



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 064/20

LA CHIRURGIE DU THYMUS :
Expérience du service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire
Moulay Ismail-Méknès
(À propos de 16 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/03/2020

PAR

Mme. HIND ER-RADI

Née le 07 aout 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hyperplasie thymique – Myasthénie – Rémission – Thymome – Thymectomie – Carcinome thymique

JURY

M. OUARSSANI AZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Pneumo-phtisiologie	
M. ATOINI FOUAD.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique	
M. LAOUTID JAOUAD.....	JUGES
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. LAHMADI KHALID.....	
Professeur agrégé d'Immunologie	
M. AFRICHA TAOUFIK.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. BOULAHRI TARIK.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Neurologie	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac anti RAch	: anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine
ACTH	: hormone corticotrope
AFP	: alpha foetoprotéine
ATCD	: antécédents
Cp	: comprimé
EFR	: exploration fonctionnel respiratoire
EGFR	: récepteur de l'EGF (epidermal growth factor)
EIC	: espace intercostal
EMG	: l'électromyogramme
FNCLCC	: fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
HLA	: antigènes des leucocytes humains
IASLC	: international association for the study of lung cancer
IRM	: imagerie par résonance magnétique
ITMIG	: international thymic malignancy interest group
NCCN	: national comprehensive network
NFS	: numération de la formule sanguine
OMS	: organisation mondiale de la santé
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
RYTHMIC	: réseau tumeurs thymiques et cancer
TDM	: tomodensitométrie
TSH us	: thyroéostimuline ultra-sensible
VATS	: video assisted thoracic surgery

PLAN

Introduction.....	7
Matériels et méthodes	11
I. Type, lieu et période d'étude.	12
1) Critères d'inclusion	12
2) Critère d'exclusion	12
II. Mode de recueil des données	12
III. Classifications	13
IV. Analyse statistique	14
V. Aspects éthiques	14
RÉSULTATS	15
I. Épidémiologie	16
1. Effectifs	16
2. Age	17
3. Sexe	17
II. Étude clinique	18
1. Antécédant pathologiques	18
2. Circonstance de découverte	18
3. Examen à l'admission	20
4. Stade clinique des patients myasthénique selon la classification MGFA	21
5. Traitement médical de la myasthénie à l'admission	21
III. Étude paraclinique	22
1. Electromyogramme	22
2. TDM thoracique	22
3. Dosage des anticorps anti Rach et anti MUSK	22

IV. Traitement	23
1. Traitement préopératoire	23
1.1 Les Médicament pour la myasthénie	23
1.2 Chimiothérapie	23
1.3 Autres	23
2. Chirurgie	24
2.1 Anesthésie	24
2.2 Voies d'abord	24
2.3 La résection	25
a- La thymectomie pour myasthénie	25
b- Résection des tumeurs	25
c- Drainage post-opératoire	25
d- Complication per-opératoire	25
3. Traitement post-opératoire	26
a- Chimiothérapie	26
b- Radiothérapie	26
V. Suite post-opératoire	26
1. Service d'hospitalisation	26
2. Durée	26
3. Ablation des drains	26
4. Complication et événement survenue en post-opératoire	27
5. Histologie	27
6. Suivi à long terme	29

DISCUSSIONS	33
A– Généralités	34
I. Caractéristique épidémiologique	34
1. Fréquence incidence	34
2. Age–sexe	35
3. Facteur de risque	35
II. Diagnostic	36
1. Motif de consultation et circonstance de découverte	36
2. Rôle de l'imagerie	38
2.1. Radio de thorax	38
2.2. TDM thoracique	40
2.3. IRM	43
3. Rôle de l'électromyogramme	43
4. Rôle des examens biologiques	44
B– Prise en charge	44
I. Les indications	44
II. Les mesures préopératoires	50
III. La chirurgie	53
1. Anesthésie	53
2. Principe de la résection	56
3. Installation et voies d'abord	58
3.1 La thymectomie pour myasthénie par cervicotomie et cervicomanebriotomie	58

3.2	Thymectomie par chirurgie thoracique vidéo assistée (CTVA).....	61
a-	La VATS bilatérale	61
b-	VATS unilatérale	68
c-	La VATS sous xiphoïdienne	70
3.3	Chirurgie des thymomes	73
C-	Stadifications et histologie postopératoire	85
I.	Histologie	85
1.	Histologie des thymomes	86
2.	Histologie des carcinomes	87
3.	Histologie de l'hyperplasie thymique	88
II.	Immunohistochimie	89
III.	Quelles classifications pour les tumeurs épithéliales thymique ?	92
D-	Prise en charge post-opératoire	96
I.	Radiothérapie	96
II.	Chimiothérapie	98
III.	Surveillance et suivi post opératoire	99
1.	Myasthénie	99
2.	Tumeurs thymiques	101
	CONCLUSION	102
	ANNEXES	105
	RÉSUMÉS	110
	BIBLIOGRAPHIE	116

INTRODUCTION

La chirurgie du thymus représente une activité rare en chirurgie thoracique, elle peut concerner les tumeurs du thymus ou la myasthénie dont le point commun est la réalisation d'une résection complète. On parle alors de thymomectomie et de thymectomie. Les voies d'abord peuvent être cervicales, cervico-thoraciques, thoraciques (sternotomie), ou par chirurgie vidéo-assistée.

La prise en charge chirurgicale ne peut se faire qu'avec une bonne collaboration entre chirurgien, réanimateur-anesthésiste et neurologue. Elle comporte une première étape d'évaluation préopératoire et de préparation médicale, une surveillance post-opératoire immédiate rigoureuse, et un suivi à long terme qui appréciera les résultats de la chirurgie.

Les tumeurs thymiques sont en majorité d'origine épithéliale. Elles regroupent les thymome 80%, les carcinomes thymiques 15% et les tumeurs neuroendocrines 5%. Les tumeurs non épithéliales du thymus comprennent les lymphomes, tumeurs mésoenchymateuses et les tumeurs germinales. Ces tumeurs représentent 20% des tumeurs médiastinales et environs 50% des tumeurs du médiastin antérieur. Ils sont souvent découverts dans le cadre d'un bilan de maladie auto-immune essentiellement la myasthénie.

La myasthénie ou « Myasthenia Gravis » est une maladie auto-immune rare qui touche environ 10 personnes sur 100000. C'est une maladie neuromusculaire due à un dysfonctionnement du système immunitaire. La réaction auto-immune est dirigée contre des constituants de la membrane musculaire de la jonction neuromusculaire, ce qui aboutit à un défaut de transmission de l'influx nerveux. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire d'intensité, et de durée variable pouvant toucher n'importe quel muscle. Cette faiblesse musculaire fluctuante

s'accompagne fréquemment d'anomalies du thymus, sous forme d'hyperplasie chez le sujet jeune ou de thymome chez le sujet âgé.

La myasthénie peut survenir à tout âge avec un pic de fréquence chez l'adulte jeune et une prédominance féminine. Les premières manifestations souvent purement oculaire (diplopie avec ptosis), mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés, muscles pharyngolaryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires : la myasthénie est alors généralisée. (1,2)

OBJECTIF

L'objectif de cette étude est de présenter notre expérience dans la prise en charge chirurgicale de la pathologie thymique (tumeurs thymiques et myasthénie), avec les résultats.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type, lieu et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalé sur 9 ans (Avril 2011 au Février 2020) comportant 16 patients pris en charge pour pathologie thymique dans le service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire de Meknès.

1. Les critères d'inclusion

Tous les patients ayant une pathologie thymique (tumeurs thymiques avec ou sans myasthénie et myasthénie seul), et qui ont été opéré dans le service de chirurgie thoracique à visée thérapeutique.

2. Les critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude : les autres pathologies tumorales du médiastin antérieur situé au niveau de la loge thymique.

II. Mode de recueil des données

Les données suivantes, ont été consignées chez tous les patients inclus dans l'étude :

- Les données épidémiologiques
- Les données cliniques
- Les données para cliniques
- Les données thérapeutiques
- Les suites post opératoires immédiates
- Le suivi à long terme

III. Classifications :

❖ La classification utilisée dans cette étude pour l'évaluation de la faiblesse musculaire est celle de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), qui comprend cinq classes (3).

- **Classe I** : déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale ;
- **Classe II** : déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
 - IIa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
 - IIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **Classe III** : déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
 - IIIa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
 - IIIb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **Classe IV** : déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité :
 - IVa : affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux ;
 - IVb : affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires ;
- **Classe V** : nécessité d'une intubation.

La classification des tumeurs thymiques utilisés dans cette étude a été celle de Masaoka modifié.

Stade I	Tumeur macroscopiquement et microscopiquement encapsulée
Stade II	A. Envahissement microscopique et complet de la capsule B. Envahissement macroscopique des tissus mous adjacents ou adhérence à la plèvre médiastinale ou au péricarde qui ne sont pas franchis
Stade III	Envahissement macroscopique des organes adjacents A. sans atteinte des gros vaisseaux B. avec atteinte des gros vaisseaux
Stade IV	A. Dissémination pleurale ou péricardique B. Métastase par voie lymphatique ou sanguine

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel. Les variables ont été exprimées en moyenne, fréquence et en pourcentage.

V. Aspects éthiques

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité, et la protection des données propres aux patients.

RÉSULTATS

I. Epidémiologie :

1. Effectif :

Notre série d'étude concerne 16 patients opérés pour pathologie thymique au sein du service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire de Meknès, sur une période de 09 ans (février 2011 au février 2020).

La prévalence est de 1.66 cas/an avec un maximum de 3 cas/an et des années avec aucun cas diagnostiqué.

Durant cette période d'étude 473 abords intrathoraciques a été réalisé, la chirurgie du thymus a représenté 3,4%.

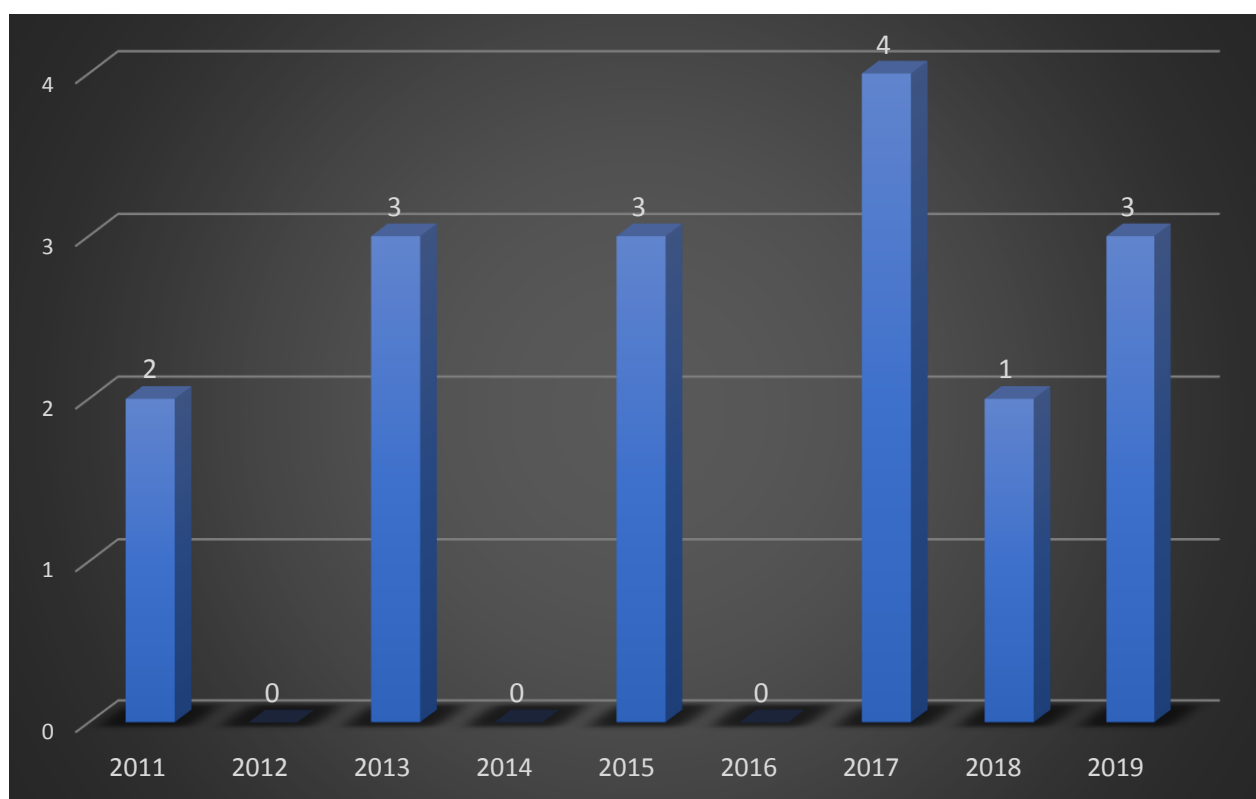


Diagramme 1 : Prévalence des pathologies thymiques.

2. Age :

L'âge des patients de notre étude comprend des extrêmes entre 18 ans pour le plus jeune, et de 58 ans pour le plus âgé.

L'âge moyen de tous les patients est de 38 ans, celui des patients ayant une tumeur thymique est de 46 ans et pour les malades ayant une myasthénie seule il est de 35 ans.

3. Sexe :

Il s'agit de 6 hommes, et 10 femmes donc un sexe ratio de 0.6 (diagramme 2)

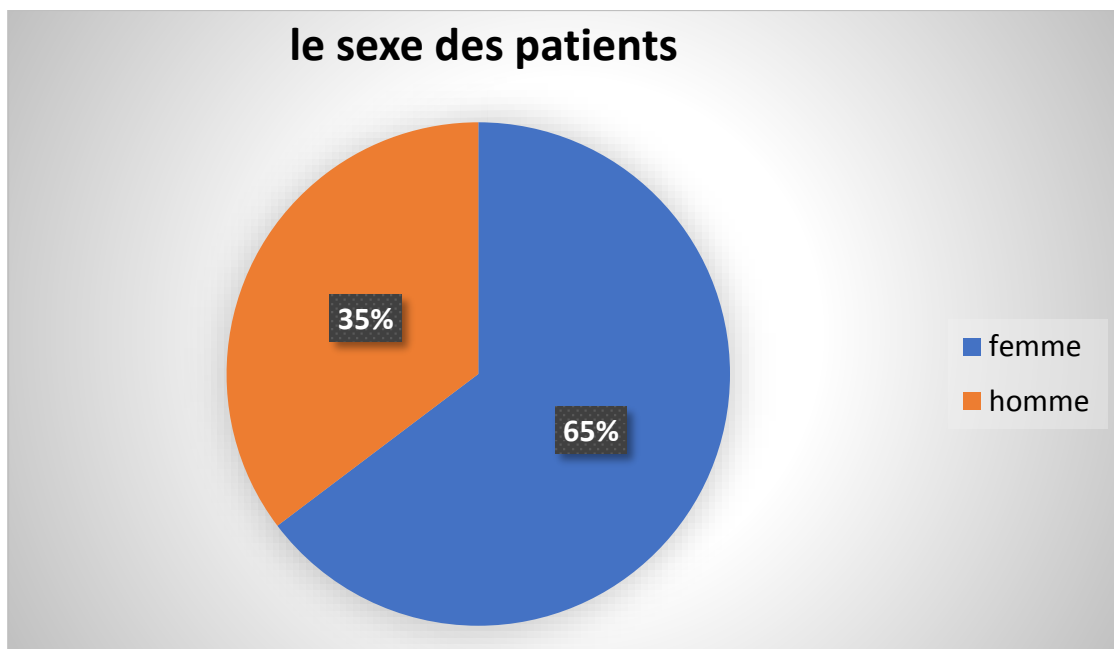


Diagramme 2. Repartition en fonction du sexe.

II. Etude clinique :

1. Antécédents pathologiques :

Les antécédents pathologiques sont représentés sur le tableau 1.

Tableau 1. Antécédents pathologiques des malades.

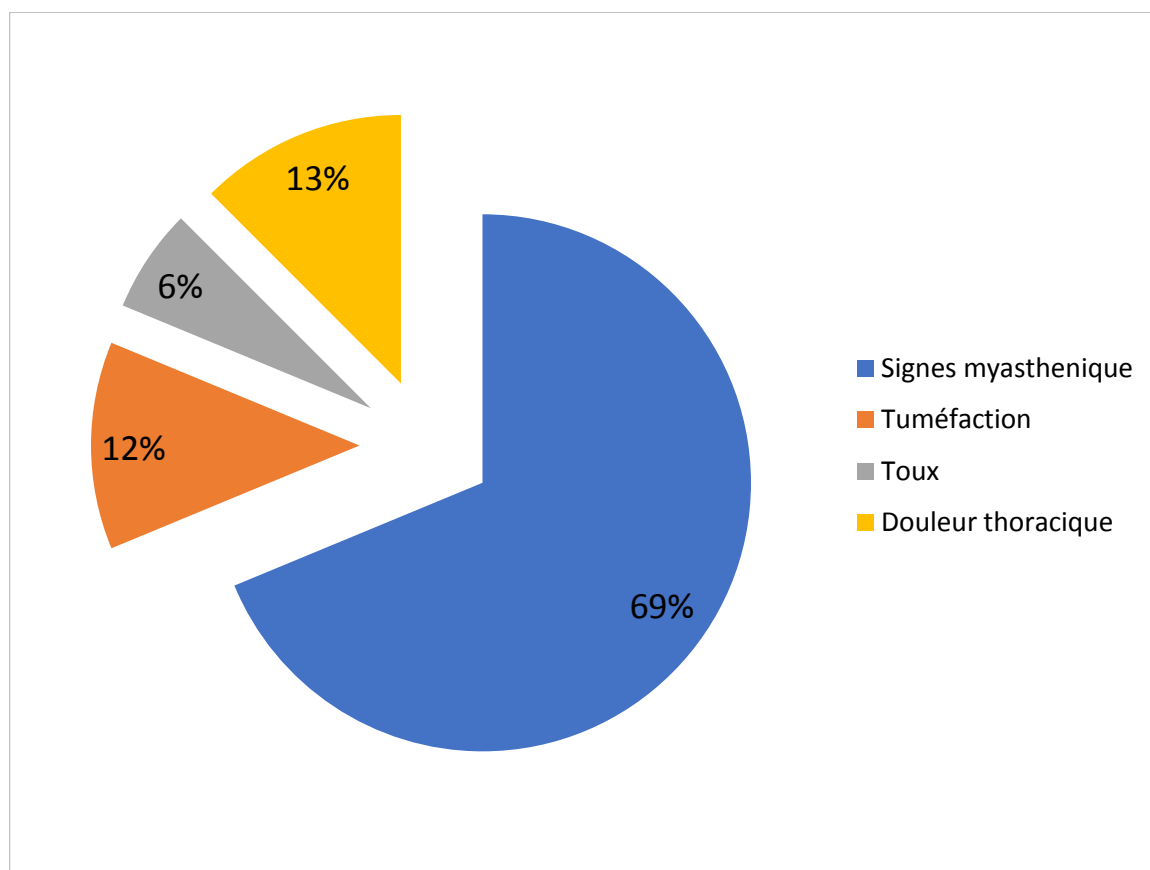
Pathologie	Nombres	Pourcentage
Myasthénie	11	64,70%
Diabète	1	5,88%
HTA	1	5,88%
UGD	1	5,88%
Hernie de la ligne blanche	1	5,88%
Asthme	1	5,88%
Infection respiratoire récidivante	1	5,88%

2. Circonstances de découverte :

- 11 patients étaient suivis par un neurologue, puis référer pour chirurgie soit 68.7%.
- Les 05 autres patients présentaient des signes de compression médiastinale soit 31.25%.

Tableau 2. Circonstances de découverte de la maladie thymique.

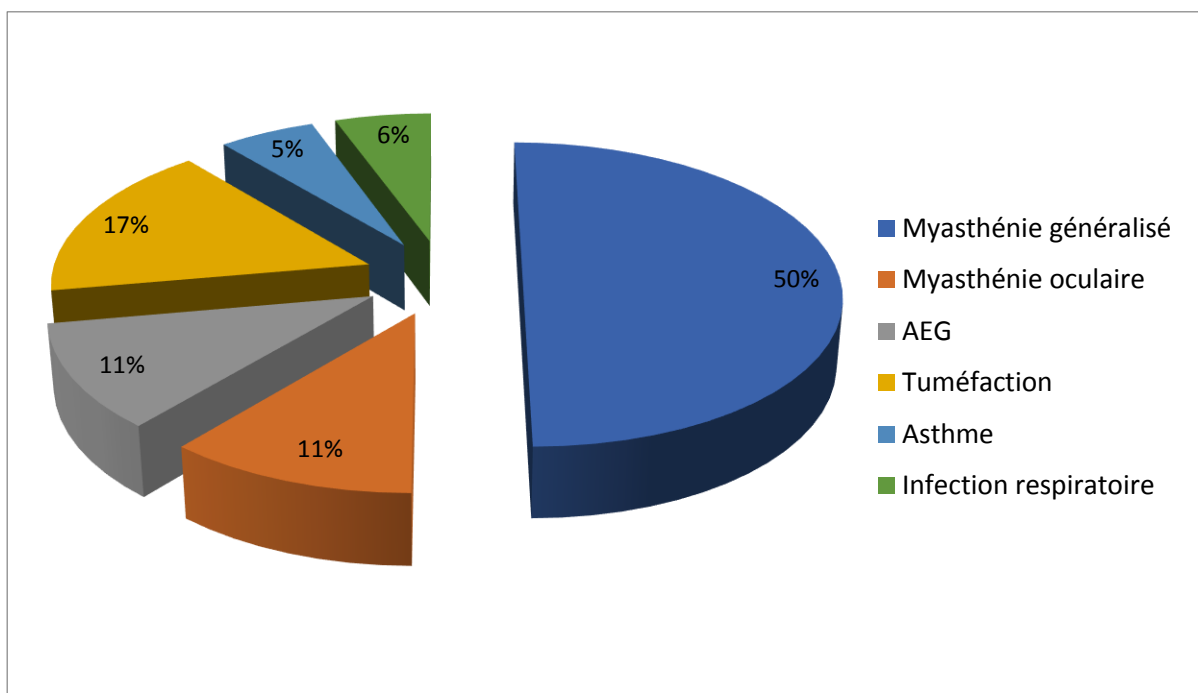
Signes fonctionnels	Nombres	Pourcentages
Signes myasthéniques	11	68.7
Tuméfaction	2	12.5
Toux	1	6.25
Douleur thoracique	2	12.5



3. Examen à l'admission :

Tableau 3. Présentation des signes à l'examen clinique.

	Nombres	Pourcentage
Myasthénie généralisé	9	50%
Myasthénie oculaire	2	11,11%
AEG	2	11,11%
Tuméfaction	3	16,66%
Asthme	1	5,55%
Infection respiratoire	1	5,55%



La majorité des patients ayant un thymome présentent une myasthénie avec un pourcentage de 68%, dont 56% présentent la forme généralisée.

4. Stade clinique des patients myasthéniques selon la classification

MGFA :

- Stade 1 : 02 patients
- Stade 2a : 03 patients
- Stade 2b : 06 patients
- Stade 3a et 3b : 0 patients
- Stade 4a et 4b : 0 patient
- Stade 5 : 0 patients

5. Traitement médical de la myasthénie à l'admission :

Les traitement anti-myasthéniques sont représentés sur le tableau 4.

Tableau 4. Présentation des médicaments anti-myasthéniques et leur posologie

Traitement	Nombre	Pourcentage
5 cp Mytélase	1	9,1%
4 cp de Mytélase	1	9,1%
2 cp de Mytelase + corticoïdes	1	9,1%
1.5 cp de Mytelase	1	9,1%
3 cp de Mestinon + corticoïdes	1	9,1%
4 cp de Mestinon		
• Seul	1	9,1%
• Avec Corticoïdes	2	18,2%
5 cp de Mestinon		
• Seul	2	18,2%
• Avec Corticoïdes	1	9,1%
Total	11	100%

III. Etude paraclinique :

1. Electromyogramme :

Tous les patients myasthéniques ont bénéficié d'un EMG, qui s'est révélé anormal dans tous les cas.

2. TDM thoracique :

Tous les patients ont bénéficié d'une TDM thoracique, les résultats sont représentés sur le tableau 5 au-dessous.

	Nombre de patient	Pourcentage
Normal	5	31,25%
Tumeur de la loge thymique	11	68.75%

3. Dosage des AC anti-RaCh et AC anti-Musk :

La recherche des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine a été réalisée chez tous nos patients avec des symptômes myasthéniques. Ils étaient positifs chez 9 patients (soit 81.81%).

La recherche des AC anti-Musk ne se fait pas systématiquement chez tous les patients. Elle est indiquée chez les myasthénique séronégatifs aux auto-anticorps anti-RaCh.

Les deux patients séronégatifs aux auto-anticorps anti-Rach ont été positifs aux AC anti MUSK.

IV. Traitement

1. Le traitement préopératoire :

1.1. Les médicaments de la myasthénie :

- Les Anticholinestérasiques : tous les patients myasthéniques étaient sous traitement anticholinestérasique.
- Les corticoïdes : 05 patients myasthénique étaient sous corticoïde (tableau 4).
- L'immunoglobuline humaine intraveineuse à raison de 0,4 g/kg par jour pendant 5 jours a été utilisé chez un patient.

1.2. La chimiothérapie :

02 patients avec tumeur thymique volumineuse, ont bénéficié d'une chimiothérapie en préopératoire vu que la tumeur n'était pas jugée résécable initialement.

La réponse a été favorable avec diminution des volumes des tumeurs permettant de réaliser la résection.

1.3. Autres :

Chez un patient une antibiothérapie à large spectre a été nécessaire en raison de la découverte en préopératoire d'une pneumopathie du lobe inférieur gauche. Le bilan immunologique a été normal, ainsi que le bilan fait à la recherche d'une tuberculose associée (recherche de BK dans les crâchats et Gene-expert).

2. La chirurgie :

2.1. Anesthésie :

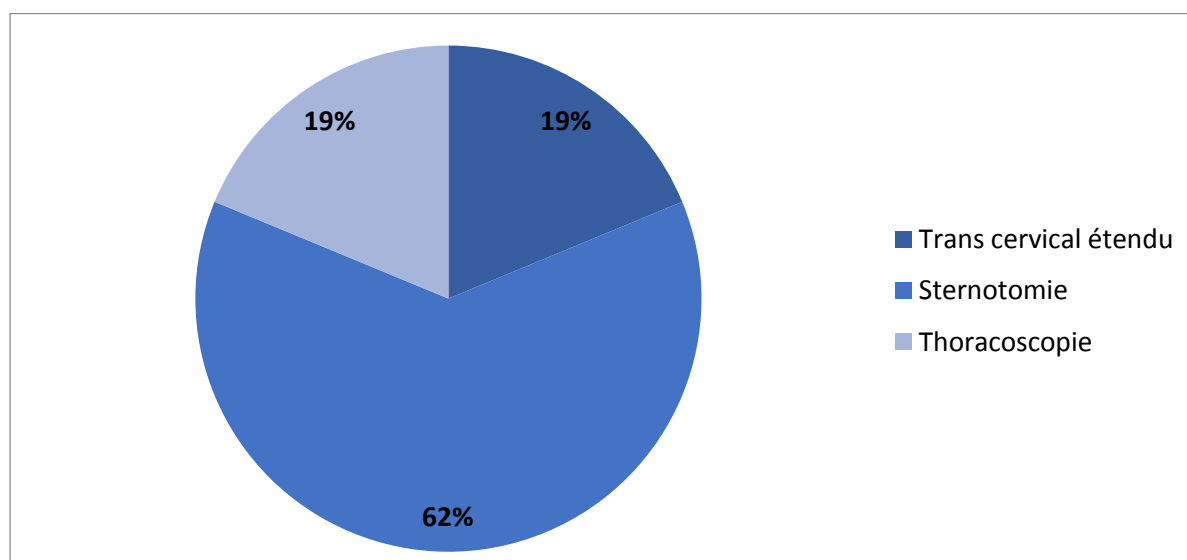
L'anesthésie générale a été effectuée sans curares pour tous les patients myasthéniques, l'entretien de l'anesthésie a été effectué par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (IVOC) utilisant le propofol (Bupivacaine[®]).

L'analgésie a été réalisée par la mise en place d'un cathéter péridural pour les cas de sternotomie.

2.2. Les voies d'abord :

Les abords chirurgicaux des thymus sont représentés sur le tableau 6 au-dessous.

	Nombre de patient	Pourcentage
Trans cervical étendu	3	18,75%
Sternotomie	9	56.25%
Vidéo-thoracoscopie	4	25%



2.3. La résection :

a. La thymectomie pour myasthénie :

La résection dans le cadre d'une chirurgie de la myasthénie a été jugée complète dans tous les cas, avec résection de tous le thymus, l'extension à la graisse médiastinale prépericardique a été réalisée dans trois cas (figure 4).

b. La résection des tumeurs :

Toutes les tumeurs ont été réséquées complètement en bloc avec le thymus. L'extension aux organes de voisinage a été réalisée dans deux cas, dans un cas la résection a emporté le parenchyme pulmonaire du lobe supérieur gauche (résection atypique) et la veine brachiocéphalique gauche, dans le deuxième cas la résection a emporté le péricarde (figure 5).

c. Le drainage post-opératoire :

Dans les cas de cervicotomie, le drainage post-opératoire a été assuré par un drain de redon aspiratif placé au niveau de la loge thymique.

Pour les cas de sternotomie, deux drains thoraciques ont été placé au niveau du médiastin antérieur.

Pour les cas opérés par vidéo-thoroscopie, le drainage thoracique a été assuré par deux drains pleuraux placé dans chaque plèvre.

d. Complications peropératoires :

Aucun patient n'a présenté des complications en peropératoire.

3. Traitement post-opératoire :

a. Chimiothérapie :

2 patients avec tumeur thymique ont bénéficié d'une chimiothérapie en post opératoire.

b. Radiothérapie :

2 patients présentant un carcinome du thymus ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire.

V. Les suites post-opératoires :

1. Service d'hospitalisation :

Tous les patients ont été hospitalisé dans le service de réanimation au moins 24h avant de séjourner dans le service de chirurgie thoracique.

05 patients ont été transféré en service de neurologie pour surveillance et adaptation du traitement.

Les doses des médicaments de la myasthénie ont été réduite de moitié dès le premier jour post-opératoire.

2. Durée d'hospitalisation :

Elle a varié d'une journée à 10 jours avec une moyenne de 5 jours d'hospitalisation.

3. Ablation des drains :

L'ablation des drains a été faite entre j2 et j3 pour tous les patients.

4. Complications et événements survenus en post-opératoires :

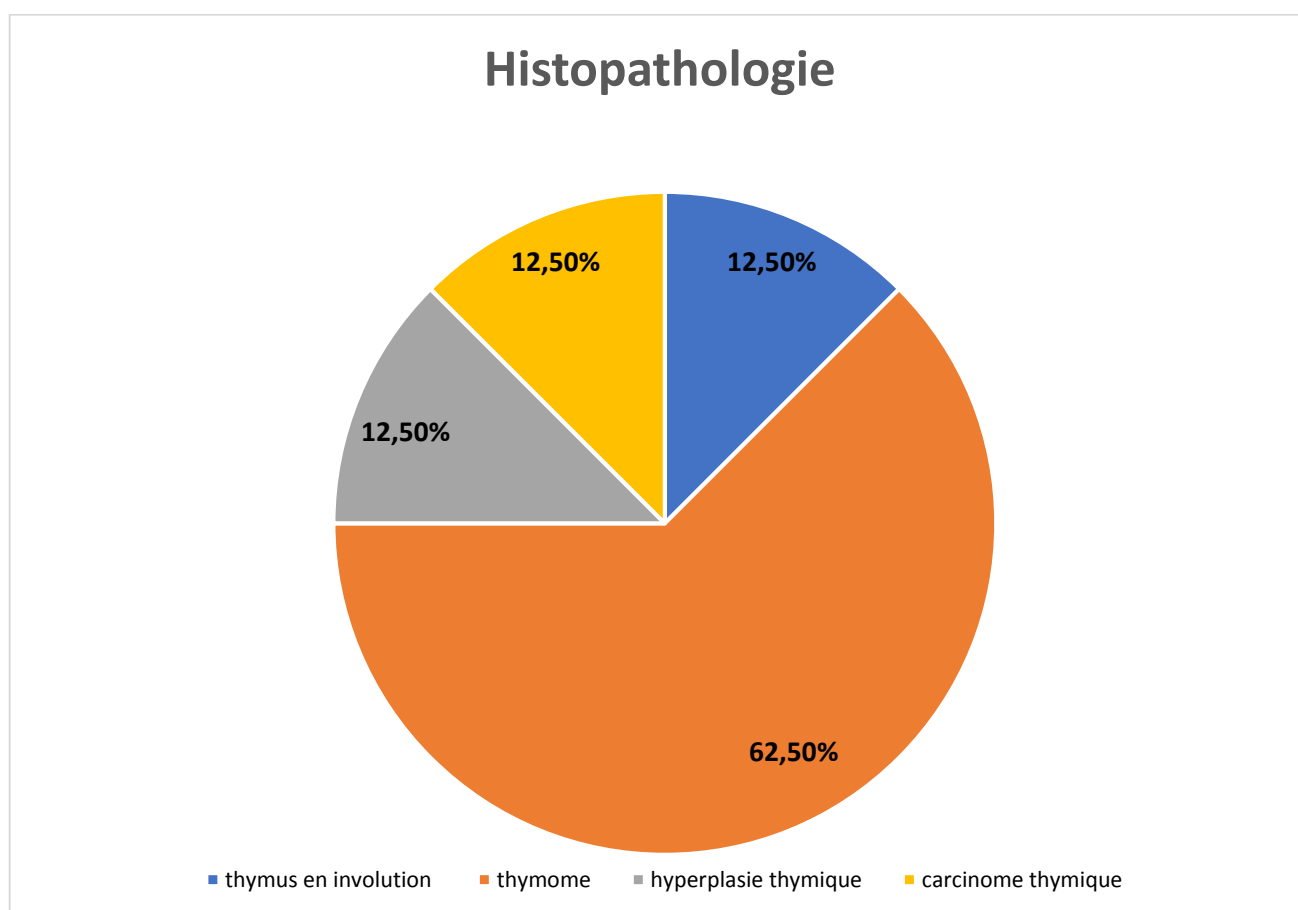
- Une seule patiente est décédée 08 heures après la chirurgie.
- Le reste des patients ayant eu des suites opératoires simples, aucune complication chirurgicale n'a été survenue en post-opératoire.
- Chez un patient, l'apparition d'une fièvre inexpliquée initialement a été secondaire à un syndrome de Good confirmé par les examens immunologiques.
- Une bronchorrhée persistante chez un patient après la chirurgie, a nécessité une bronchoscopie dont les examens bactériologiques sur les prélèvements distales protégés ont mis en évidence une infection du lobe inférieur par un streptocoque résistant nécessitant une antibiothérapie ciblée en fonction des résultats de l'antibiogramme.

5. HISTOLOGIE :

La confirmation histologique de tous les malades opérés est représentée sur le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Histologie des thymus reséqués.

	Nombre	Pourcentage
Thymus en involution	2	12.5%
Thymome (A,B1,B2)	10	62.5%
Hyperplasie thymique	2	12.5%
Carcinome thymique	2	12,5%



6. Suivi à long terme :

Le suivi à long terme a permis d'enregistrer un décès chez un patient opéré en 2011 par la survenue un an après d'une crise myasthénique sévère.

La durée moyenne du suivi post-opératoire chez 14 patients a été de 44,5 mois avec des extrêmes allant de 02 mois jusqu'à 104 mois. Pour les patients myasthéniques, les doses des anticholinestérasiques ont été diminuées chez 08/11 patients, avec un meilleur score MGFA, ce qui représente 72% des patients myasthéniques.

Aucune récurrence tumorale n'a été enregistrée pour les malades ayant une tumeur thymique, considérant essentiellement les malades ayant un recul de plus de 05 ans.

Tableau 8. Les traitements de la myasthénie avant et après la thymectomie.

Patient	Avant thymectomie	Après thymectomie
1	5cp Méthylase	4cp Méthylase
2	1.5cp Mytelase	1cp Mytelase
3	4cp Mytelase	4cp Mytelase
4	4cp Mestinon	1cp Mestinon
	20mg Ison	10mg Ison
5	2cp Mytelase	2cp Mytelase
	1cp Mestinon LP	20mg Ison
	40mg Ison	
6	4cp de Mestinon	4cp Mestinon
7	3cp Mestinon	1.5cp Mestinon
8	4cp Mestinon	20mg Ison
	20mg Ison	
9	5cp Mestinon	3cp Mestinon
10	5cp Mestinon	4cp Mestinon
11	5cp Mestinon	5cp Mestinon

Tableau récapitulatif des malades de la série

Patient	Age	Atcd	Rx Thorax	TDM	Ac Anti Ach	Ac Anti MUSC
1	18 ans		Normal	Normal	Positif	Pas fait
2	50 ans	Perforation UGD hernie de la ligne lanche	Normal	Normal	Positif	Pas fait
3	40 ans	0	Opacité Rétraction	Tm thymique stade 3a	Pas fait	Pas fait
4	38 ans	0	Opacité Ascension coupole gauche	Tm thymique stade 2	Pas fait	Pas fait
5	19 ans	0	Opacité suspect	Tumeur thymique	Pas fait	Pas fait
6	54 ans	0	Normal	Normal	Positif	Pas fait
7	50 ans	Diabète	Normal	Normal	Positif	Pas fait
8	52 ans	Asthme+ HTA	Opacité suspect	Tm thymique	Négatif	Positif
9	22 ans	0	Opacité suspect	Tm thymique	Positif	Pas fait
10	53 ans	0	Normal	Tm thymique	Pas fait	Pas fait
11	56 ans	0	Normal	Normal	Positif	Pas fait
12	53 ans	0	Normal	Tm thymique	Positif	Pas fait
13	45 ans	Pneumopathie à répétition	Epanchement pleural	Tm thymique	Négatif	Positif
14	59 ans	0	Opacité suspecte	Tm thymique	Pas fait	Pas fait
15	31 ans	0	Opacité suspecte	Tm thymique	Positif	Pas fait
16	54 ans	0	Opacité suspecte	Tm thymique	Positif	Pas fait

Stade myasthénique	Traitement avant chirurgie	Voie d'abord	Durée d'hospitalisation	Ablation drain	Complications	Anapathologie
2b	5cp de mytelase	Trans cervical étendu	5j	j3	0	Hyperplasie thymique
2b	1,5 mytelase	Trans cervical étendu	4j	j2	0	Involution adipeuse
	4 séances de chimio	Sternotomie	5j	j3	0	Carcinome thymique
	0	Sternotomie	4j	j3	0	Thymome B2
	0	Sternotomie	1j		Décédée	Thymome B1
2b	4cp de mytelase	Sternotomie	5j	j2	0	Thymome
1a	4cp de mestinon 20mg isone	Sternotomie	5j	j2	0	Involution
2a	2cp mytelase 1cp mestinonlp	Cervicotomie étendu	5j	j2	0	Thymome B2
2a	4cp de mestinon	Sternotomie	5j	j3	0	Hyperplasie
	0	Sternotomie	5j	j2	0	Thymome
1a	3 cp mestinon	Thoracoscopie	2j	j2	0	Thymome b1
2a	4cp de mestinon 20mg isone	Thoracoscopie	1j	1j	0	Thymome
2b	5cp mestinon	Sternotomie	10j	j3	0	Thymome
	0	Thoracoscopie	4j	j3	0	Thymome
2b	5cp mestinon	Sternotomie	5j	j2	0	Thymome b1
2b	5cp mestinon	Sternotomie	5j	j3	0	Carcinome thymique

Traitement après chirurgie
4cp mytélase
1 cp mytélase
4cp mytélase
1cp mestinon 10mg isone
2cp mytélase 20mg isone
4cp mestinon
1,5cp mestinon
20mg isone
3cp mestinon
4cp mestinon
5cp mestinon

DISCUSSION

A. GENERALITES :

I. Epidémiologie :

1. Fréquence- incidence :

Dans notre série, la pathologie thymique a représenté moins de 0,1% de l'activité chirurgicale thoracique de l'hôpital moulay Ismail de Meknès le long de la période étendue entre 2011 et 2019.

Le fait que nous avons colligé seulement 16 cas de maladie thymique sur une période de 9 ans, témoigne de la rareté de cette pathologie également rapportée dans la littérature.

L'incidence des tumeurs est estimée à 300 cas annuels en France (4), Maurizio rapporte en 2017 une incidence de 0,15 cas par 100 000 personnes/an (5). L'incidence aux états unis d'après Engels EA en 2003 était de 0,15 par 100 000 personnes/ an (6).

La prévalence de la myasthénie est estimée à 1 personne 10 000 (7).

2. Age-sexe :

D'après une étude portant sur 1470 cas de thymomes en 2017, la moyenne d'âge des patients était de 54,8 ans (8). Dans une étude multicentrique française portant sur 500 patients, les tumeurs épithéliales du thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une moyenne de 48 ans (9).

Il est certain que la myasthénie puisse débuter à tout âge, mais il s'agit d'une pathologie de l'adulte jeune moins de 40 ans, majoritairement féminins (60%), cependant des cas exceptionnels chez l'enfant ont été observés (10).

Dans notre série, on constate que les patients ayant tumeur thymique sont plus âgés que ceux ayant une myasthénie sans thymome (46 ans vs 35 ans). Cette constatation est classique dans la littérature.

Dans une étude récente (6,11), Il existe une légère prédominance féminine. Dans notre série, on a noté une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,6.

3. Facteurs de risque :

Il n'a pas été rapporté de facteurs de risque héréditaires ni environnementaux pour les tumeurs thymiques. Certains auteurs notent la relation possible avec une irradiation de la partie supérieure du thorax, association qui n'a pas été confirmée (5).

Ailleurs, la myasthénie est une maladie multifactorielle, il existe des facteurs génétiques et environnementaux (12) :

- Facteurs génétiques : La myasthénie n'est pas une maladie héréditaire mais il existe toutefois un terrain génétique de prédisposition. Le patrimoine génétique, propre à chaque individu, interviendrait d'une manière complexe dans la genèse de la maladie. En effet, il semble exister une prédisposition génétique à développer la maladie, la myasthénie se révélerait alors sous l'action de facteurs environnementaux encore difficiles à préciser à ce jour. La susceptibilité génétique est suggérée par l'association de la myasthénie à certains génotypes HLA.
- Facteurs environnementaux : En plus de la susceptibilité génétique, la myasthénie est très dépendante des facteurs environnementaux. Celle-ci peut survenir sans aucun élément déclencheurs, mais peut aussi être provoquée par un phénomène infectieux, une intervention chirurgicale, un traumatisme, un surmenage musculaire, une grossesse ou encore certains médicaments. De plus, selon une toute récente étude clinique FIGHT-MG, 7 paires de jumeaux montrent une discordance clinique, ce qui pointe du doigt le rôle de l'environnement dans la myasthénie.

II. Diagnostic :

En général, les paramètres cliniques des patients de notre série ne sont pas différents de ceux rapportés par la littérature.

1. Motif de consultation et circonstances de découverte :

Les Tumeurs thymiques sont généralement longtemps asymptomatiques, découvertes lors d'un bilan systématique (11).

Les signes d'appel cliniques sont variés (13), 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 (14).

Une pleurésie ou une péricardite par extension tumorale peuvent également révéler la maladie.

- **Le syndrome paranéoplasique :**

Les thymomes sont fréquemment découverts dans le cadre du bilan d'un syndrome paranéoplasique (15–16), au premier plan desquels figure la myasthénie.

Environ 15 à 20% des patients atteints de myasthénie présentent des anomalies thymiques et au moins un tiers des patients pris en charge pour un thymome présentent une myasthénie associée (17).

Cette association semble beaucoup plus rare avec les carcinomes thymiques, pour lesquels sont plutôt rapportés des cas d'hypercalcémie paranéoplasique par sécrétion de PTHrp (18, 19).

De même, toute anomalie clinique ou biologique constatée lors de la découverte d'une tumeur thymique doit faire rechercher un, ou des syndromes paranéoplasiques (20).

La myasthénie représente le syndrome paranéoplasique le plus fréquent, dont la fréquence varie de 10 à 75% selon les séries (Tableau ci-dessous).

Tableau 9 : Fréquence de la myasthénie chez les patients opérés pour tumeurs thymiques. Nbre : Nombre

	Nbre thymome	Nbre Myasthénie	Taux
Lewis (21)	283	130	46%
NAKAHARA (22)	141	81	57%
MAGGI (23)	241	180	75%
WILKINS (24)	85	32	38%
BLUMBERG (25)	118	12	10%
REGNARD (26)	307	196	64%
Total	1175	631	45%
Notre série	12	7	58%

La myasthénie se caractérise par une faiblesse musculaire anormale localisée ou généralisée variable dans son intensité dans la journée et d'un jour à l'autre avec une tendance à la récupération de la force musculaire après une période de repos. Les premiers signes sont oculaires dans la moitié des cas. Le ptôsis peut être uni- ou bilatéral et dans ce cas souvent asymétrique.

Sur un plan physiopathologique, la myasthénie détermine une réduction des récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) au niveau de la jonction neuromusculaire synthèse auto-immune d'anticorps anti-récepteurs.

Le diagnostic de la myasthénie repose sur :

- La variabilité importante du déficit musculaire et l'absence de tout autre signe neurologique.
- Le test pharmacologique avec amélioration importante et objective après injection d'un anticholinestérasique d'action rapide (Tensilon® intraveineux ou Prostigmine® intramusculaire). Toutefois, une réponse négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

La myasthénie secondaire à une tumeur thymique disparaît après une thymectomie et sa réapparition fait craindre une rechute. Dans ce travail, le syndrome paranéoplasique prédominant était la myasthénie retrouvait dans 58,06% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Nakahara ayant inclus 141 patients.

2. Rôle de l'imagerie :

2.1. La radiographie thoracique :

Accessible, la radiographie de thorax de face et de profil est souvent le premier examen demandé devant une symptomatologie thoracique.

Elle permet de montrer une opacité d'origine médiastinale antérieure et supérieure.

Elle permet également de montrer les anomalies thoraciques associées comme une pleurésie ou cardiomégalie.

Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de tumeur thymique.

- Sur l'incidence de face :

La tumeur, quand elle n'est pas trop petite, se présente sous forme d'une opacité de tonalité hydrique, homogène, arrondie ou ovalaire, à limite externe nette et continue (les limites floues font supposer une infiltration) convexe vers le poumon, se raccordant en pente douce avec le médiastin, à limite interne invisible car noyée dans le médiastin, se projette généralement en regard de la partie supérieure du sternum, de façon unie ou bilatérale.

- Sur l'incidence de Profil :

Cette incidence est capitale car elle peut, parfois seule révéler une tumeur non visible de face.

Elle permet d'une part de préciser le siège de la tumeur et d'autre part d'éviter l'écran osseux formé par le rachis et le sternum.

Plusieurs aspects sont classiquement décrits, en "virgule", en "bâton de cloche" ou encore en "banane".

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, linéaires périphériques, sous forme de ponctuations.

Dans notre étude la radiographie standard a été faite chez tous nos patients où 60% d'entre eux ont présenté sur la radiographie standard des opacités évocatrices de tumeur du médiastin antérieur.

2.2. TDM thoracique : (26,27,28)

Les scanner thoracique est l'examen de référence pour les tumeurs du médiastin antérieur, elle permet de :

- Préciser l'homogénéité.
- Taille, densité (composante kystique 30%).
- Calcifications (10%).
- Extension loco-régionale, résécabilité.
- Greffes pleurales et /ou péricardiques.
- Dissémination métastatique.

L'utilisation du produit de contraste n'est pas systématique chez les patients avec tumeur du médiastin antérieure pour ne pas aggraver les patients myasthéniques.

Résultats

- Thymus normal de l'adulte :

La visualisation du thymus est possible en TDM chez 90% des sujets de moins de 25 ans. A 40 ans il n'est perçu que dans 60% des cas et après 50ans le chiffre tombe aux alentours de 15%.

- Thymomes encapsulés :

Se présentent typiquement sous la forme d'une masse tissulaire sphérique ou ovalaire, de densité homogène à limites bien définies ou lobulées avec rehaussement après injection du produit du contraste.

Par ailleurs, ils peuvent être hétérogènes avec des hypodensités en rapport avec des foyers de nécrose, d'hémorragie ou parfois contenir des images kystiques ou des calcifications (figure 1)

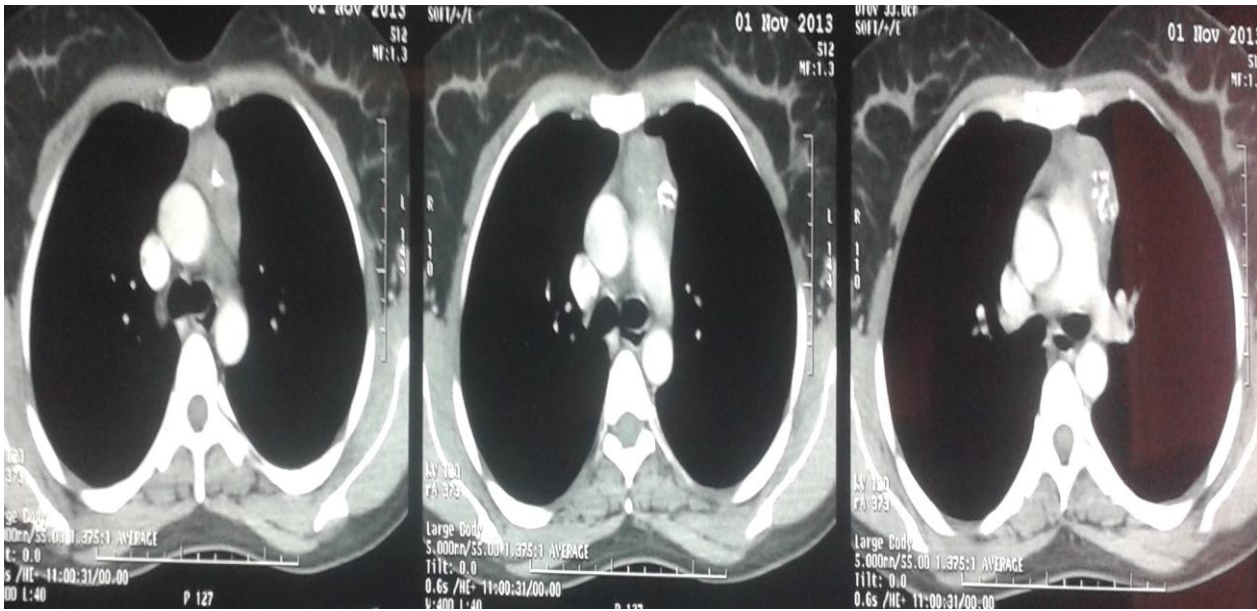


Figure 1. Tomodensitométrie thoracique en fenêtre médiastinale montrant une tumeur du médiastin antérieur encapsulée bien limitée au niveau de la loge thymique avec des calcifications (photo prise dans le service de chirurgie thoracique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès).

- Thymomes invasifs :

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, ainsi que l'engainement d'une structure médiastinale.
- L'épanchement pleural est inhabituel.

L'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) a récemment proposé des critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques.

Tableau 10 : critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques (29)

VARIABLE	CRITERES
Taille (cm)	X-axe Y-axe Z-axe (cranio-caudal)
Contour	Limité Lobulé
Densité interne	Homogène Hétérogène Cystique
Calcification	Oui Non
Infiltration de la graisse péri-thymique	Oui Non
Invasion de plus de 50% de la surface des structures médiastinales	Oui Non
Invasion endoluminale directe	Oui Non
Invasion pulmonaire	Oui Non
Invasion pleurale	Oui: Unilatérale/Bilatérale/Nombre de nodules Non
Invasion ganglionnaire médiastinale (petit axe > 1 cm)	Oui Non
Invasion phrénique	Oui Non
Métastases extra-thoraciques	Oui Non

Dans ce travail, le scanner a été très sensible et très spécifique. Il était l'examen capital ayant permis de rattacher une image médiastinale au thymus dans tous les cas de la série.

Il a permis l'étude de la topographie, la taille des lésions, la densités précises (tissulaire dans tous les cas) ainsi il a permis d'objectiver le caractère malin de la tumeur thymique en montrant des limites irrégulières et une densification de la graisse périthymique, et de compression ou d'envahissement loco-régional.

Chez un seul patient on a réalisé une biopsie sous TDM.

2.3. Imagerie par résonance magnétique :

Elle permet de différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie thymique (nécessité d'une imagerie en contraste de phase dans ce contexte), en cas de tumeur kystique, ou si les données de la tomodensitométrie mettent en doute la résécabilité de la tumeur.

Dans notre étude l'IRM n'a pas été nécessaire pour le diagnostic.

3. Rôle de l'électromyogramme :

L'EMG est réalisé chez les patients myasthénique à la recherche d'un bloc neuro musculaire.

L'EMG n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps anti-récepteur

à l'acétylcholine ; il est recommandé dans les très rares cas où la présentation clinique évoque une myasthénie alors que la recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est négative, en particulier avant tout geste chirurgical. Une recherche d'anticorps anti-Musk peut être proposée. (30)

Dans notre série l'EMG a été réalisé chez tous nos patients myasthéniques séropositifs et négatifs, elle a objectivé dans tous les cas un bloc neuromusculaire.

4. Rôle des examens biologiques :

Le dosage des anticorps anti-RACH apporte la confirmation du diagnostic dans 85 à 90 % des cas. La gravité de la myasthénie est évaluée en différents stades selon la classification du MGFA ou celle d'Oserman (Annexe 2).

Autres examens biologiques sont réalisés à la recherche essentiellement d'un autre syndrome auto immunitaire associé

- Hémogramme avec taux de réticulocytes.
- Electrophorèse des protéines sériques avec dosage pondéral des immunoglobulines.
- Dosage des anticorps anti-nucléaires.
- Dosage de la TSH.

B. Prise en charge chirurgicale :

I. Les indications :

Les indications de la chirurgie thymique sont de deux types : une chirurgie dans le cadre d'une myasthénie isolée sans thymome individualisé sur le scanner thoracique, ou bien une chirurgie dans le cadre d'un thymome diagnostiqué soit à l'occasion d'une découverte lors du bilan d'une myasthénie ou un autre syndrome paranéoplasique, ou bien découvert à l'occasion de symptômes thoraciques.

Lors d'une myasthénie sans thymome, le traitement est en habituellement basé sur la prescription des médicaments anticholinestérasiques, la pyridostigmine bromure (60 mg) et le chlorure d'ambenonium (10 mg). Ce sont les seuls médicaments à disposer de l'AMM dans la myasthénie. Le traitement par voie orale commence généralement par une dose de 30-60 mg de pyridostigmine (Mestinon®)

4 fois/jour chez l'adulte, 0,5-1,0 mg/kg chez l'enfant à la même fréquence. L'effet s'installe après env. 30 minutes et la durée d'action est d'env. 4-6 heures, avec d'importantes variations interindividuelles. L'immunothérapie à long terme comporte l'utilisation en première intention les corticoïdes (1 mg/kg/jour) qui doivent être prescrite en hospitalisation car une aggravation peut survenir dans les 15 jours, ou l'azathiopirine ou bien l'utilisation parfois d'immunosuppresseurs, et dans des cas plus grave le recours à la plasmaphérèse et l'injection intraveineuse d'immunoglobulines humaines devient une nécessité.

L'intérêt de la thymectomie était un sujet très débattu. Elle était formelle en cas de thymome associé, mais restait discuté dans les autres cas (31-34). Plus récemment, un essai clinique a permis de tranché le débat (35).

1. En cas de myasthénie oculaire : la place de la thymectomie n'est pas clairement élucidée ; Certains auteurs la proposent systématiquement afin d'éviter une évolution vers une forme généralisée (36) (qui surviendrait dans environ 50% des cas). Pour d'autres, elle doit être proposée aux formes associées à un thymome ou résistante au traitement.
2. En cas de myasthénie séronégative, et notamment lors de la présence d'AC antiMusk, la majorité des auteurs s'accorde pour dire qu'elle est inutile. (37).
3. En cas d'absence de lésion thymique, les opinions sont divergentes car les résultats sont contrastés ; L'orientation générale est de conseiller la résection vestigiale :
 - Dans la M.G. à début précoce (sujet de moins de 40 ans), à évolution rapide, généralisée, et non compliquée
 - Dans la M.G. ne répondant pas au traitement médical (immunosuppresseurs)

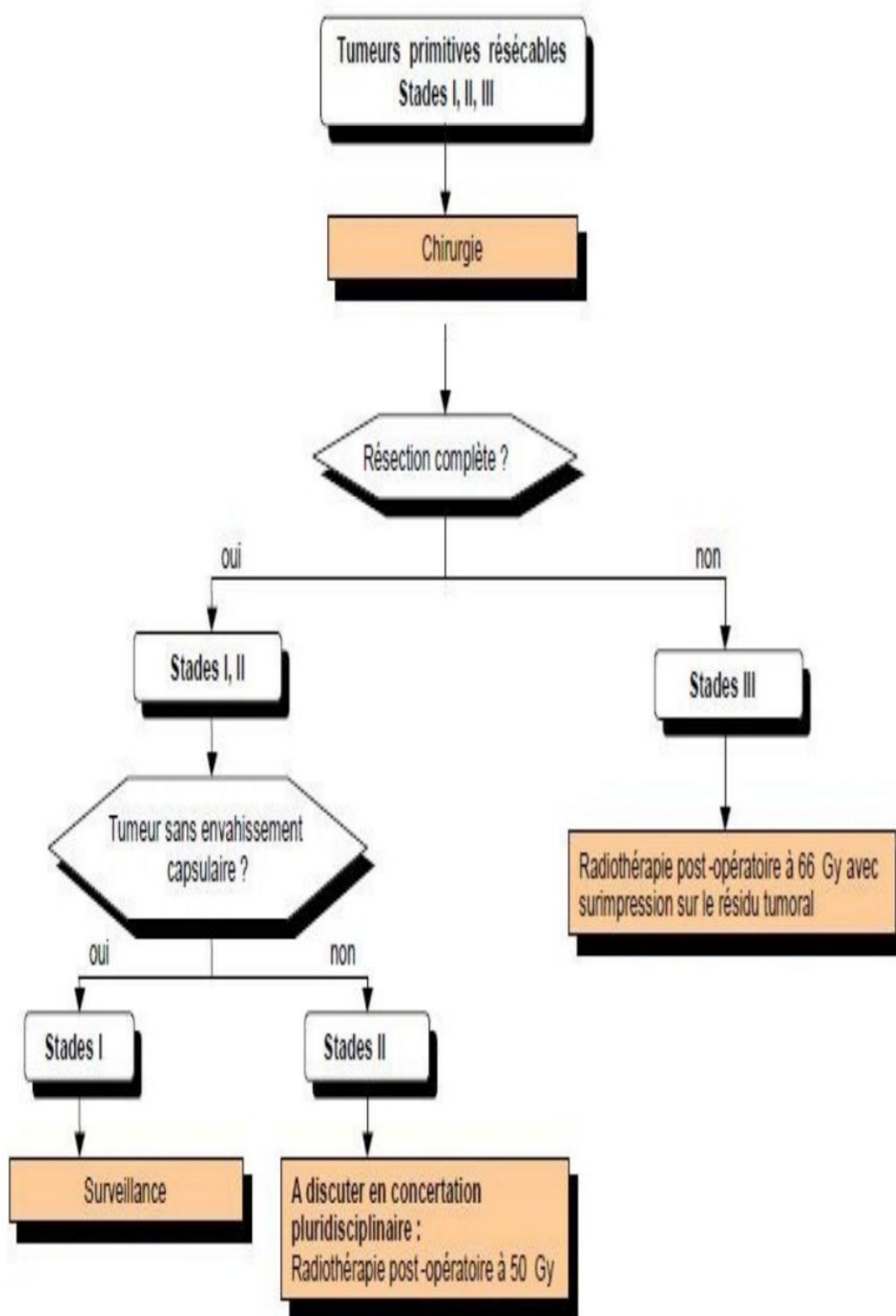
- Dans un délai de 1 an (au maximum 2 à 3) suivant le début de la M.G.
- 4. En cas d'hyperplasie thymique : indication formelle.
- 5. En cas de thymome (15 % des myasthéniques, souvent après 40 ans), l'indication opératoire est impérative (par sternotomie) car le pronostic est plus le fait de la maladie néoplasique que de la myasthénie qui peut lui être associée.

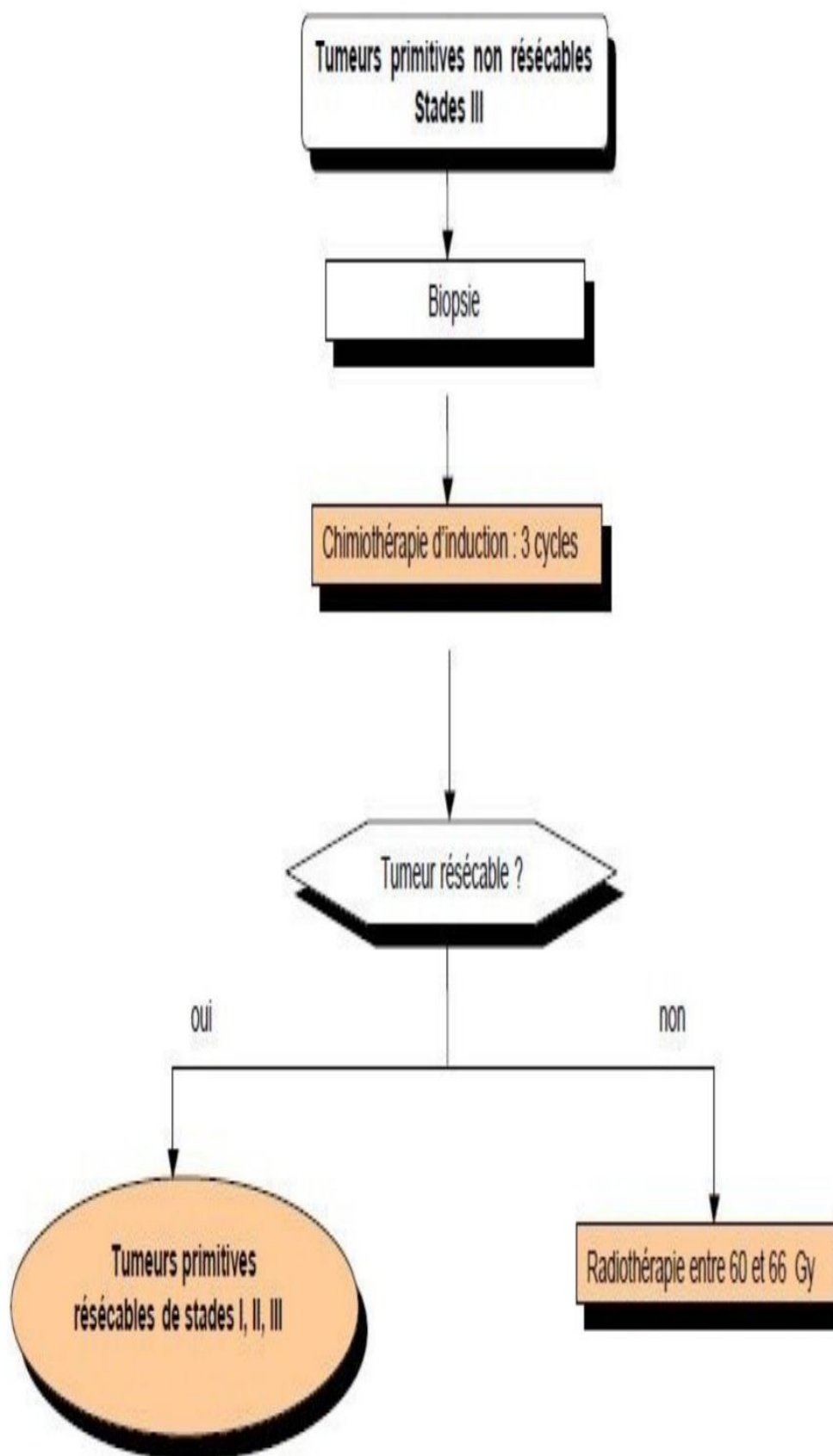
Les arguments actuellement les plus forts en faveur de cette option thérapeutique (la chirurgie) sont une forme généralisée récente, des anticorps anti-RACH positifs, et un âge compris entre 9 et 50 ans (38).

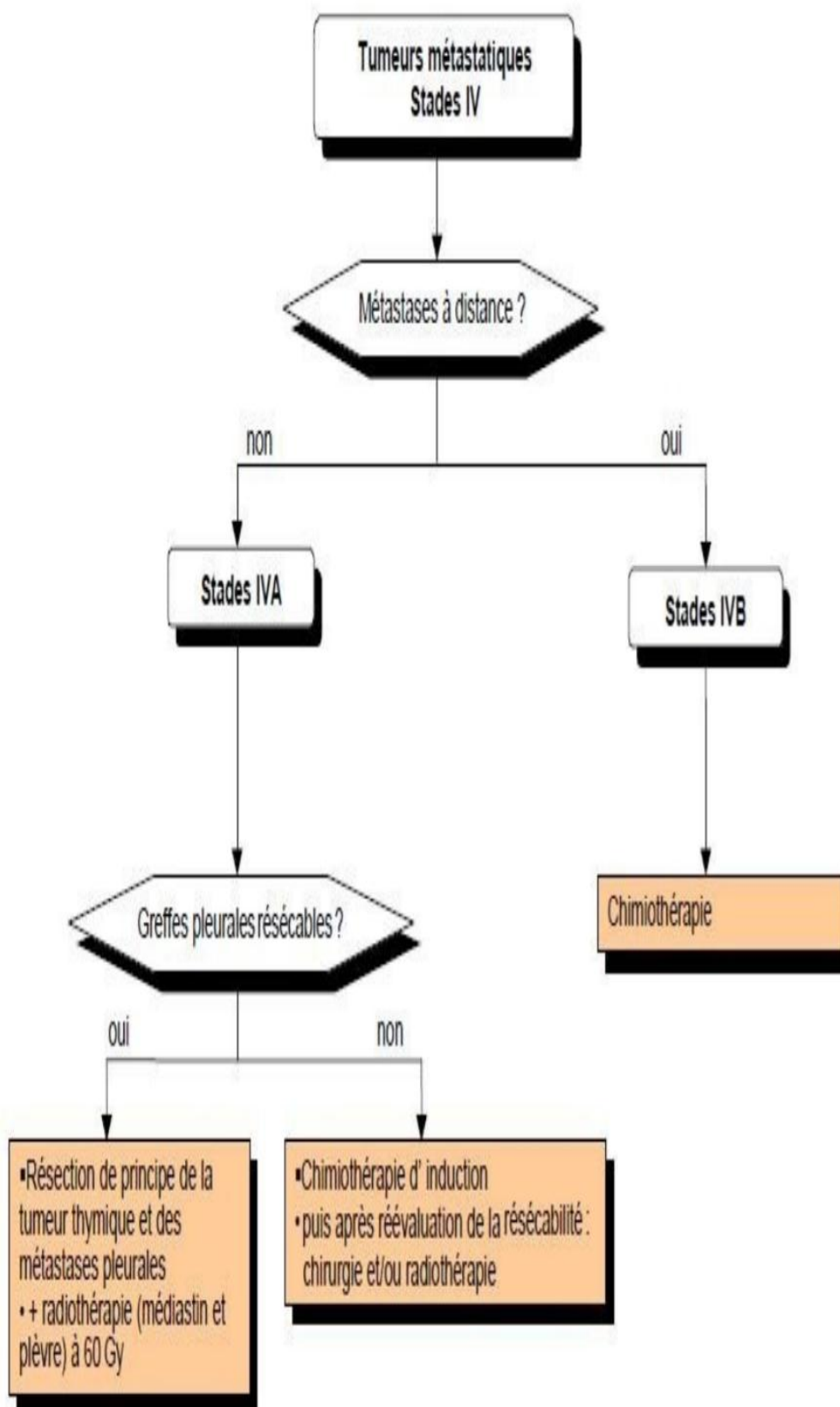
Il n'existe pas de consensus concernant :

- L'âge limite de la thymectomie
- La myasthénie oculaire
- Le stade de la maladie (sévérité moyenne à importante)
- Et, le type de geste chirurgical

En cas de thymome : les indications d'une chirurgie première, ou après un traitement initial (chimiothérapie) dépend essentiellement de la taille de la tumeur et son extension loco-régional, ainsi que les préférences de chaque chirurgien. Les recommandations de l'ITMIG permettent d'éclaircir la conduite à tenir thérapeutique devant une tumeur de la loge thymique (39).







II. Les mesures préopératoires :

Les malades candidat à une chirurgie thymique, et surtout ceux ayant une myasthénie, nécessite une attention particulière dans la prise en charge, cette prise en charge se fait pratiquement avec une collaboration stricte entre chirurgien, neurologue et anesthésiste-réanimateur.

- Evaluation de la gravité de la myasthénie :

La gravité de la maladie est évaluée sur la fonction respiratoire. Un Score musculaire fonctionnel (maximum 100 points) établi par l'équipe de réanimation de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches: prend en compte l'atteinte des différents groupes musculaires et permet un suivi rapproché.

L'échelle américaine de la Myasthenia Gravis Foundation of America : comporte cinq stades de gravité croissante. La fonction respiratoire est toujours quantifiée avant toute intervention chirurgicale par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), combinant au mieux la mesure de la capacité vitale (CV), et celle des pressions maximales inspiratoire (P_i max) et expiratoire (P_e max) afin de confirmer, et de quantifier le déficit ventilatoire restrictif d'origine paralytique (40). Les EFR permettent aussi d'avoir une valeur de référence et entrent dans les scores prédictifs de ventilation mécanique postopératoire (41). En effet, après une étude par analyse discriminante, Leventhal et coll. (42) ont proposé un score basé sur quatre paramètres étudiés en période préopératoire et affecté d'un coefficient allant de 12 à 4, le total maximum étant 34. Un score supérieur à 10 serait prédictif de VA post-opératoire. Mais d'après Grant ce score est intéressant dans la thymectomie mais pas pour une autre chirurgie.

Tableau 11 : Score de Leventhal ou score de prédilection du risque de complication respiratoire postopératoire.

Item	Point
Durée de la maladie > 6 ans	12
Autre maladie respiratoire associée	10
Pyridostigmine > 750 mg/J	8
Capacité vitale < 2,9 l	4
Total	34

- En cas de tumeur thymique (médiastin antérieur), l'évaluation de la résécabilité est jugée habituellement sur le scanner thoracique, un risque d'obstruction trachéo-bronchique, ou vasculaire est possible à l'induction anesthésique, voire dès l'installation en décubitus dorsal. La réalisation de courbes débit-volume en position assise puis couchée peut aider à évaluer le retentissement ventilatoire de la masse médiastinale (43).
- Avertir les patients d'une possible ventilation postopératoire

L'éventualité d'une trachéotomie temporaire afin de conduire le sevrage ventilatoire pour les patients les plus sévèrement atteints et programmés pour une chirurgie majeure (abdominale ou thoracique) sera également exposée en préopératoire.

- Prémédication préopératoire :

La prémédication préconisée est : l'atropine 0.6 mg IM, diazepam 5 mg per os. La prémédication doit éviter les médicaments ayant un effet dépresseur respiratoire. Les benzodiazépines, susceptibles d'aggraver une myasthénie, sont contre-indiquées.

La conduite à tenir vis-à-vis des thérapeutiques en cours et de la prémédication reste sujet à controverse. Il n'existe pas de consensus quant à l'arrêt, ou la poursuite du traitement anticholinestérasique avant l'intervention (44). Certains considèrent qu'il faut les arrêter du fait du risque d'interférence avec les curares si ceux-ci sont indiqués et l'utilisation de la néostigmine pour effectuer une décurarisation pharmacologique en fin d'intervention. D'autres proposent de les poursuivre afin de ne pas rompre un équilibre thérapeutique parfois fragile. Cette dernière attitude pragmatique est le plus souvent retenue. Elle prend en compte les besoins actuels du patient et également la sévérité de la myasthénie. Pour les formes les plus graves bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur, celui-ci est poursuivi, en particulier la corticothérapie. De même en cas de contrôle insuffisant des symptômes par le traitement médicamenteux, des séances de plasmaphérèse ou l'administration d'immunoglobulines intraveineuses en préopératoire immédiat peuvent être bénéfiques (45). Les autres maladies auto-immunes associées à la myasthénie peuvent avoir des implications anesthésiques propres et sont recherchées. De même, les troubles hydro-électrolytiques pour les patients traités par corticoïdes au long cours seront dépistés

1. En absence de myasthénie (bilan d'une chirurgie de tumeur thymique).

Devant une tumeur thymique, le bilan pre-opératoire est d'abord clinique puis paraclinique.

L'examen clinique recherchera essentiellement la présence d'adénopathies périphériques ou d'un syndrome d'épanchement pleuro-péricardique.

L'imagerie thoracique notamment la TDM, permettra d'évaluer la résecabilité par une analyse fine de l'étendue loco-régionale de la tumeur, et l'existence de localisations secondaires à distance (plèvre et péricarde)

Le bilan général permettra surtout d'apprécier les tares associées.

III. La chirurgie :

1. Anesthésie :

En dehors de la myasthénie, lors de la chirurgie des tumeurs, l'anesthésie général est standard associant les agents volatiles halogénés, les curares, les hypnotiques et les analgésiques. Il n'existe pas de spécificités concernant l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Une attention particulière doit être apportée aux tumeurs volumineuses lors de l'induction anesthésique en raison de l'augmentation de la pression intrathoracique, puisqu'un syndrome de compression cave, ou celui de l'obstruction des voies aériennes peut être à l'origine de détresse surtout circulatoire d'où l'intérêt de la présence dans la salle du chirurgien pour un abord chirurgical imminent.

Par ailleurs en cas de myasthénie, deux techniques d'anesthésie générale sont actuellement proposées pour la myasthénie : l'anesthésie par inhalation sans curare ou l'anesthésie intraveineuse totale avec ou sans curare (46).

Les anesthésiques volatils halogénés restent les agents d'entretien les plus utilisés, mais ils ont un effet propre sur la transmission neuromusculaire en potentialisant l'effet des curares non dépolarisants (plus grande sensibilité). Ceci est valable pour tous les agents, même les plus récents. Cette potentialisation dose dépendante augmente la puissance et la durée d'action des myorelaxants (47). Par ailleurs, dans le cas de la myasthénie, les agents halogénés amputent les propriétés mécaniques du muscle (46).

Ainsi pour une CAM (concentration alvéolaire minimale) d'halothane ou d'isoflurane une réduction de 50 % de la valeur du twitch simple et une fatigue au train-de-quatre sont observées (48). Les agents halogénés ont donc des effets sur la transmission neuromusculaire plus marqués dans la myasthénie. L'utilisation de

curare en association ne semble donc pas appropriée. Le propofol n'ayant pas ces inconvénients, il est devenu le produit de choix pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie dans le contexte particulier de la myasthénie même si on ne dispose pas d'études contrôlées démontrant son bénéfice (46).

Utilisation des curares, monitoring de la curarisation

Le mécanisme physiopathologique de la myasthénie explique les modifications observées lors de l'utilisation des curares puisque le site d'action de ces produits est celui-là même où se situent les anomalies (49,50,51). Leur usage adapté dépend de la possibilité de restaurer rapidement une ventilation autonome efficace en fin d'anesthésie.

Il ne faut pas méconnaître les facteurs associés qui potentialisent l'effet des curares : hypothermie, acidose, dyskaliémie, insuffisance rénale ou hépatique, traitement intercurrent ayant un effet propre sur la transmission neuromusculaire (52,53). L'utilisation des curares n'est pas contre-indiquée mais il existe des modifications pharmacodynamiques importantes chez le myasthénique. Celles-ci dépendent de la sévérité de la maladie, du muscle étudié et des traitements associés (anticholinestérasiques, plasmaphérèses).

En ce qui concerne les curares dépolarisants, il existe une résistance (puissance diminuée, tableau 3) à l'action de la succinylcholine (diminution du nombre de récepteurs disponibles) mais un bloc de phase 2 (bloc de type non dépolarisant) peut se développer rapidement, allongeant le temps de récupération (51,54,55). Le risque de bloc de phase 2 semble important même après une administration unique. Ceci est en rapport avec les traitements anticholinestérasiques préopératoires qui interfèrent sur le métabolisme de la succinylcholine. Devant ce risque et la difficulté de prévoir la réponse à la

succinylcholine, son utilisation doit être restreinte à ses indications formelles (estomac plein).

Pour les curares non dépolarisants, quelles que soient leurs classes chimiques et leurs durées d'action, il existe une augmentation significative de la sensibilité à ces produits, réduisant ainsi les besoins en période peropératoire. Une réduction de 50 à 75 % des doses usuelles est habituelle (51).

En effet la diminution qualitative et quantitative du nombre de récepteurs à l'acétylcholine explique qu'une faible dose suffit pour obtenir une curarisation complète. On observe ainsi une augmentation de la puissance et de la durée d'action des curares non dépolarisants malgré la réduction de la dose. Par ailleurs, la variabilité interindividuelle est telle qu'il est difficile de prévoir les besoins en curares pour un sujet donné.

L'utilisation d'un monitoring clinique de la curarisation est donc indispensable pour éviter tout surdosage ayant pour conséquence une curarisation prolongée et donc la nécessité d'une ventilation postopératoire, néfaste dans ce contexte de maladie neuromusculaire. Le choix du curare ne pose pas de problème particulier, cependant sa durée d'action longue, comme celle du pancuronium, est à éviter.

Le vécuronium (56–58) et l'atracurium (59,60) doivent être utilisés à des doses de 20 à 30 % de la posologie habituelle. Les injections suivantes sont en fonction des résultats du monitoring de la curarisation. La durée d'action est prolongée pour ces deux curares, même si elle semble proche de la normale en ce qui concerne l'atracurium.

Des données préliminaires existent pour le mivacurium. Son utilisation chez le myasthénique semble possible dans la mesure où un éventuel traitement par les

anticholinestérasiques modifierait peu son action (61–63). Il n'y a pas actuellement de données disponibles pour le rocuronium.

Ainsi dans la plupart des cas, le respect d'une posologie réduite et l'utilisation systématique du monitoring de la curarisation permettent le plus souvent une extubation précoce au bloc opératoire. Enfin, l'utilisation des anticholinestérasiques en cas de curarisation résiduelle est souhaitable chez le sujet myasthénique. Leur maniement est là encore simplifié par l'utilisation du monitoring de la curarisation en titrant la dose.

2. Principe de la résection :

La thymectomie pour myasthénie doit être complète : L'exérèse doit intéresser la totalité de la glande thymique ainsi que la graisse cervicomédiastinale, afin qu'elle soit la plus complète possible et pour obtenir une rémission complète. L'évolution est d'autant plus favorable que la résection est complète (64,65). Une étude autopsique détaillée a permis d'identifier la présence de tissu thymique ectopique dans des régions qui ne sont pas accessibles par sternotomie médiane (comme la graisse sous-carinaire et rétrocarinaire). Bien qu'il semble logique d'emporter le plus possible de tissu médiastinal afin d'éviter de laisser du thymus ectopique, il n'a jamais été formellement prouvé que ces vestiges jouent un rôle clinique. De plus, même la chirurgie la plus radicale n'offre pas un taux de rémission supérieur à 40%. Plusieurs cas de persistance de la symptomatologie du fait d'une résection incomplète ont été rapportés avec une amélioration significative après réintervention. (66,67)

La chirurgie doit préserver les deux nerfs phréniques. En effet, il existe, chez les malades myasthéniques, une hypoventilation alvéolaire [68]. Une lésion des

nerfs phréniques aggraverait les troubles respiratoires chez ces malades. Selon Salati et al, cette complication surviendrait dans environ 7% des chirurgies du thymus (69).

Concernant la chirurgie des tumeurs thymiques, l'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical pour chaque patient. L'exérèse complète monobloc doit être le souci permanent dans les tumeurs invasives ou non, garantissant à elle seule un bon pronostic à long terme. Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique (70), sans ouverture de l'interface tumorale. L'ablation des ganglions suspects d'envahissement est nécessaire.

L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. La sternotomie médiane est la voie d'abord élective (71).

La chirurgie de réduction tumorale peut être discutée pour faciliter la réalisation d'une radiothérapie. Son intérêt en termes de survie semble limité (72).

L'ITMIG a récemment proposé des recommandations pour la préparation de la pièce opératoire par le chirurgien (73).

Marquage de la pièce opératoire

– Le repérage de la pièce opératoire doit être réalisé dès la dissection de la tumeur. La mise en place de fils de repérage sur la pièce opératoire est recommandée, afin de repérer la surface de la plèvre médiastinale, du péricarde, la veine cave supérieure, et le tronc veineux innominé.

Orientation de la pièce opératoire

– Le chirurgien est impliqué dans l'orientation de la pièce opératoire. L'utilisation d'un schéma, comme celui reproduit page suivante, ou d'un

diagramme permettant la communication avec le pathologiste est recommandée, de même que la réalisation d'une photographie de la pièce opératoire et des structures adjacentes, orientées sur un schéma.

Adénopathies

– La résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée.

Compte-rendu opératoire

– Le compte-rendu opératoire doit mentionner le caractère complet de la résection chirurgicale, l'étendue de la résection, la présence et la localisation d'adhérences macroscopiques, lister les structures envahies et réséquées, les régions pour lesquelles une invasion tumorale avec résection limite est suspectée, avec la mise en place de marqueurs sur la pièce opératoire, et indiquer les aires ganglionnaires explorées, biopsiées et réséquées. Le résultat de l'exploration pleurale et péricardique doit être mentionné.

3. Installation et Voies d'abords :

3.1. La thymectomie pour myasthénie par cervicotomie et cervicomaniubriotomie.

Installation.

Le patient est installé en décubitus dorsal, les bras le long du corps. Un billot est placé sous les épaules pour obtenir une hyperextension cervicale.

Champ opératoire.

Le champ opératoire à badigeonner va de la mandibule à l'appendice xiphoïde, permettant ainsi la possibilité d'une conversion en sternotomie médiane.

Intervention.

Les tracés des incisions sont illustrés sur la figure 2.

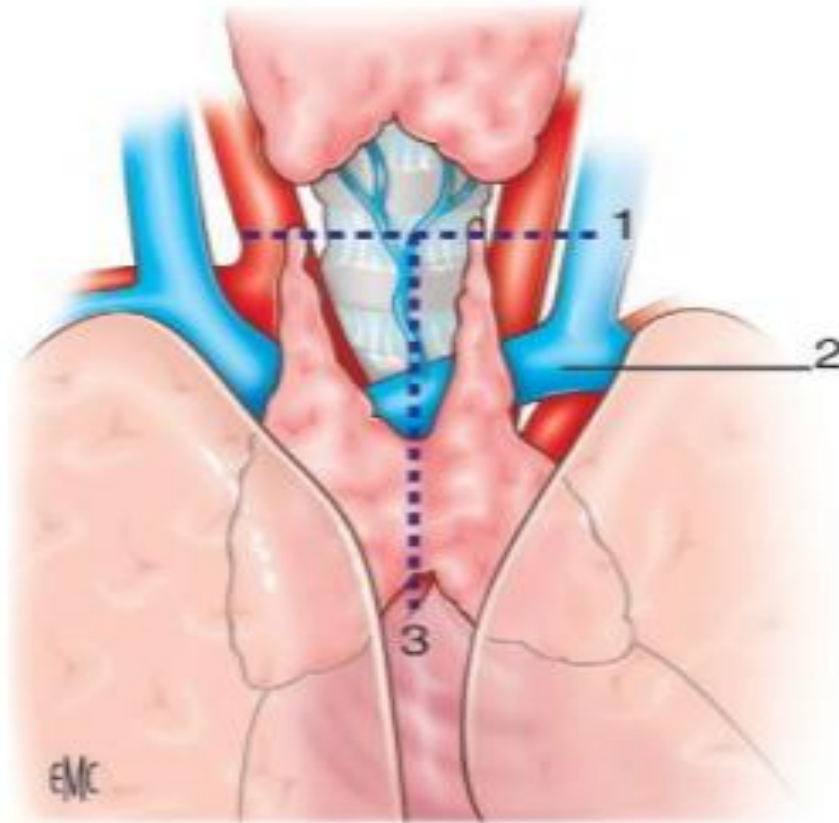


Figure 2. Anatomie du thymus et projection du tracé des incisions.

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| 1. Cervicotomie ; | 3. Manubriotomie. (63) |
| 2. Tronc innominé gauche ; | |

La cervicotomie est faite à deux travers de doigt de la fourchette sternale. La ligne blanche et les pôles inférieurs de la thyroïde sont disséqués. À leur contact se trouvent les deux cornes thymiques prolongées par une veine ascendante. Elles sont libérées et liées aux clips ou entre deux ligatures au fil résorbable. La dissection progressive se fait de haut en bas en refoulant les culs-de-sac pleuraux à l'aide d'une compresse « noisette » montée sur pince. En arrière du thymus, on recherche les veines se jetant dans le tronc innominé pour les lier par des clips.

Le tronc veineux innominé est libéré au tampon monté, puis la dissection du corps thymique et de ses cornes inférieures se poursuit en direction du médiastin.

La ligature aux clips des vaisseaux, même de petit calibre, diminue le risque de

saignement, mais aussi de lymphorrhée. Le manubrium étant soulevé par un écarteur de Farabœuf profond, l'éclairage plonge dans le médiastin : la dissection à vue est nécessaire pour faire la résection complète des pôles inférieurs du thymus, qui est accouché par le cou. L'exérèse totale du thymus peut être assistée et contrôlée au vidéomédiastinoscope.

Si la voie d'abord est insuffisante, elle peut être élargie par une manubriotomie, ou par une sternotomie partielle. Après ostéotomie verticale jusqu'à la seconde articulation sternocostale, les berges osseuses sont protégées à l'aide de champs. L'exposition du site opératoire est obtenue à l'aide d'un petit écarteur de Finochietto ou d'un Tuffier. Après exérèse du thymus, la pièce opératoire est adressée en anatomopathologie après repérage (fils, clips) pour orientation anatomique.

L'examen histologique extemporané n'est pas nécessaire en cas d'exérèse complète du thymus. Après révision de l'hémostase, le drainage se fait par un ou deux drains de Redon sortant par une voie latérocervicale. En cas de brèche pleurale, un drain de petit calibre (14–18F) connecté à un système d'aspiration pleural est recommandé. Précautions. L'intégrité des nerfs phréniques doit être respectée.

La voie cervicale a été accusée d'exposer au risque de résection thymique incomplète ou à une exérèse insuffisante de la graisse médiastinale périthymique, contenant des îlots glandulaires. Il n'est pas exceptionnel de découvrir, par voie cervicale, un petit thymome ignoré.

La fermeture cervicale se fait plan par plan. La manubriotomie (ou la sternotomie partielle) est refermée par trois à quatre points séparés de fils d'acier, après vérification, avant rapprochement osseux, de l'absence de plaie de l'artère mammaire interne.

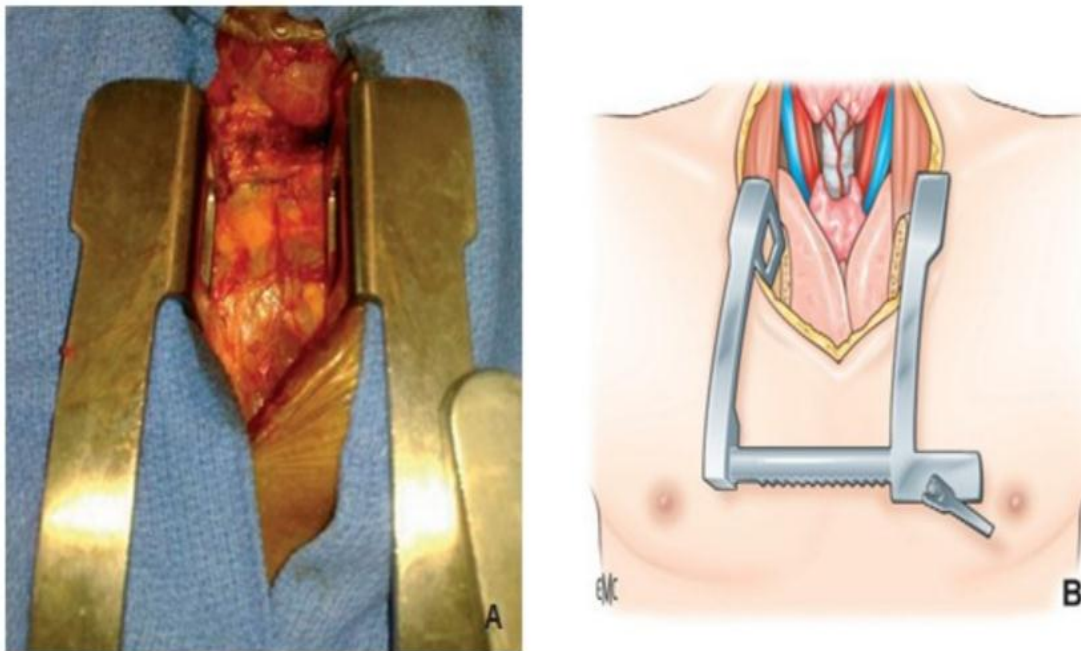


Figure 3. Elargissement d'une cervicotomie en cervicomastoidectomie (A,B)

3.2. Thymectomie par chirurgie thoracique vidéo assistée (CTVA) : (74)

a. La VATS bilatérale :

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale. Le patient est intubé à l'aide d'une intubation endotrachéale à double lumière et une ventilation pulmonaire contrôlée.

Le patient est placé en décubitus dorsal avec une rétroversion à 30 degrés, et préparé de telle sorte qu'il est possible d'accéder aux côtés gauche et droit. On accède d'abord au côté gauche avec le bras gauche tendu vers le haut et placé au-dessus de la tête du patient sur un support. Il faut veiller à ne pas trop allonger l'épaule, évitant ainsi de blesser le plexus brachial. Le chirurgien et l'assistant se tiennent debout sur le côté homolatéral du patient pendant que l'instrumentiste est sur le côté opposé. Le plateau de sternotomie est toujours prêt dans la salle d'opération pour une conversion potentielle. Une fois la partie gauche de l'opération terminée, le bras gauche est fléchi et le bras droit est tendu, tout en maintenant un champ stérile.



Figure 4. Position du malade en décubitus dorsal. (bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

Le positionnement correct du patient sur la table opératoire et des trocars est de la plus haute importance pour faciliter les manœuvres chirurgicales et minimiser le temps opératoire. Trois orifices (2 de 5 mm et 1 de 10mm) sont créés le long du bord latéral de la glande mammaire (figure...). Le premier orifice est créé avec une incision de 10 mm dans la peau. Un dissecteur est introduit par dissection émoussée le long du bord supérieur du 6ème EIC au niveau de la ligne axillaire moyenne afin de créer un pneumothorax. Un trocar de 10mm est ensuite introduit dans la même incision et une thoracoscopie à 30 degrés est utilisé pour l'inspection de la cavité thoracique à la recherche d'adhérences potentielles ou d'une autre pathologie. L'insufflation de dioxyde de carbone (CO₂) est installée en utilisant une limite de pression de 6–8 mmHg. Sous guide thoracoscopie, un premier orifice de

5 mm est réalisé au niveau la ligne axillaire antérieure du troisième espace intercostal. Un deuxième orifice de 5 mm est placé dans la partie médio-claviculaire au niveau du sixième ou septième espace intercostal. L'incision est élargie à la fin de l'intervention jusqu'à 1 – 3 cm en fonction de la taille de la pièce opératoire. –
procédure : Les règles strictes de la chirurgie tumorale s'appliquent à cette intervention : résection monobloc sans effraction tumorale, emportant la graisse périthymique.



Figure 5. Position des trocarts du côté droit (bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

Côté gauche :

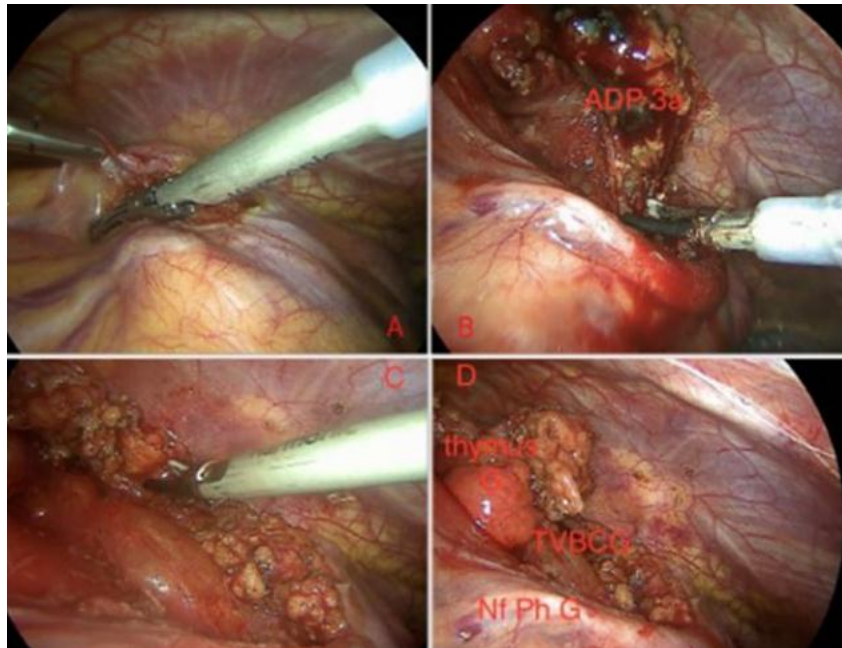


Figure 6. Temps opératoires du côté gauche. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

A– Dissection le long du nerf phrénique.

B– Résection d’une adénopathie (ADP) de la chaîne 3a.

C– Visualisation du tronc veineux brachiocéphalique gauche, et section de la corne thymique gauche.

D– Vue opératoire à la fin de la thymectomie gauche.

Étape 1 : Libération du diaphragme, du sternum et du péricarde Le tissu thymique est disséqué de ses attachements au diaphragme inférieurement, au sternum antérieurement et du péricarde postérieurement jusqu'à ce que le poumon droit soit visualisé. La dissection est prolongée jusqu'à l'abouchement de la veine mammaire interne gauche dans la face inférieure de la veine brachiocéphalique gauche.

Étape 2 : Libération du nerf phrénique gauche

Le nerf phrénique gauche devrait être visualisé le long de l'axe latéral gauche du péricarde. La plèvre viscérale qui recouvre le nerf est incisée, et les tissus thymique et péri thymique sont réséqués en longeant le nerf phrénique.

Étape 3 : Libération de la veine brachio-céphalique gauche La dissection se poursuit ensuite latéralement le long de la face inférieure de la veine brachio-céphalique gauche, avec ablation des tissus thymiques et péri thymiques. Une grosse branche veineuse qui draine le thymus se rencontre habituellement sur la face inférieure de la veine brachio-céphalique gauche et peut être clippée sectionnée ou simplement coagulée par pince bipolaire.

Étape 4 : Dissection de la corne thymique supérieure gauche La dissection est ensuite poursuivie supérieurement, jusqu'à ce que les ligaments thyro-thymiques soient libérés. Étant donné l'emplacement de la corne thymique adjacente au sillon trachéo-œsophagien, on prend soin de ne pas léser le nerf laryngé récurrent, qui se trouve dans la même localisation. De plus, la veine thyroïdienne inférieure se drainant dans la veine brachio-céphalique peut être identifiée et ligaturée. Il faut noter que chez les patients qui ont déjà subi une chirurgie thyroïdienne, des adhérences fibreuses dans le cou peuvent être observées. C'est la dernière étape de la dissection à gauche. Après mise en place d'un drain et repositionnement du patient du côté droit, l'emplacement des trocars est réalisé de la même manière déjà décrite.

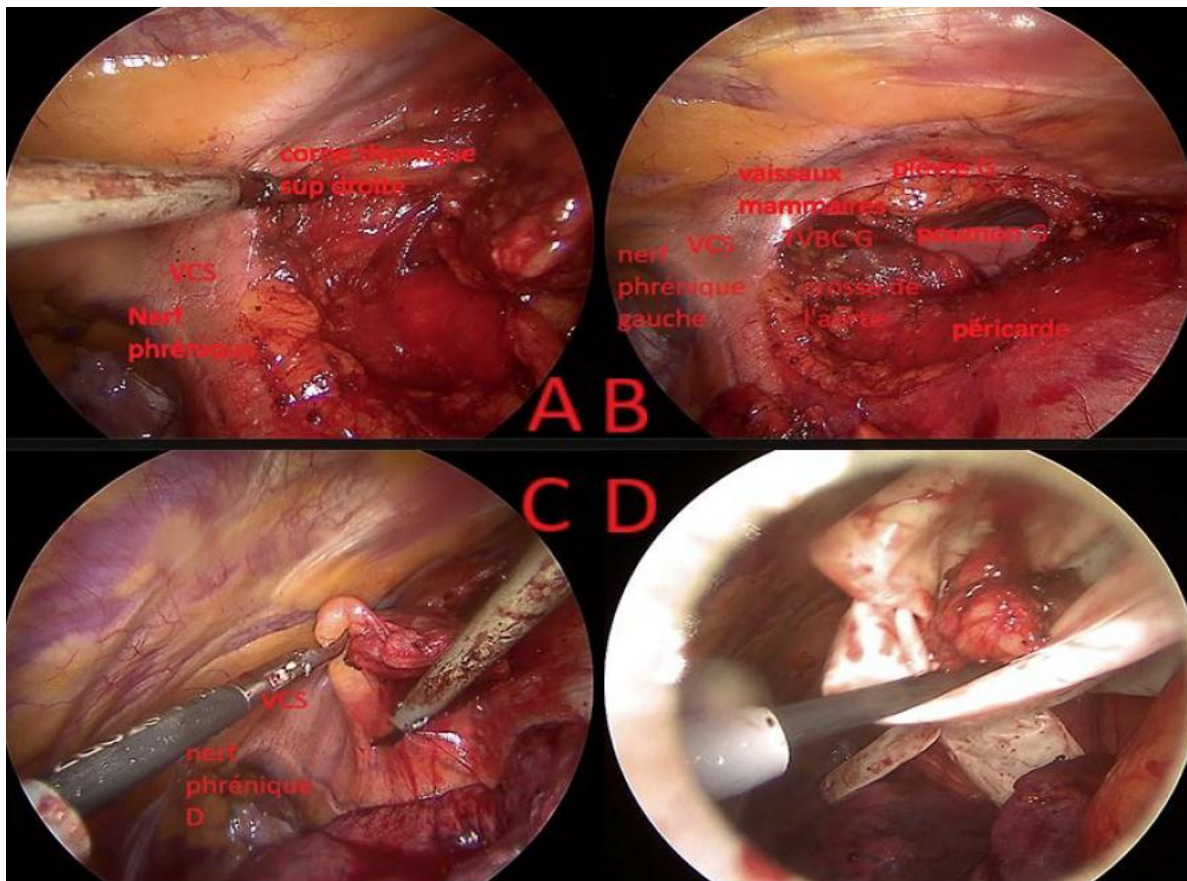
Côté droit:

Figure 7. Temps opératoires du côté droit. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

A–Dissection de la corne thymique supérieure droite.

B– Vue opératoire après la thymectomie.

C– Libération du nerf phrénique droit.

D– Extraction de la pièce opératoire.

Etape 5 : Libération du nerf phrénique droit : Le médiastin antérieur droit est alors accessible. Le nerf phrénique droit est libéré de la même manière qu'à gauche. N'importe quel Tissue thymique et péri thymique profond est disséqué le long du nerf phrénique droit. La dissection se poursuit supérieurement le long l'artère et la veine mammaires internes droites, tout en libérant le reste du tissu thymique.

Le tronc veineux brachiocéphalique gauche et rapidement localisé à son abouchement dans la veine cave supérieure. L'intervention se termine par la dissection et ligature de la corne thymique supérieure droite. Un endobag est ensuite introduit dans la cavité thoracique droite, l'échantillon est saisi et placé dans le sac. L'extraction doit être faite avec soin pour ne pas presser la capsule afin de réduire le risque d'envahissement capsulaire ou des tissus avoisinants.

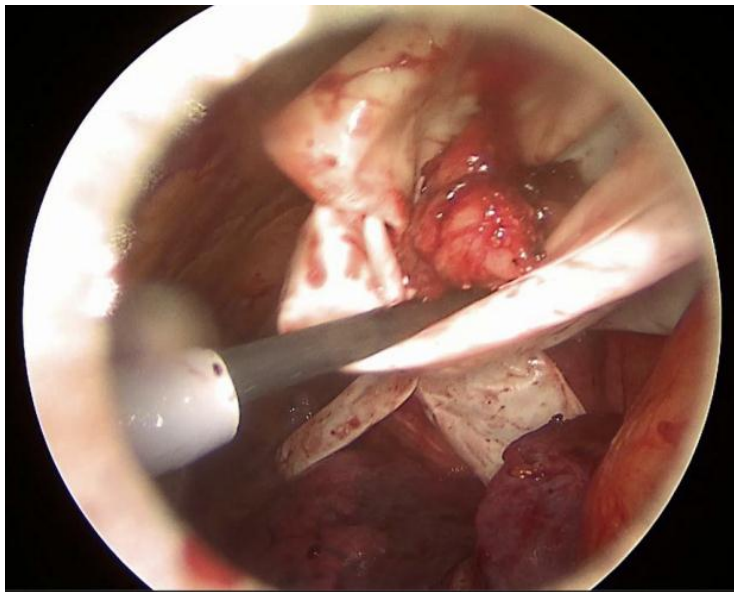


Figure 8. Extraction protégée du spécimen. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

L'insufflation de CO₂ est arrêtée et l'orifice inférieur de 5 mm est étendu à/de 1 à 3 cm selon la taille de l'échantillon. Le spécimen est marqué par des points de suture et un dessin est fait selon les recommandations de l'ITMIG. L'échantillon est envoyé par la suite pour étude anatomopathologique.

Les deux incisions de 5 mm restantes sont fermées par un seul point de suture. Un drain thoracique CH16 est introduit dans l'orifice inférieur et cette incision est suturée en trois plans avec Vicryl 2-0. L'ablation des deux drains se fait soit le soir même soit à J1 de l'intervention chirurgicale.

- Avantages : La VATS bilatérale a l'avantage de coupler sécurité et efficacité, permettant ainsi une résection aussi large que possible du thymus et de la graisse périthymique. Elle est aussi la plus sûre quant à la préservation du nerf phrénique surtout chez les patients myasthéniques.
- Inconvénients : Il y a aussi des limites à cette approche, la posture du patient doit être modifiée au cours de l'opération, cela prend en moyenne entre 30 à 40 minutes et la désinfection est justifiée. Un drainage thoracique bilatéral est également nécessaire dans cette approche.
- Amélioration : Le développement ultérieur de la technique pourrait impliquer l'introduction d'une incision sous xiphoïdienne pour les thymomes de plus de 5cm de diamètre. Ainsi, on n'aura pas besoin de faire un changement de la position opératoire et on évitera aussi la compression du nerf intercostal lors de l'extraction des tumeurs plus grandes de la cavité thoracique.

b. VATS unilatérale :

- Procédure : Pour la thymectomie unilatérale par VATS, le patient est en décubitus dorsal sous anesthésie générale. Il est intubé à l'aide d'une intubation endotrachéale à double lumière et une ventilation pulmonaire controlatérale. Si la tumeur est située au centre ou du côté droit, le côté droit de la poitrine est incliné de 30 degrés vers le haut. Si la tumeur est située du côté gauche, le côté gauche de la poitrine est incliné de 30 degrés vers le haut. L'intervention chirurgicale est pratiquée par le côté de la poitrine qui était incliné vers le haut, en utilisant une technique à trois orifices. Un thoracoscope est introduit par un orifice dans le quatrième espace intercostal au niveau de la ligne axillaire postérieur, à un angle de 30° oblique (indispensable pour la VATS unilatérale). Deux orifices d'instrumentation de 5 mm sont créés : l'un

dans le troisième espace intercostal de la ligne axillaire moyenne et l'autre dans le sixième espace intercostal de la ligne axillaire antérieure. Chez les jeunes patientes, les orifices sont parfois placés dans le sillon sous-mammaire pour des raisons esthétiques. La dissection est effectuée comme décrit précédemment en commençant du côté opposé à la tumeur. Soins sont pris de maintenir le plan de dissection au-delà de la capsule, d'éviter une traction directe vers la capsule, et de limiter les déchirures capsulaires et la contamination néoplasiques locale et pleurale. Le plan de dissection est prolongé crânialement, en prenant soin d'éviter les lésions du nerf phrénique. La partie gauche du thymus est mobilisée à partir du péricarde recouvrant l'aorte ascendante. Les veines thymiques sont coupées et divisées par ultrasons ou par électrocautérisation, et les cornes thymiques droite et gauche sont disséquées. L'échantillon est retiré dans un sac de récupération en plastique.

- Avantages : La durée opératoire lors de la thymectomie par VATS unilatérale est nettement plus courte. La VATS unilatérale a aussi des avantages sur le plan esthétique, ainsi qu'une diminution de la douleur post-opératoire et donc de la durée et la dose des antalgiques.
- Inconvénients : Le choix du côté lors de la thymectomie par VATS unilatérale est un sujet de controverse. L'approche par voie gauche uniquement rend la dissection de la partie confluente de la veine cave supérieure et la veine innominée du côté droit difficile, avec un risque potentiel sur le nerf phrénique droit (surtout chez les patients obèses). Tandis que la dissection au niveau de la fenêtre aorto-pulmonaire est difficile par voie droite, avec risque potentiel de lésions du nerf phrénique gauche. Ergonomiquement, il est plus facile pour

les chirurgiens droitiers de disséquer le thymus dans la voie droite, ailleurs l'approche du côté gauche reste plus favorable à la réalisation d'une thymectomie radicale.

- Amélioration : Afin d'améliorer la VATS unilatérale, certaines équipes l'ont pratiqué avec une seule incision de 2,5 cm au 4e espace intercostal au niveau de la ligne axillaire antérieure. D'autres lui ont associé une incision sous xiphoïdienne. Si une approche bilatérale est nécessaire, un supplément de 5 mm sur le côté controlatéral peut être ajouté.

c. La VATS sous-xiphoïdienne (Uniportal) :

- –Sélection des patients : Une thymectomie sous-xiphoïde uniportale VATS est indiquée pour les patients atteints de myasthénie grave et de tumeur médiastinale antérieure qui ne nécessite pas de suture chirurgicale.
- Préparation préopératoire : Le patient est placé en décubitus dorsal, L'opérateur se tient entre les jambes du patient et l'instrumentiste à droite du patient.
- Procédure : L'intervention chirurgicale est réalisée sous anesthésie générale. Une ventilation pulmonaire bilatérale a été réalisée. Dans un premier temps, une incision transversale a été faite le long des lignes de Langer 1 cm sous le processus xiphoïde. L'incision peut aussi se faire de manière verticale ; ce type de plaie a cependant tendance à s'étendre lors de l'extraction des tumeurs larges. L'incision cutanée ne doit pas être faite trop près du processus xiphoïde, il peut être difficile pour les forceps d'atteindre la face postérieure du sternum. Le muscle grand droit de l'abdomen est disséqué là où il s'attache au processus xiphoïde pour atteindre la face postérieure de ce dernier. Le thymus est alors aveuglément détaché de la face postérieure du sternum à

l'aide d'un doigt. Par la suite, une incision verticale de 0,5 à 1 cm est pratiquée sur le fascia du muscle grand droit de l'abdomen, sans ouvrir le péritoine, et un espace est créé pour insérer le port. Il n'est pas nécessaire de disséquer le processus xiphoïde. Un port pour la chirurgie d'une seule incision avec trois mini-ports, est inséré dans l'incision sous xiphoïdienne. Le tube d'insufflation de CO₂ est raccordé au port et l'insufflation de CO₂ est effectuée dans le médiastin à 8 mmHg. Le chirurgien détache le thymus de la face postérieure du sternum jusqu'au cou. La pression positive de l'insufflation de CO₂ élimine la pression sur le péricarde et les poumons bilatéraux et, avec l'aide du détachement du thymus, élargit l'espace au niveau de la face postérieure du sternum. Les deux plèvres médiastinales sont incisées et la cavité thoracique est exposée bilatéralement.

Ensuite, les des deux nerfs phréniques sont identifiés. L'emplacement du nerf phrénique gauche dans la partie inférieure de la cavité thoracique peut être vérifié par l'une des méthodes suivantes ; en tirant le tissu adipeux péricardique vers la droite, ou par déplacement du cœur avec des cotons-tiges pour chirurgie thoroscopique. Le tissu adipeux péricardique et le thymus sont détachés du péricarde de manière antérieure par rapport aux nerfs phréniques bilatéraux. Pour prévenir les dommages collatéraux aux organes adjacents lors de l'utilisation de la pince bipolaire, elle ne doit être utilisé qu'une fois le thymus disséqué se trouve suffisamment éloigné des organes vitaux comme le péricarde et les veines brachiocéphaliques. Pour exposer en toute sécurité la face distale de la veine brachiocéphalique gauche, le tissu adipeux superficiel est lentement et graduellement détaché de la zone près de la veine brachiocéphalique gauche. Une fois le côté proximal de la veine brachio-céphalique gauche est exposée, la zone

de confluence des veines brachiocéphaliques est exposée aussi. Par la suite, la partie cervicale est détachée et la fine membrane au-dessus du thymus est disséquée. Le pôle supérieur du thymus est saisi à l'aide d'une pince de préhension et tiré de façon caudale afin de pousser la veine brachio-céphalique gauche et exposer le cou pour une meilleure vision. Il faut faire attention de ne pas léser la veine thyroïdienne inférieure. Enfin, le thymus est tiré soit vers la droite ou la gauche et disséqué de la veine innommée. La veine thymique est disséquée à et la thymectomie est terminée. Le thymus réséqué est placé dans un sac dans le médiastin et retirée du corps par l'intermédiaire du l'incision subxiphoïde. Un drain de 20-Fr est inséré à travers l'incision sous-xiphoïde et l'incision chirurgicale est fermée.

La VATS sous-xiphoïdienne peut être améliorée par sa combinaison à la double élévation du sternum, permettant ainsi une thymectomie très extensive dans le cas des thymomes. Le sternum était surélevé à l'aide de deux crochets reliés au cadre sternal. Le crochet inférieur a été inséré à travers l'incision sous-xiphoïde, ce qui a permis de surélever le sternum et faciliter l'accès au médiastin antérieur par le bas. Le crochet supérieur a été inséré par voie percutanée, après que le tissu médiastinal, y compris les principaux vaisseaux médiastinaux, a été disséqué de la surface interne du sternum. Ce qui a permis d'améliorer l'exposition du médiastin supérieur et les régions inférieures du cou, facilitant ainsi la procédure et permettant la visualisation de l'ensemble des pôles supérieurs du thymus et la partie inférieure de la thyroïde.

- *Avantages* : Dans le cas d'une thymectomie par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (VATS) uni portale sous-xiphoïde, le thymus n'est pas accessible par les côtes, ce qui évite les lésions des nerfs intercostaux. De plus, plusieurs

avantages ont été signalés par rapport à la thymectomie par VATS unilatérale ; notamment la diminution de l'utilisation d'analgésiques postopératoires, une durée opératoire plus courte et un séjour à l'hôpital plus court. L'approche sous-xiphoïde est aussi très bénéfique pour le patient sur le plan esthétique.

- *Inconvénients* : Malgré ces avantages, la voie sous-xiphoïde pour la chirurgie thoracique vidéo-assistée a plusieurs limites ; notamment l'obésité du patient, la cardiomégalie et la diminution de la manœuvrabilité des instruments vu l'interférence qui existe entre eux.
- *Améliorations* : Une technique combinant les incisions transcervicales et subxiphoïdes avec double élévation du sternum à l'aide du cadre Rochard, peut être utilisées pour permettre une thymectomie plus extensive. On peut aussi utiliser la VATS unilatérale droite et sous-xiphoïdienne, ainsi que la VATS sous-xiphoïde-bilatérale.

3.3 La chirurgie des thymomes :

L'abord chirurgical recommandé est la sternotomie médiane (figure 9), permettant une exploration complète du médiastin et des cavités pleurales, l'évaluation de l'importance de l'envahissement de la capsule, de la graisse périthymique et des structures médiastinales adjacentes, et la recherche d'implants tumoraux pleuropéricardiques, notamment au niveau des culs de sac costo diaphragmatiques (76).



Figure 9. Tracé d'incision d'une sternotomie médiane. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

Cependant, ces dernières années, la thymomectomie par VATS pour les tumeurs stade I voire II de MASAOKA a gagné l'acceptation comme moyen ayant des résultats adéquats tant sur le plan oncologique que fonctionnel (77).

La sternotomie médiane totale est la voie d'abord la plus fréquemment utilisée. Elle offre un large jour sur tout le médiastin antérieur, et permet la résection de la tumeur, des structures adjacentes et de la majorité des greffes pleurales (Figure 10,11).



Figure 10. Section sternale verticale à l'aide d'un sternotome électrique, réalisant une sternotomie totale. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique.

H.M.M.I Meknès)

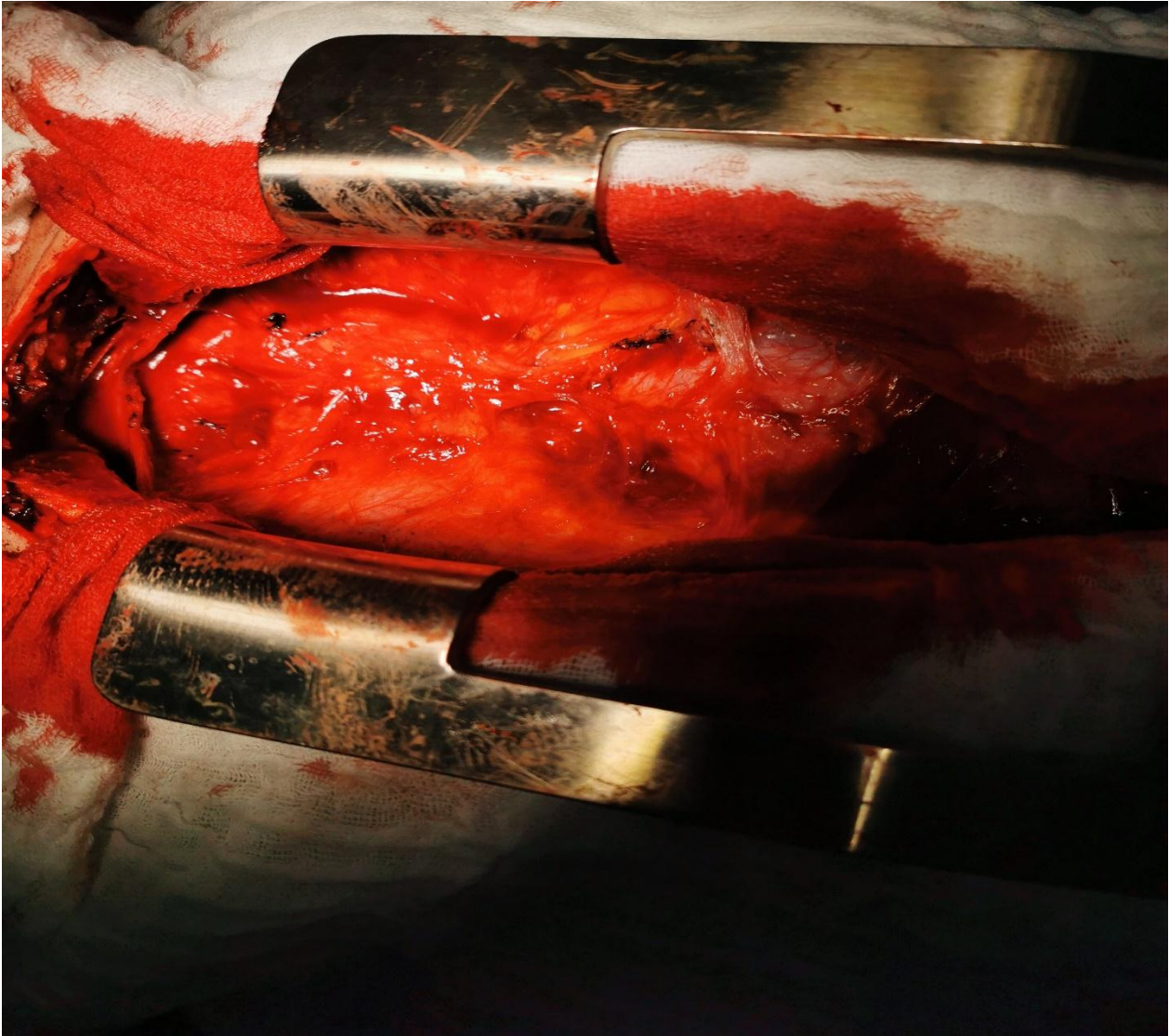


Figure 11. Exposition large du médiastin après mise en place de l'écarteur sternal et écartement sternal. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

La dissection débute par le pôle inférieur de la tumeur en la soulevant progressivement pour la libérer du péricarde, puis des vaisseaux de la base et enfin du plan veineux, en liant par clips chaque rameau vasculaire. Sur les côtés, les plèvres sont refoulées. Toutes ces manœuvres sont faciles si la tumeur est encapsulée. Les nerfs phréniques doivent être repérés et être respectés en priorité.

La dissection est poursuivie et complétée vers le cou, en remontant jusqu'aux pôles inférieurs de la thyroïde (Figure 12,13).

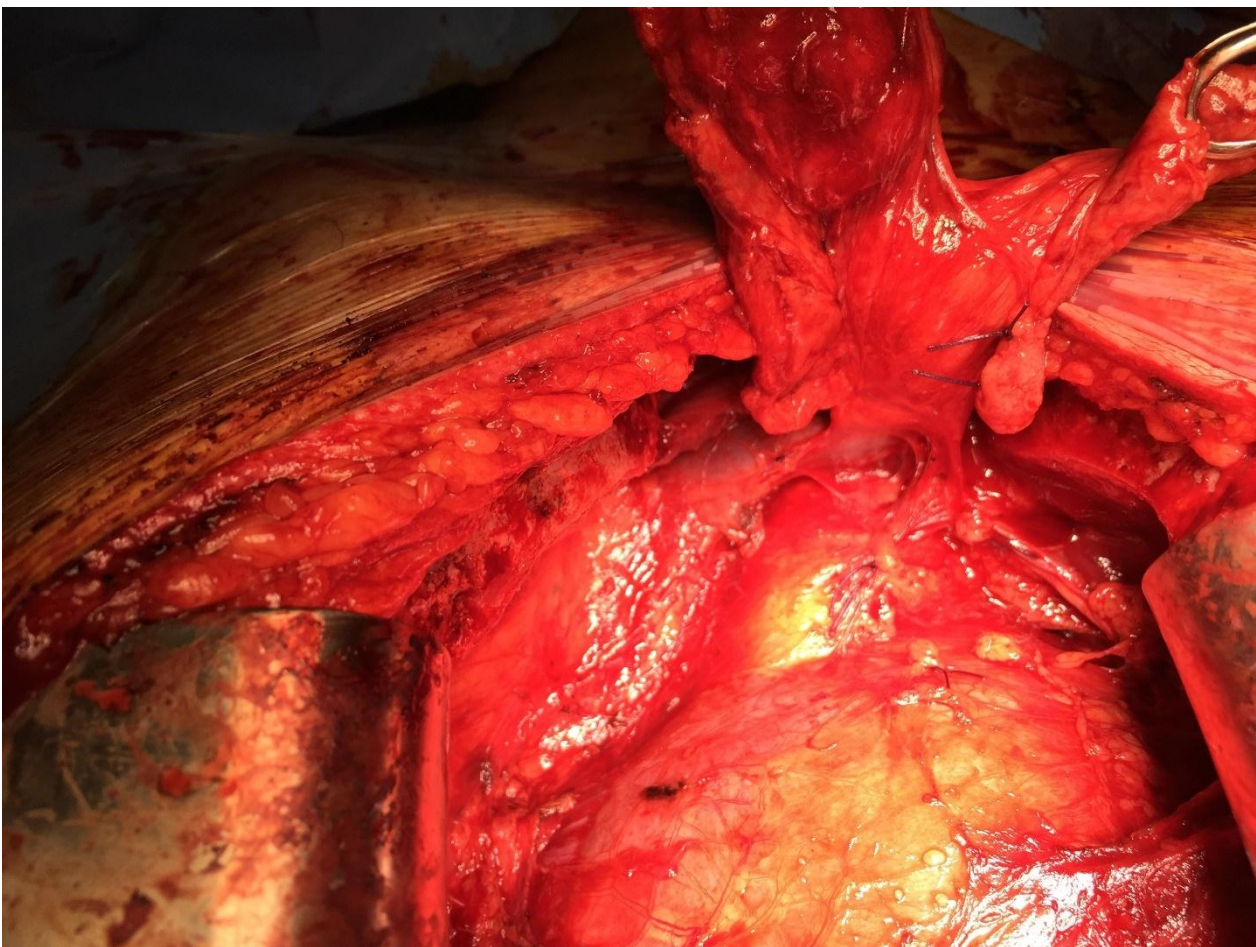


Figure 12. Dissection débutée de bas en haut, remontant vers le cou, en montant jusqu'aux pôles inférieurs de la thyroïde passant au-dessus de la veine brachiocéphalique après avoir contrôlé la veine thymique postérieure. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

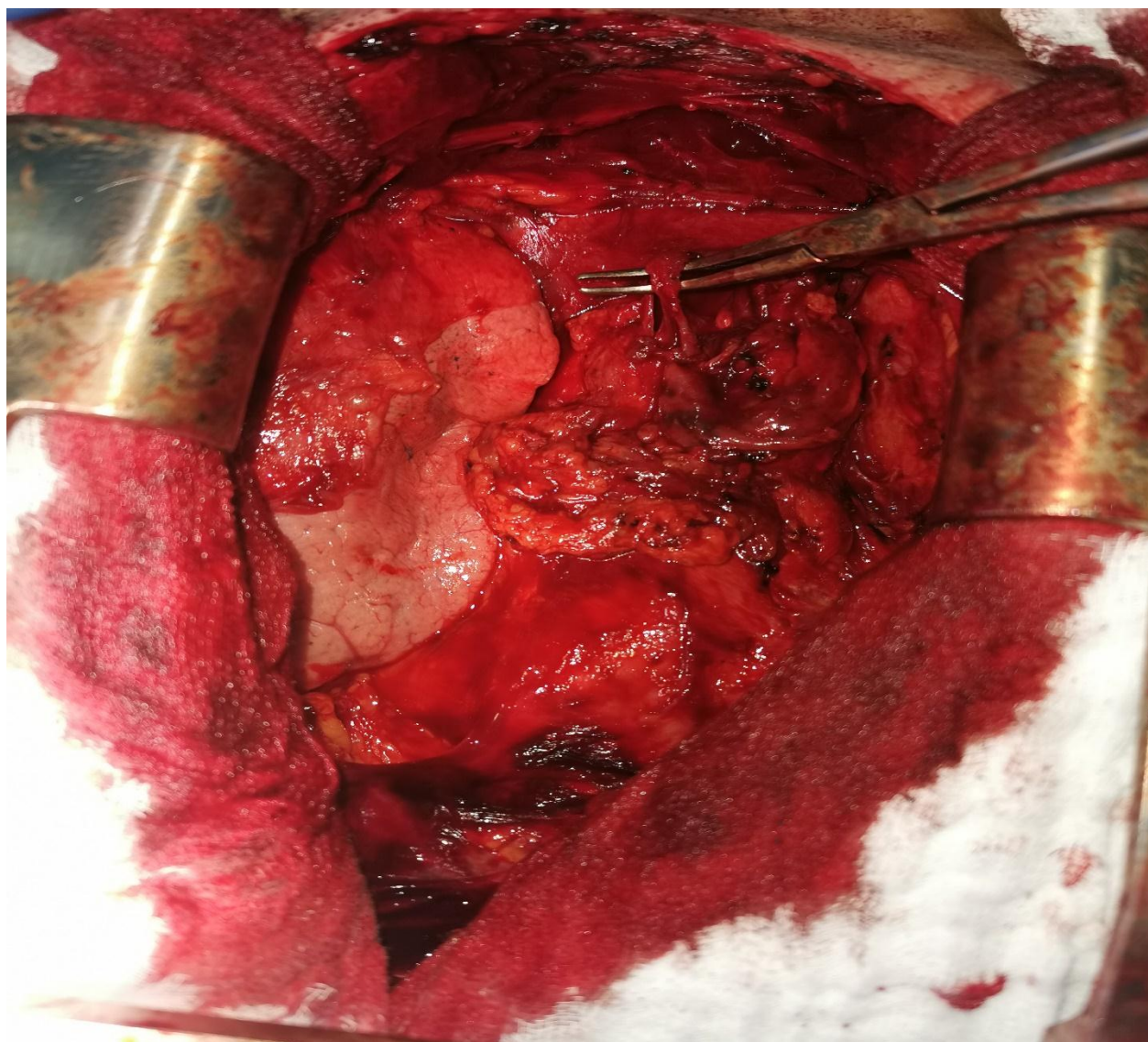


Figure 13. Dissection puis contrôle de la veine thymique postérieure par double ligature. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

En présence d'un thymome invasif, l'exérèse doit être élargie aux structures adjacentes envahies (plèvre, péricarde, nerf phrénique, veine cave supérieure) (figure 14,15).

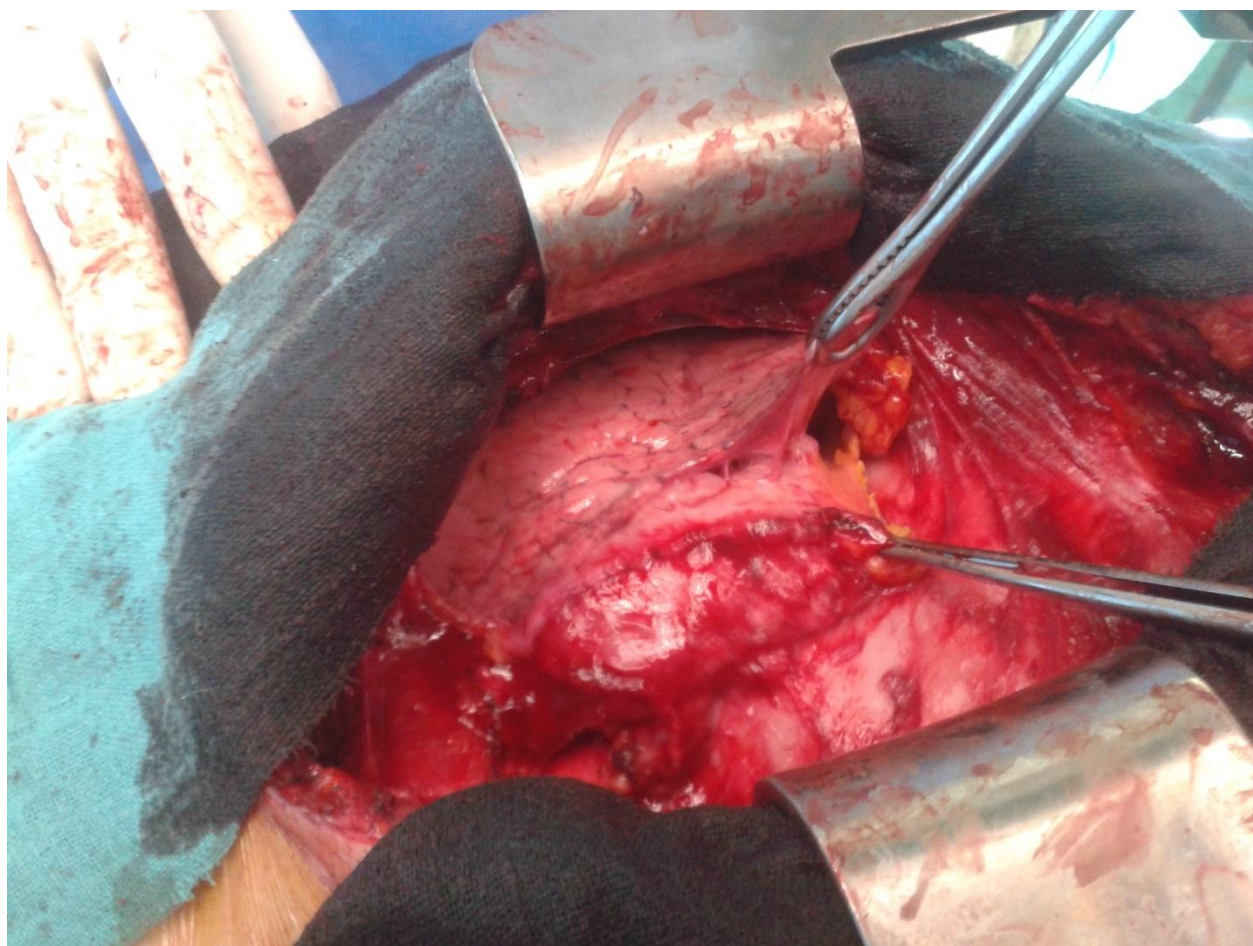


Figure 14. Thymome envahissant le lobe supérieur gauche ; une résection monobloc a été réalisée associant une résection atypique sur le parenchyme envahie. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique. H.M.M.I Meknès)

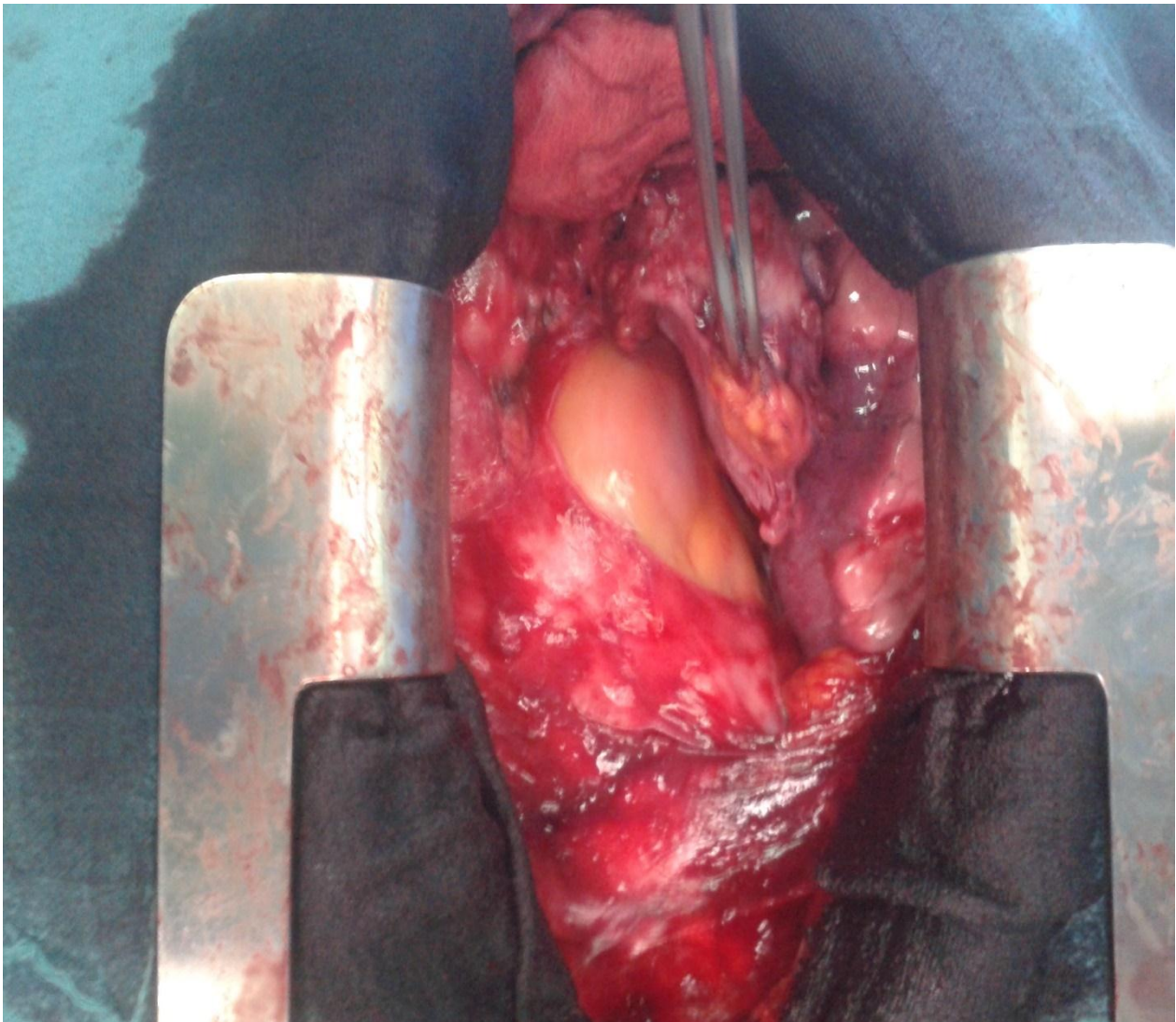


Figure 15. Thymome envahissant le péricarde. Une résection monobloc emportant le péricarde a été réalisée. (Bloc opératoire du service de chirurgie thoracique.

H.M.M.I Meknès)

Les structures vasculaires veineuses supérieures (tronc veineux innominé principalement et veine cave supérieure) sont les premières à être envahies par les tumeurs du médiastin antérosupérieur. En présence d'une invasion unilatérale localisée en amont du confluent veineux cave supérieur, la ligature simple au fil monobrin 4/0 ou par agrafage d'un tronc veineux innominé peut être réalisée avec des conséquences cliniques mineures. En cas d'envahissement limité du tronc de la veine cave supérieure, une résection partielle peut être faite si elle ne réduit pas de plus d'un tiers le calibre de la veine cave supérieure. La veine cave supérieure est suturée latéralement sur clamp par surjet de Blalock au fil monobrin 5/0 pour des envahissements partiels (figure 16).

En cas d'envahissement massif, un remplacement prothétique n'est nécessaire qu'en l'absence de collatéralité efficace. Les mesures de protection cérébrale doivent être entretenues avant le clampage cave supérieur (figure 17).

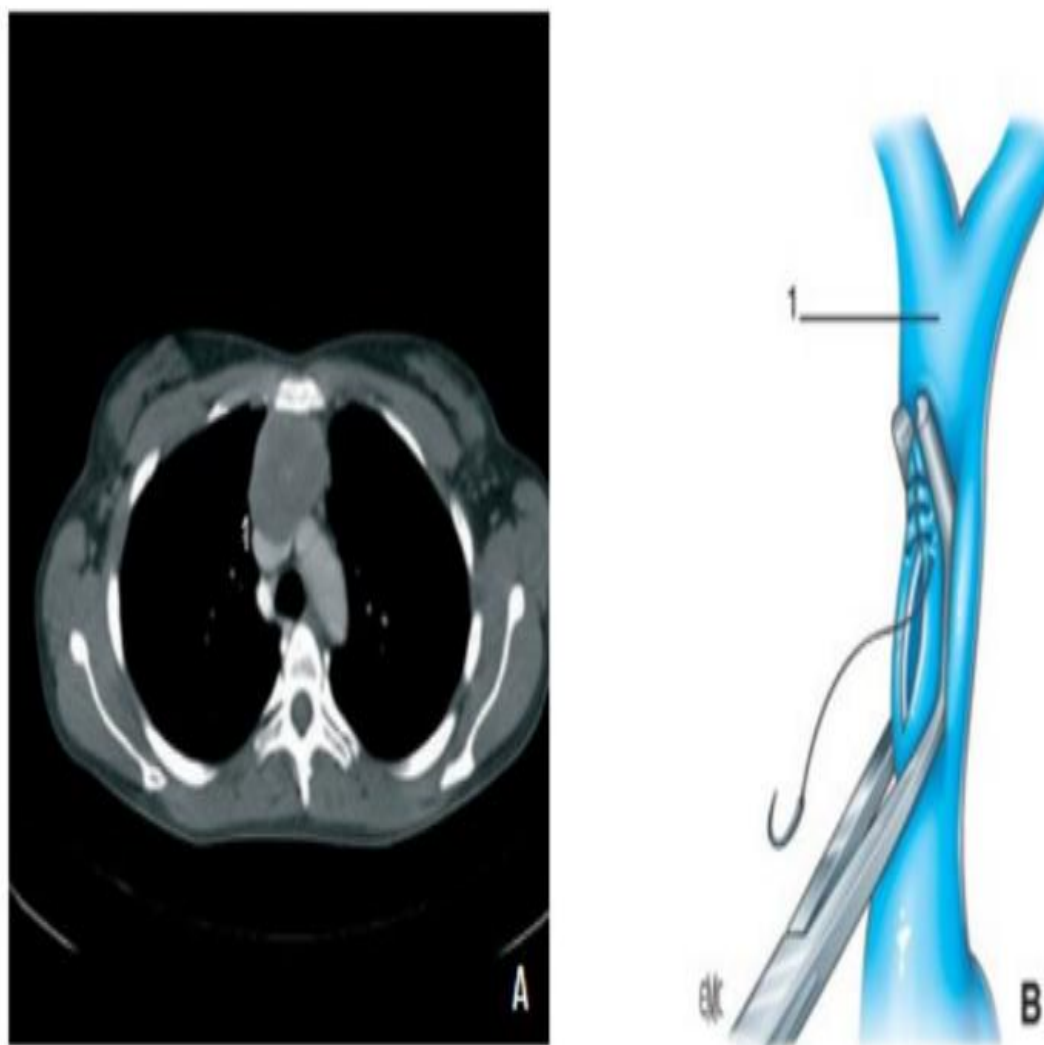


Figure 16. Thymome avec envahissement partiel de la veine cave supérieure.

Suture latérale sur clamp de la veine cave supérieure. (75)

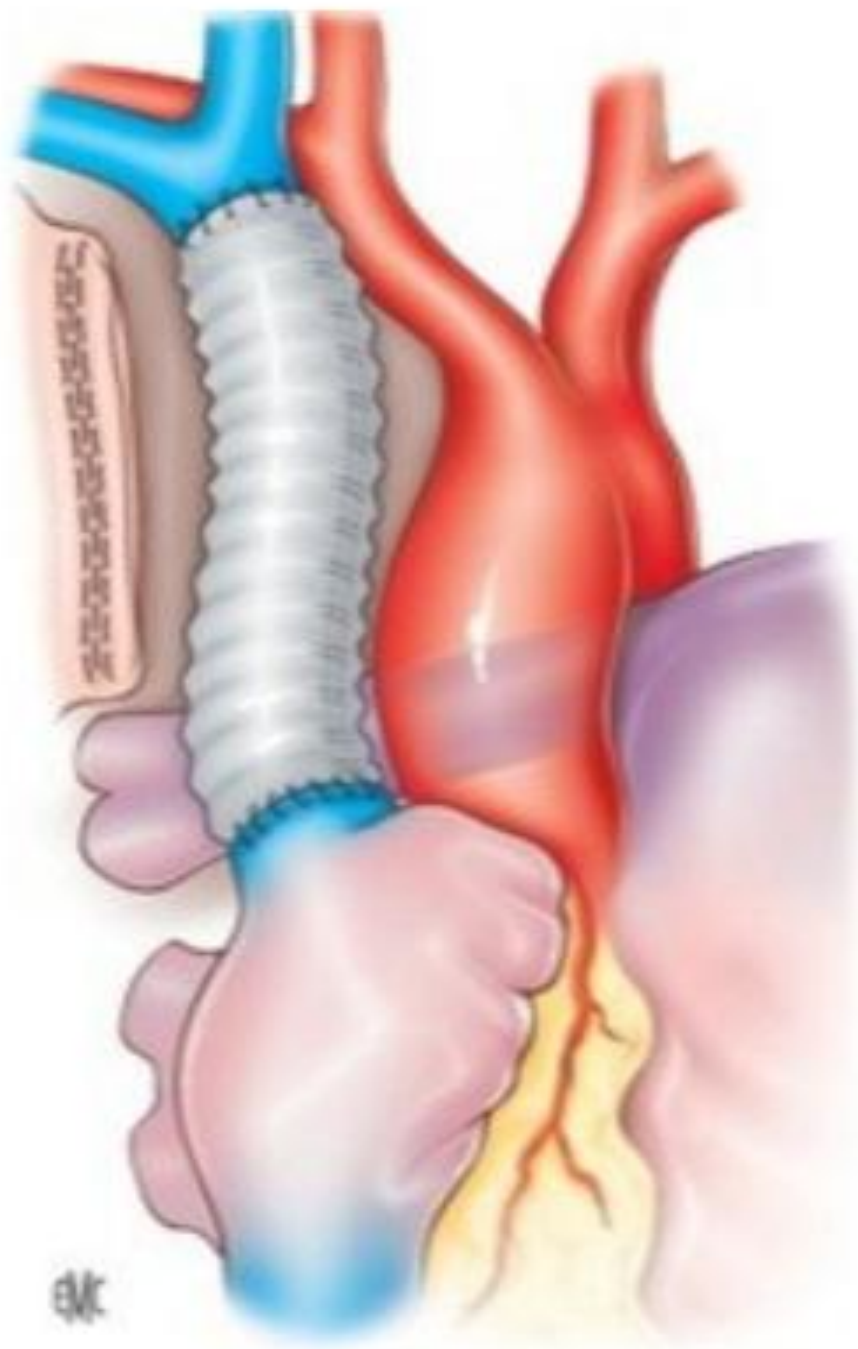


Figure 17. Remplacement prothétique de la veine cave supérieure (75)

Les tumeurs volumineuses : dans cette configuration, une thoracotomie antérieure unilatérale peut compléter la sternotomie verticale (hémi-Clamshell, ou voie de Masaoka). Une bithoracotomie antérieure avec sternotomie transverse (incision de Clamshell) peut être une alternative pour l'exérèse de ces tumeurs, mais elle ne permet pas de contrôler aussi bien les vaisseaux que les voies d'abord associant une sternotomie complète ou partielle supérieure qui, elles, permettent des extensions cervicales de l'incision (figure 18).

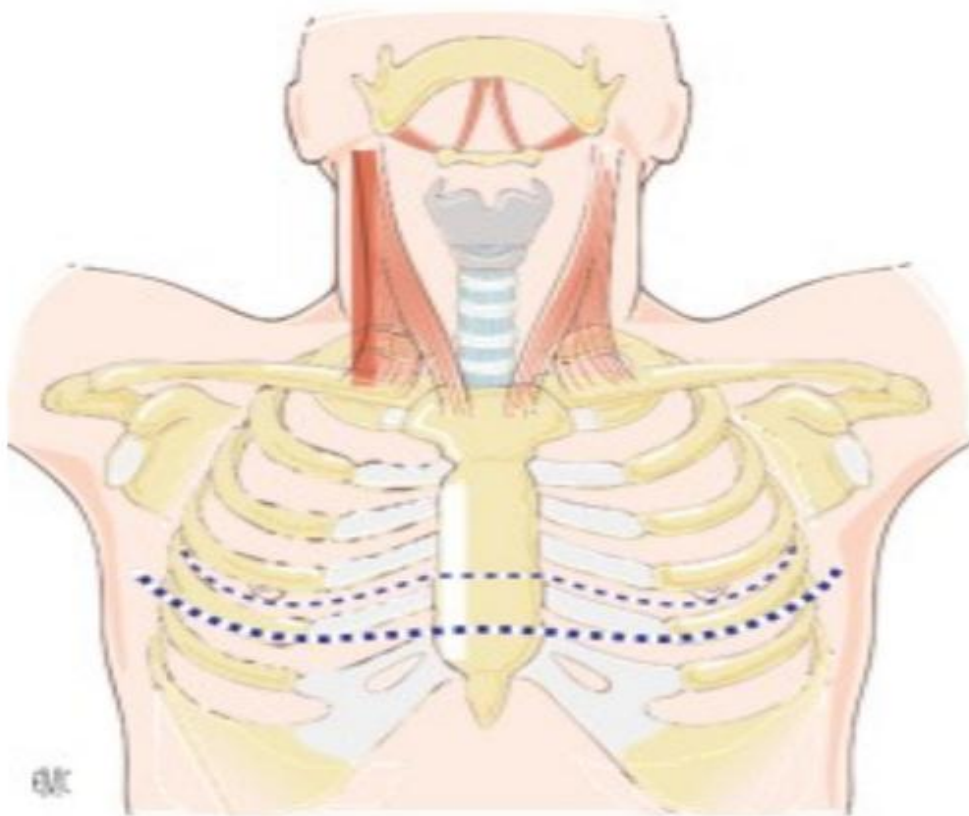


Figure 18. Incision bi-sous-mammaire (clamshell) (75)

C. Stadification et histologie post-opératoire :

Le diagnostic positif d'une tumeur thymique repose sur l'examen histologique d'une pièce d'exérèse si la tumeur est bien limitée, encapsulée, non infiltrante, de petite taille et qui s'apprêtent à une résection complète selon les données de l'imagerie, ces tumeurs doivent être réséquées sans diagnostic préalable.

L'exploration chirurgicale par thoracotomie permet d'évaluer avec précision le stade anatomo-chirurgical, d'apporter la certitude histologique et des éléments pronostiques (extension macroscopique).

En revanche, dans les lésions plus volumineuses, ou lorsque le diagnostic n'est pas évident ou si le bilan radiologique conclut à une lésion inextirpable ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie première (78), un diagnostic histologique s'avère nécessaire.

La difficulté diagnostique consiste en l'affirmation de l'origine thymique impliquant d'exclure toute autre tumeur épithéliale chez le patient, ou la possibilité d'un lymphome Hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin ou d'une tumeur germinale.

I. Histologie :

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées, on retient en pratique la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1999 modifiée en 2004 (79).

Lors de la réunion de consensus de l'ITMIG en 2011, cette classification a été validée comme le standard, avec l'objectif de définir des critères diagnostiques majeurs pour en améliorer la reproductibilité, actuellement imparfaite (80–82). Ces critères sont intégrés dans la classification OMS 2014.

1. Histologie des thymomes :

Les thymomes sont des tumeurs généralement lobulées par des cloisons fibreuses.

Ces cloisons contiennent parfois des calcifications visibles radiologiquement. Certains thymomes sont kystiques.

Le typage des thymomes est basé sur la forme des cellules épithéliales et sur la propagation des lymphocytes associés (Tableau 12 ci-dessous).

Tableau : Classification des thymomes OMS (2004–2014)

Type	Cellules épithéliales	Lymphocytes associés
A (médullaire ou à cellules fusiformes)	Fusifformes ou ovoïdes.	Rares.
AB (mixte)	Pas d'atypie cytonucléaire.	Rares ou nombreux selon les zones.
B1 (à prédominance lymphocytaire)	Grandes avec noyau nucléolé.	Très nombreux.
B2 (cortical)	Pas ou peu d'atypies cytonucléaires.	A peine plus nombreux que les cellules épithéliales.
B3 (prédominance épithéliale avec atypies)	Atypies cytonucléaires nettes.	Peu nombreux.

Les lettres sont des indicateurs de la morphologie des cellules épithéliales (type A pour “atrophic” : les cellules sont allongées, évoquant les reliquats médullaires thymiques de l’adulte; type B pour “bio-active” : les cellules sont rondes, rappelant celles du cortex thymique actif; dans les thymomes AB coexistent les types A et B).

Les chiffres, qui ne concernent que les thymomes B, se rapportent au degré d’atypie cellulaire (croissant de B1 à B3) et à la proportion des cellules épithéliales par rapport au contingent lymphocytaire non tumoral (croissante de B1 à B3).

Il n’est pas rare d’observer la coexistence de 2 patterns de thymomes B dans une même tumeur (B1–B2 ; B2–B3), ce qui sera mentionné dans le compte-rendu anatomopathologique.

Le type B2 est reconnu comme le plus fréquent sur l’ensemble des thymomes.
(83)

2. Histologie des carcinomes thymiques :

Les carcinomes thymiques sont essentiellement de type épidermoïde, avec des degrés de différenciation variés.

Macroscopiquement, ils se distinguent des thymomes par l’absence de lobulation à la coupe, par leur consistance indurée en rapport avec une éventuelle kératinisation tumorale et par l’absence fréquente de limitation capsulaire.

Leur croissance est plus rapide que celle des thymomes et ils sont fréquemment associés à des épanchements pleuro-péricardiques.

Au plan histologique, ils sont constitués de plages épithéliales compactes, exprimant fréquemment le CD5 et le CD117, ce qui constitue une aide pour le pathologiste.

A noter qu'à la différence des tumeurs stromales digestives, l'expression du CD117 observée dans les carcinomes thymiques n'est pas liée à la mutation du gène cKit (19). A la différence des thymomes, les lymphocytes du stroma des carcinomes thymiques sont des cellules matures (CD3+, CD99 et CD1a-) (83).

3. Histologie de l'hyperplasie thymique :

Il existe deux types d'hyperplasie thymique :

- L'hyperplasie thymique vraie (rebond thymique) et l'hyperplasie lymphoïde (hyperplasie folliculaire). L'hyperplasie thymique vraie consiste en une augmentation de la taille et du poids du thymus, impliquant le cortex et la médullaire, gardant un aspect microscopique normal.

Il est en général réactionnel à une atrophie secondaire à un stress (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, traumatisme, infection...).

Les rebonds thymiques après chimiothérapie surviennent plus fréquemment chez l'enfant et sont un phénomène indépendant de la tumeur initiale et du type de chimiothérapie employée (84). Ils surviennent chez 10–25% des patients, en général dans les deux ans après l'initiation du traitement, dans un délai moyen de 6 mois et 9 mois après la fin de la chimiothérapie respectivement chez l'enfant et chez l'adulte, et de façon plus rapide après une corticothérapie (85,86). Ils apparaissent comme un élargissement diffus et symétrique du thymus, respectant la forme bipyramidale triangulaire, sans masse focale ou déformation des contours du thymus, avec présence de graisse intra-lésionnelle visible sous la forme de zones hypodenses mal limitées en scanner (88). De façon plus rare, les rebonds thymiques peuvent apparaître sous la forme d'une masse focale (86).

- L'hyperplasie lymphoïde correspond à la prolifération de follicules lymphoïdes dans la médullaire. Elle est souvent associée à la myasthénie ou à d'autres désordres auto-immuns (LES, PR, thyroïdite d'Hashimoto, ...). Les hyperplasies lymphoïdes peuvent présenter des formes et tailles plus variables allant d'un aspect normal, un élargissement diffus à une masse focale thymique pouvant à tort suggérer un diagnostic de thymome (41,52). La séquence de déplacement chimique permet de distinguer les thymus normaux ou hyperplasiques des néoplasies et plusieurs études montrent des différences significatives des valeurs de CSR ou de SII entre ces deux groupes (89,90). Priola et al. (89) propose une valeur seuil de CSR de 0.849 (sensibilité 100%, spécificité 96.7%) et les valeurs seuils de SII varient de 6.4% à 8.9% selon les études. Cette séquence est particulièrement utile en imagerie oncologique, permettant de distinguer les rebonds des récives tumorales notamment chez les sujets présentant une fixation thymique du traceur en PET-CT (90,91).

II. Immuno-histochimie:

Quelques marqueurs peuvent être utile pour confirmer le diagnostic positif, surtout en cas de diagnostique différentiel fortement suspecter.

Les cellules épithéliales tumorales expriment les Cytokératines. Les lymphocytes présents dans un thymome expriment, comme le thymus normal, les marqueurs des lymphocytes T immatures.

Les carcinomes thymiques expriment souvent l'antigène CD5 (marqueur lymphocytaire T) et l'antigène CD117.

À la différence des tumeurs stromales digestives, cette dernière expression n'est pas liée à une mutation du gène cKit.

Dans les thymomes AB, des cellules épithéliales expriment souvent l'antigène CD20 (marqueur lymphocytaire B). L'établissement d'un index de prolifération avec l'antigène Ki67 est très difficile dans les thymomes en raison du caractère très proliférant des lymphocytes T immatures associés aux cellules épithéliales tumorales. Pour l'ensemble des tumeurs épithéliales thymiques, l'étude de cibles de thérapies moléculaires (en particulier EGFR et IGFR, mais pas Her2) est prometteuse (92).

Tableau 13 : Quelques marqueurs d'utilisation courante et leurs réactivités.

Marqueurs	Réactivité
Cytokératines	Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires
CK19	Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires
CK10	Cellules épithéliales thymiques médullaires matures. Corpuscules de Hassall et cellules épithéliales épidermoïdes Focalement positif dans les thymomes de type B et les carcinomes épidermoïdes thymiques Négatif dans les thymomes A et AB
CK20	Négatif dans les cellules thymiques épithéliales saines et néoplasiques. Peut être positif dans les adénocarcinomes thymiques rares (diagnostic différentiel : métastases du médiastin).
P63	Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires. Réactions croisées avec les cellules tumorales des lymphomes B à grandes cellules primitifs du médiastin.
CD5	Cellules T Cellules épithéliales dans ~70% des carcinomes épidermoïdes thymiques Positif de façon variable dans les carcinomes thymiques (et autres carcinomes)
CD20	Cellules B. Cellules épithéliales dans ~50% des thymomes de type A et AB.
CD117	Cellules épithéliales dans ~80% des carcinomes épidermoïdes thymiques.
Ki67	Toutes cellules en prolifération (cellules T immatures dans la zone corticale normale du thymus, plupart des thymomes, lymphome lymphoblastiques T, etc.)
PAX8	Positif dans les thymomes et la plupart des carcinomes thymiques.
Terminal déoxynucléotidyl transférase (TdT)	Cellules T immatures dans le thymus et les thymomes. Lymphomes lymphoblastiques T.

III. Quelle classification pour les tumeurs épithéliales thymiques ? (94)

Pour les thymomes, la classification la plus communément utilisée est celle de Masaoka. L'ITMIG a proposé en 2011 un consensus pour chaque critère défini dans la classification de Masaoka.

Une proposition de classification TNM, commune aux thymomes et aux carcinomes thymiques, a été développée par l'ITMIG et l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) avec les données d'une base internationale rétrospective ayant collecté les caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives de 10 808 patients pris en charge entre 2000 et 2012. Cette proposition a été adoptée par l'UICC/AJCC comme nouvelle stadification des tumeurs thymiques à partir de janvier 2018. Dans le cadre du réseau RYTHMIC, la proposition est de stadifier à la fois selon le système de Masaoka-Koga-ITMIG, sur la base duquel nos décisions thérapeutiques sont développées à partir des données de la littérature, et selon cette nouvelle classification.

Masaoka

Critères diagnostiques et consensus ITMIG

Stade I	- Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement - Pas d'extension à la graisse médiastinale <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i>
Stade IIa	- Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation anatomo-pathologique)
Stade IIb	- Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique - Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.
Stade III	- Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</i>
Stade IVa	- Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i>
Stade IVb	- Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques - Métastases hématogènes <i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i>

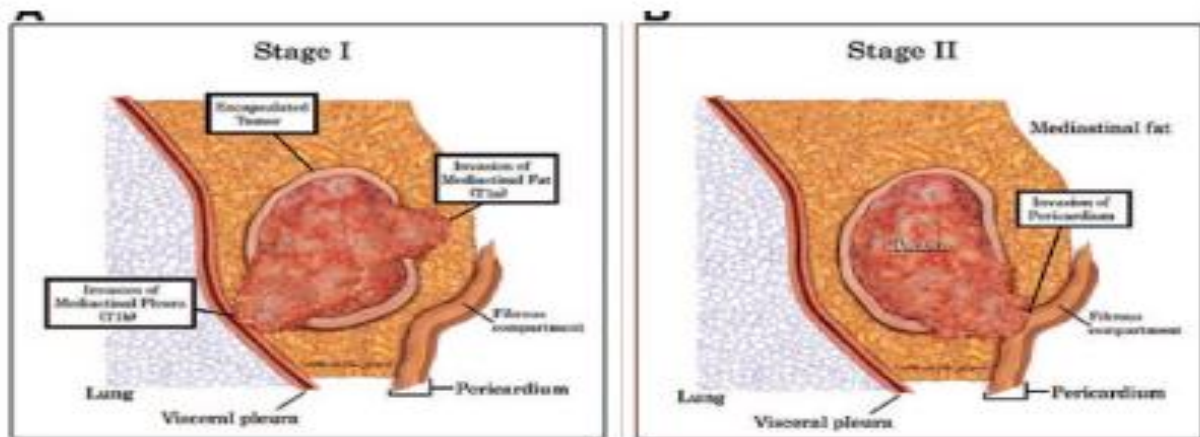
CLASSIFICATION TNM 8^{ème} édition

T1	T1a	Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
	T1b	Extension à la plèvre médiastinale
T2		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
T3		Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires
T4		Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde
N0		Absence d'adénopathie
N1		Adénopathies antérieures périthymiques
N2		Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales
M0		Absence de métastase pleurale, péricardique, ou systémique
M1	M1a	Implant pleural ou péricardique
1	M1b	Métastase pulmonaire ou systémique

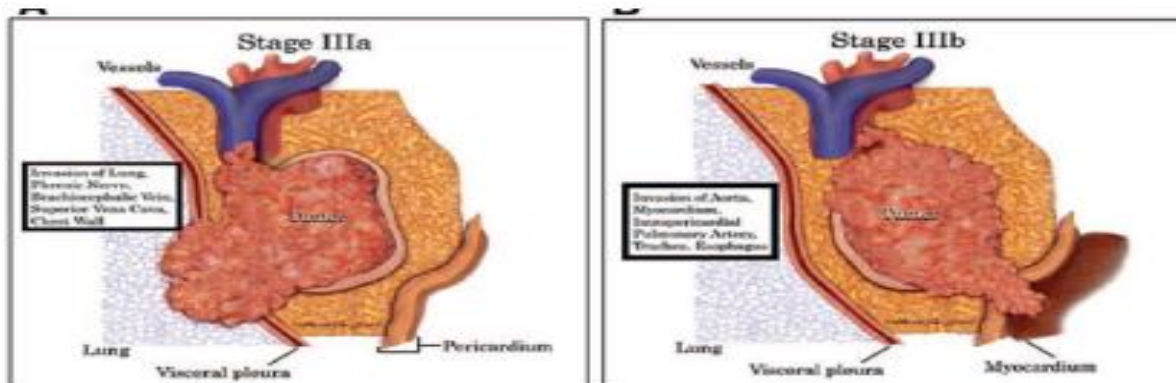
Système Masaoka-Koga-ITMIG

Groupe ITMIG-IASLC 2015	Masaoka-Koga-ITMIG
I T1N0M0	I, IIA, IIB, III
II T2N0M0	III
IIIa T3N0M0	III
IIIb T4N0M0	III
Va T1-4 N0,1 M0,1a	IVA, IVB
IVb T1-4 N0-2 M0-1b	IVB

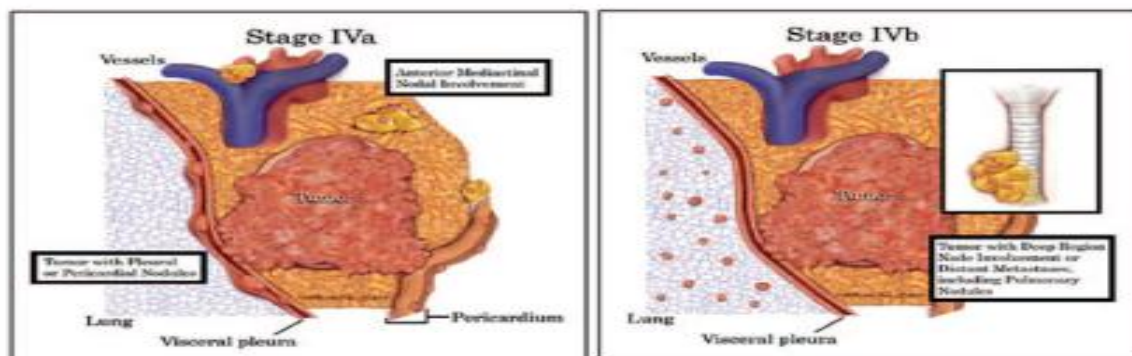
Stades I et II



Stades III



Stades IV



D. Prise en charge post opératoire :

Si la prise en charge post-opératoire de la myasthénie se limite à l'adaptation thérapeutique des doses des médicaments pour obtenir une rémission avec le minimum de médicaments, les suites thérapeutiques des tumeurs thymiques peuvent être plus complexe et nécessiter d'autres thérapeutiques plus spécifiques qui vont dépendre essentiellement de la stadification post-opératoire.

Nous énumérons ensuite les différents traitements après chirurgie des thymomes.

I. Radiothérapie :

Actuellement la radiothérapie médiastinale post-opératoire des tumeurs thymiques est très variable, compte tenu de l'absence d'étude randomisée, multicentrique ou même prospective.

Les données récentes, issues d'analyses poolées, d'études rétrospectives, et de bases de données de grand effectif conduisent à une remise en cause d'une administration systématique d'une irradiation médiastinale postopératoire après résection d'une tumeur épithéliale thymique, en ne la réservant qu'aux patients à haut risque. Ces données suggèrent en effet :

1) l'absence de bénéfice de survie avec la radiothérapie pour les patients opérés de thymome de stade I, quel que soit la complétion de la résection, et pour les patients opérés de thymome de stade III/IV en résection complète (95-96)

2) l'absence de différence en termes de taux de récurrence après résection complète de thymome, que les patients aient reçu ou non une radiothérapie post-opératoire (97) ;

3) un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique (93,98,99).

Le stade tumoral, selon Masaoka-Koga, et la complétion de la résection chirurgicale sont ainsi les critères décisionnels les plus pertinents pour définir les indications de radiothérapie post-opératoire ; l'histologie, témoin du grade et de l'agressivité tumorale, doit également être prise en compte. Il faut cependant prendre en compte le risque de biais des données actuellement disponibles, la radiothérapie post-opératoire ayant probablement été administrée, dans les études rétrospectives, chez les patients à haut risque, avec une résection incomplète ou une tumeur de stade ou d'histologie plus avancés ; l'absence de bénéfice de survie de l'irradiation rapporté dans certaines séries peut alors suggérer au contraire l'intérêt de la radiothérapie pour réduire le risque de récurrence.

Indications de la radiothérapie en post opératoire :

➤ Thymomes :

La radiothérapie médiastinale post-opératoire n'est pas indiquée après résection complète d'un thymome de stade I dans la classification de Masaoka-Koga. Une étude randomisée ayant inclus 29 patients a en effet comparé la radiothérapie post-opératoire à la chirurgie seule dans cette situation, et n'a pas démontré de différence significative dans les deux groupes (100).

La radiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée après résection complète d'un thymome de stade II. Dans la base de données de ITMIG, l'incidence cumulative des récurrences médiastinales ou extra-médiastinales était de seulement 8% à 10 ans dans cette situation. La radiothérapie post-opératoire peut être discutée comme option uniquement en cas d'histologie agressive (type B2, B3) ou d'invasion extensive de la capsule (stade IIB de Masaoka-Koga) (101,102).

La radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection complète d'un thymome de stade III / IVA avec pour objectif de prolonger la survie sans récurrence et la survie globale (103).

➤ Carcinomes thymiques :

Après résection complète d'un carcinome thymique, la radiothérapie post-opératoire est une option pour les tumeurs de stade I, devrait être proposée pour les tumeurs de stade II, et est recommandée pour les tumeurs de stade III / IVA (93,99).

Dans notre série on n'a pas eu de stade très avancé de thymome ou de carcinome, ce qui explique le non recours à la radiothérapie.

II. Chimiothérapie :

Deux principales indications à la chimiothérapie dans les tumeurs thymiques :

- Tumeur localement avancée :

La chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résécabilité, une radiothérapie séquentielle.

Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50% (104)

Dans les séries publiées, seuls 10% des patients ne sont pas éligibles à un traitement focal après chimiothérapie d'induction.

L'utilisation de la chimiothérapie en situation post-opératoire, après résection R0 ou R1, ne repose sur aucune donnée de la littérature, et n'est donc pas recommandée. Une chimiothérapie post-opératoire peut exceptionnellement être discutée en cas de carcinome thymique, à partir des stades II, III, et IV, en particulier en l'absence de chimiothérapie d'induction.

- Tumeur métastatique récidivante ou non résécable :

La chimiothérapie exclusive est le traitement standard. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont plus faibles qu'en situation pré-opératoire, compris entre 20% et 60%.

III. Surveillance et suivi post-opératoire :

1. La myasthénie : (105)

En 1939, Alfred Blalock, le célèbre chirurgien américain qui travaillait alors à l'Université Vanderbilt, publiait dans les Annals of Surgery le cas d'une jeune femme atteinte de myasthénie chez qui l'ablation du thymus porteur d'une tumeur kystique avait permis une rémission de la maladie.

Deux ans plus tard le même Blalock présentait une courte série de patients souffrant de myasthénie sans thymome dans laquelle la thymectomie avait entraîné une évolution favorable dans trois cas sur six.

A l'époque on en savait très peu sur les fonctions du thymus, moins encore sur la physiopathologie auto-immune de la myasthénie et ses relations avec cette glande et le traitement de la maladie se résumait à la physostigmine dont les effets avaient été révélés au monde par une lettre de quelques lignes au Lancet en 1934 signée par Mary Walker.

Cependant, malgré leur caractère anecdotique, les publications de Blalock ont conduit à faire de la thymectomie une pièce essentielle de l'arsenal thérapeutique dirigée contre cette maladie considérée longtemps comme la seule approche permettant une rémission durable non spontanée.

Mais, bien que largement utilisée depuis plus de 75 ans, l'efficacité et la place exactes de cette intervention à côté des corticoïdes et des immunosuppresseurs

sont encore débattues faute d'études randomisées si bien que le recours à la thymectomie dans la myasthénie aurait sensiblement diminué depuis 2000.

Pour combler cette lacune et trancher ce débat, une équipe internationale a initié une étude multicentrique randomisée d'ampleur inégalée dans cette pathologie rare (un cas pour 15 à 24 000 habitants).

Les critères de jugement principaux étaient l'évolution moyenne (pondérée par le temps) sur une durée de 3 ans d'un score quantitatif de gravité allant de 0 à 39 (Quantitative Myasthenia Gravis ou QMG) et celle de la dose moyenne nécessaire de prednisone pondérée par le temps sur la même période de 3 ans.

Sur ces deux critères la thymectomie associée à la prednisone est apparue **supérieure** à la corticothérapie seule. Le QMG était ainsi de 6,15 dans le groupe thymectomie contre 8,99 avec la corticothérapie seule ($p < 0,001$) tandis que la dose moyenne de prednisone était de 44 mg un jour sur deux dans le groupe chirurgie contre 60 mg dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

De plus sur des critères secondaires, la thymectomie a aussi prouvé son efficacité : moins de recours à l'azathioprine (17 % contre 48 %) et moins d'hospitalisations pour poussées (9 % contre 37 %). Cette diminution des besoins en corticoïdes et en azathioprine s'est traduite par une moindre fréquence des effets secondaires liés aux immunosuppresseurs. Ces résultats favorables ont été constatés dans les 3 sous-groupes pré-spécifiés.

Il reste encore beaucoup à faire pour prédéterminer les patients qui tireront le plus de profit de la thymectomie, pour savoir si les techniques de thymectomie mini-invasives aboutiraient aux mêmes résultats et pour préciser la place de la chirurgie du thymus à côté des possibilités thérapeutiques offertes notamment par d'autres médicaments agissant sur l'immunité comme le micophénolate mofetil ou le rituximab.

Notre étude rejoint la littérature avec une très bonne évolution du syndrome paranéoplasique la myasthénie après la thymectomie avec une diminution des doses des anticholinestérasiques et les corticoïdes.

2. Tumeurs thymiques :

En l'absence de données objectives, le rythme de surveillance ne peut être défini avec certitude et doit être adapté à l'agressivité de la tumeur. Les modalités de suivi oncologique des patients atteints de tumeur épithéliale thymique après le traitement initial sont basées sur le consensus d'expert, du fait de l'absence de cohorte prospective disponible pour construire un algorithme précis. Le suivi oncologique des patients après prise en charge initiale d'une tumeur épithéliale thymique est indispensable, du fait de la possibilité d'un traitement curatif des récurrences éventuelles. Sur la base des données rétrospectives disponibles, une proposition de suivi est la suivante (106) :

(1) première tomodensitométrie thoracique 3 à 4 mois après la résection chirurgicale ;

(2) en cas de thymome de stade I ou II, après résection complète : tomodensitométrie thoracique annuelle pendant 5 ans, puis bisannuelle ;

(3) en cas de thymome de stade III ou IV, de carcinome thymique, ou après résection R1 ou R2: tomodensitométrie thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle ;

(4) poursuite du suivi pendant 10 à 15 années.

CONCLUSION

La gestion des lésions de la loge thymique est un modèle de coopération entre cliniciens, chirurgiens et pathologiste pour établir un diagnostic, organiser une stratégie thérapeutique et évaluer le pronostic.

Notre étude rétrospective, couplée à l'analyse des dernières données de la littérature nous ont permis de réaffirmer des caractéristiques fondamentales des lésions thymiques :

- C'est une affection qui se voit à tout âge, avec une prédominance féminine.
- Des manifestations auto-immunes sont mises en évidence chez près d'un tiers des patients au diagnostic de lésions thymique essentiellement la myasthénie.
- L'examen radiologie standard pour le diagnostic des tumeurs thymique est la TDM thoracique avec injection de produit de contraste iodé, permettant l'exploration de l'ensemble de la loge médiastinale antérieure.
- Compte tenu du rôle joué par le thymus dans la pathogénie de la myasthénie, la thymectomie constitue l'un des aspects thérapeutiques les plus importants. bien qu'il soit bien justifié en présence de thymome, l'indication en absence de celui-ci a été retenue en se basant sur un récent essai clinique contrôlé randomisé.
- La résection de la glande thymique doit être la plus complète possible, emportant l'ensemble de la graisse médiastinale et cervicale.

Dans cette thèse, nous avons cherché à déterminer la valeur rapportée par la chirurgie thymique dans la prise en charge de la myasthénie et des tumeurs thymique.

Nous avons confirmé certains des résultats précédemment décrits dans d'autres grandes séries. Les patients de notre étude ont présenté une évolution favorable après thymectomie.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Identité :

Nom et prénom	
Age	
Sexe	
Date d'entrée	
Profession	
Couverture sociale	
N° de téléphone	
Origine et habitat	

Antécédant :

Médicaux	HTA oui non , si oui quel traitement Diabète oui non ... , si oui quel traitement Maladie auto-immune oui... non ... type
Chirurgicaux	Opéré ou non si oui type :
Toxique	Tabagisme Alcoolisme Autre
Allergique	Présence d'allergie oui ... non .. Type
Familiaux	Cas similaire dans la famille oui ... non ... Maladie auto immune Consanguinité des parents :

Myasthénie

Clinique	Date de début des symptômes	
	Date de diagnostique clinique	
	Signes cliniques : atteinte généralisée atteinte occulaire atteinte bulbaire	
	Classification MGFA en pré opératoire :	
	Stade I ☐	Stade III a ☐
	Stade II a ☐	Stade IV a ☐
	Stade II b ☐	Stade IV b ☐
	Stade III a ☐	Stade V ☐
Paraclinique	EMG	
	Sérologie	Ac antimusq Ac anti muscle strié Ac anti acétylcoline
	Radiologie	Normal Hyperplasie Thymome
Traitement	Anticholinestérases	
	Corticoides	
	Immunosuppresseurs	
	Plasmaphérèse	
	Immunoglobuline IV	

Prise en charge préopératoire

Délais entre début de myasthénie et chirurgie	
Prémédication	
Score Osserman	
Score MGFA	

Prise en charge peropératoire

Voie d'abord	
Incident peropératoire	Respiratoire
	Hémorragique
	Lésion nerveuse
	Lésion vasculaire
	Autre

Prise en charge en postopératoire :

Service d'hospitalisation	
Durée d'hospitalisation	
Complications postopératoires	Respiratoire
	Hémodynamique
	Hémorragique
	Crise cholinergique
	Crise myasthénique
	Autre

Évolution post opératoire :

Annexe 2 : Classification d'Osserman

STADE	GRAVITÉ	SIGNES CLINIQUES
I	Forme non progressive	Atteinte isolée d'un groupe musculaire
IIA	Forme limitée aux muscles du squelette	Myasthénie généralisée bénigne (pas de troubles de déglutition, de fausses routes, d'encombrement bronchique)
IIB	Forme avec atteinte bulbaire	Troubles de déglutition, fausses routes, encombrement bronchique
III	Forme généralisée de début aigu	Myasthénie grave aiguë Evolution en quelques semaines ou mois avec atteinte musculaire généralisée, troubles de la déglutition et ventilatoires
IV	Forme grave chronique	Evolution des stades IIA et IIB en quelques années, vers les troubles sévères de la déglutition et les troubles ventilatoires

RÉSUMÉ

Résumé

Titre : expérience du service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès-

Auteur : ER-RADI Hind

Mots clés : hyperplasie thymique, myasthénie, rémission, thymome, thymectomie, carcinome thymique.

Introduction : La chirurgie du thymus représente une activité rare en chirurgie thoracique, elle peut concerner les tumeurs du thymus ou la myasthénie dont le point commun est la réalisation d'une résection complète. On parle alors de thymomectomie et de thymectomie. Les voies d'abord peuvent être cervicales, cervico-thoraciques, thoraciques (sternotomie), ou par chirurgie vidéo-assistée.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de cas de chirurgie du thymus colligés au service de chirurgie thoracique de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès durant une période de 9ans [2011-2020]. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été analysés par logiciel Excel.

Résultats : La chirurgie du thymus a représenté 3,4% de la chirurgie intrathoracique à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès. L'âge médian de population étudiée est de 38 ans [18- 58ans] et la sex-ratio était de 0,6. La tuméfaction et la douleur thoracique ont été les signes révélateurs les plus fréquents. La myasthénie représente l'essentiel du syndrome paranéoplasique rencontré dans notre série.

La TDM thoracique est l'examen clé du diagnostic des tumeurs thymique chez tous les malades de notre série. L'examen anatomopathologique a diagnostiqué 50% des thymomes et 16% carcinomes thymiques 19% d'hyperplasie thymique et 19% d'involution adipeuse.

La chirurgie a été mise en œuvre chez tous nos patients, elle a été complète et sans résidu microscopique chez tous nos patients.

La chimiothérapie a été prescrite chez 2 malades. Nous avons noté une amélioration de la myasthénie chez 8 patients alors que le pronostic reste inchangé chez 3 patients.

Conclusion :

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares, elles appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. Ces tumeurs nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

La thymectomie offre des résultats positifs pour la grande majorité de nos patients. Ils ont atteint des taux de rémission similaires à ceux rapportés par d'autres études.

Abstract

Introduction:

Thymus surgery is a rare activity in thoracic surgery, it can involve thymus tumors or myasthenia, the common point of which is the completion of a complete resection. This is called thymomectomy and thymectomy. The first pathways may be cervical, cervico-thoracic, thoracic (sternotomy), or by video-assisted surgery.

Materials and methods:

This is a retrospective study on a series of cases of thymic surgery collected in the thoracic surgery department of Moulay Ismail hospital in Meknes during a period of 9 years [2011–2020]. The epidemiological, clinical, pathological data as well as the therapeutic results were analyzed by Excel software.

Results:

Thymus surgery accounted for 3.4% of intrathoracic surgery at the thoracic surgery department at Moulay Ismail hospital in Meknes. The median age of the study population is 38 years [18–58 years] and the sex ratio was 0.6.

The most common tell-tale signs were swelling and chest pain. Myasthenia gravis represents the main part of the paraneoplastic syndrome encountered in our series.

Chest CT is the key diagnostic test for thymic tumors in all patients in our series. The pathological examination diagnosed 50% of thymomas and 16% thymic carcinomas 19% of thymic hyperplasia and 19% of adipose involution.

The surgery was performed in all our patients, it was complete and without microscopic residue in all our patients.

Chemotherapy was prescribed in 2 patients. We noted an improvement in myasthenia gravis in 8 patients while the prognosis remains unchanged in 3 patients.

Conclusion:

Epithelial tumors of the thymus, including thymomas and thymic carcinomas, are rare tumors, they belong to the group of orphan tumors. These tumors require multidisciplinary management.

Thymectomy offers positive results for the vast majority of our patients. They achieved remission rates similar to those reported in other studies.

ملخص الدراسة

العنوان : تجربة قسم الجراحة الصدرية بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس مقدمه:

جراحة الغدة الصعترية هي نشاط نادر في جراحة الصدر ، ويمكن أن تنطوي على أورام الغدة الصعترية أو الوهن العضلي ، والنقطة المشتركة التي هي الانتهاء من استئصال كامل. وهذا ما يسمى استئصال الزعتر والزعتر. قد تكون المسارات الأولى هي عنق الرحم، عنق الرحم والصدر، والصدر (استئصال الرحم)، أو عن طريق الجراحة بمساعدة الفيديو.

المواد والأساليب:

هذه دراسة استيعادية لسلسلة من حالات جراحة الغدة الصعترية تم جمعها في قسم جراحة الصدر في مستشفى مولاي إسماعيل في مكناس على مدى 9 سنوات [2011-2020]. تم تحليل النتائج الوبائية والسريية والمرضية والعلاجية من قبل برنامج Excel.

نتائج:

شكلت جراحة الغدة الصعترية 3.4% من جراحة داخل الصدر في مستشفى مولاي إسماعيل في مكناس. متوسط عمر السكان الذين تمت دراستهم هو 38 سنة [18-58 سنة] وكانت نسبة الجنس 0.6. وكان الثورم وآلام الصدر الصرافين الأكثر شيوعا. يمثل الوهن العضلي الجزء الأكبر من متلازمة الخلل في الأورام الموجودة في سلسلتنا.

التصوير المقطعي الصدري هو الفحص الرئيسي لتشخيص أورام الثدييك في جميع المرضى في سلسلتنا. تشخيص التشريح ية تشخيص 50% من thymomas و 16% سرطان الغدة الخلايا الدهنية 19% فرط التنسج الغدي و 19% التثليث. تم تنفيذ الجراحة في جميع مرضانا ، كانت كاملة وبدون بقايا مجهرية في جميع مرضانا.

تم وصف العلاج الكيميائي في 2 المرضى. لاحظنا تحسنا في الوهن العضلي في 8 مرضى في حين أن التكهن لا يزال دون تغيير في 3 مرضى.

الختام:

أورام الغدة الصعترية ، بما في ذلك الأورام الصعترية وسرطان الغدة الصعترية ، هي أورام نادرة ، وهي تنتمي إلى مجموعة الأورام اليتيمة. تتطلب هذه الأورام إدارة متعددة التخصصات. يقدم عملية التثني نتائج إيجابية للغالبية العظمى من مرضانا. وحققوا معدلات مغفرة مماثلة لتلك التي أبلغت عنها دراسات أخرى.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gajdos P. Myasthenia gravis. Rev Prat. 2002 Jan 1;52(1):71–7
2. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol. 2003 Feb;60(2):243–8.
3. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Annals of Thoracic Surgery*. 2000;70(1):327–334.
4. Girard N, Besse B, RYTHMIC. Actualités dans la prise en charge des thymomes et des carcinomes thymiques. La lettre du pneumologue, 2012, 15 n°4.
5. Maurizio I, Cristiano B, Riccardo G, et al. VATS thymectomy for early stage thymoma and myasthenia gravis: combined right-sided uniportal and leftsided three-portal approach. J Vis Surg 2017, 3:144.
6. 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.
7. M. K. Hehir and N. J. Silvestri, “Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology,” Neurol. Clin., vol. 36, no. 2, pp. 253– 260, May 2018.
8. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop Justin A, et al. THYMOMA: A clinicopathological correlation of 1470 cases, Human Pathology (2017), doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.018
9. Dahan M, Gaillard J, Mary H, et al. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. Rev Mal Respir 1988; 5: 159–65
10. SPIGLAND, Spigland N, Di Lorenzo M, et al. Malignant thymoma in children: a 20-year review. J Pediatr Surg 1990, 25 (11):1143–6.

11. Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989
12. La myasthénie : expérience du service de neurologie de l'hôpital Militaire Moulay ismail de Méknes. Thèse Numéro 038/16. Faculté de médecine et de Pharmacie –Fés–.
13. Matell G, Lebram G, Osterman PO, et al. Follow up comparison of suprasternal vs transsternal method for thymectomy in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1981;377:844–5
14. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: State of the art review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 654–64.
15. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: State of the art. J Clin Oncol 1999 ; 17: 2280–9.
16. Levasseur P, Menestrier M, Gaud C, et al. Thumomes et maladies associées. Rev Mal Respir 1988 ; 5 : 173–8.
17. Jacot W, Quantin X, Pujol J-L. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 3S35–3S46.
18. Negron-Soto JM, Cascade PN. Squamous cell carcinoma of the thymus with paraneoplastic hypercalcemia. Clin Imaging 1995; 19: 122–4.
19. Suzuki K, Tanaka H, Shibusa T, et al. Parathyroid-hormone-related protein-producing thymic carcinoma presenting as a giant extrathoracic mass. Respiration 1998; 65: 83–5.
20. Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, et al. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. Neuromuscul Disord 1999; 9: 601–3.
21. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 1987; 60(11):2727–43.

22. Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(6):1164–8.
23. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(1): 152–6.
24. Wilkins EW, Jr., Grillo HC, Scannell JG, et al. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(6):888–92.
25. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(4):908–13.
26. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and longterm results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):376–84.
27. Molina P, Siegel MJ, et al. Thymic masses on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990 ; 155:495–500.
28. IKEZOE J, TAKEUCHI N, JOHKO T et al. MRI of anterior mediastinal tumors. *Radat Med* 1992 10 (5) 176–183.
29. Yasuda S, Ide M, Fujii H et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000; 12:11–1607.
30. Nicolas Girard et Pierre Fournel. Tumeur épithéliales thymique. Réseau Rythmique; mise à jour 2016.

31. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):7-15.
32. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology*. 2002 Sep-Oct;21(5):221-5.
33. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990 Dec;40(12):1828-9.
34. Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Estañol B, Garduño-Espinoza J, GarcíaRamos G. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res*. 2002 Nov-Dec;33(6):545-51.
35. Wolfe G. et al. "Thymectomy in Nonthymomatous Myasthenia Gravis: Results from MGTX, New England Journal of Medicine, April , 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1602489.
36. Calvin S. H. Ng, MD, FRCS, Innes Y. P. Wan, FRCS, and Anthony P. C. Yim. Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy: The Better Approach. *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2135-41.
37. Pompeo E, Tacconi F, Massa R, Mineo D, Nahmias S, Mineo TC. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:164-9.
38. Penisson-Besnier I. Traitement de la myasthenie auto-immune. *Rev Neurol* 2009

39. Réseau RYTHMIC. Nicolas Girard (Lyon) et Pierre Fournel (St Etienne) – Edition 2016
40. Fitting JW, Chevrolet JC. Acute respiratory failure due to neuromuscular disorders. *Rev Mal Respir* 1999;16:475-85.
41. Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel PC, et al. Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377:812-3.
42. CHAN KH, HO SL. An update on myasthenia gravis. *Hk Pract* January 2002; 22: 8-20.
43. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mt Sinai J Med* 2002;69:31-7.
44. Baraka A. Anesthesia and critical care of thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:337-61.
45. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004;24:75-81.
46. Eriksson LI. Neuromuscular disorders and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995; 8:275-81.
47. Debaene B, Meistelman C. Effets neuromusculaires et interactions de l'isoflurane et des curares. In: Journées d'enseignement post-universitaire d'anesthésie et de réanimation 1988: l'isoflurane. E Balagny, F Clergue, C Conseiller et al, eds. Arnette, Paris, 1988.
48. Nilsson E, Muller K. Neuromuscular effects of isoflurane in patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:126-31.

49. Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1992; 39:476–86.
50. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59:935–43.
51. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM. Up and down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 1992; 76:822–43.
52. Telford RJ, Hollway TE. The myasthenicsyndrome: anaesthesia in a patient treated with 3, 4 diaminopyridine. *Br J Anaesth* 1990; 64:363–6.
53. Viby-Mogensen J. Interaction of other drugs with muscle relaxants. In: RL Katz ed. *Muscle relaxants, basis and clinical aspect*. Orlando: Grune&Straton, 1985:233–56.
54. Baraka A. Neuromuscular response to succinylcholine–vecuronium sequence in three myasthenic patient undergoing thymectomy. *AnesthAnalg* 1991; 72:82730.
55. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, Papatestas AE. Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose–response study. *Anesthesiology* 1988; 69:760–3.
56. Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Neuromuscular diseases. In: DR Bevan, JC Bevan, F Donati eds. *Muscles relaxants in clinical anesthesia*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1988:444–30.
57. Eisenkraft JB, Book W, Papatestas AE. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: a dose–response study. *Can J Anaesth* 1990; 37:301–6.

58. Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patient with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990; 73:28-32.
59. Smith CE, Donati F, Bevan DR. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1989; 36:402-6.
60. Vacanti CA, Hassan AH. The response of myasthenia gravis to atracurium. *Anesthesiology* 1985; 62:692-4.
61. Fleming NW, Lewis BK. Cholinesterase inhibitors do not prolong neuromuscular block produced by mivacurium. *Br J Anaesth* 1994; 73:241-3.
62. stergaard D, Jensen FS, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Influence of plasma cholinesterase activity on recovery from mivacurium-induced neuromuscular blockade in phenotypically normal patients. *Acta Anaesthesio lScand* 1992; 36:702-6.
63. Paterson IG, Hood JR. Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1994; 73:494-8. [62] Seigne RD, Scott RPF. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1994; 72:468-9.
64. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 49-62.
65. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Comparison of complete remission rates after 5-year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2010 : 1137-43.

66. Jaretzki 3rd A, Wolff M. « Maximal » thymectomy for myasthenia gravis: surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:711–6.
67. Kornfeld P, Merav A, Fox S. How reliable are imaging procedures in detecting residual thymus after previous thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681:575– 6.
68. Rea F, Marulli G, Bartolotti L, Feltracco P, Zuin A, Sartori F. Experience with the “Da Vinci” Robotic System for thymectomy in patients with MG. Report of 33 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:455–9.
69. Salati M, Cardillo G, Carbone L, Rea F, Marulli G, Brunelli A, et al. Iatrogenic phrenic nerve injury during thymectomy: the extent of the problem. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:77–8.
70. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673– 84.
71. Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, et al. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas– results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.
72. Attaran S, Acharya M, Anderson JR, et al. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:494–7.
73. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thoracic Oncol* 2011;6:S1730–8.

74. Quelle place pour la vidéothoroscopie dans la prise en charge des tumeurs thymiques (à propos de 8 cas). Thèse N 176/19. Faculté de médecine et de Pharmacie. Fés.
75. Mordant, P. Bagan, F. Le Pimpec Barthes, M. Riquet, Traitement chirurgical des tumeurs du médiastin. EMC – Techniques chirurgicales – Thorax, Volume 7, Issue 1, Pages 1–18.
76. 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 Organization classification. Radiot Med 2006; 24: 81–171.
77. Gao L, Wang C, Fang W, et al. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. J Thorac Oncol 2013;8:1329–34.
78. Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11Cmethionine PET and FDG PET. J Nucl Med 1999; 40:601–1595.
79. Frank C, Detterbeck, MD, Alden M, et al. Thymic Tumors. Ann Thorac Surg 2004; 77: 9–1860.
80. Rieker RJ, Muley T, Klein C, et al. An institutional study on thymomas and thymic carcinomas: experience in 77 patients.Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56:143–7.
81. Vergheze ET, den Bakker MA, Campbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours—a multicentre study using the WHO classification system.Histopathology 2008; 53:218–23.

82. Marx et al. ITMIG Guidelines about the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Histological Criteria, Definitions and Reporting Strategies. *J Thorac Oncol* 2014; 9:596–611.
83. Marianne kambouchner. Anatomopathologie des thymomes diagnostique et classification. Le point sur les thymomes; 2011/09 onko23.
84. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2001 Apr; 42(4):591–5.
85. Nasseri F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2010 Mar; 30(2):413–28.
86. Priola AM, Gned D, Veltri A, Priola SM. Chemical shift and diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the anterior mediastinum in oncology: Current clinical applications in qualitative and quantitative assessment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Feb; 98:335–57.
87. Carter BW, Okumura M, Detterbeck FC, Marom EM. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep; 9(9 Suppl 2):S110–118.
88. Popa GA, Preda EM, Scheau C, Vilciu C, Lupescu IG. Updates in MRI characterization of the thymus in myasthenic patients. *J Med Life*. 2012 Jun 12; 5(2):206–10.
89. Priola AM, Priola SM, Ciccone G, Evangelista A, Cataldi A, Gned D, et al. Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior

- mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index. *Radiology*. 2015 Jan;274(1):238–49.
90. Priola AM, Priola SM. Chemical-shift MRI of rebound thymic hyperplasia with unusual appearance and intense (18)F-FDG uptake in adulthood: report of two cases. *Clin 71 Imaging*. 2014 Oct;38(5):739–42.
91. Priola AM, Priola SM. Primary mediastinal Hodgkin lymphoma and rebound thymic hyperplasia: differentiation with chemical-shift magnetic resonance imaging after treatment. *Int J Hematol*. 2009 Jul;90(1):8–10.
92. Venuta F., Anile M., Vitolo D., et al. Thymoma and thymic carcinoma *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 37 : 13–25.
93. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:361–8.
94. Référentiel de prise en charge des tumeurs thymiques 2020. *Rhythmic .org*. Réseau tumeurs thymiques et cancer. France.
95. Forquer JA, Rong N, Fakiris A, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma. differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2010; 76: 440–5.
96. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1797–801.
97. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1641 – 7.

98. Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, et al. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. Transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 926–30.
99. Omasa M, Date H, Sozu T, et al; for the Japanese Association for Research on the Thymus. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015;121:1008–16.
100. Zhang H, Lu N, Wang M, et al. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J (Engl)* 1999 Feb;112:136–8.
101. Gao L, Wang C, Fang W, et al. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:1329–34.
102. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009;115:5413–5420.
103. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1822–1828
104. Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1749–55.
105. Wolfe GI et coll. : Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 511–22.
106. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v40–v55.

جراحة الغدة الصغرية

تجربة قسم الجراحة الصدرية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 16 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/03/13

من طرف

السيدة هند الراضي

المزدادة في 1993/08/07 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

تضخم الغدة الصغرية - الوهن العضلي الوبيل - التعافي - غدة التوتة - استئصال الغدة الصغرية
سرطان الغدة الصغرية

اللجنة

الرئيس	 السيد ورساني عزيز أستاذ في علم أمراض الرئة والسل
المشرف	 السيد فواد عطواني أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية
أعضاء	 السيد جواد لوتيد أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش
	 السيد خالد الحمادي أستاذ مبرز في علم المناعة
	 السيد توفيق أفريشة أستاذ مبرز في علم الأشعة
عضو مشارك	 السيد طارق بولهي أستاذ مساعد في علم الأمراض العصبية