme d'une résection complète. La radiothérapie a été contre-indiquée devant son statut myasthéniques (forme respiratoire). L'évolution a été marquée par l'apparition d'une petite lésion tissulaire au niveau de la loge barety (site initial de la tumeur), une surveillance de cette lésion a été décidée. Le patient est décédé (mort subite) sans que la nature exacte de cette lésion soit établie.

Age	Sexe	Stade ¹	Stade du thymome ²	Evolution de la myasthénie
43	M	I	I	MS
43	M	IIIB	IIB	RI
48	F	IIA	IIB	RC
45	M	IIA	I	RC
53	M	-	IIA	RC
41	F	IIB	III	RI
52	F	-	I	MS
31	M	-	I	RC
52	F	-	III	RC
31	F	IIIA	I	-

Tableau 7. Evolution des patients myasthéniques. 1 : classification selon M.G.F.A ; 2 : stadification selon Masaoka. RC : rémission complète ; RI : rémission incomplète ; MS : même statut.



V- DISCUSSION



A- Aspects épidémiologiques:

Les tumeurs thymiques sont rares représentant 0,2 à 1,5% des néoplasies (22).

L'incidence annuelle des thymomes est de 0,15 cas par 100,000 personnes (2), ce qui explique la rareté de ces tumeurs, encore plus pour les carcinomes thymiques qui représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du thymus (23).

Nous avons consulté le registre de notre service, qui nous a permis d'étudier 23 cas sur une période de 7 ans (Janvier 2002- juin 2009) avec seulement deux carcinomes thymiques.

Le thymome représente 50% des tumeurs du thymus, 20% des tumeurs médiastinale, et 50% des tumeurs du médiastin antérieur (19).

Moins de 10% des thymomes se développent en dehors du médiastin antérieur, principalement dans les régions cervicales, le médiastin postérieur et moyen, voire même dans le poumon (3).

Les revues de littérature ne montrent pas différence entre les deux sexes, (24-25-26-27). Dans une étude récente (2) l'incidence des hommes a été plus importante ; ce qui est le cas dans notre travail : 63% pour le sexe masculin contre 39% de sexe féminin.

Sur une étude de 28 séries (28) l'âge médian de 5487 patients a été compris entre 45 et 59,5 ans, et dans une autre série (29) l'âge moyen a été de $53,7 \pm 14$, compris entre 8 ans et 94 ans. L'âge moyen de nos patients a été de $45 \pm 12,6$, avec des extrêmes de 18 à 69 ans.

B- Diagnostic :

1 - Aspects cliniques :

1-1 Circonstances de découverte :

a- Découverte fortuite :

Chez l'adulte, 50% des tumeurs médiastinale sont asymptomatiques (30).

Entre le 1/3 et la moitié de ces formes, la découverte d'une tumeur thymique se fait à l'occasion d'un bilan radiologique systématique (31, 32). Cette situation a concerné 5/23 de nos patients (21,7%).

La découverte peut se faire également lors d'une thoracotomie pour d'autres pathologies thoraciques. (Exemple d'un cancer bronchique)

b- Symptomatologie thoracique :

Les symptômes thoraciques sont non spécifiques, et sont en rapport avec l'irritation, la compression ou l'envahissement des structures médiastinales par la progression tumorale ou l'extension de cette dernière à distance.

Les signes respiratoires tels la toux, le stridor, la dyspnée sont de loin les plus fréquents suivis par la douleur thoracique par invasion de la paroi thoracique, du diaphragme ou de la plèvre médiastinale.

D'autres signes peuvent être rencontrer comme un syndrome cave supérieur en cas de tumeur droite, une dysphagie par compression œsophagienne, une tamponnade par invasion du péricarde, une hémoptysie et dyspnée par envahissement de la trachée et des bronches, une dysphonie liée à la paralysie récurrentielle gauche, un syndrome de Claude Bernard HORNER par invasion du ganglion stellaire, une atteinte du nerf phrénique.

Ces symptômes sont très variables suivant la nature, le siège, la rapidité d'évolution, le caractère bénin ou malin de la tumeur, et la présence ou non d'infection.

Ces symptômes décrits dans 40% des cas (32) ont été retrouvés chez 8/23 patients (34,8%) dans notre série.

c- Syndromes para-thymiques :

c-1 Thymus et maladies auto-immunes :

La plupart de ces syndromes sont liés à un désordre immunitaire. Il peut y avoir un délai de plusieurs mois ou même plusieurs années entre la découverte du thymome et l'apparition des troubles de l'immunité. L'association d'un thymome et d'une maladie auto-immune témoigne de l'implication certaine du thymus dans l'auto-tolérance, même après son involution. Un bilan immunologique s'avère donc nécessaire devant toute pathologie thymique (34).

L'apparition d'une maladie auto-immune serait liée à l'incapacité du thymus à détruire les cellules auto-réactives (35).

La thymectomie n'améliore ces syndromes que de façon très inconstante. Plusieurs affections auto-immunes peuvent être associées chez un même patient.

Les manifestations auto-immunes sont très rares dans les carcinomes thymiques. Néanmoins, des syndromes paranéoplasiques (hypercalcémie, hyperparathyroïdie...) peuvent être associées dans les carcinomes bien différenciés (36).

Des anomalies histologiques du thymus sont fréquemment retrouvées dans certaines maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et la myasthénie.

c-2 La myasthénie :

Il existe des liens étroits entre le thymome et la myasthénie. La première observation a été décrite par **LARQUER et WEIGERT** EN 1901 puis par **WILSON** en 1905, mais c'est en 1939 que **BLALOCK** a fait la corrélation entre l'existence d'un thymome et l'apparition d'une myasthénie. C'est la plus fréquente des syndromes associés aux TET. Dans des séries anciennes et récentes des chiffres oscillent entre 15-61% sont rapportés.

Tableau n°8 : Fréquence de la myasthénie associée au thymome dans la littérature.

Année d'étude	Auteurs	Fréquence de la myasthénie	Nombre de thymome étudié
1985	Verley JM (48)	52%	200
1988	Levasseur Ph (47)	61%	255
1990	Mikio O (46)	22,9%	166
1992	Fuentes P (45)	31,3%	67
1998	Stephan G (44)	23%	70
2002	Okumura M (43)	46,5%	273
2003	Kondo K (23)	24,8%	1320
2004	Rea F (42)	17,4%	132
2005	Fang W (41)	16,2%	204
2008	De Jong WK (17)	15%	537
2009	Notre série	43,5%	23

Par ailleurs les patients myasthéniques ont un thymome dans 10-12% des cas (37).

Les thymomes sont d'autant plus fréquents que l'âge des patients myasthéniques est avancé (38).

Cette association a été retrouvée chez nos patients dans 43,5% et c'est d'ailleurs le seul syndrome paranéoplasique retrouvé.

La myasthénie est une affection neuromusculaire, caractérisée cliniquement par une fatigabilité anormale à la suite d'une activation répétée ou d'une tension prolongée, avec une tendance à la récupération de la force musculaire après une période de repos. Elle peut être localisée à certains groupes musculaires (oculaire pure par exemple) ou bien généralisée, la gravité est essentiellement liée à l'atteinte des muscles laryngo-pharyngés et respiratoires, responsable d'une insuffisance respiratoire aigue.

Il s'agit d'une affection auto-immune caractérisée par la présence de processus d'immunité humorale et cellulaire dirigée contre les récepteurs à l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire à l'origine d'un bloc au passage de l'influx nerveux du nerf au muscle, empêchant ainsi la contraction musculaire. Les anticorps auto-immuns produits par le thymome sont rares et le thymome génère surtout des cellules T et les exporte dans la circulation périphérique (39-40), et il a été proposé que ce mécanisme des cellules T, produit par le thymome, est celui qui contribue à la pathogénie de la myasthénie (41). L'atteinte de la maturation des thymocytes dans la tumeur peut conduire en partie à la production de cellules T auto-réactives, ces cellules dites naïves deviennent actives en périphérie et aide la production d'auto-anticorps par les cellules B à l'extérieur du thymome (42). La production de cellules T

autoréactives dans le thymome est en partie due à l'inefficacité de génération de cellules T régulatrices CD4, CD25, FOXP3 (40-41).

A l'électromyogramme, il existe un bloc neuromusculaire, réversible après administration d'un anti -cholinestérasique. Le dosage des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine est positif mais le taux d'anticorps n'est cependant pas corrélé à la sévérité de la myasthénie.

L'évolution se fait sur un mode chronique avec des poussées évolutives entrecoupées de remissions.

La découverte d'une myasthénie permet un diagnostic plus précoce des TET et donc en améliorer le pronostic.

c-3 Le lupus érythémateux disséminé :

L'association d'un thymome et d'un lupus est rare (moins de 2% des cas)

Les thymomes sont bénins dans 59% des cas.

L'âge d'apparition de ce lupus, semble être plus tardif que dans la forme spontanée, en moyenne à l'âge de 48ans et la prédominance féminine est moins marquée avec un sexe ratio à 4,3. Lupus et thymome sont diagnostiqués simultanément dans 50% cas. Dans 18% des cas le lupus précède d'environ 1à10 ans le thymome et dans 31% des cas c'est le diagnostic de thymome qui précède celui du lupus avec un délai de un à 15 ans. L'évolution de la maladie lupique n'est en général pas influencée par la thymectomie, un lupus pouvant survenir après l'intervention (43,45).

c-4 Le syndrome de Goujerot-Sjögren :

C'est un syndrome qui se caractérise par une destruction des glandes exocrines liée à une infiltration lympho-plasmocytaire. Il peut être primitif ou secondaire à une connectivite. Le sexe féminin est le plus souvent concerné (95% des cas). L'association d'un thymome et d'un syndrome de Goujerot-sjögren est exceptionnelle puisqu'une dizaine de cas seulement ont été décrits. Souvent la myasthénie y est associée (45).

c-5 Hypogammaglobulinémie :

Hypogammaglobulinémie se voit habituellement chez les patients âgés, et rapportée dans 3-6% des patients porteurs de thymome. Cette association explique la sensibilité aux infections de certains patients présentant un thymome.

Elle affecte les immunoglobulines A et G, et elle est fréquemment associée à une arthrite rhumatoïde, ou une colite ulcérée et dans un tiers des cas à une anémie aplasique.

Le diagnostic d'hypogammaglobulinémie repose sur un taux inférieur à 8 grammes par litre.

Le syndrome de Good décrit en 1954 par ROBERT GOOD ne présente que 1 à 5% des syndromes paranéoplasiques associés aux thymomes (46,47).

Il se définit par l'association d'un thymome, d'une hypogammaglobulinémie et des infections respiratoires récidivantes pouvant évoluer vers une dilatation des bronches et une destruction du parenchyme pulmonaire nécessitant parfois le recours à la chirurgie. On peut trouver également des signes d'un déficit immunitaire secondaire à l'absence de lymphocytes B

circulants, et à l'inversion du rapport T4/T8 au sein de la population lymphocytaire.

Les thymomes associés au syndrome de GOOD sont bénins dans 90% des cas (48). La thymectomie est habituellement inefficace sur le déficit immunitaire, les infections continuant d'évoluer pour leur propre compte après l'intervention (34, 46,49).

c-6 Anémie érythroblastique :

Il s'agit d'une hémopathie rare caractérisée par l'absence quasi complète d'érythroblastes dans la lignée rouge et qui se traduit par une anémie sévère normochrome, normocytaire, arégénérative, la ponction médullaire objective typiquement une érythroblastopénie profonde.

Environ 50% des cas sont associés à un thymome, d'où l'intérêt de rechercher une anomalie thymique chaque fois qu'on découvre une érythroblastopénie (50). En revanche seuls 5% à 10% des patients porteurs d'un thymome ont une hypoplasie de la lignée rouge (22), elle survient dans la moitié des cas après une thymectomie ou après chimiothérapie (51).

Plusieurs mécanismes immunologiques ont été avancés pour expliquer la survenue de cette anémie dans les thymomes : présence d'anticorps anti-érythroblastes, anti-érythropoïétine ou suppression de l'érythropoïèse par les lymphocytes T.

c-7 Anémie hémolytique auto-immune :

L'association d'une anémie hémolytique auto-immune avec un thymome est rare (52).

Elle est souvent associée à une myasthénie ou à une hypogammaglobulinémie. La thymectomie ne semble pas bénéfique, en revanche la corticothérapie est efficace

c-8 Autres syndromes auto-immuns :

Ce sont des associations plus rarement décrites dont la liste n'est exhaustive (53).

Tableau n°9 : Les syndromes parathymiques associés aux TET

Les syndromes neuromusculaires : myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, dystrophie myotonique, encéphalopathie limbique, syndrome de Stiff person

Les désordres gastrointestinales : colite chronique ulcéraire, entérite régionale.

Les désordres auto-immuns et du collagène : lupus érythémateux aigu disséminé, sarcoïdose, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, dermatomyosite, péricardite, lésions cardiaques, syndrome de Sjogren, syndrome de Raynaud, thyroïdite.

Les syndromes d'immunodéficience : hypogammaglobulinémie, syndrome de déficit des cellules T

Les désordres dermatologique : pemphigus, alopecie, candidose chronique

Les désordres endocrinologiques : syndrome de cushing, hypopituitarisme, syndrome d'addison, ostéarthropathie hypertrophique, macrogénitosomie précoce

Les désordres rénales : syndrome néphrotique, néphropathie à changement minime

Syndromes hématologiques : érythroblastopénie chronique acquise, anémie pernicieuse, érythrocytose, agranulocytose, myélome multiple, anémie hémolytique, leucémie aiguë, lymphocytose à cellules T

c-9 Tumeurs extra-thymiques :

La fréquence de survenue d'un deuxième cancer dans le suivi à long terme d'un thymome est très élevée (17% des patients) (56), il s'agit surtout de lymphomes hodgkinien ou non hodgkinien, de tumeurs pulmonaires, thyroïdiennes, coliques. D'où l'intérêt d'un suivi à long terme.

1-4 Aspects radiologiques :

a- Radiographie thoracique standards :

Cet examen constitue le premier examen à réalisé devant une symptomatologie thoracique, elle garde une place importante dans le diagnostic des thymomes par sa disponibilité et son faible cout, bien que beaucoup de petites tumeurs passent inaperçus, et la radiographie standard est tout a fait normal, comme ça été le cas chez un patient.

Il démontre dans 45 à 80% des cas une masse du médiastin antérieur, retrouvée chez 96% de nos patients (22 cas). Elle se situe préférentiellement à l'étage supérieur ou moyen mais elle peut siéger également à l'étage inférieur(57).

Dans 80% l'opacité se projette sur le hile pulmonaire (58), cette image peut être interprétée comme une image vasculaire en rapport avec l'artère pulmonaire, une partie des bords cardiaques, ou simulant un élargissement cardiaque, cette localisation hilare a été retrouvée dans 26% des cas dans notre série.

La manifestation radiologique la plus fréquente est, sur une incidence de face, une opacité de densité hydrique, homogène, arrondie ou lobulé, à limite

externe bien définie, convexe vers le poumon, se raccordant en pente douce avec le médiastin, les limites internes se confondant avec l'opacité médiastinale.

L'incidence latérale peut aider en montrant la masse et la différencie des structures vasculaires, l'opacité comble l'espace clair rétro-sternal : derrière le sternum et devant la silhouette cardio-vasculaire. Plusieurs aspects sont classiquement décrits, en "virgule", en "bâton de cloche", ou encore en "banane".

Le développement tumoral est habituellement lent, mais il peut atteindre des proportions importantes, occupant la plus grande partie d'un hémithorax, ou se développer des deux côtés de l'ombre cardiaque.

Les calcifications sont décrites dans plus de 40% des thymomes surtout dans les formes invasives, et peuvent survenir au centre ou à la périphérie de la tumeur. Elles sont habituellement inégales ou amorphes. Elles peuvent être curvilignes, linéaire périphérique, sous forme de ponctuation. Chez nos patients les calcifications ont été visualisées dans 13% (3/23 cas).

b- Tomodensitométrie thoracique (59-58-60):

La tomodensitométrie représente l'examen d'imagerie de référence dans l'étude radiologique des tumeurs du médiastin, elle permet particulièrement de préciser les caractéristiques de la densité, l'homogénéité, la taille de la tumeur le siège exact, et aussi les rapports et le degré d'extension vers les organes locorégionaux. Les méthodes d'opacification vasculaire permet: d'étudier les rapports de la tumeur avec les vaisseaux, de différencier la tumeur des anomalies vasculaires telles que les anévrismes ou les vaisseaux aberrants, ainsi que d'étudier le caractère vasculaire de la tumeur.

Le scanner peut détecter des tumeurs invisibles ($< 2\text{ cm}$) sur les radiographies standards.

Cet examen doit être fait en coupes jointives semi-centimétriques, ou de 5 mm dans certains cas particuliers, de l'apex jusqu'aux culs-de-sac pleuraux postéro-inférieurs, ou plus bas en cas de développement thoraco-abdominale, avant puis après injection de produit de contraste iodé intraveineux.

Les images de reconstructions multilanares améliorent l'analyse des rapports de la tumeur avec les structures normales du médiastin, en se mettant dans le plan de la structure anatomique éventuellement refoulée.

Les tumeurs non invasifs (dites encapsulés) se présentent typiquement sous la forme d'une masse tissulaire sphérique ou ovale, de densité homogène à limites bien définies, ou lobulé avec rehaussement après injection de produit de contraste. Par ailleurs, ils peuvent être hétérogène avec des hypodensités en rapport avec des foyers de nécrose, d'hémorragie ou parfois contenir des images kystiques ou des calcifications.

Les signes qui orientent vers une invasion capsulaire sont: les marges irrégulières de la tumeur, la présence d'une interface irrégulière avec le poumon adjacent, l'accrochage et le contact large avec les vaisseaux, sans individualisation d'un plan net de clivage, objectivé dans 36,4% dans notre série, ainsi que l'engâinement d'une structure médiastinale. L'épanchement pleural est inhabituel.

Une tumeur de large taille, siège de calcifications multifocales, et de remaniements nécrotiques, kystiques avec invasion de la capsule, et disparition de la graisse médiastinale se voit essentiellement dans les thymomes invasifs et

les carcinomes thymiques. Ces tumeurs entraînent une irrégularité de surface avec le parenchyme pulmonaire avec invasion le long de la plèvre pariétal. Se manifeste parfois typiquement avec un épanchement pleural unilatéral ou masse pleurales, qui peuvent mimer un mésothorium pleural ou un adénocarcinome pleural métastatique cette situation a été rencontrée dans un cas dans notre série.

L'envahissement irrégulier des organes voisins est vu dans 92% des thymomes invasifs et seulement dans 80% des carcinomes thymiques. Des calcifications ont été retrouvées dans 17% des thymomes invasifs et 10% des carcinomes. Les métastases pleurales sont retrouvées dans 33% des thymomes invasifs, et dans 10% des carcinomes thymiques, les métastases ganglionnaires sont retrouvées chez 8% des patients avec un thymome invasif, et 40% des carcinomes thymiques. En ce qui concernent les atteintes secondaires à distance (poumons, surrénales, foie), elles sont retrouvées dans 40% des patients présentant des carcinomes thymiques. (61)

En conclusion de cette étude, il s'avère que les métastases ganglionnaires sont plus fréquentes en cas de carcinomes thymiques, et les métastases pleurales le sont en présence des thymomes invasifs. Les carcinomes thymiques ainsi que les thymomes donneront volontiers des envahissements d'organes de voisinage (péricarde, poumon, nerf phrénique, gros vaisseaux). Mais la distinction entre ces deux formes reste encore difficile avec le scanner seul.

En plus de son grand intérêt dans le diagnostic des tumeurs thymiques, le scanner garde également une place importante sur le plan thérapeutique :

- Pour la chirurgie, il apporte des précisions sur la nature de la masse tumorale, le volume tumoral exact, et d'apporter des contres indications

éventuelles pour le traitement chirurgical (atteinte des gros vaisseaux, rapports avec les organes de voisinage)

- Au niveau de la radiothérapie, le scanner permet de calculer le volume cible, de localiser le champ de tir sur le revêtement cutané, et dévaluer l'efficacité du traitement lors de contrôles scannographiques.
- Le scanner permet le suivi d'une tumeur initialement inopérable, au cours de traitements médicaux, et éventuellement la pose secondaire d'une indication chirurgicale.

c- Imagerie par résonnance magnétique (62)-(63):

L'IRM présente, par rapport à la tomodensitométrie, des avantages dans l'étude des tumeurs thymiques.

Tout d'abord l'avantage d'être non irradiante, mais pas tous les malades peuvent en bénéficier vue son coût élevé.

Elle permet de faire des coupes dans tous les plans de l'espace, avec contraste spontanée ceci en réalisant une série de coupes en séquence T1 : ce type d'image donne un bon contraste entre la graisse médiastinale de signal élevé, et la tumeur de signal intermédiaire, puis on réalise une séquence en T2, ce qui permet l'analyse de la structure interne de la tumeur ainsi que son extension.

IRM permet également d'étudier le rapport de la tumeur avec les vaisseaux avec meilleur visibilité du plan de clivage parfois difficilement appréciable par le scanner.

Cet examen n'a pas été réalisé chez nos patients et la tomodensitométrie hélicoïdale multicoupe avec les images de reconstructions qu'elle fournit ont été largement suffisant.

Les thymomes encapsulés, apparaissent sous la forme d'une masse ovale, arrondie ou lobulée homogène bien limitée par la graisse dans tous les plans avec un signal d'intensité intermédiaire à la séquence T1, et un hypersignal en T2 proche de celui de la graisse environnante.

Le rehaussement après injection du Gadolinium est souvent homogène. Parfois des foyers d'hémorragie, de nécrose ou de dégénérescence kystique sont à l'origine d'un aspect hétérogène.

Le caractère malin des thymomes peut être affirmé sur les éléments d'envahissement vus sur l'IRM : infiltrations des éléments vasculaires et péricardiaque, disparition de la graisse médiastinale, déplacement ou déformation de structures vasculaires (tronc brachio-céphalique, veine cave supérieure), et limite irrégulière avec les poumons. Dans le cas de thymome bénin aucun de ces éléments n'avait été vu.

Une étude a été faite comparant l'IRM et la TDM, à propos des tumeurs du médiastin antérieur. 6 des 12 thymomes, et 7 des 9 tératomes avaient été correctement décrits par l'IRM, alors que 4 des 10 thymomes et 5 des 8 tératomes étaient correctement diagnostiqués par la TDM. Les autres tumeurs ne montraient pas d'aspect caractéristique à l'IRM. Toutes les 9 tumeurs malignes à l'IRM étaient correctement diagnostiquées, comme lésions malignes à l'IRM, alors qu'un cas de faux positif et un cas de faux négatif est apparu à la TDM. (60

Les indications de l'IRM sont représentées essentiellement comme complément aux données tomodensitométriques dans les cas où il y a un doute sur le caractère envahissant ou non d'un thymome à la TDM et dans le bilan d'extension locorégionale.

d- Tomographie par émission de positon au 18-FDG :

La TEP au 18-FDG est un examen de médecine nucléaire. Dont le principe est de détecter une hyper accumulation de fluorodesoxy-glucose marqué (FDG) dans les cellules tumorales, cette accumulation est révélée par le fluor 18. C'est une exploration non invasive du corps entier, généralement couplée au scanner, pour améliorer le repérage anatomique, et qui joue actuellement un rôle incontournable dans le diagnostic et la stadification de diverses néoplasies (63).

El-Bawab H. et al. (65) retrouvent une fixation significativement élevée des thymomes par rapport aux hyperplasies thymiques chez des patients myasthéniques (4,75 contre 1,89 respectivement). Liu RS et al. (67) ont retrouvé la même constatation et différencie entre tumeur maligne et bénigne essentiellement par distribution anormale du 18-FDG plus que la mesure de la captation.

Sasaki M et al. (67) retrouvent un SUV (standard uptake value) à $7,2 \pm 2,9$ chez les patients ayant un carcinome thymique, et cette valeur a été significativement supérieure que les valeurs retrouvées en cas de thymome invasif ou non invasif ($3,8 \pm 1,3$ et 3 ± 1 respectivement, ces mêmes auteurs en utilisant une valeur du SUV à 5 comme référence conclue en une sensibilité raisonnable de 84% et une spécificité à 92,3%, sans pouvoir statistiquement différencier entre thymome invasif ou non invasif.

Dans une revue récente Travaini LL et al. (69) ont classés les tumeurs en bénigne, de bas risque et à haut risque, les mesures du SUV ont été respectivement de $2,42 \pm 1,29$, $5,64 \pm 1,04$ et $5,86 \pm 1,02$, les carcinomes thymiques ont eu un SUV à 8 et 9,5, les différences ont été statistiquement significatives entre les lésions malignes et bénignes et entre les lésions bénignes et les lésions à haut risque.

Le TEP-scanner semble présenter un intérêt dans le bilan d'extension des TET en permettant le diagnostic de localisations thoraciques (notamment pleurales) ou extrathoraciques méconnues au scanner. De récentes données suggèrent que la valeur du SUV pourrait permettre de différencier le grade de malignité des tumeurs épithéliales thymiques. Sung et coll. identifient 3 groupes selon le SUV maximum. Un groupe de bas risque (thymomes A, AB, B1), un groupe de haut risque (thymomes B2 et B3) et les carcinomes thymiques qui ont un SUV significativement supérieur aux thymomes avec une fixation du FDG plus fréquemment homogène (71).

La TEP-FDG permet aussi la reconnaissance de tissu ectopique essentiellement chez les patients myasthéniques décrite dans 39,5%, Un autre avantage et celui de la détection précoce et le diagnostic de localisation exacte de la récurrence tumorale. Le scanner thoracique ne permet pas en général de différencier entre lésions résiduelles, récidivantes ou encore lésions de fibrose postopératoire surtout si localisées au niveau du site initial de la tumeur ou du médiastin antérieur, par contre la TEP-FDG est très sensible et ayant une spécificité élevée dans le diagnostic des lésions résiduelles des lésions récidivantes.

Cette situation a concerné un patient dans notre série suivi pour myasthénie gravis et chez qui une thymectomie a été réalisée après un an de suivi, et après 4 ans de traitement le patient est resté toujours instable avec des formes respiratoires nécessitant parfois un séjour en réanimation en vue de plasmaphérèse ; l'imagerie de surveillance objective le développement d'une tumeur thymique dans la loge de barety qui a été complètement réséquée par thoracotomie postérolatérale droite, puis 18 mois après la chirurgie le scanner de surveillance a objectivé une lésion tissulaire de la loge de barety dans la distinction entre remaniement post-opératoire et récurrence tumorale a été difficile, une médiastinoscopie a été programmée mais le patient est décédé avant. Nous pensons, selon les données de la littérature, que si la TEP-FDG a été disponible peut être la conduite serait différente en cas d'hyperfixation de cette masse.

e- Autres moyens diagnostiques :

Le diagnostic positif d'une tumeur épithéliale du thymus repose sur l'examen histologique d'une pièce d'exérèse si la tumeur est bien limitée, encapsulée, non infiltrante, de petites taille et qui s'apprêtent à une résection complète selon les données de l'imagerie, doivent être réséquées sans diagnostic préalable, Près de 50% des thymomes sont diagnostiqués a ce stade. L'exploration chirurgicale par thoracotomie permet d'évaluer avec précision le stade anatomochirurgical et d'apporter des éléments pronostiques (extension macroscopique) et la certitude histologique, cette situation a été rencontrée dans 78,3% des cas (18/23).

En revanche dans des lésions plus volumineuses, ou lorsque le diagnostic n'est pas évident ou si le bilan radiologique conclue a une lésion inextirpable ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie première, (71), ce qui a été le cas chez

six patients de notre série (6/23= 26%). Un diagnostic histologique pré thérapeutique s'avère nécessaire. La difficulté diagnostique consiste en l'affirmation de l'origine thymique impliquant d'exclure toute autre tumeur épithéliale chez le patient. En l'absence de syndrome parathymique, le diagnostic différentiel, dans les formes indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, doit éliminer la possibilité d'un lymphome hodgkinien d'une maladie de Hodgkin, d'une tumeur germinale, aidées par les techniques d'immunohistochimie, mais le typage de la tumeur épithéliale thymique peut être rendu difficile par l'exiguïté du prélèvement et l'hétérogénéité de la tumeur.

La biopsie des tumeurs du médiastin antérieur peut être réalisée par ponction-biopsie transpariétale scannoguidée ou par des techniques plus invasives : la médiastinotomie antérieure, la médiastinoscopie ou la vidéo thoracoscopie.

f- La ponction biopsie transpariétale :

C'est une méthode diagnostique courante et simple des tumeurs du compartiment antérieur du médiastin, elle peut être réalisée sous repérage radiologique, échographique ou de préférence scannographique, permettant particulièrement par la biopsie avec des aiguilles large (core*) d'avoir un diagnostic histologique avec une étude immunohistochimique (72).

La spécificité de la PBA est supérieure à 90% dans la majorité des tumeurs médiastinales (73).

La biopsie transthoracique scannoguidée a été pratiquée dans deux cas (30%), elle a permis le diagnostic d'un carcinome thymique dans un cas et dans

l'autre cas il a été difficile pour l'anatomopathologiste de trancher entre un thymome malin et un carcinome thymique.

g- La médiastinotomie antérieure de Mc Neil Chamberlin :

La médiastinotomie antérieure décrite en 1966 par Mc Neil et Chamberlin (74) consiste à pratiquer une courte thoracotomie antérieure dans le 2ème espace intercostal. L'intervention est pratiquée en décubitus dorsal sous anesthésie générale. L'incision est horizontale ou verticale en regard des 2ème ou 3ème cartilages costaux. Les fibres du grand pectoral sont sectionnées, le péri-chondre ruginé, le cartilage excisé en sous-péri-chondral. Les vaisseaux mammaires internes sont sectionnés entre deux ligatures ou refoulés en dedans. En intrathoracique, la dissection est menée sans ouvrir la plèvre pariétale, selon un plan extrapleurale : le cul-de-sac pleural médiastinal est donc refoulé en dehors (75).

Dans notre série la médiastinotomie antérieure réalisée dans 3 cas a permis le diagnostic histologique exact d'un thymome type B1, d'un carcinome thymique et d'un thymome de type AB. Cette technique est conseillée puisqu'elle permet le diagnostic dans plus de 90% des cas (74).

h- Médiastinoscopie axiale cervicale :

Décrite par CARLENS en 1959. L'incision est cervicale, elle aborde la trachée qui est disséquée sur sa face antérieure en refoulant les gros vaisseaux en avant. Le médiastinoscopie est introduit jusqu'à la bifurcation trachéale. La médiastinoscopie permet le diagnostic des tumeurs thymiques, les prélèvements des ganglions para-trachéaux, inter-trachéo-bronchiques accessibles, ou lorsque des lésions métastatiques sont présentes (77). Cette technique a permis le

diagnostic de thymome AB dans un cas, la tumeur a siégé au niveau du médiastin antérieur avec une coulée d'adénopathies médiastinales surtout au niveau de la loge de baretty accessibles par médiastinoscopie.

i- La thoracoscopie :

La thoracoscopie est une exploration endoscopique qui a été mise au point pour la première fois par JACOUBIN en 1911 (78) , mais c'est en 1970 grâce à BOUTIN que la thoracoscopie a pris une place importante (79) ; en ayant des indications larges et de deux types diagnostic et thérapeutique. Les différents éléments de la cage thoracique peuvent être explorés (80).

Au début des années 90, la vidéothoracoscopie chirurgicale (VTC) et la chirurgie thoracique vidéo-assistée (CTVA). Ont été à l'origine d'un nouveau concept, celui de la chirurgie thoracique mini-invasive. Ainsi la vidéothoracoscopie chirurgicale permet une excellente exposition du médiastin antérieur pour la réalisation de biopsie utilisant une technologie moins invasive. C'est par vision indirecte sur écran que l'opérateur peut guider ses gestes chirurgicaux .Gossot D. et al (81) rapportent un taux de 93,1% dans le rendement diagnostique des tumeurs du médiastin.

Risques majeurs :

- Le risque d'exérèse incomplète surtout dans les tumeurs développement cervico-médiastinal (thymome),
- Le risque hémorragique (veine cave supérieure) et neurologique (Nerf phrénique),
- . Le risque de dissémination métastatique pleuro-pariétale

Les complications sont rares et souvent bénignes. La morbidité varie selon les séries entre 1,6% et 9% et se répartit en morbidité per- opératoire ; représentée par les hémorragies nécessitant une thoracotomie d'hémostase, et une morbidité postopératoire ; représentée par le bullage prolongé, les pneumothorax et les atélectasies (82).

Une contre-indication absolue est représentée par la symphyse pleurale. L'impossibilité de pouvoir créer un pneumo séreuse contre-indique formellement toute chirurgie mini-invasive.

C. Diagnostic histologique :

C.1 Généralités :

Le terme de thymome était initialement appliqué à toute tumeur thymique, quelle que soit sa nature histologique, et se divisait en thymome bénins et thymomes malins.

En pratique, les thymomes et les carcinomes thymiques regroupent toutes les tumeurs épithéliales primitives du thymus ; sont exclus : les kystes thymiques épithéliaux bénins, les tumeurs épithéliales germinales comme les tératomes ou les carcinomes embryonnaires, et les tumeurs parathyroïdiennes intra-thymiques, les tumeurs neuro-endocrines et les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Dans TET on retrouve un contingent lymphocytaire et épithélial. Seul le contingent épithélial est tumoral. La richesse plus ou moins importante de la composante lymphocytaire dont les caractéristiques immunologiques sont identiques aux lymphocytes du thymus normal, ces caractéristiques ont donné lieu à la première classification de Rosai et Lèvine datant de 1978, elle est basée

sur la prédominance d'un type cellulaire au sein de la tumeur et différencie trois formes : les formes épithéliales, les formes mixtes et les formes à prédominance lymphocytaire. Dans la même année, Levine et Rosai (83) ont séparé les thymomes malins en deux catégories : une catégorie cytologiquement régulière : architecture normale des cellules épithéliales avec capsule intacte et une seconde catégorie cytologiquement irrégulière définie ultérieurement comme carcinomes thymiques (84). Cette dernière entité a été plus tard précisée par Suster et Rosai (85), avec des caractères architecturaux et cytologiques évidents de malignité, la faisant ressembler à un véritable carcinome épidermoïde, ces mêmes auteurs différencient deux sous-groupes histologiques de carcinomes thymiques : le premier de bas grade, comprenant les formes épidermoïdes, muco-épidermoïdes et basaloïdes de bien meilleur pronostic (0% de décès à cinq ans), le second de haut grade, comprenant les formes indifférenciées, les formes neuroendocrines ou à petites cellules (86) et les formes à cellules claires ou sarcomatoïdes (85% de décès à cinq ans).

a- Macroscopie :

L'aspect macroscopique est peu spécifique. Les thymomes se développent dans le médiastin antéro supérieur (90% des cas) au dépens de l'un ou de l'autre lobe du thymus, on peut les trouver également dans la région cervicale, la glande thyroïde, la plèvre. La taille varie considérablement de quelques cm, de découverte fortuite (exemple de thymectomie pour myasthénie), à plus de 25cm avec une moyenne de 8cm. Le poids est variable de 25g à 1750g avec une moyenne de 400g, consistance est variable, elle peut être molle à très ferme. L'aspect d'un thymome bien encapsulé est celui d'une masse homogène, bien délimitée par une épaisse capsule fibreuse, de couleur brun /rosâtre ou grisâtre,

la plupart des thymomes sont lobulés avec, à la coupe, des bandes fibreuses délimitant les lobules, un certain nombre de thymomes peuvent présenter des foyers de nécrose, mais ils sont moins fréquents que les kystes.

Ces petits kystes peuvent être remplis de liquide clair, ou épais marron.

Toute tumeur envahissant la capsule est considérée comme maligne, l'invasion se fait donc vers les organes environnants : plèvre, poumons, péricarde et gros vaisseaux, mais c'est difficile parfois de différencier macroscopiquement les adhésions fibreuses de l'invasion tumorale

Les carcinomes thymiques se présentent comme des tumeurs non encapsulées, de couleur blanc-grisâtre, siège de remaniements kystiques, hémorragiques et / ou nécrotiques (87).

L'analyse de l'ensemble de la tumeur est nécessaire pour la classification du fait de l'hétérogénéité des lésions, de leur caractère pluri-focales et de la variation de la proportion des différents types cellulaires au sein de la même tumeur.

b- Microscopie :

Les TET présentent un double contingent cellulaire lymphocytaire et épithélial dont seul le contingent épithélial est tumoral, la proportion entre les deux contingents peut varier d'une tumeur à l'autre et au sein de la même tumeur. Seuls 4% des thymomes sont purement épithéliaux et il n'existe pas de thymomes purement lymphocytaires

Le diagnostic positif de thymome repose à faible grossissement sur l'architecture lobulée de la tumeur avec des nodules de tailles variables ronds, ovales ou en carte géographiques délimités par des septas fibreux sous forme de

bandes épaisses qui proviennent de la capsule fibreuse. Et à fort grossissement sur la présence de larges cellules claires au cytoplasme abondant dispersées au sein d'une population lymphocytaire qui ne présente pas de grandes différences par rapport à leurs homologues du thymus normal et conserve les mêmes fonctions, les cellules épithéliales présentent un aspect différent selon leur stade de différenciation, on distingue ainsi :

- Les cellules épithéliales indifférenciées : elles sont de forme arrondie ou ovale, avec un cytoplasme clair qui contient des mitochondries d'aspect immature, un réticulum endoplasmique pauvre et de nombreux granules et glycogène. Leur noyau présente de nombreuses mitoses et la surface des cellules présente peu de villosités et des desmosomes immatures.
- Les cellules épithéliales peu différenciées : leur cytoplasme est riche en granules de glycogène et en polyribosomes. Elles présentent des prolongements cytoplasmiques et sont reliées entre elles par des desmosomes.
- Les cellules épithéliales moyennement différenciées : elles sont de forme allongées connectées entre elles par des desmosomes.
- Les cellules épithéliales bien différenciées : elles sont proches des cellules épithéliales normales.
- On peut trouver des formations associées : tels que des foyers de différenciation médullaire contenant des corpuscules de Hassal calcifiés ou kystiques, des microkystes, des centres germinatifs : le long des septas fibreux, des espaces péri-vasculaires : qui sont des petits

vaisseaux centrés par un espace claire contenant quelques lymphocytes en périphérie duquel les cellules épithéliales peuvent s'organiser de manière palissadique.

La dégénérescence kystique est fréquemment rencontrée dans 40% des cas. Il s'agit principalement de thymomes encapsulés qui peuvent être entièrement kystiques. La cavité est remplie d'un matériel grumeleux. Les kystes sont dus à une dilatation des espaces péri-vasculaires (88). Les kystes solitaires du thymus sont toujours bénins (89).

On peut voir également des calcifications voire des ossifications au niveau de la capsule.

La microscopie électronique permet de différencier les cellules épithéliales de certaines cellules comme les cellules carcinoïdes d'aspect semblable en microscopie optique (90), et de montrer les caractéristiques ultra-structurales des cellules épithéliales qui sont de forme variable ovales, polyédriques ou fusiformes, et qui possèdent de longs prolongement liés les uns aux autres par des desmosomes, le cytoplasme renferme des tonofilaments.

L'étude en immunohistochimie permet de confirmer la nature épithéliale des cellules tumorales par l'usage d'AC anti-kératine, le plus utilisé est le KL-1, et par la recherche de l'antigène de membrane (EMA) spécifique des cellules épithéliales qui serait observée dans 81,8% des thymomes invasifs, contre 33,9% dans les thymomes non invasifs (91). Elle montre aussi la négativité des marqueurs neuroendocrines (synaptophysine et chromogranine A) et souligne la présence et le phénotype des cellules lymphocytaires.

On ce qui concerne les carcinomes thymiques les critères histologiques à préciser en plus de type cellulaire, est l'étendue de la nécrose et l'index mitotique estimé à plus de 10 mitoses par 10 champs au grossissement 400(92), les deux variantes le plus fréquemment rencontrées sont représentées par le type malpighien et le type lymphoépithélial(93), ce dernier est le seul à avoir une composante lymphoïde notable et il est associé au virus d'Epstein-Barr(94). A l'étude immunohistochimique, ils ont un marquage CD70 +, CD5+, CD99+ et TTF-1 négatifs, ce qui peut aider à les différencier des carcinomes bronchiques non à petites cellules avec localisation secondaire thymique.

En faveur du CT, on retiendra l'absence d'architecture lobulée, des espaces périvasculaires, des foyers de différenciation médullaire, de corpuscules de Hassal abortifs, d'espaces pseudo-glandulaires et de phénotype T mature des lymphocytes.(95)

C.2 Classifications histologiques :

De nombreuses classifications ont été proposées, afin de corréler l'aspect anatomo-pathologique de la tumeur et son pronostic. La première classification est celle de **Lévine et Rosai** de 1978 basée sur la proportion relative des cellules épithéliales et lymphocytaires.

La classification proposée par **Verley et Hollmann** (96) 1985, est très proche de celle de Lévine et Rosai. Elle distingue, sur le plan pronostique, quatre types de thymomes : les thymomes à cellules fusiformes (type 1), les thymomes riches en lymphocytes presque toujours bénins (type 2), les thymomes épithéliaux différenciés, à potentiel plus agressif (type 3) et les thymomes épithéliaux indifférenciés correspondant aux carcinomes thymiques (type 4).

La classification proposée par **Marino et Müller-Hermelink** (97) 1985 (ancienne référence internationale) basée sur la ressemblance morphologique des thymomes et des différentes zones du thymus normal. Elle distingue trois catégories :

- Les thymomes médullaires correspondant aux thymomes à cellules fusiformes, généralement bénins et de bon pronostic, pauvres en lymphocytes d'aspect mature; on y observe souvent des zones avec une organisation en pseudo rosettes et des zones de transformation micro kystique. Paradoxalement les thymomes médullaires ne contiennent jamais de corpuscules de Hassal. (98)
- Les thymomes corticaux riches en lymphocytes de type immature avec, cependant, des cellules épithéliales plus nombreuses, de moins bon pronostic en raison de leur potentiel invasif.
- Les thymomes mixtes à prédominance médullaire et corticale.

Le carcinome thymique bien différencié a été ajouté à cette classification en 1992 par **Kirchner et al.** (99). Il s'agit d'un thymome avec prédominance épithéliale où les cellules épithéliales larges et polygonales présentent des atypies cytologiques modérées.

Plus récemment, une nouvelle classification histologique a été réalisée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1999 basée sur l'apparence des cellules épithéliales tumorales et leur proportion rapportée à celle des cellules lymphocytaires la terminologie utilisée dans cette classification associe des lettres:

A = atrophic pour thymus involué de l'adulte : cellules fusiformes

B = bio-active pour thymus biologiquement actif du fœtus et de l'enfant :
cellules polygonales, épithélioïdes

C = carcinome.

Elle propose six types de thymome : A, AB, B1, B2, B3 et C (tableau 5). Et permet d'apprécier le pronostic et la stratégie thérapeutique.

Tableau n° 10:

Classification des thymomes et carcinomes thymiques – Classification proposée par LEVINE ET ROSAI	
Thymome benin	
-	Atypies cytologiques absentes ou minimales : • Epithéliales (polygonales ou fusiformes) • Lymphocytiques • Mixtes, épithéliales et Lymphocytiques
Thymome malin	
-	Atypies cytologiques absentes ou minimales : • Epithéliales (polygonales ou fusiformes) • Lymphocytiques (rare) • Mixtes, épithéliales et Lymphocytiques
-Localement invasif (forme habituelle)	
-Avec métastases lymphatiques ou sanguines (rare)	

Tableau n° 11:

Classification proposée par Valery et hollmann	
Type 1	Thymome à cellules ovales ou fusiformes, Quelque soit le nombre de lymphocytes
Type 2	Thymomes riche en lymphocytes, avec des cellules épithéliales peu nombreuses, petites, rondes ou étoilées
Type 3	Thymome épithélial différencié, avec des structures cellulaires et architecturales bien différenciées. Les cellules épithéliales sont de grandes tailles, rondes ou polygonales
Type 4	Thymomes épithélial indifférencié, correspondant au carcinome thymique

Tableau n° 12 : Classification histologique des tumeurs épithéliales thymiques selon l'OMS (1999) :

Type	Définition
A	Thymome correspondant à un thymome médullaire (thymome à cellules fusiformes). Prolifération de cellules épithéliales ovoïdes à noyau allongé, ne présentant pas ou peu d'atypies nucléaires, accompagnées de quelques lymphocytes immatures sans atypies.
AB	Thymome correspondant au thymome mixte (à prédominance médullaire). Population lymphocytaire abondante, hétérogénéité tumorale, territoires de type cortex et de type médullaire, cellules épithéliales.
B	Thymome malin de catégorie 1 riche en lymphocytes immatures réparti en 3 sous-types suivant la proportion de cellules épithéliales et la présence ou non d'atypies cellulaires épithéliales.
B1	→ Thymome mixte à prédominance corticale : très riche en lymphocytes, cellules épithéliales (avec anomalies de taille et de distribution)
B2	→ Thymome cortical : riche en lymphocytes mais aussi en cellules épithéliales à gros noyaux vésiculeux; anomalies morphologiques
B3	→ Thymome atypique-épithélial : prédominance de cellules épithéliales arrondies ou polygonales, atypies modérées.
C	Thymome malin de catégorie 2 correspondant au carcinome thymique. Sous-type : carcinome épidermoïde kératinisant, carcinome épidermoïde non kératinisant, carcinome lymphoépithélial, carcinome sarcomatoïde, carcinome à cellules claires, carcinome basaloïde, carcinome muco-épidermoïde, carcinome papillaire, carcinome indifférencié. (Voir tableau des variantes histo des CT)

Valeur pronostique de la classification OMS

- Thymomes A, AB et B1 : potentiel malin nul (I et II) à faible (III).
- Thymomes B2 et B3 : potentiel malin faible (I) à modéré (II et III).
- Carcinomes thymiques :
 - malpighien, basaloides, mucoépidermoïdes et carcinoïdes : potentiel malin modéré (I et II) à élevé (III)
 - autres types histologiques : potentiel malin élevé

Eléments d'un compte-rendu standardisé d'anatomopathologie :

- Examen macroscopique : préciser
 - le nombre des fragments ainsi que leur dimension (cm)
 - la taille du nodule tumoral (cm)
 - la couleur de la tumeur
 - l'aspect de la tumeur
 - l'hétérogénéité
 - la présence de zones kystiques
 - le contact ou non de la tumeur avec la capsule thymique
- Examen microscopique : préciser le type histologique de la tumeur

Selon la Classification OMS

- Conclusion : préciser si le thymome est :
 - complètement encapsulé ou
 - avec invasion minime ou

- avec invasion franche ou
- avec implants (pleuro et/ou péricardiques) ou
- avec métastases ganglionnaires ou
- avec métastases à distance

D. Classifications anatomo-cliniques des TET :

La base actuelle de la classification des TET, de leur pronostic, repose sur leur extension et leur capacité invasive, plus que sur un sous- typage histologique donné.

Selon les séries, 5à50% des thymomes sont invasifs (98). Leur extension est essentiellement locorégionale avec envahissement par contiguïté des organes adjacents, notamment la plèvre, le péricarde et le poumon. Prés d'un tiers des thymomes peuvent donner des extensions trans-diaphragmatiques, a travers le foramen de Morgagni ou l'orifice diaphragmatique, et atteindre le foie, et les régions rétro-péritonéales

L'importance pour le pronostic du caractère invasif ou non de la tumeur a conduit à plusieurs classifications dont la première est celle de BERGH et WILKINS en 1978.

Classification de BERGH et WILKINS:

- **Stade I** : tumeur encapsulée
- **Stade II** : invasion de la capsule et de la graisse médiastinale.
- **Stade III** : tumeur envahissant les organes voisins ou métastases intra thoracique.

Mais la classification de **Masaoka**, publiée en 1981, est la plus utilisée dans la plupart des publications internationales. 99 basée sur la présence ou non d'une invasion capsulaire, macro ou microscopique ceci après analyse anatomopathologique de la pièce opératoire il s'agit donc de classification histoclinique.

Tableau n°13 : Stade d'extension tumorale selon la classification de Masaoka.

Stade I	Tumeur encapsulée sans envahissement de la capsule
Stade II	Envahissement en dehors de la capsule de la graisse environnante ou de la plèvre médiastinale
Stade III	Invasion par contiguïté d'organes de voisinage : péricarde, gros vaisseaux ou poumons
Stade IVA	Dissémination au niveau de la plèvre ou du péricarde
Stade IVB	Métastase par voie lymphatique ou sanguine

Cependant, cette classification a plusieurs imperfections (100) :

- Les thymomes se développant dans un thymus adipeux (stade I) ne sont pas différenciés des thymomes s'étendant dans la graisse médiastinale (stade II) ;
- La notion d'infiltration dans la capsule devrait être remplacée par celle d'une infiltration à travers la capsule ;

- Dans les stades III, les tumeurs complètement réséquées ne sont pas individualisées de celles incomplètement réséquées, alors que la résection complète est un facteur pronostique indépendant.

Le Groupe d'étude des tumeurs thymiques **GETT** (101) a proposé en 1982 une classification qui dérive de celle de MSAOKA mais prend en compte l'aspect macroscopique de la tumeur et la qualité du traitement chirurgical, et individualise, au sein des stades I, stade IA (thymome parfaitement encapsulé) et stade IB (tumeur apparemment encapsulée complètement réséquée avec des signes microscopiques de microinvasion exposés à un risque de récurrence locorégionale), et le stade III en stade IIIA (résection incomplète de la tumeur) et IIIB (simple biopsie) (102).

Tableau n°14. Stadification des TET du GETT.

Stade I	Tumeur encapsulée complètement réséquée IA Sans adhérences IB Avec adhérences
Stade II	Tumeur invasive complètement réséquée
Stade III	IIIA Résection incomplète IIIB Simple biopsie
Stade IV	IVA Adénopathie sus-claviculaire Greffes pleurales IVB Métastases

Une concordance de 88% entre ces deux classifications : GETT et Masaoka a été retrouvée (102).

L'équipe du centre chirurgical de Marie-Lannelongue (104) a proposé une classification intermédiaire classification de Regnard (1996) qui dérivée de la classification de Masaoka et introduisant les apports de la classification du GETT.

Celle-ci prend en compte, pour les stades II, les micro-infiltrations capsulaires différenciant les adhérences péri tumorales de réelles invasions tissulaires. Cette classification semble la plus adaptée à la définition des stratégies thérapeutiques, mais nécessite d'être évaluée en pratique.

Tableau n°15: Stadification d'après Regnard et al.

Stade I	Thymome encapsulé sans invasion capsulaire IA : sans adhérences péri tumorales IB : avec adhérences péri tumorales
Stade II	Thymome invasif IIA Invasion microscopique de la graisse adjacente ou de la plèvre médiastinale IIB Invasion microscopique de la capsule
Stade III	Thymome envahissant les organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) IIIA : Résection complète IIIB : Résection incomplète ou biopsie
Stade IV	Thymome métastatique IVA : Résection complète IVB : Résection incomplète

Une classification TNM (Tumor Node Metastasis) 1994 est peu utilisée pour les thymomes. Elle s'applique surtout aux carcinomes thymiques, qui ont un potentiel métastatique élevé (105) .

E. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel doit se poser à plusieurs stades de la démarche diagnostic :

E-1 Au stade radiologique :

Il concerne tous les processus expansifs radiologiquement visibles au niveau du médiastin antérieur, ainsi nous évoquerons les diagnostics différentiels aux trois étages de celui-ci.

a. A l'étage médiastinal supérieur :

- Tumeur parathyroïdienne ectopique : est rare (10% des adénomes parathyroïdiens). Il est localisé dans le médiastin antérieur dans 50% des cas. Il doit être évoqué, chez la femme âgée, devant une hyperparathyroïdie persistante malgré une parathyroïdectomie. C'est le plus souvent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet le diagnostic. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale complète.
- Goitre endothoracique : Il s'agit le plus souvent d'un goitre plongeant, c'est-à-dire développé à partir d'une thyroïde initialement normale (20% des goitres cervicaux descendent dans le thorax)

Celui-ci s'oppose au goitre endothoracique ectopique qui n'a pas de connexion anatomique avec la glande cervicale.

Il touche le plus souvent la femme de plus de 50 ans. Il doit être évoqué devant une tumeur du médiastin supérieur et antérieur qui dévie la trachée. Il est découvert lors d'une radiographie thoracique systématique ou devant des signes de compression, le plus souvent d'ordre respiratoire. L'examen clinique recherche une cicatrice ancienne de cervicotomie. La scintigraphie thyroïdienne confirme la continuité avec le parenchyme thyroïdien cervical. Le bilan thyroïdien est le plus souvent normal. Le scanner cervicothoracique permet d'analyser les rapports avec les organes de voisinage.

L'endoscopie bronchique apprécie le rétrécissement de la filière trachéale avant un geste chirurgical.

- Tumeurs germinales:

Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs bénignes et malignes dont l'histologie est identique à celle de certaines tumeurs testiculaires ou ovariennes. Elles touchent l'adolescent et l'adulte jeune.

- Tumeur germinale bénigne : tératome mature. Il représente 60 à 70% des tumeurs germinales du médiastin. Il est le plus souvent asymptomatique. Radiologiquement, il se présente comme une masse arrondie, bien limitée, du médiastin antérieur. Les dosages d'alpha-foetoprotéine et de β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG) sont normaux.
- Tumeurs germinales malignes. Elles touchent l'homme jeune entre 20 et 30 ans. Elles sont presque toujours symptomatiques (douleur thoracique, toux, dyspnée, syndrome cave supérieur). Une tumeur primitive testiculaire doit être systématiquement recherchée. Dans *séminomes* les taux d'alpha-foetoprotéine et de β -hCG sont normaux. La majorité des

tumeurs *germinales non séminomateuses* sont sécrétantes. En cas de taux d'alpha-foetoprotéine et de β -hCG très élevés, on peut éviter la biopsie chirurgicale car le traitement repose sur une chimiothérapie d'induction, suivie d'un traitement chirurgical en cas de masse résiduelle.

- Kyste du thymus. Rares, bénins, donnent une image claire médiastinale antérieure à contenu liquidien.
- Thymolipome. Il s'agit d'une tumeur bénigne très rare du thymus qui touche le plus souvent l'adulte jeune. Radiologiquement, il se présente comme une volumineuse masse antérieure de tonalité grasseuse et tissulaire qui s'étend souvent au médiastin inférieur. Le traitement est chirurgical.

b. A l'étage médiastinal moyen :

- Adénopathies médiastinales :

Les adénopathies constituent les opacités médiastinales les plus fréquentes. Elles naissent du médiastin moyen mais peuvent diffuser à l'ensemble. L'examen clinique recherche des adénopathies périphériques, ce qui permet le diagnostic. Elles peuvent être bénignes ou malignes.

- Kyste bronchogénique :

Il s'agit d'une formation kystique bénigne qui est la conséquence d'une anomalie de l'embryogenèse pulmonaire. Sa paroi interne est tapissée par un épithélium de type bronchique. Sur la radiographie pulmonaire, le kyste bronchogénique est une opacité ovalaire dense, bien limitée, le long de l'axe aérien. Un niveau hydroaérique est présent en cas de communication avec l'arbre bronchique. La densité scanographique est généralement très homogène,

pouvant varier d'une densité proche d'une structure liquidienne à une densité tissulaire lorsque le matériel endokystique est très épais ou à une densité graisseuse en cas d'accumulation de cholestérol. Il n'y a pas de modification de densité après injection de produit de contraste iodé, confirmant le caractère kystique non vasculaire de la lésion.

- Hernie hiatale ou diaphragmatique

Elle se traduit par une image hydroaérique rétrocardiaque, bien visible sur la radiographie de profil, souvent variable d'un cliché à l'autre.

c. A l'étage médiastinal inférieur :

- Kyste pleuropéricardique

Il s'agit d'une formation médiastinale bénigne relativement fréquente, qui siège dans l'angle cardiophrénique antérieur, le plus souvent à droite. La nature kystique est confirmée par le scanner qui permet le diagnostic avec une quasi-certitude, mettant en évidence une masse arrondie de densité proche de l'eau, ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste iodé et dont la forme varie avec la position. Les symptômes sont le plus souvent absents.

- Hernie de la fente de Larrey (hernie rétro-costo-xiphoïdienne)

Elle est liée à une déhiscence entre les fibres musculaires d'insertion antérieure du diaphragme. La hernie contient le plus souvent de l'épiploon et parfois du contenu intestinal. Le scanner est généralement suffisant pour affirmer le diagnostic.

- Lipomes ou hypertrophie des franges graisseuses épocardiques

Ils sont très fréquents. Ils ont souvent un aspect radiologique triangulaire et sont le plus souvent bilatéraux. Le scanner permet le diagnostic.

d. Aux trois étages médiastinal antérieur :

- Adénopathies médiastinales
- Kyste hydatique : Ils sont très rares comparés à la fréquence de leurs localisations pulmonaires ou hépatiques. Ils peuvent siéger dans toutes les régions du médiastin. Ils se traduisent par des opacités homogènes, denses, bien arrondies en cas de kystes pleins, mais le flétrissement du kyste, sa fistulisation, son infection peuvent faire apparaître le signe du décollement de la membrane et celui de son flottement.

E-2 Au stade chirurgical :

Généralement le chirurgien peut constater très précisément l'appartenance d'une tumeur au thymus, mais parfois il est difficile de trancher aisément.

E-3 Au stade microscopique :

La difficulté diagnostic consiste en l'affirmation de l'origine thymique impliquant d'exclure toute autre tumeur épithéliale chez le patient.

Le diagnostic différentiel, dans les formes indifférenciées ou à populations lymphocytaire presque exclusive, doit éliminer la possibilité d'un lymphome, d'une tumeur germinale. Un dosage sérique positif de l'alphafoetoprotéine et du bêta HCG permettra d'objectiver cette dernière hypothèse. Ces marqueurs peuvent, cependant, être normaux dans le cas d'un carcinome embryonnaire ou d'un séminome.

Le diagnostic des carcinomes à petites cellules du thymus doit avant tout éliminer une métastase d'un carcinome à petites cellules bronchiques.

L'association avec un carcinoïde thymique a été décrite.

D. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

Le premier examen reste la radiographie de thorax de face et de profil qui montre le plus souvent une masse du médiastin antérosupérieur.

La tomodensitométrie thoracique complétée par des coupes cervicales et abdominales hautes, permet de préciser la localisation du syndrome tumoral, de mieux visualiser la tumeur ; c'est l'examen diagnostique standard pour une tumeur thymique chez un malade ayant un syndrome parathymique (myasthénie) (106). Elle permet d'étudier l'extension locorégionale, qui se fait vers les organes de voisinages en particulier la plèvre, le péricarde, et vers le parenchyme pulmonaire, le diaphragme, la paroi thoracique, les gros vaisseaux reste relativement rares.

L'extension à distance peut se faire par des coulées sans qu'il s'agisse de métastases, ces prolongements se font le long des bords péricardiques vers les angles cardiophréniques, ils peuvent se faire aussi le long de l'aorte thoracique descendante et delà, passer à travers le hiatus aortique et gagner le rétro-péritoire.

La TDM permet également d'étudier la résécabilité et de dépister les greffes pleurales et/ou péricardiques. Elle sert d'examen de référence pour la surveillance ultérieure et peut être complétée par une imagerie par résonance magnétique (IRM), plus performante au niveau des rapports vasculaires, des cavités cardiaques et du péricarde (coupes sagittales) (107). L'IRM pourrait

aider à différencier thymomes de bas risques, de hauts risques et carcinomes thymiques (108). Le Pet Scan (positron emission tomography) Le PET-scanner semble présenter un intérêt dans le bilan d'extension des TET en permettant le diagnostic de localisations thoraciques (notamment pleurales) ou extrathoraciques méconnues au scanner.

Le plus souvent, les métastases surviennent dans les cas de carcinomes thymiques et les thymomes invasifs, ces métastases peuvent survenir plusieurs années après la thymectomie d'où la nécessité d'une surveillance prolongée. Les plus fréquentes sont :

- Les métastases hépatiques : dépistées par l'échographie abdominale et en cas de doute par la TDM voire l'IRM abdominale
- Les métastases pulmonaires : dépistées par la radiographie thoracique sous forme d'opacités parenchymateuses, uniques ou multiples, et en cas de doute la TDM thoracique aide à établir un meilleur bilan.
- Autres métastases : osseuses, cérébrales, ganglions périphériques.

Les autres examens complémentaires sont : les épreuves fonctionnelles respiratoires et la fibroscopie bronchique, en cas de suspicion de compression ou d'envahissement trachéo-bronchique, l'électromyogramme en cas de myasthénie, la recherche d'anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine, anti thymus, anti muscle strié en cas de suspicion de myasthénie, la numération formule sanguine et une immunoélectrophorèse des protides, et le dosage sanguin des marqueurs tumoraux (alphafoetoprotéine, bêtaHCG pour éliminer une éventuelle tumeur germinales non séminomateuses(109).

- Sans oublié le bilan préopératoire classique : un ECG, un bilan biologique comprenant une NFS, un TP et un ionogramme sanguin.

G. Traitement :

G-1 Moyens thérapeutiques :

1- La chirurgie :

a- Traitement pré-opératoire :

Chez le myasthénique, la préparation à l'intervention chirurgicale nécessite le respect de certaines règles :

- En cas de poussée évolutive l'opération doit être reportée et le malade confié aux neurologues et réanimateurs pour faire passer ce cap.
- L'idéal est d'intervenir chez un myasthénique bien équilibré par les anticholinestérasiques et si possible non traité par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs.
- Surveillance particulière pendant 5 à 7 jours avant l'opération afin de rééquilibrer si besoin de traitement et stabiliser la maladie.
- Rassurer psychologiquement le malade.
- La dernière prise est autorisée par certains auteurs le matin de l'opération 3 ou 4h avant.
- La prémédication ne doit pas compter de dépresseurs ventilatoires centraux type morphinomimétiques.

Chez le non myasthénique, la préparation à l'intervention ne nécessite pas de recommandations particulières.

b- L'anesthésie :

Elle obéit aux règles de la chirurgie intrapleurale : assurer la ventilation dans un arbre trachéo-bronchique libre, maintenir la masse sanguine circulante sans surcharger le poumon, les voies veineuses sont prises aux membres inférieurs s'il y a un syndrome de compression de la veine cave supérieure.

Chez le myasthénique : L'intubation naso-trachéale est alors pratiquée après anesthésie locale des cordes vocales, ni les curares ni les diazépines ne sont utilisés, l'anesthésie est entretenue par le mélange protoxyde d'azote-oxygéné halotane avec des petites doses d'analgésique sous couvert d'une respiration artificielle contrôlée.

c- La voie d'abord :

Elle dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur.

Une sternotomie médiane est la voie d'abord élective (110), car c'est elle qui permet l'évaluation minutieuse de toutes invasions macroscopiques de la capsule, et des organes de voisinage .

Les complications de la sternotomie sont heureusement peu fréquentes, estimées entre 0,3 à 5% des sternotomies, mais graves car ces complications conduisent au décès dans 14 à 47% des cas. La pseudarthrose et l'ostéite sternale pouvant conduire à une médiastinite sont les deux principales complications de la sternotomie.

La thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse est préconisée pour de très volumineux thymomes ou lorsqu'il existe une extension pleurale ou lorsqu'une exérèse pulmonaire, semble prévisible.

La thoracotomie postéro-latérale est réservée au thymome ectopique latéralisé. (111)

La cervicotomie, avec éventuelle manubriotomie, en particulier chez les patients myasthéniques car le thymome est le plus souvent de petite taille.

Les approches mini-invasives tels que la vidéothoracoscopie sont généralement contre-indiquée vue le risque de résection incomplète ou d'exérèse insuffisante de la graisse périthymique et de greffes pleurales. (112). Pour d'autres elles sont considérées comme une procédure alternative suffisante et effective pour les thymomes non invasifs si réalisé entre des mains expérimentées (113).

Dans notre série, la sternotomie a représenté la voie d'abord la plus utilisée (plus que les deux tiers des patients et constitue la procédure de choix dans notre pratique. la thoracotomie postérolatérale a été jugée utile dans le tiers des cas en raison d'une localisation très latéralisée de la tumeur, à gauche (3 cas) ou à droite (3 cas). Aucune procédure mini-invasive n'a été pratiquée.

d- La résection :

L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomochirurgical pour chaque patient. L'exérèse complète doit être le souci permanent dans les TET invasives ou non, garantissant à elle seule un bon pronostic à long terme. Les recommandations chirurgicales pour un thymome bien encapsulé est une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique et préservant au moins un nerf phrénique car chez le myasthénique, la lésion d'au moins un seul nerf occasionne une insuffisance respiratoire post-opératoire (114),(115).

En cas de thymome invasif, l'exérèse doit être le plus souvent élargie aux structures adjacentes envahies (plèvre, péricarde, nerf phrénique, gros vaisseaux), les veines envahies notamment la veine innominée peut être réséquée sans problème, la veine cave supérieure peut être réséquée avec ou sans reconstitution. (116). S'il ya un envahissement pulmonaire celui-ci doit bénéficier d'une résection la plus économique possible (117). En cas de tumeur jugée inopérable, le chirurgien après avoir fait ses biopsies doit repérer les bords de cette tumeur par des clips métalliques afin d'orienter les faisceaux d'une éventuelle radiothérapie post-opératoire.

Les possibilités de résection varient donc selon le stade d'extension et le type de résection est un facteur pronostic important.

Dans notre série la résection a été complète avec résection tumorale et graisse périthymique dans 100% des cas opérés (19/23 cas), la résection a été étendue à la plèvre dans 21% (4/19 cas), au poumon sous forme d'une résection atypique dans deux cas (10,5%), au système veineux notamment la veine innominée qui a été réséquée complètement dans un cas (5,26%) et à la veine cave supérieur sous forme d'une résection latérale permettant une résection complète sur le plan carcinologique, avec suture directe sans nécessité de procédure de remplacement prothétique (5,26%). Chez une patiente myasthénique, le nerf phrénique a été englobé en partie par la tumeur ce dernier a été refoulé délicatement sans résection.

Au moment de l'intervention les tumeurs ont été classées dans notre série, stade I (63,2%), stade IIA (15,8%) et stade III (21,1%). Dans notre série la résection a été jugée complète. Dans la littérature et en se basant sur des séries qui comporte plus de 50 patients, l'habileté de réaliser une résection

microscopiquement complète est très supérieure surtout avec les stades I (100%). Par ailleurs, il existe une large variation dans les fréquences de résection rapporté chez les patients ayant un stade avancé de thymome, elle varie de 43% à 100% avec une moyenne de 85% pour les stades II, et de 0% à 89% avec une moyenne de 47% pour les stades III, de 0% à 78% avec une moyenne de 26% pour les stades IV. Les résections étendues sont justifiées puisqu'elles constituent un facteur pronostic prépondérant dans cette pathologie (116).

e- Les résultats de la chirurgie:

La mortalité péri-opératoire, lors des résections complètes des tumeurs épithéliales du thymus, est faible : 1,9% et augmente à 5,6% pour les résections incomplètes . Dans notre série la mortalité péri-opératoire a été nulle.

En cas de tumeur parfaitement encapsulée (stade IA), la résection complète ne pose aucun problème. Elle permet la guérison chez 90 à 100% des patients. (50) .

Selon une large étude multicentrique sur 1320 patients réalisée par Kondo et Monden , la résection totale est le facteur pronostic le plus important pour la survie, la survie à 5 ans pour les stades III et IV, ont été de 92,9% après résection complète, versus 64,4% ($p<0,001$) après résection subtotale et de 35,6% pour les patients inopérables. Rea et al.viennent confirmer ces résultats, puisqu'ils n'ont pas objectivé de différence statistiquement significative de survie entre les patients ayant bénéficié d'une résection incomplète et ceux ayant été uniquement biopsie.

Dans notre série, parmi 19 patients opérés, seuls 14 patients ont pu être

poursuivie pendant au moins 1 an, et parmi ces patients, huit ont bénéficié d'une chirurgie de résection complète seule sans traitement adjuvant avec un stade I (7 cas) et un stade IIB (un cas). La survie sans récurrence a été au-delà de 5 ans dans deux cas (10,5%), un patient est encore vivant sans récurrence jusqu'à 4 ans et 6 mois, deux patients sont vivants sans récurrence jusqu'à 3 ans. Parmi ces patients un patient est décédé par mort subite, il a été opéré au stade IIB avec suspicion de récurrence tumorale après 18 mois d'évolution post-opératoire. Sur les tableaux 2 et 3 sont représentés les taux de survie en fonction de l'étendue de la résection et le stade de la tumeur.

Tableau 3. La survie en fonction de l'étendue de la résection

	Rea F (42)	Zhu G (83)	Nakagawa K (92)	Regnard JF (4)	Kim DJ (80)	Okumura M (43)
Chirurgie	132	175	130	307	108	273
Résection complète	81.8%	72%	95%	84,7%	81,5%	94,5%
- Survie à 5 ans	82.5%	88,4%	96%	-	c.95%	c. 98%
- Survie à 10 ans	71.0%	-	94%	76%	c. 85%	c. 95%
Résection incomplète	9.1%	13,7%	5%	9,8%	18,5%	3,3%
- Survie à 5ans	16.0%	43,2%	33%	-	c.55%	-
- Survie à 10 ans	9.0%	-	33%	28%	c.35%	c.60%
Simple biopsie	9.1%	14,4%	-	5,5%	-	1,6%
- Survie à 5 ans	33%	73,5%	-	-	-	-

Tableau 2. La survie en fonction du stade.

Etude	Nombre	%R0	Survie à 5 ans				Survie à 10 ans			
			I	II	III	IV	I	II	III	IV
Kondo K (23)	924	92%	100	98	89	71	100	98	78	47
Regnard JF (4)	307	85%	89	87	68	66	80	78	47	30
Blumberg D (21)	118	73%	95	70	50	100	86	54	26	-
Rea F (42)	132	81,8%	93	93	60	36	84	82	51	0
Maggi G (11)	241	88%	89	71	72	59	87	60	64	40

2- Radiothérapie :

Les TET sont des tumeurs radiosensibles. L'efficacité de l'irradiation dépend de la dose délivrée et du volume irradié (119).

Les champs d'irradiation sont définis, comprennent généralement quel que soit le stade de maladie, le médiastin antérieur et moyen jusqu'au creux sus claviculaires, la partie supérieure du péricarde, et en partie les gros vaisseaux, la plèvre, le parenchyme pulmonaire, (123) et exposent à des risques de complications. On retrouve notamment des pneumopathies post-radiques et des péricardites (5% selon RESBEUT 1995). La limite supérieure fixée au niveau de

la jonction cervico-thoracique et la limite inférieure au médiastin inférieur dans sa partie inférieure. Sauf pour les formes ectopiques.

Il est recommandé d'irradier la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc).

- Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré- et postopératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques.

Doses :

- En cas de résection complète : 50 à 55 Gy en fonction de la masse tumorale initiale, de la structure médiastinale envahie et de la dose reçue par les tissus sains.
- En cas de résection incomplète :
 - Traitement à conduire selon une technique conformationnelle avec étude des histogrammes dose-volume concernant le Planet Target Volume et également les organes critiques, en particulier le parenchyme pulmonaire et la moelle épinière ;
 - En l'absence d'approche néo adjuvante, 50-55 Gy dans l'ensemble du volume cible puis surimpression jusqu'à 60-65 Gy au niveau du résidu tumoral identifié par le compte rendu opératoire et les clips laissés en place lors de l'intervention ;(121)
 - En cas de simple biopsie, la dose de 65 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume cible.

Le rythme est de 5 séances par semaine pendant 5 à 6 semaines.

Il existe différentes indications de la radiothérapie :

- Radiothérapie adjuvante après chirurgie complète ou incomplète (119) elle est utile dès que la tumeur présente un caractère invasif (119) et en préopératoire pour réduction tumorale pour tumeurs volumineuses, afin de permettre leur résection (123)
- Radiothérapie exclusive dans les formes localisées inopérables.(96) Pour Monden Y et al, les(124) échecs locaux sont fréquents, établis de 20 à 30% ; ce taux de rechute après radiothérapie seule dépend du stade d'extension tumorale ; qui varie de 3% pour le stade I, 13% pour le stade II, 27% pour le stade III à 54% pour le stade IV.

Pour les stades IA (tumeurs encapsulées complètement réséquées et sans adhérences (classification du GETT), la radiothérapie postopératoire est inutile. Dès que le caractère invasif de la tumeur est prouvé (à partir des stades IB du GETT où l'intégrité de la capsule n'est pas certaine), une radiothérapie postopératoire est recommandée afin de diminuer le risque de récurrence locale , (125) aussi bien pour les formes invasives complètement réséquées (stade II) qu'en cas d'exérèse incomplète (stade IIIA).

Deux publications ayant colligé les résultats de plusieurs études décrivent un taux de récurrences inférieur pour les patients ayant reçu une radiothérapie postopératoire par rapport au taux de récurrences chez les patients ayant été traités par chirurgie seule (126, 127)

Curran et al. (126) décrivent un taux de récurrences de 5% (1/43) pour les patients ayant reçu une irradiation contre 28% (20/72) en l'absence d'irradiation, résultats obtenus à partir de huit séries de la littérature.

Les résultats de la littérature colligés de 233 patients, avec des tumeurs invasives de stades II et III (classification de Masaoka) complètement réséquées, montrent un taux de récurrences inférieurs chez 177 patients ayant reçu une radiothérapie postopératoire en comparaison à 58 patients n'en n'ayant pas reçu (25% contre 57%) (127).

En cas de tumeur inextirpable (stade IIIB), la radiothérapie est le traitement de référence. Cependant, malgré la radiosensibilité des tumeurs, la radiothérapie permet dans moins de la moitié des cas un contrôle local satisfaisant. Les récurrences locales, dans les champs d'irradiation ou en bordure de ceux-ci, ne sont pas rares (125).

En pareille situation, **Resbeut et al.(103)** décrivent un tiers d'échecs locaux dont 80% surviennent en territoire irradié (série rétrospective de 149 patients, 1979-1990). Ces échecs sont significativement plus fréquents après biopsie (stade IIIB : 45%) qu'après résection partielle (stade IIIA, 16%)(129)

Une deuxième étude rétrospective (130) confirme l'intérêt de la radiothérapie postopératoire pour les stades III et IV. Dans cette série, 80% des récurrences sont observées en territoire non irradié. Les données concernant les volumes irradiés n'étant pas précisées dans les publications, les résultats de ces deux séries (130) ne sont pas comparables.

Il serait nécessaire, de mieux évaluer l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Dans notre série la radiothérapie a été réalisée dans 6 cas, dans un stade I dans un cas (adhérences multiples et suspicion d'invasion), stade IIA (deux cas), stade III (trois cas). L'évolution n'a pas montré de survenue de récurrence après une durée de surveillance successive de 42, 37, 33, 25, 24 et 8 mois. La plus longue durée de surveillance pour les stades invasives (stade IIB et III) est noté chez deux patients avec successivement à 37 et 42 mois de survie sans récurrence.

3- La chimiothérapie :

Plusieurs objectifs peuvent être définis pour une éventuelle chimiothérapie dans la prise en charge des TET :

- Obtenir une diminution de la taille de la tumeur pour la rendre opérable: tumeurs marginalement résécables ou dont la résection est impossible en première intention (stades IIIA, IIIB de Masaoka) en combinaison ou en alternance avec la radiothérapie.
- Obtenir une diminution du volume tumoral avant une irradiation, en particulier dans les tumeurs volumineuses, afin de diminuer le risque potentiel de toxicité pulmonaire ;
- Diminuer le risque de récurrence, essentiellement locorégionale, après chirurgie ;
- Participer au traitement essentiellement palliatif des patients présentant des métastases d'emblée ou en récurrence.

*** Monochimiothérapies**

Les deux principaux médicaments utilisés en mono chimiothérapie sont le cisplatine et la prednisone .(136)

Une étude prospective (132) , a évalué le cisplatine chez 20 patients en phase métastatique ou en récurrence. **Bonomi PD et al** 1993 ont retrouvé un taux de réponses objectives a 10%. Une autre étude rétrospective de 87 patients, 1994, a démontré un taux de réponses objectives a 64%.

Les résultats colligés par **Kirkove et al.** (133) décrivent, avec la prednisone, 50% de réponses objectives (RO), dont cinq réponses complètes (RC) chez des patients traités par corticothérapie exclusive. Il s'agit essentiellement de formes mixtes ou à prédominance lymphocytaire, associées le plus souvent à une myasthénie ou à une autre maladie auto-immune. L'action des corticoïdes reste controversée. Les résultats obtenus peuvent être simplement liés à la déplétion de la population lymphocytaire, sans action antitumorale vraie sur les cellules épithéliales thymiques (134) .

Une étude prospective (135) a évalué l'ifosfamide en monothérapie chez 13 patients en phase métastatique ou en récurrence. Le taux de réponses objectives est de 54%.

*** Polychimiothérapies**

Les médicaments les plus utilisés en polychimiothérapie sont le cisplatine, la doxorubicine, le cyclophosphamide et la prednisone (136). Plus récemment, des associations comportant de l'ifosfamide ont été utilisées.

+ Plusieurs associations ont été évaluées chez des patients en récurrence ou en situation métastatique.

- Les associations sans cisplatine, type COPP (cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisone), CHOP (cyclophosphamide-oncovin-procarbazine-doxorubicine) ou CAV (cyclophosphamide-

vincristine-doxorubicine), dérivées des traitements des lymphomes ont été utilisées. Le taux de réponses objectives est de 59% (27% de RC) sur 67 patients (résultats colligés) (136) .

- Plusieurs associations avec le cisplatine ont été évaluées dans des études prospectives ou rétrospectives en situation métastatique ou chez des patients en récurrence. Le taux de réponses objectives est de 70% (39% de RC) sur 127 patients (résultats colligés) :

***CAP (cyclophosphamide-doxorubicine-cisplatine):** une étude prospective a évalué le protocole CAP (cyclophosphamide-doxorubicine-cisplatine) chez 30 patients en stade métastatique ou en rechute (143) . Le taux de réponses objectives est de 50% et la durée médiane de réponse est de douze mois ;

***ADOC (cisplatine-doxorubicine-vincristine-cyclophosphamide) :** une étude prospective a évalué chez 37 patients le protocole ADOC (137) avec l'adjonction de la vincristine donnant 92% de RO dont 47% de RC. La durée de réponse est de douze mois et la survie à 15 mois ;

***VP (cisplatine-étoposide) :** l'association cisplatine-VP16 a été testée chez 16 patients par l'European Organization on Research and Treatment of Cancer (EORTC) (138). Le taux de RO est de 60%, dont 31% de RC, et la survie médiane de 4,3 ans ;

***VIP (cisplatine-étoposide-ifosfamide) :** les résultats préliminaires concernant l'association VIP ont été présentés au congrès de l'ASCO (139) . Le taux de réponses pour les thymomes (14 patients) est de 43%.

+ Patients en situation néoadjuvante

Cinq études prospectives ont été identifiées dans la littérature :

- CAP (cyclophosphamide-doxorubicine-cisplatine) : le taux de RO est de 70% (5 RC et 11 réponses partielles (RP)) sur 23 patients porteurs de tumeurs inextirpables, avec une médiane de survie de 93 mois (140) . Cependant, l'association séquentielle CAP suivie d'une radiothérapie est susceptible d'entraîner une toxicité immédiate, essentiellement cardiaque.
- CAP + prednisone : l'association CAP associé à la prednisone a été testée chez douze patients. Le taux de RO après la chimiothérapie est de 92% (141) dont 25% de RC. La résection complète a été possible dans 82% des cas après une radiothérapie complémentaire. Les douze patients sont vivants à sept ans ;
- ADOC (cisplatine-doxorubicine-vincristine-cyclophosphamide) : Rea et al. (142) ont traité seize patients avec l'association ADOC (137), obtenant 100% de RO (43% de RC et 57% de RP). Onze patients ont pu avoir une résection complète avec cinq stérilisations histologiques sur la pièce opératoire. La médiane de survie est de 5,5 ans. Une autre étude prospective a été présentée à l'ASCO(21). Le taux de réponses objectives est de 77% (11/13 patients) et la médiane de survie est de 3,5 ans ;
- CEE (cisplatine-épirubicine-étoposide) : Macchiarini et al. (143) ont traité sept patients avec l'association CEE, avec un taux de RO de 50%. Quatre patients ont pu être opérés dont deux qui avaient une réponse anatomopathologique complète.

- Il n'y a pas d'étude comparant la monochimiothérapie à la polychimiothérapie.
- Cas particulier des carcinomes thymiques : les carcinomes du thymus sont moins chimiosensibles. Les taux de réponses attendus sont donc beaucoup plus faibles (144). Les carcinomes du thymus sont souvent exclus des séries ou non individualisés au niveau des résultats du fait du faible nombre de patients. Dans une étude présentée à l'ASCO 1998, ayant évalué l'association VIP, le taux de réponses pour les thymomes (14 patients) était de 43% et celui des carcinomes du thymus de 18% (2/11 patients) (139).

Deux publications récentes (146) proposent une alternative à la chimiothérapie dans le traitement des thymomes métastatiques ou récidivants. Il s'agit de traitements hormonaux à base d'analogues de la somatostatine associée ou non à la prednisone. Il existe en effet des récepteurs à la somatostatine au sein des tumeurs épithéliales (147) associé à la positivité des masses tumorales à la scintigraphie à la somatostatine radiomarquée. (6)

Le taux de réponse est d'environ 37%. Ce traitement est également efficace sur les thymomes associés à une hypoplasie de la lignée rouge. D'autres alternatives à la chimiothérapie sont actuellement à l'étude, notamment des traitements avec l'interleukine 2. (105)

En phase métastatique, les indications standard sont les formes métastatiques d'emblée (10% des cas) ou les récidives locales ou métastatiques ayant déjà reçu de la radiothérapie. Les stades IVA avec greffes pleurales multiples non résécables posent les mêmes problèmes techniques pour la

réalisation d'une radiothérapie que les mésothéliomes et sont aussi une bonne indication pour une chimiothérapie première.

Pour les stades IIIA et IIIB, l'intérêt d'une chimiothérapie en complément de la chirurgie et de la radiothérapie n'a pas été démontré.

Venuta et al. (149) ont comparé de façon rétrospective la survie de deux groupes de patients traités soit par radiothérapie exclusive soit par l'approche combinée. Le taux de survie des patients de stades III et IVA ayant reçu de la radiothérapie et de la chimiothérapie est supérieur à celui des patients ayant reçu une radiothérapie exclusive (différence significative).

Plusieurs auteurs se sont exprimés en faveur d'une approche combinée : chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante suivie de chirurgie puis de radiothérapie, (161).

Il est recommandé d'inclure de tels patients dans des études prospectives visant à démontrer l'efficacité de ces associations afin de permettre de préciser leur rôle dans la stratégie thérapeutique, notamment pour les stades IIIA et IIIB.

Dans notre série, parmi 4 patients traités uniquement par polychimiothérapie, une seule patiente est encore en vie à 18 mois du diagnostic, sans progression avec stabilisation tumorale, une chirurgie de résection n'est pas encore possible.

Au total, La chirurgie est le traitement de choix des tumeurs épithéliales thymiques mais elle est rarement réalisable d'emblée pour les thymomes invasifs (stade III et IV de la classification de Masaoka) et les carcinomes thymiques. Une prise en charge multimodale est alors recommandée mais ses modalités restent à définir.

4- Approche multimodale

La prise en charge pluridisciplinaire des TET non résécables d'emblée, associant une (radio) chimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie seconde et une (chimio) radiothérapie adjuvante semble à même d'améliorer le pronostic de ces patients. Dans tous les cas, la prise en charge de telles situations cliniques se révèle par essence pluridisciplinaire, ne pouvant être guéris par la seule chirurgie. Une discussion de chaque cas en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable afin de pouvoir proposer l'attitude thérapeutique la plus convenable, et d'offrir les meilleures chances de guérison.(150)

Une optimisation du ratio efficacité/toxicité est indispensable, afin de pouvoir proposer à ces patients potentiellement longs survivants le schéma thérapeutique optimal, mais le moins susceptible d'engendrer des morbidités péri opératoires ou durables. (150, 153, 155)

Cette même stratégie multimodale a été employée par **Lucchi et coll.** (151) dans la prise en charge des carcinomes thymiques. Sept patients ont reçu 3 cycles d'une chimiothérapie première associant cisplatine, épirubicine et etoposide. Une réponse complète et 6 réponses partielles ont été objectivées (taux de réponse objective 100%). Les 7 patients ont pu être secondairement opérés, la résection a pu être complète dans 4 cas (dont un cas de réponse complète histologique). Les patients ont ensuite reçu une radiothérapie post-opératoire, à la dose de 45 Gy en situation adjuvante, et 60 Gy en cas de résection incomplète. A la dernière date de suivi, 5 patients étaient en vie, dont 3 sans récurrence. Ces résultats confirment la notion de chimiosensibilité des

carcinomes thymiques et plaide pour une prise en charge multimodale des patients qui en sont atteints.

Dans l'article **de Venuta et coll.** (152) décrivant leur expérience d'un traitement multimodal des TET de stade III, 15 patients, jugés initialement non résécables, ont reçu 3 cycles d'une chimiothérapie néoadjuvante de type cisplatine, épirubicine et etoposide (8 patients) ou de type CAP (7 patients). En post-opératoire, les patients recevaient de manière séquentielle 2 à 3 cures de chimiothérapie adjuvante selon le même protocole, et une radiothérapie à la dose de 40 Gy en cas de résection complète, 50 à 60 Gy en cas de chirurgie incomplète. Deux réponses complètes (13,3%) et 8 réponses partielles (53,3%) ont été obtenues après chimio- thérapie néo-adjuvante. Une résection complète s'est révélée réalisable dans 87% des cas, dont une réponse complète histologique.

La survie à 10 ans est de 90%. La comparaison de ces résultats à ceux d'une série historique de malades traités dans la même institution selon des modalités conventionnelles est certes encourageante mais très critiquable d'un point de vue méthodologique.

Kim et coll. (153) rapportent quant à eux leur expérience d'un traitement multimodal comprenant 3 cycles d'une chimiothérapie néo adjuvante par cisplatine, adriamycine, cyclophosphamide et prednisone, chirurgie seconde, radiothérapie adjuvante et 3 cycles de chimiothérapie de clôture (154). La dose de radiothérapie était fonction des constatations postopératoires: 50 Gy en cas de résection complète et de nécrose tumorale supérieure à 80%, 60 Gy dans les autres cas de figure.

La chimiothérapie de clôture était basée sur les mêmes molécules, le cisplatine, l'adriamycine et le cyclophosphamide étant délivrés à 80% des doses initiales.

Au total, 22 patients atteints de TET non initialement résécables (11 stade III, 10 stade IVa, 1 stade IVb) ont été inclus dans cette étude de phase II. Il y eut 3 réponses complètes et 14 réponses partielles à la chimiothérapie néo adjuvante, pour un taux de réponse objective de 77%. Vingt deux patients ont été jugés secondairement opérables, 21 ont été opérés (un patient a refusé la chirurgie), 16 en résection complète (avec 2 réponses complètes histologiques) et 5 en résection partielle. La survie globale et sans progression à 5 ans sont respectivement de 95 et 77%. Un patient est décédé d'endocardite en cours de radiothérapie.

Sur les 63 patients atteints de thymomes malins rapportés par **Bretti**, [89,(155) 33 étaient jugés initialement non résécables et reçurent un traitement néo adjuvant, soit par 4 cycles de chimiothérapie (ADOC ou cisplatine – etoposide), soit par radiothérapie, 24 à 30 Gy. Des 25 patients recevant une chimiothérapie néo adjuvante, 2 présentèrent une réponse complète, et 16 une réponse partielle, soit un taux de réponse objective de 72%. Quatorze patients purent être secondairement opérés, dont 11 résections complètes (2 réponses complètes histologiques). Les patients en résection complète recevaient ensuite une radiothérapie adjuvante de 45 Gy, contre une radiothérapie à visée curative de 55 Gy pour les autres patients. La chimiothérapie néo adjuvante a permis une résection complète dans 44% des cas jugés initialement inopérables. Or, en analysant la survie de ces patients, celle-ci reste superposable à celle des patients résécables initialement. De plus, la possibilité d'une résection complète était le

principal facteur pronostique retrouvé dans cette étude. La chimiothérapie néoadjuvante, en permettant une chirurgie en résection complète de certains patients initialement non résécables, semble donc pouvoir améliorer la survie des patients atteints de TET inopérables.

Dans notre série la polychimiothérapie a été indiquée dans l'intention d'une approche multimodale avec possibilité de chirurgie après le traitement médical, cette éventualité n'a été possible que dans 1/5 cas, une patiente qui présente un thymome de stade IIIB sans maladies associées, dont la biopsie par médiastinotomie antérieure a été en faveur d'un thymome de type AB, une polychimiothérapie a été commencée, dont l'évolution a objectivé une réduction tumoral minime sur l'imagerie (TDM), la chirurgie a été réalisée avec résection complète au dépend d'une résection partielle de la veine cave suturée sans reconstruction nécessaire ; les résultats de l'histologie ont permis d'objectiver une réduction de plus 95% de la composante tumorale ce qui est un avantage de la chimiothérapie néoadjuvante. La patiente a bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire à raison de 25 Gray et elle est actuellement sous surveillance.

G.2- Stratégie thérapeutique :

La stratégie thérapeutique a été élaborée à partir de résultats sur les thymomes et en fonction d'une synthèse des trois classifications existantes : Classifications de MASAOKA, GETT et celle de Regnard.

Il n'a pas été possible d'élaborer une stratégie thérapeutique pour les carcinomes thymiques à cause de leur rareté, ils constituent une entité hétérogène, de pronostic souvent plus sévère que les thymomes. De plus, les carcinomes thymiques sont souvent décrits comme ayant une chimiosensibilité et une radiosensibilité plus faible. En tout état de cause, il est recommandé

d'inclure les patients atteints de carcinomes thymiques dans des essais prospectifs.

La stratégie thérapeutique, est fonction du stade de la maladie et du caractère complet ou non de la résection, l'objectif étant une exérèse complète comportant la tumeur avec tout le thymus et la graisse périthymique.

La stratégie thérapeutique à été établie dans les Standards, Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de lutte Contre Le Cancer en France (38):

- **stade IA** (tumeur encapsulée, sans envahissement de la capsule) : réséquée complètement : pas de traitement complémentaire.
- **stade IB** (tumeur encapsulée mais avec adhérences et/ou suspicion d'envahissement macroscopique de la capsule) : réséquée complètement avec radiothérapie postopératoire recommandée à une dose de l'ordre de 50 Gy ;
- **stade II** (tumeur peu invasive : capsule, plèvre médiastinale, graisse sous-pleurale) : la chirurgie d'exérèse complète est la règle, avec radiothérapie postopératoire recommandée à une dose de 50 à 55 Gy ; discutée en fonction des données histologiques et peropératoire.
- **stade III** (tumeur très invasive, poumon, veine cave supérieure, péricarde) : la controverse subsiste, à savoir si la chirurgie de réduction tumorale permet d'améliorer significativement la survie. C'est dans ces stades que pourrait se placer une approche néoadjuvante préopératoire (chimiothérapie et / radiothérapie) :

- Réséquée complètement (stade IIIA Regnard) : radiothérapie postopératoire recommandée à une dose d'au moins 55 Gy ;
- Incomplètement réséquée (IIIA GETT, IIIB Regnard) : radiothérapie postopératoire 55 à 60 Gy, avec surdosage sur le reliquat tumoral clipé en peropératoire ;
- Tumeur jugée marginalement résécable (biopsie seule, stade IIIB GETT et Regnard) : chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection ou de radiothérapie. Il est recommandé d'inclure ces patients dans un essai thérapeutique ;
- **stade IV** population hétérogène :
 - Tumeur avec greffes pleurales réséquées complètement (stade IVA) : radiothérapie postopératoire médiastinale et pleurale, centrée sur les clips peropératoires à la dose de 55 Gy ;
 - Thymome avec greffes pleurales résection d'emblée impossible (stade IVA GETT, Masaoka) : chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie et de radiothérapie ;
 - Tumeur avec greffes pleurales incomplètement réséquées (IVA GETT, Masaoka, IVB Regnard) ou métastases à distance : chimiothérapie puis réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure ;
 - Tumeurs métastatiques (IVB Masaoka et GETT) : chimiothérapie puis réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure.

G-3 Surveillance :

Les récurrences des TET surviennent souvent après un long délai, de six ans en moyenne. (159) Cependant, des récurrences tardives à plus de quinze ans ont été décrites , (158). Le risque de récurrence dépend du stade, de la qualité de la résection et de la radiothérapie complémentaire.

En cas de résection complète, le risque de récurrence locorégionale est estimé à 10% dans les grandes séries (160). Le risque d'une évolution métastatique est également augmenté (103). Ces récurrences se développent à la fois dans la loge thymique mais également sur le péricarde adjacent et sur la plèvre homolatérale.

Malgré la grande radiosensibilité de ces tumeurs, les échecs locaux après exérèse incomplète ou biopsie sont plus nombreux,

En l'absence de données objectives sur la fréquence et le mode de surveillance, la pratique d'une tomodensitométrie thoracique sera plus ou moins rapprochée en fonction du caractère invasif ou non de la tumeur : tous les ans versus tous les deux ans. Le rythme de surveillance repose avant tout sur des habitudes cliniques. Le point essentiel est que cette surveillance doit être très prolongée (jusqu'à 15 ans) en raison du risque de récurrence très tardive . (158)

La réapparition de signes de syndrome auto-immun, notamment de myasthénie, doit conduire à une recherche précoce de récurrence, même si celle-ci n'est pas retrouvée dans toutes les études.

H- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques sont difficiles à définir compte tenu de la rareté de ces tumeurs, de la multiplicité des classifications histologiques, et de la longueur d'évolution de ces tumeurs nécessitant un long recul (jusqu'à 15 ans) (159)

La cause de décès n'étant pas toujours imputable à la progression tumorale, il serait plus pertinent d'étudier le taux de récurrence plutôt que la survie globale (103). Cependant, la plupart des études ont étudié la survie globale.

Neuf études ont étudié la valeur des facteurs pronostiques en analyse multivariée. Après analyse critique des données, huit études ont été retenues. Le nombre de patients inclus dans ces études varie de 83 à 307, soit 1 297 patients au total. Le présente les principaux critères étudiés et le résultat des analyses multivariées. Les paramètres étudiés étaient soit cliniques (âge, sexe, présence de symptômes, compression médiastinale, myasthénie), soit histopathologiques.

➤ Caractéristiques cliniques

Les valeurs pronostiques du sexe et de l'âge ont été prises en compte dans sept études. Aucune de ces études n'a identifié le sexe comme facteur pronostique indépendant pour la survie globale.

Concernant l'âge, les résultats sont hétérogènes. Deux études, celle de la Mayo Clinic (158) et celle de la FNCLCC (103), trouvent en analyse multivariée un pronostic défavorable associé à un âge inférieur à 30 ans. Ces deux mêmes séries retrouvent d'ailleurs un pronostic défavorable lié à l'existence de symptômes cliniques et, en particulier, de compression médiastinale. Les cinq autres études n'ont pas identifié l'âge comme facteur pronostique indépendant.

➤ **Syndromes para-thymiques :**

La valeur pronostique de la myasthénie a été prise en compte dans huit études. Sept de ces études ne l'ont pas identifié comme facteur pronostique indépendant pour la survie globale. Pour une d'entre elles, la myasthénie est un facteur pronostique indépendant favorable pour la survie globale. (159)

La valeur pronostique de la présence d'une maladie auto-immune a été prise en compte dans cinq des huit études. Pour trois d'entre elles (159) la présence d'une maladie auto-immune est associée à un pronostic aggravé. Les deux autres études n'ont pas identifié la présence de maladie auto-immune comme facteur pronostique indépendant pour la survie globale.

➤ **Type histologique**

Les résultats concernant la valeur pronostique du type histologique sont hétérogènes, d'autant plus que plusieurs classifications histologiques, pas toujours compatibles, ont été utilisées.

La valeur pronostique des types histologiques est souvent moins importante que le caractère invasif, même s'il existe pour certains une relation entre les deux. Verley et al. (162) considèrent les thymomes à cellules fusiformes comme étant toujours bénins et les thymomes à prédominance épithéliale comme étant plus agressifs, surtout s'ils sont indifférenciés. Blumberg et al. (163) retrouvent la valeur pronostique défavorable des formes indifférenciées ou carcinomes thymiques qui sont d'ailleurs exclus des autres études.

Si le type histologique apparaît en tant que variable pronostique en analyse univariée, il disparaît en analyse multivariée (104), (103) du fait de sa liaison avec un facteur majeur tel que le stade ou le type de résection. Quintanilla-

Martinez et al. (134) identifient la classification de Marino et Müller-Hermelink comme étant un facteur pronostique indépendant : les formes médullaires et mixtes sont considérées comme bénignes, sans risque de récurrence par rapport aux formes corticales. Ce résultat n'est pas retrouvé par tous (104).

Un tiers des TET sont dites invasives (stade III) et leur survie à cinq ans varie selon les études de 47 à 88% et de 21 à 77% pour la survie à dix ans. La résection, souvent incomplète dans ces séries, peut expliquer la variabilité des résultats.

Les études s'intéressant au pronostic des carcinomes du thymus retrouvent un pronostic plus péjoratif (162) La série de Latz et al retrouve après radiothérapie postopératoire une médiane de survie de 9,5 mois (n = 10) pour les carcinomes du thymus par rapport à une médiane de 50 mois pour les thymomes invasifs (n = 33).

➤ **Stades anatomo-clinique :**

Le stade tumoral a été pris en compte dans huit études. Toutes les études reconnaissent que l'existence d'une invasion tumorale au-delà de la capsule est un facteur de mauvais pronostic. Il existe une bonne corrélation entre le stade de Masaoka et la survie : la différence est observée entre les stades I et II et les stades III et IV (163),(103),(132) (160), (161), (164).

La valeur pronostique de la taille de la tumeur a été prise en compte dans trois des huit études. Dans deux d'entre elles, la taille tumorale est un facteur pronostique indépendant pour la survie globale. (163), (160) La survie à dix ans des tumeurs de taille inférieure à 5 cm est de 100% et de 50% pour les tumeurs de taille supérieure à 15 cm.

Pour les stades IV, il est difficile de donner des chiffres de survie. Elle varie entre les séries chirurgicales (moins de 10% des patients) et les séries non chirurgicales (entre 23% et 59%). Les séries non chirurgicales ont observé essentiellement des patients à des stades IVA plutôt qu'à des stades IVB. Le pronostic semble plus péjoratif pour les stades IVB (37% versus 24%) dans la série de Wang et Taylor . (165)

Pour les carcinomes du thymus, le stade (classification de Masaoka) ne paraît pas être un facteur pronostique (série de 43 patients).(82) Seul l'envahissement des vaisseaux innominés est retrouvé comme étant un facteur pronostique en analyse multivariée.

➤ **Type de résection**

La qualité de la résection a été étudiée dans six des huit études. Dans toutes ces études, la résection complète est retrouvée comme principal facteur pronostique en analyse multivariée.

Trois études ont comparé la survie des patients après résection incomplète (stade IIIA) et après biopsie seule (stade IIIB). Deux études identifient la biopsie seule comme étant un facteur pronostique défavorable pour la survie globale (64% versus 41% à cinq ans pour Cowen et al. et Resbeut et al. (103). Une étude (104) ne retrouve pas de différence de survie entre la résection incomplète et la biopsie.

Deux études ont comparé la survie des patients de stade II (résection complète) à la survie des patients de stade III (résection complète). L'étude de Regnard et al. (104) met en évidence une différence significative de survie sans

récidive entre les deux types de résection. Nakahara et al. (166) ne retrouvent pas de différence de survie entre ces deux types de résection.

➤ **Traitements**

L'analyse multivariée de Cowen et al. (103) montre une valeur pronostique favorable de la chimiothérapie en termes de survie ($p < 0,001$).

En conclusion de cette étude, on admet que le stade de la maladie et le caractère complet de la résection sont les seuls éléments à avoir une valeur pronostique indiscutable en analyse multivariée.

Tableau XIII

Valeurs pronostiques des critères étudiés en analyse multivariée dans les tumeurs épithéliales du thymus pour la survie globale

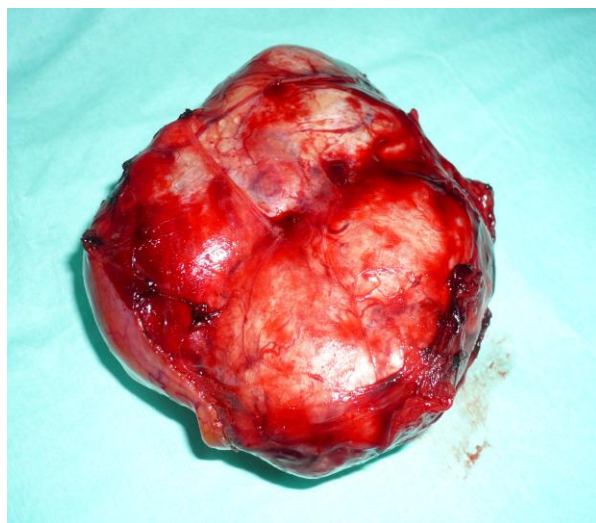
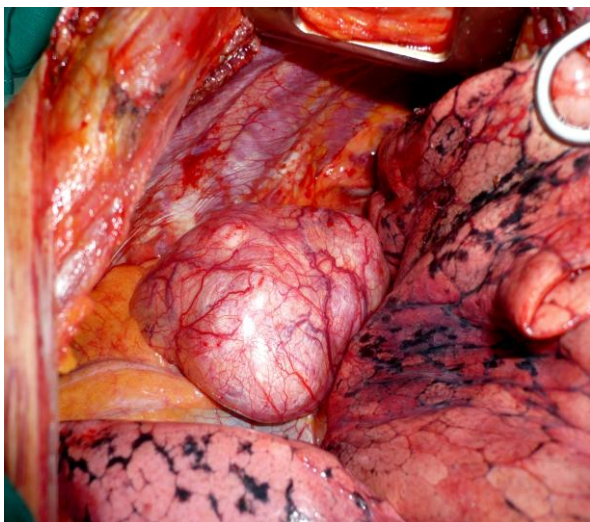
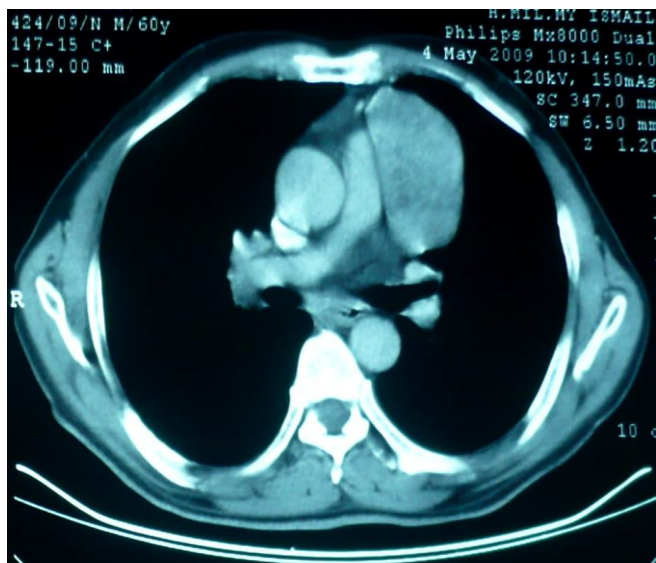
Références	N pts	Âge < 30 ans	Sexe	Présence de symptômes	Présence d'une myasthénie	Absence d'autre maladie auto-immune	Taille < 15 cm	Stades I, II ¹	Histologie	Résection complète
[60]	283	S	NS	S	NS	NS	S	S	NS	S
[65]	241	NS	-	-	S	S	-	S	NS	S
[79]	83	NS	NS	-	NS	-	-	S	S	-
[81]	116	NS	NS	-	NS	-	NS	S	S	-
[84]	307	-	-	-	NS	NS	-	S	NS	S
[7]	118	NS	NS	NS	NS	S	S	S	S ²	S
[14, 86]	149	S	NS	S	NS	-	-	S	NS	S
[92]	82	NS	NS		NS	NS		S	S ²	S

- : non étudié ; N : nombre ; NS : non significatif ; pts : patients ; S : significatif en analyse multivariée.
¹ Classification de Masaoka.
² Carcinomes thymiques inclus.

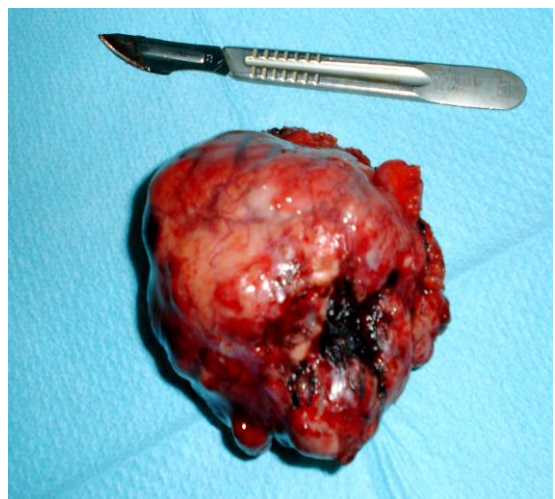
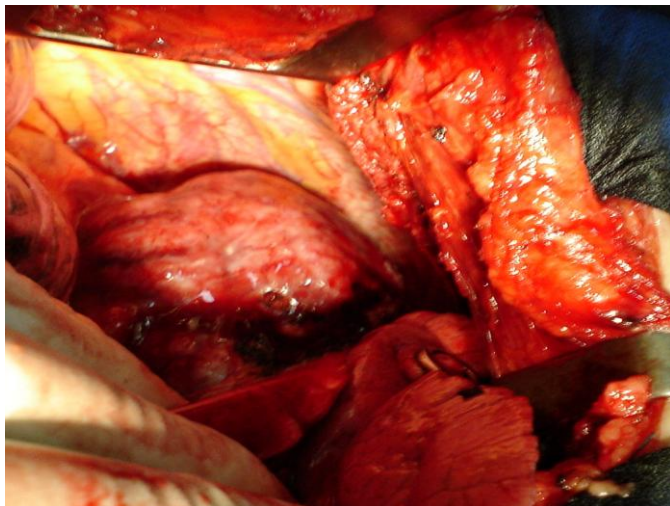
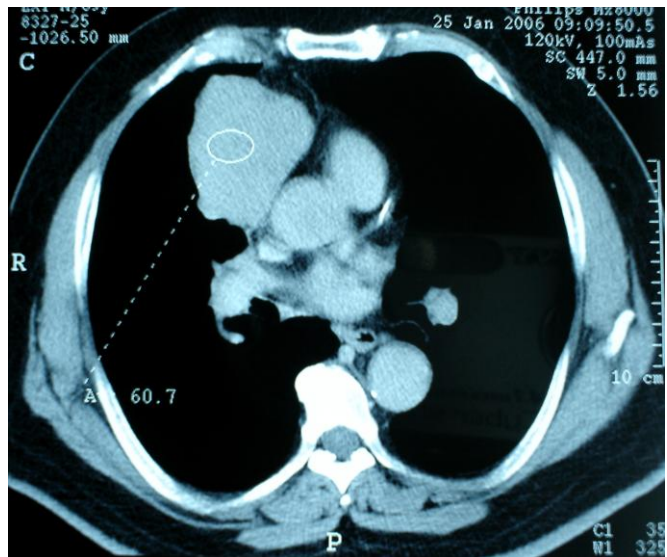


ICONOGRAPHIE

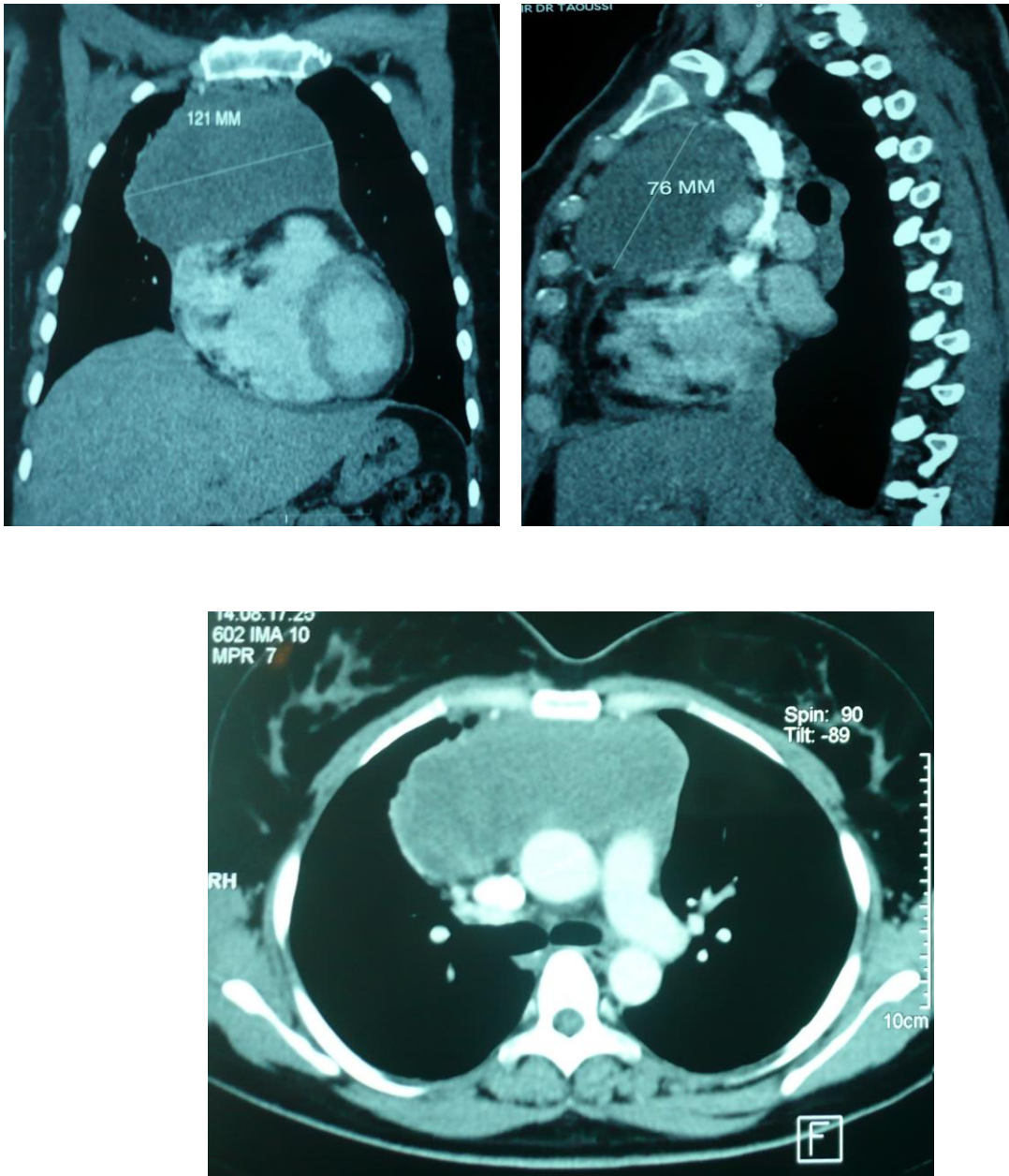




Thymome latéralisé à gauche, réséqué par thoracotomie postéro-latérale gauche



Thymome latéralisé à droite, reséqué par thoracotomie postéro-latérale droite



Volumineux thymome sur les coupes frontale, sagittale et horizontale avec injection du produit de contraste précisant les rapports cardio-vasculaires



CONCLUSION



Notre analyse de la littérature à l'occasion de l'étude de notre série a permis de souligner les points principaux à prendre en compte dans la prise en charge des tumeurs épithéliales thymiques :

- Il s'agit tout d'abord de l'importance du bilan pré-opératoire essentiellement basé sur la notion de résécabilité de la tumeur ;
- L'importance pour la survie de la résection chirurgicale des stades précoces mais aussi invasifs en association avec la radiothérapie adjuvante.
- Notre expérience devant des TET de gravité plus prononcée (carcinome thymique), de nombreuses questions se posent quand aux nouvelles molécules et l'apport des techniques récentes de radiothérapie dans une approche multimodale ;

Ce travail a été pour nous l'occasion de confronter ce sujet en comparaison aux données de la littérature. La rareté de ces tumeurs est l'une des principales difficultés pour progresser dans la prise en charge de ces pathologies, mais afin de préciser le meilleur protocole applicable, l'idéal serait de réaliser des études prospectives et des essais randomisés essentiellement dans les stades invasifs.



RESUMES



Résumé

Titre de thèse : Les tumeurs épithéliales thymiques.

Auteur : Zohra Mrhari

Mots clés : Thymus ; Thymome; Carcinome thymique ; Chirurgie ; Radiothérapie.

Les tumeurs du thymus sont rares, et représentent environ 20% de l'ensemble des tumeurs médiastinales, les plus fréquentes sont les tumeurs épithéliales (TET), qui font l'objet de cette étude, et qui regroupent les thymomes et les carcinomes thymiques.

- **Objectif** : Etablir une approche diagnostique et thérapeutique des TET.

- **Matériels et méthodes** : Notre série, rétrospective, concerne 23 patients pris en charge pour TET dans le service de chirurgie thoracique à l'HMIMV de Rabat sur une période de 7 ans (Janvier 2002- Juin 2009).

- **Résultats** :

+ Il s'agit de 14 hommes et 9 femmes dont l'âge moyen est de $45 \pm 12,6$ ans (avec des extrêmes de 18 et 69 ans).

+ Pour 5cas, La découverte de la tumeur était fortuite, 10 cas présentaient une myasthénie, et les 8 cas restants présentaient des signes thoraciques (douleur thoracique, toux chronique, dyspnée, syndrome cave supérieur).

+ La radiographie thoracique de face et de profil, et la TDM thoracique ont constitué les principaux examens d'imagerie réalisés chez tous les patients.

+ Le diagnostic est confirmé par l'étude histologique de la pièce d'exérèse chirurgicale (18 cas) ou de fragments biopsiques (6cas).

+ Ces 23 tumeurs correspondaient selon la classification histologique de l'OMS à 12 Thymomes bénins (médullaire:(3 cas, mixte: 9 cas), 5 thymomes malins de catégorie I (mixte à prédominance corticale : 1cas, cortical pur: 4cas), et un cas de carcinome thymique bien différencié de type épithélial.

+ Parmi les 23 patients, 19 ont bénéficié d'une résection complète d'emblée et pour une patiente après une chimiothérapie néoadjuvante. Une radiothérapie postopératoire fut indiquée chez 6 patients. 4 patients non opérés, du fait de l'extension locorégionale de la tumeur, ont été traités par polychimiothérapie exclusive.

+ La survie sans récurrence a été notée pour 5 patients (deux de stade I traité par chirurgie et un de stade I traités par chirurgie et radiothérapie adjuvante et deux de stade IIA), une seule suspicion de récurrence a été notée chez un patient dont la tumeur est classée stade IIB.

Conclusion : Les TET sont les plus fréquentes des tumeurs thymiques, ils restent cependant des tumeurs rares dont le diagnostic est le plus souvent per-opératoire. Les thymomes bien encapsulés relèvent d'un traitement chirurgical, par contre les formes invasives nécessitent le plus souvent une approche multimodale.

Summary

Thesis title: Thymic epithelial tumors.

Author: Zohra Mrhari

Key words: Thymus; Thymoma; Thymic carcinoma; Surgery; Radiotherapy.

Tumors of the thymus are rare and represent approximately 20% of all mediastinal tumors, the most common are epithelial tumors (TET), which are the subject of this study, which include the thymomas and thymic carcinomas.

- **Objective:** Establish a diagnostic and therapeutic approach of TET

- **Materials and methods:** Our series, retrospective, concern 23 patients taken charges some for TET in the thoracic department of surgery in HMIMV of Rabat. Over one 7 years period (January 2002 - June 2009).

- **Results:**

+ They are 14 men and 9 women whose Middle age is of 45 ± 12.6 years (with some 18 years and 69 years).

+ For 5cas, the discovery of the tumor is fortuitous, 10 cases presented a myasthenia gravis, and the 8 remaining cases presented thoracic signs (thoracic pain, chronic cough, dyspnea, syndrome undermine higher).

+ The thoracic radiography of face and profile, and the thoracic TDM constituted the principal examinations of imagery carried out among all patients.

+ the diagnosis is confirmed by the histological study of the judged operational part for the tumors encapsulated well from the start resecables (18/23) .Or by biopsy .

+ These 23 tumors correspond histologically according to the histological classification of WHO to 12 Thymomas benign (medullary: 3 cases, mixed: 9 malignant cases), 5 thymomas of category I (mixed with cortical prevalence: 1case, cortical: 4cases), and a thymic case of carcinoma good differentiated from epithelial type.

+ Among the 23 patients, 19 were operated with a whole a complete resection from the start and for a patient after a chemotherapy neoadjuvant. A post-operative radiotherapy was indicated among 6 patients. 4 not operated patients, because of loco-regional extension of the tumor, were treated by polychimiotherapic exclusive.

+ survival without recurrence was noted for 5 patients (two of stage I treaty by surgery and one of stage I treaties by surgery and auxiliary radiotherapy and two of stage IIA), only one suspicion of recurrence was noted at a patient whose tumor is classified stage IIB.

Conclusion: The TET are most frequent of the thymic tumors, they remain however rare tumors whose diagnosis is generally per-operational. The well encapsulated thymoma raise of a surgical treatment, on the other hand the invasive forms generally require a multimodal approach.

ملخص

- **عنوان الأطروحة:** أورام الغدة التيموسية الظهارية.

من طرف: الزهرة مغاري

- **الكلمات الأساسية:** الغدة الصعترية، توتية، سرطان الغدة التيموسية الجراحية والعلاج الإشعاعي.

: إن أورام الغدة التيموسية نادرة، و تمثل حوالي 20% من مجموع الأورام المنصفية، أكثرها شيوعا هي الأورام الظهارية، و التي هي موضوع هذه الدراسة، و التي تشمل على التوتيات و سرطان الغدة التيموسية.

- **الهدف:** وضع نهج لتشخيص و علاج أورام الغدة التيموسية الظهارية.
- **المواد و الأساليب:** إن سلسلتنا هذه تتكون من 23 حالة معتمدة لأورام الغدة التيموسية التي رأيناها على مدى 7 سنوات، ما بين يناير 2002 و يونيو 2009 في مصلحة الجراحة الصدرية للمستشفى العسكري التكويني محمد الخامس بالرباط.

- **النتائج:**

■ يتعلق الأمر بـ 14 رجلا و 9 نساء، متوسط أعمارهم + أو - 12.6 (أقصىها ما بين 18 و 69 سنة).
■ بالنسبة لـ 5 حالات م اكتشاف الأورام عرضيا بواسطة إشعاعات صدرية، بينما 10 حالات أظهرت الوهن العضلي الوبيل و 8 حالات المتبقية هي عبارة عن علامات صدرية (آلم في الصدر، و سعال مزمن، و ضيق في التنفس و متلازمة متفوقة الوريد).
■ الفحوص التصويرية الرئيسية التي أجريت لجميع المرضى هي الأشعة الصدرية الأمامية و الجانبية و التصوير التفرسي للصدر.
■ تم تأكيد التشخيص بالدراسة النسيجية، إما للقطعة المستأصلة جراحيا (18 حالة) و إما لقطع من الخزع (6 حالات).

■ حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية هذه الأورام نسيجيا عبارة عن: 12 توتية حميدة (3 من نوع نخاعي و 9 مختلطة) و 5 توتيات خبيثة من الفئة I (واحد من نوع نخاعي ذات الغلبة القشرية و 4 من نوع قشري) و حالة واحدة لسرطان الغدة التيموسية جد متميز من نوع ظهاري.
■ من بين 23 مريضا، تم إجراء بتر كامل منذ البداية لـ 19 مريضا و مريضة واحدة عولجت بالعلاج الكيميائي قبل العلاج الجراحي.

و قرر إجراء علاج إشعاعي لـ 6 مرضى بعد العملية الجراحية، بينما 4 مرضى لم يخضعوا للعملية بسبب الامتداد الموضعي للورم عولجوا فقط بالعلاج الكيميائي.
■ لوحظ البقاء على قيد الحياة دون عودة للإصابة بالورم في 5 حالات (اثنان في المرحلة I عولجتا بالجراحة، و واحد من المرحلة الأولى عولج بالجراحة و العلاج الإشعاعي، و حالتان من المرحلة II_A).
■ تم الاشتباه بحالة واحدة لعودة الإصابة بالورم (توتة من نوع II_B).

- **خلاصة:** الأورام الظهارية هي الأكثر شيوعا من بين أورام الغدة التيموسية لكنها تبقى أوراما نادرة، و تشخيصها يتم في معظم الأحيان خلال العملية الجراحية، التوتيات المغلفة جيدا تعالج جراحيا بينما الأشكال الغازية تتطلب عموما نهجا متعدد الوسائط.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] HOMBERG JC : Immunologie fondamentale. Editions Sestem 1999: 5-7.
- [2] Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105:546 –51
- [3] DAUTZENBERG B: Tumeurs du thymus. *Enc Med Chir (Paris-France), Pneumologie*,6-047-D-10 ,1995,8p.
- [4] W.Jacot, X.Quantin, J.L.Pujol. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques. *Rev Mal Respir*2006;23:3S35-3S46
- [5] Yagi K, Hirata T, Fukuse T, Yokomise H, Inui K, Ike O, Mizuno H, Aoki M, Hitomi S, Wada H : Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 521-4.
- [6] JANEWAY, TRAVERS :Immunologie 2^{ème} édition Francaise 2003 ;Flammarion Medecine Science :221-93.
- [7] C.Perrotin,J.F.Régnard.Tumeurs du thymus.EMC-Pneumologie2(2005)33-48. 34p.
- [8] FUDENBERG HH,STITES DP,CALDWELL JL,WELLS JV.Immunologie fondamentale et clinique 1986 Editions Piccin :110-64.
- [9] DANOUNE JP.Histologie collection de la biologie à la clinique.2^{ème} Edition.2000.Flammarion médecine sciences :147-54.
- [10] ROSENOW EC,HURLEY BT.Disorders of the thymus: a review.*Arch Int Med* 1984;144:763-779.
- [11] SUSTER S, ROSAI J. Histology of normal thymus.*Am J Surg Pathol* 1990 ;14(3) :284-303.

- [12]** VAN BAARLEN J,SCHUURMAN H.J,HUBER J. Acute Thymus involution in infancy and childhood: a reliable marker for duration of acute illness. Hum Pathol 1988; 19:1155-1160.
- [13]** BACH JF, LESAVRE P. Immunologie collection de la biologie à la clinique.1989.Flammarion Médecine Sciences :24-5
- [14]** ROITT, BROSTOFF, MALE.Immunologie 3éme Edition 2002.Editions de Boeck:31-35.
- [15]** GENTY I, JEAN R, CRETEL E, XERIDAT B, ASTOUL P, POULAIN P, LEFEVRE P, GASTAUT JA, DURAND JM: Thymome et lupus érythémateux disséminé: à propos de deux nouvelles observations et revue de la littérature. Rev Med Int.2001 ; 22 :475-84.
- [16]** MAILLET M, CHIARASINI D, S LABBE. Histologie Spéciale Humaine volume2 Chapitre 6.2éme édition. Editions Bréal.
- [17]** FAWCETT DW, JENSH RP. L’essentiel en Histologie. Collection sciences fondamentales 2002 Editions Maloine:215-20.
- [18]** DADMANESH F, SEKIHARA T, ROSAI J.Histologic typing of thymoma according to the WHO classification.Chest Surg Clin Norh Am 2001; 11(2)/407-20
- [19]** RUFFIE P, GORY-DELABARRE G, LEHMANN M, REGNARD JF, RESBEUT. Standard Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus .Bull Cancer 1999 ; 86(4) :365-84.
- [20]** Srirajakanthan R,Toubanakis C,Dusmet M,Caplin ME:A review of thymic tumours.Lung Cancer 2008;60:4-13.

- [21] Duwe BV, Sterman DH, Musani Al. Tumors of the mediastinum Chest 2005;128:2893-909.
- [22] De Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M, Timens W, Klinkenberg TJ, Groen HJ. .Thymic epithelial tumours: A population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. European journal of cancer. 2008 44(1):123-30.
- [23] Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. Lung Cancer. 2008; 60(1):4-13.
- [24] Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. Cancer 1985; 55 (5):1074-86.
- [25] Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. Ann Thorac Surg 1995; 6 (4):908-13.
- [26] Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S. Thymomas: Review of Current Clinical Practice Ann Thorac Surg 2009; 87:1973-80.
- [27] Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg. 2003; 76 (3):878-84.
- [28] M.Coudurier, R.Houot, L. Geriniere, S.Blandin, G. Salles, T. Lamy, P. J. Souquet. Tumeurs épithéliales thymiques, neutropénie et anémie hémolytique auto-immunes. Rev Mal Respir 2008, 25 :605-9.
- [29] Lewis JE, Wick HR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Tayolor WF. Thymoma: a clinicopathologic review. Cancer 1987; 60:2727-43.
- [30] Wang LS, Huang MH, Lin TS, Huang BS, Chien KY. Malignant thymoma. Cancer 1992; 70 (2):443-50.

- [31] Lopez-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, rmengol-Carrasco M. Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003; 76 (5):1643-9.
- [32] ANTHOINE D, FRANCOIS MC. Thymome et dysfonctionnement immunitaire. A propos d'un cas de syndrome de Good *Med et Hyg* 1986; 44: 3465-70.
- [33] B. Puissant. Fonction thymique et auto-immunité. *La revue de médecine interne* 25 (2004) 562-572.
- [34] A. Ayadi- Kaddour, D. Bacha, B. Smati, T. Kilani, F. El Mezni. Carcinomes thymiques primitifs : à propos de trois cas avec revue de la littérature. *Revue de pneumologie clinique* (2009) 65, 113-117.
- [35] Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330 (25):1797-810.
- [36] E. Lamarié. Formes cliniques des cancers thoraciques, tumeurs du médiastin. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 16S170-16S176.
- [37] Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2001; 50 (1):64-72.
- [38] Strobel P, Helmreich M, Menioudakis G, Lewin SR, Rudiger T, Bauer A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis corrélates with generation of mature naive CD4 (+) T cells in thymomas. *Blood* 2002; 100 (1):159-66.
- [39] Scarpino S, Di NA, Stoppacciaro A, Antonelli M, Pillozzi E, Chiarle R, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol* 2007; 149 (3):504-12.

- [40] Marx A, Muller-Hermelink HK, Strobel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998 :223-36.
- [41] Mercié P, Pellegrin JL, Barbeau P, Neau D, Delfau C, Longy-Boursier M, et al. Thymome et lupus : à propos de deux observations. *Rev de médecine interne* 1992 ; 13 : 5172.
- [42] Kadota Y, Okumura M, Miyoshi S, Kitagawa-Sakakida S, Inoue M, Shiono H, et al. Altered T cell development in human thymoma is related to impairment of MHC class II transactivator expression induced by interferon-gamma. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 59-68.
- [43] ARBIB F, BEJUI F, BOUVIER R, NINET J, GUERIN JC. Thymome et syndrome de Goujerot Sjogren primitif évoluant vers une bronchiolite sévère. *Rev Mal Respir* 1993 ; 10 :465-67.
- [44] GRANEL B, GAYET S, CHRISTIDES C, SERRATIRICE C, REY J, DISDIER P, WEILLER PJ. Thymome et hypogammaglobulinémie : le syndrome de Good à propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev de Med Interne* 1999 ; 20 : 347-9.
- [45] LEVASSEUR P, MENESTRIER M, GAUD C, DARTEVELLE P, JULIA P, ROJAS MIRANDA A, NAVAJAS M, LE BRIGAND H, MERLIER M. Thymome et maladies associées : à propos d'une série de 255 thymomes opérés. *Rev Mal Resp* 1988 ; 5 :173-78.
- [46] A. Lefebvre-Poirette, F. Degraeve, P. Perney, F. Blanc. Syndrome de Good révélée par une diarrhée chronique. *Rev Med Interne* 2002 ; 23 Suppl 2.
- [47] SAINT GEORGES F, DIOT P, FANTAINÉ V, DUMONT P, BREMONT JL, DEGENNE M, LEMARIER E. Thymomes et dilatation des branches, *Rev Pneumologie Clinique*. 1997 ; 53 : 154-6.

- [48] C. Le Péchoux, M. Mahé, J-J. Bretel, E. Roberti, P. Ruffié. Tumeurs épithéliales thymiques. *Cancer/ Radiothérapie* 9 (2005) 351-357.
- [49] Vohra LS, Talwar R, Mathur M, Saranga R, Debnath J, Chawla N : Ectopic thymoma with pure red cell aplasia-ambiguity with indolence. *International journal of surgery* 2006, doi: 10.1016/j.ijsu.2006.09.004.
- [50] M. Coudurier, R. Houot, L. Geriniere, S. Blandin, G. Salles, T. Lamy, P.J.Souquet. Tumeurs épithéliales thymiques, neutropénie et anémie hémolytique auto-immunes. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 605-9.
- [51] Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, Francioni F, Coloni GF. Thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, In Press, Corrected Proof, Available online 16 July 2009.
- [52] Dautzenberg B : Tumeurs du thymus. *Encycl Med Chir (Paris-France), Pneumologie*, 6-047-D-10 ;1995 8p.
- [53] Anthoine D, Humbert JC. Le syndrome médiastinal. In : *Atlas de pathologie thoracique*. Springer 2007 : 181-204.
- [54] Restrepo CS, Pandit M, Rojas IC, Villamil MA, Gordillo H, Lemos D, Mastrogiovanni L, Diethelm L. Imaging findings of expansile lesions of the thymus *Curr Probl Diagn Radiol*, 2005; 34(1):22-34
- [55] Frija J. syndrome médiastinal. Tumeurs de topographie antérieures. In : Jaques Frija. 3ed. *Radiologie du thorax*. Masson, 2002 : 285-322
- [56] Tomiyama N, Muller NL, Ellis SJ, et al. Invasive and non invasive thymoma: distinctive CT features. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25:388-93. *Revue de pneumologie clinique* 2009)

- [57] Erasmus JJ, McAdams HP, Donnelly LF, et al. MR imaging of mediastinal masses. *MRI Clinics North Am* 2000; 8:59-89
- [58] Molina P, Siegel, Siegel MJ, Glazer HS. Thymic masses on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:495-500.
- [59] IKEZOE J, TAKEUCHI N, JOHKOH T, KOHNON H, TAKASHIMA S, TOMIYAMA N, ARISAWA J, YAMAGAMI H, YOSHIOKA H, HIGASHIHARA T, MRI of anterior médiastinal tumors. *Radat Med* 1992 10 (5): 176-183.
- [60] Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shohtsu A. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000; 12:1607-11.
- [61] El-Bawab H, Al-Sugair AA, Rafay M, Hajjar W, Mahdy M, Al-Kattan K. Role of flourine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic pathology. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31(4):731-6.
- [62] Liu RS, Yeh SH, Huang MH, Wang LS, Chu LS, Chang CP, Chu YK, Wu LC. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1402-7.
- [63] Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Akashi Y, Yoshida T, Nakagawa M, Murayama S, Masuda K. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40:1595-601.
- [64] Travaini LL, Petralia G, Trifiro G, et al. [18F]FDG positron émission tomography/computed tomography and multidetector computed tomography roles in thymic lesion treatment Planning. *Lung Cancer.* 2008 ; (61) :362-8.

- [65] Endo M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Kondo H, Igawa S, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, Takahashi T, Yamamoto N, Ito I, Kameya T : Utility of 18FDG-PET for differentiating the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008 ; 61 : 350-5.
- [66] Le Péchoux C, Mahé M, Bretel JJ, Roberti E, Ruffié P. Tumeurs épithéliales thymiques *Cancer Radiother.* 2005; 9(6-7):351-7.
- [67] Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 65(2):109-20
- [68] SJ Herman, RV Holub, GL Weissbrod, DW Chamberlain. Anterior médiastinal masses: utility of transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1991, 180: 167.
- [69] Mc Neill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966; 2 (4): 532-9
- [70] Marcheix B, Brouchet L, Renaud C, Berjaud J, Dahan M. Médiastinoscopie. Techniques chirurgicales Thorax. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2004 ; (42-175).
- [71] Frank C. Detterbeck, MD, and Alden M. Parsons, MD. Thymic Tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1860 –9.
- [72] Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 65(2):109-20
- [73] LEVY I., ARICHE A., SEBBAG G., KHODDA J. La sympathectomie thoracique haute par voie thoracoscopique, une méthode de choix pour le traitement de l'hyperhidrose pulmonaire. *Ann. Chir. Chir. Thorac. Cardio-vasc.*, 1995, 49, 9, 858-862 .

- [74] RUDONDY PH., BERGERON P., WANG Y., HUSSEINI R. Chirurgie thoracique vidéo-assistée avec mini-thoracotomie ; limites et indications. *Ann. chir. : chir. thorac. cardio. vasc.*, 1995, 49, 9, 831-834.
- [75] GOSSOT D., DE KERVILER E., PALADINES G., FRIJA J. CELERIER M. Abord thoracoscopique des nodules pulmonaires : évaluation prospective d'une série de 120 patients. *Rev. Mal. Respir*, 1997, 14 ; 287-293.
- [76] LESECHE G. Indications de la thoracoscopie. *Presse med.* 1997, 26, 1406-11.
- [77] GIUDICELLI R., THOMAS P., BRUNET C., LONJON T. RAYNAUD - GAUBERT M., BRADIER M., OTTOMANI R. NOIRCLERC M. La chirurgie thoracique vidéo-assistée : techniques et indications actuelles. *Chirurgie*, 1994-1995, 120, 149-152.
- [78] Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia : a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978 ; 9 : 495-515.
- [79] SUSTER S, Rosai J, Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67: 1025-32.
- [80] Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991 ; 67 : 1025-32.
- [81] Wick MR, Scheithauer BW. Oat-cell carcinoma of the thymus. *Cancer* 1982 ; 49 : 1652-7.
- [82] Kurap A, Loehrer PJ. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer* 2004; 6:28-32.

- [83] Shimizu N, Moriyama S, Aoe M, Nakata M, Ando A, Teramoto S. The surgical treatment of invasive thymoma. Resection with vascular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 103 : 414-20.
- [84] Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum : recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987 ; 44 : 229-37.
- [85] Davies SE, Macartney JC, Camplejohn RS, Morris RW, Ring NP, Corrin B. DNA flow cytometry of thymoma. *Histopatology* 1998; 15:77-83.
- [86] Fukai I, Masaoka A, Hashimoto T, Yamakawa Y, Mizuno T, Tanamura O. The distribution of Epithelial Membrane Antigen in Thymic Epithelial Neoplasm. *Cancer* 1992; 70 (8): 2077-81.
- [87] Arriagada R, Bretel JJ, Caillaud JM, Jarreta L, Guerin RA, Laugier A et al. Invasive carcinoma of the thymus. A multicentric retrospective review of 56 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 69-74.
- [88] Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT. Invasive Thymoma: the role of médiastinal irradiation following complet or incomplete surgical resection . *Clin Oncol* 1988; 6:1722-7.
- [89] Bretel JJ, Staging and Preliminary results of the Thymic Tumour Study Group, Sarrazin, Vrousos, Vincent, editors 7th cancer research workshop. Basel Karger; 1989.
- [90] Chalabreysse L, Etienne-Mastroianni B, Adleine P, Cordier JF, Greenland T, Thivolet-béjui F. Thymic carsinoma : à clinicopathological and immunohistological study of 19 cases. *Histopatology* 2004; 44:367-74.
- [91] Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985 ; 55 : 1074-86.

- [92] Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985 ; 407 : 119-49.
- [93] Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CM, Coles DT. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:1110-23.
- [94] Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Muller-Hermelink HK. Well-differentiated thymic carcinoma. An organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16: 1153-69.
- [95] DIB HR, Friedman B, Khouli HI, Gerber DR, Weiss RL. Malignant thymoma: a complicated triad of SVC Syndrome, Cardiac Tamponade, and DIC. *Chest* 1994; 105:941-942.
- [96] Mazaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow up study of thymoma with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-42.
- [97] Thomas de Montpreville V, Regnard JF, Magdeleinat P, Dulmet E, Levasseur P. [A new prognostic classification of thymomas (letter)]. [French]. *Ann Pathol* 1997 ; 17 : 77.
- [98] Bretel JJ. Staging and preliminary results of the Thymic Tumour Study Group. In : Sarrazin, Vrousos, Vincent, eds. *7th Cancer Research Workshop*. Basel : Karger, 1989.
- [99] Bretel JJ. Sarrazin, Vrousos, Vincent, editors. Staging and preliminary results of the thymic tumour study group. 7th cancer Research Workshop. Basel : Karge, 1989.

- [100] Resbeut M, Mornex F, Richaud P, Bachelot T, Jung G, Mirabel X, *et al.* Radiothérapie des thymomes. Étude de la littérature à propos d'une série rétrospective et multicentrique de 149 cas. *Bull Cancer Radiother* 1995 ; 82 : 9-19.
- [101] Thomas de Montpreville V, Regnard JF, Magdeleinat P, Dulmet E, Levasseur P. [A new prognostic classification of thymomas (letter)]. [French]. *Ann Pathol* 1997 ; 17 : 77.
- [102] Zettl A, Stobel P, Wagner K, Katzenberg T, Ott G, Rosenwald A, Krein A, Semik M, Muller-Hermelink HK, Marx A. Recurrent genetic aderrations in thymoma and thymic carcinoma. *Am J Pathol* 2000; 157 (1): 257-66.
- [103] Ellis K, Austin JH, Jaretzki A. Radiologic detection of thymoma in patients with myasthenia gravis. *Am J Roentgenol* 1988 ; 151 : 873-81.
- [104] Sakai F, Sone S, Kiyono K, Kawai T, Maruyama A, Ueda H, *et al.* MR imaging of thymoma : radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1992 ; 158 : 751-6.
- [105] Inoue A, Tomiyama N, Fujimoto K, Sadohara J, Nakamichi I, Tomita Y, Aozasa K, Tsubamoto M, Murai S, Natsag J, Sumikawa H, Mihara N, Honda O, Hamada S, Johkoh T and Nakamura H : MR imaging of thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification. *Radiat Med* 2006 ; 24 : 171-81.
- [106] Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, Gaud C, Reignard J, Rojas-Miranda A, *et al.* First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas results from a serie of 284 operated thymomas. Basel : Karger, 1989.

- [107] Fang W, Chen W, Chen G, Jiang Y. Surgical management of thymic epithelial tumors: a retrospective review of 204 cases. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(6):2002-7.
- [108] Aubert A, Chaffanjon P, Brichon PY. Video-assisted extended thymectomy in patients with thymoma by lifting the sternum: is it safe? *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1878.
- [109] Cheng YJ, Kao EL, Chou SH. Videothoracoscopic resection of stage II thymoma: prospective comparison of the results between thoracoscopy and open methods. *Chest* 2005; 128: 3010–2.
- [110] Wilkins EW. Thymoma : surgical management. *In* : Wood DE, Thomas CR, eds. *Mediastinal tumors : update, 1995*. New York : Springer-Verlag, 1995 : 11-8.
- [111] Perrotin C, Regnard JF. Thymomes malins: chirurgie initiale et des récidives dans oncologie thoracique synthèse des connaissances et perspectives aux éditions Margaux Orange 2002 ; 423-33.
- [112] Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S. Thymomas: Review of Current Clinical Practice. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1973– 80.
- [113] Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (5):1860-9.
- [114] Dahan M, Gaillard J, Mary H, Renella-coll J, Berjaud J. long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev. Mal. Respir.* 1988 ;5 (2) :159-65.
- [115] Rea F, Marulli G, Girardi R, Bortolotti L, Favaretto A, Galligioni A, Sartori F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26 (2):412-8.

- [116] Guerin RA, Radiothérapie des thymomes. *Rev Mal Respir* 1988 ; 5 :167-71.
- [117] D, Schraube P, Oppitz U, Kugler C, Manegold C, Flentje M, Wannenmacher MF. Invasive thymoma : treatment with postoperative radiation therapy. *Radiology* 1997 ; 204 : 859-64.
- [118] Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y, Adachi G, Itami J, Ito H, Murayama S. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi institutional retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002; 94 (5): 1405-1.
- [119] Cohen DJ, Ronningen LD, Graeber GM, Deshong JL, Jaffin J, Burge JR, Zajtchuk R. Management of patients with malignant thymoma *J thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 301-7.
- [120] Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C, Role of irradiation therapy in locally advanced thymoma radiotherapy and oncology 1990, 19 ;273-80.
- [121] Monden Y, Nahara K, Lioka S, Nanjo S, Ohno K, Fujji Y, Hashimoto J, Kitagawa Y, Masaoka A, Kawashima Y. Recurrence of thymoma :clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985 ; 39 (2) :165-9)
- [122] Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamanda T, Iida F. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992 ; 54 : 311-5.
- [123] Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1722-7.

- [124] Komaki R, Putnam JB, Shin DM, Cox JD. Thymic neoplasms. *Curr Opin Oncol* 1997 ; 9 : 156-60.
- [125] Pollack A, Komaki R, Cox JD, Ro JY, Oswald MJ, Shin DM, *et al.* Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 1037-43.
- [126] Mornex F, Resbeut M, Richaud P, Jung GM, Mirabel X, Marchal C, *et al.* Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas : a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 651-9.
- [127] Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma : prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998 ; 83 : 1495-503.
- [128] Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma : a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993 ; 15 : 113-24.
- [129] Bonomi PD, Finkelstein D, Aisner S, Ettinger D. EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am J Clin Oncol* 1993 ; 16 : 342-5.
- [130] Kirkove C, Berghmans J, Noel H, van de Merckt J. Dramatic response of recurrent invasive thymoma to high doses of corticosteroids. *Clin Oncol* 1992; 4 : 64-6.
- [131] Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998; 83 (8): 1495-503.

- [132] Harper P, Highley N, Rankin E, Dussek J, Bryant B, Rowland C, *et al.* Ifosfamide monotherapy demonstrates high activity in malignant thymoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991 ; 10 (abstract 300).
- [133] Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma : a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993 ; 15 : 113-24.
- [134] Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Sartori F, Rea F, Piazza M, *et al.* Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1419-23.
- [135] Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, Clerico M, Sahmoud T, van Zandwijk N. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 814-20.
- [136] Loehrer PJ, Jiroutek M, Aisner S, Aisner J, Greene MR, Thomas CR, *et al.* Phase II trial of etoposide (V), ifosfamide (I) plus cisplatin (P) in patients with advanced thymoma (T) or thymic carcinoma (TC) : preliminary results from an ECOG coordinated intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 (abstract 118).
- [137] Loehrer PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, *et al.* Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma : an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 3093-9.
- [138] Shin DM, Walsh GL, Komaki R, Putnam JB, Nesbitt J, Ro JY, *et al.* A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 100-4.

- [139] Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, Daniele O, *et al.* Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 543-9.
- [140] Macchiarini P, Chella A, Ducci F, Rossi B, Testi C, Bevilacqua G, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991 ; 68 : 706-13.
- [141] /114imp : Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ, Williams SD. Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 1993; 71 : 1219-23.
- [142] Lin K, Nguyen D, Ettinger DS, Chin BB. Somatostatin Receptor Scintigraphy and Somatostatin Therapy in the evaluation and treatment of malignant thymoma. *Clinical Nuclear Medicine* 1999; 24: 24-8.
- [143] Palmieri G, Montella L, Martignetti A, Muto P, DI Vizio D, De Chiara A, Lastoria S. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors *Cancer* 2002; 94:1414-20.
- [144] Ferone D, Van Hagen MP, Kwekkeboom DJ, Van Koetsveld PM, Mooy DM. Lichtenauer-Kaligis E, Schonbrunn A, Colao A, Lamberts SW, Hofland LJ: Somatostatin receptor subtypes in human thymoma and inhibition of cell proliferation by octreotide in vitro *J Clin Endocrinol metab* 2000; 85:1719-26.
- [145] Marienhagen J, Schalke B, Aebert H, Held P, Eilles C, Bogdahan U: Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application. *Pathol Res Pract* 1999; 195:575-81.
- [146] Venuta F, Rendina EA, Pescarmona EO, De Giacomo T, Vegna ML, Fazi P, *et al.* Multimodality treatment of thymoma : a prospective study. *Ann Thor Surg* 1997 ; 64 : 1585-91 ; discussion 1591.

- [147] Jacot W, Quantin X, Valette S, Khial F, Pujol JL : Multimodality treatment program in invasive thymic epithelial tumor. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:5-7.
- [148] Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fantanini G, Angeletti CA: The multimodality treatment of thymic carcinoma, *Eur J Cardiorac Surg* 2001; 19:566-9.
- [149] Venuta F, Rendina EA, Longo F, De Giacomo T, Anile M, Mercadante E, Ventura L, Osti MF, Francioni F, Coloni GF: Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1866-72.
- [150] Kim ES, Putnam JB, Komaki R, Walsh GL, Ro JY, Shin HJ, Truong M, Moon H, Swisher SG, Fossella FV, Khuri FR, Hong WK, Shin DM: phase II study of multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas. Final report. *Lung Cancer* 2004; 44: 369-79.
- [151] Shin DM, Walsh GL, Komaki R, Putnam JB, Nesbitt J, Ro JY, Shin HJ, Ki KH, Wimberly A, Pisters KM, Schrump D, Gregurich MA, Cox JD, Roth JA, Hong WK: A Mutidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998, 129: 100-4.
- [152] Bretti S, Berruti A, Loddo C, Sperone P, Casadio C, Tessa M, Ardisson F, Gorzegno G, Sacco M, Manzin E, Borasio P, Sannazzari GI, Maggi G, Dogliotti L: Multimodal management of stages III-IV malignant thymoma. *Lung Cancer* 2004; 44: 69-77.
- [153] Kirschner PA. Reoperation for thymoma : report of 23 cases. *Ann Thorac Surg* 1990 ; 49 : 550-4.

- [154] Wick MR. Assessing the prognosis of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990 ; 50: 521-2.
- [155] Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987 ; 60 : 2727-43.
- [156] Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991 ; 51 : 152-6.
- [157] Verley JM, Silbert D, Hollmann KH, Levasseur P. Histopathology and prognosis of thymomas. Statistical analysis of 200 cases. *Rev Mal Respir* 1988; 5 : 179-85.
- [158] Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, *et al.* Thymoma : a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 908-13.
- [159] Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, Bollschweiler E, Prauer HW. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 46-56.
- [160] Wang CI, Taylor JS. *In vitro* evidence that UV-induced frameshift and substitution mutations at T tracts are the result of misalignment-mediated replication past a specific thymine dimer. *Biochemistry* 1992 ; 31 : 3671-81.
- [161] Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M, *et al.* Thymoma : results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 ; 95 : 1041-7.

Serment

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 أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي 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 بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

أورام الغدة التيموسية الظهارية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : الزهرة مغاري

المزودة في 01 شتنبر 1983 بالراشيدية

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغدة التيموسية – توتية – سرطان الغدة التيموسية – الجراحة –
العلاج الإشعاعي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيدة : سعاد شاوير

أستاذة في علم الأشعة

السيد: الحسن كبيري

أستاذ في جراحة الصدر

السيد : جمال الدين بوركادي

أستاذ في أمراض الصدر والسل

السيد : أحمد بورزة

أستاذ في الجهاز العصبي

السيد : حميد منصوري

أستاذ مبرز في الطب الإشعاعي والكيمائي

أعضاء

}