

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 15

CARCINOME THYMIQUE :
EXPERIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE L'HOPITAL IBN SINA - RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Rabea Tabet AOUL
Née le 18 Août 1986 à Alger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Thymus – Carcinome thymique – Anatomie pathologique –
Classification OMS 2015.

JURY

Mme. J. BENAMOR

Professeur de Pneumologie

PRESIDENTE

Mme. Z. BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

Mme. K. ZNATI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. M. BOUCHIKH

Professeur de Chirurgie Thoracique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie -**Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. ChekikhZaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ezzohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMIHachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahrilatifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

Louange à ALLAH, Le Tout Puissant,

de m'avoir assisté et de m'avoir rendu la tache facile.

Que la prière et le salut soit sur notre Prophète Mohammed,

A ma très chère mère

Source inépuisable de tendresse, de patience, de sacrifice ;

Exemple tant sur le plan humain que professionnel,

tu m'as passionné pour une carrière médicale.

Quoi que je fasse, je ne pourrais te récompenser pour les immenses sacrifices

que tu as longtemps consentis pour mon éducation

et ma formation depuis mon enfance.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection

et ma profonde reconnaissance.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de

ma vie.

Aucune expression ne saurait formuler mon profond amour, l'estime,

le respect et l'admiration que j'ai pour toi : Je t'aime Mamaty

Puisse ALLAH, le Tout Puissant,

te préserver et t'accorder santé et bonheur.

A mon très cher père ABATY

Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte ne seraient exprimé à sa juste valeur, le dévouement et l'amour que je te porte.

Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.

Tu as été et tu seras toujours pour moi l'exemple à suivre par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité, tu as été pour moi à la fois le meilleur

Père, l'ami, et le professeur.

Puisse ALLAH être le témoin de ma profonde reconnaissance, t'accorder santé et bonheur.

A mon très cher mari Zakaria

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et
l'estime que j'ai pour toi.*

*Ton affection, ton dévouement et tes innombrables sacrifices
ont été pour moi d'un grand soutien.*

Tu as fait preuve de courage de patience.

*Que ce travail puisse être le témoignage de mon amour,
de mon immense gratitude et ma reconnaissance infinie.*

Que Le Tout Puissant te protège et te guide dans ton chemin.

*A la mémoire de mes regrettés grands parents Rahimahoumou ALLAH,
Bazizi, Mima et Sidikhay et Hbiba.*

*Qui ont su me transmettre les grandes lignes de la vie à travers les quelques
moments que j'ai eu à partager avec eux*

*Puisse ALLAH vous réserver Sa Clémence à Sa Large Miséricorde et vous
accueillir en Son Vaste Paradis auprès des Prophètes et des Salihines.*

A la mémoire de mon beau père papa Elhadj Allah yarahmou

*Avec qui j'ai eu l'occasion de partager avec lui des moments agréables et
constructives que je ne suis pas prête à oublier,*

*Je vous dédie ce travail et je sais qu'il aurait été très fier de mon doctorat
comme il me l'a toujours montré*

*Que Dieu vous accepte dans sa clémence et vous accueille dans son vaste
paradis*

A la mémoire de mon beau père papa Djeloul Allah yarahmou

*Le père et le grand père tendre et affectif que j aurais tant aimé le
connaître*

*Je vous dédié ce travail en témoignage de ma profonde affection
Que Dieu vous accepte dans sa clémence et vous accueille dans son vaste
paradis*

A ma belle mère MMA hassina

*Que je remercie pour sa présence, son aide et sa patience lors de la
réalisation de ce travail.*

*A la mère et la grande mère affective qui ma considéré comme l'une de ses
filles.*

*Je vous dédié ce travail en témoignage de mon respect et de mon éternelle
reconnaissance.*

Que dieu te protège et t'accorde santé et longue vie.

*À tous les adhérents et membres actifs
de l'association El Hayet*

*Je ne peux trouver les mots justes pour vous exprimer mon affection et mes
pensées, vous êtes pour moi plus que des amies, des frères et sœurs.*

*En témoignage de l'amitié, des liens fraternels qui nous unissent, veuillez
trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus
respectueux,*

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur
affectueusement.*

À mes camarades, et mes collègues

À tous mes chers, amis et proches

que j'ai omis de citer,

Je vous dédie ce travail

Et je vous remercie pour votre soutien.



Remerciements

A Notre Maître et Président de thèse

Mme. Pr. J.BENAMOR

Professeur de Pneumologie

*C'est un grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Permettez-nous Maître de vous témoigner ici
notre profonde gratitude et notre respect.*

*Veillez accepter chère Maître nos vifs remerciements
pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.*

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme Pr. Z.BERNOUSSI

Professeur d'Anatomo-Pathologie

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait
en acceptant d'être le rapporteur de notre thèse.*

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail

et vous nous avez guidé

avec simplicité, patience et gentillesse

jusqu'à sa réalisation.

Votre bonté et votre rigueur de travail resteront

pour nous le meilleur exemple.

Veillez accepter chère Maître nos vifs remerciements

pour l'aide et la compréhension que vous nous

avez accordé durant l'élaboration de ce travail.

A Notre Maître et juge de thèse

Mme. Pr. K. ZNATI

Professeur d'Anatomo-pathologie

*Votre présence parmi les membres de notre jury
de thèse nous honore.*

*Croyez chère professeur en notre sincère gratitude
et en l'estime que nous portons.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements
et nous vous prions de trouver ici le témoignage
de notre profond respect et notre reconnaissance, pour votre gentillesse et
votre sourire permanent.*

A Notre Maître et juge de thèse

Mr. Pr. M.BENCHIKH

Professeur de Chirurgie Thoracique

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir
parmi notre jury pour juger ce travail.*

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez
témoigné en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.*

*Recevez à travers ce travail notre gratitude
et notre grande estime.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

CT ou TC	: carcinome thymique.
EGFR	: Le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor5 (facteur de croissance épidermique))
ESMO	: European Society for medical Oncology (Société européenne d'oncologie médicale).
ESTS- Database	: European Society of Thoracic Surgeons Database (Base de données de la Société Européenne de Chirurgie Thoracique).
FSC	: Formule sanguine complète.
HES	: Hématéine-Eosine-Safran.
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer (Association internationale pour l'étude du cancer du poumon).
IGFR	: Récepteur de 'Insulin-like growth factor 1 receptor' (facteur de croissance analogue à l'insuline 1)
IRM	: Imagerie par resonance magnétique.
ITMIG	: International thymic malignancy interest group (Groupe international d'intérêt pour la malignité thymique).
JART	: Japanese Association for Research of the Thymus.(association Japonaise pour la recherche du thymus).
NUT	: Gène Nuclear Protein of the Testis

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
PAP	: La coloration Papanicolaou.
PBS	: Biphosphate salin (tympan pH 7.2).
RARECARE	: projet de surveillance des cancers rares en Europe.
RCP	: une réunion de concertation oncologique pluridisciplinaire.
RYTHMIC	: Réseau des tumeurs THYMiques et Cancer
SMARCA4	: Gène
SUV	: Standard uptake value (Valeur d'absorption standard).
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP ou TEP-scanner ou TEP-TDM:	la tomographie par émission de positrons.
TEP-FDG	: tomographie par émission de positons au FDG (fluoro-désoxy-glucose).
TET	: Tumeurs épithéliales thymiques.
TNM	: Classification des tumeurs selon la taille, les ganglions et les métastases.
VIP	: Protocole de chimiothérapie consiste a introduit 3 médicaments en 3 jours successives “Vépéside (étoposide),; Ifosfamide (Holoxan TM); cisPlatine.”

Liste des figures

Figure 1 : Répartition selon la nature du prélèvement.....	12
Figure 2 : Graphique de la répartition de l'âge selon le sexe.....	18
Figure 3 : Graphique montrant la répartition de nos patients selon le sexe.....	18
Figure 4 : Graphique montrant les principaux symptômes cliniques observés .	20
Figure 5 : Retentissement sur l'état général des patients	20
Figure 6 : Radiographie thoracique montrant un élargissement du médiastin avec une opacité en bande dans le 1/3 inférieur du Poumon gauche (cas N°2 de notre série)	21
Figure 7 : Biopsie d'une masse thymique scanno-guidée [93].	22
Figure 8 : Répartition des sous-types des carcinomes thymiques	24
Figure 9 : Schéma du thymus [94]	28
Figure 10 : La vascularisation de la glande thymique. [94].....	30
Figure 11 : Situation du thymus au sein des structures médiastinales [94]	29
Figure 12 : Aspect histologie du thymus : Coupe au faible grossissement (cours d'externat).....	33
Figure 13 : Aspect histologique du thymus : la partie corticale (cours d'externat).....	34
Figure 14 : Aspect histologie du thymus : la couche corticale centrée sur la capsule (cours d'externat).....	35
Figure 15 : Aspect histologie du thymus : la médullaire (cours d'externat).	36
Figure 16 : la classification selon Masaoka Koga du carcinome thymique	40

Figure 17 : Classification OMS 2015 des tumeurs thymiques.....	44
Figure 18 : Répartition des différents types histologiques des thymomes [27].	47
Figure 19 : Incidence des tumeurs thymique en Europe entre 2000 et 2007(RARECARE).....	48
Figure 21 : Prévalence des tumeurs thymiques par région Européenne en 2008 (RARECARE).....	48
Figure 20 : Prévalence des tumeurs thymiques en Europe en 2008 (RARECARE).....	49
Figure 22 : Radiographie standard du thorax face avec opacité médiastinale para hilaire gauche avec élargissement du médiastin moyen gauche. (cas N°6 de notre série)	53
Figure 23 : Radiographie standard du thorax profil chez le même patient de la figure précédente (cas N°6 de notre série).	54
Figure 24 : Tomodensitométrie avec injection, en fenêtre médiastinale, montrant un carcinome thymique envahissant les structures médiastinales : 1 : tumeur hétérogène, aux contours irréguliers, présentant des plages hémorragiques ; 2 : veine cave supérieure ; 3 : tronc artériel brachiocéphalique ; 4 : artères sous-clavière gauche et carotide commune gauche ; 5 : crosse de l'aorte ; 6 : sternum [95].	56
Figure 25 : Tomodensitométrie d'un patient atteint d'un carcinome thymique. L'image montre une tumeur mal délimitée sans nette démarcation par rapport aux tissus adipeux environnants et aux structures avoisinantes [cas N°6 de notre série].	57

Figure 26 : Tomodensitométrie en fenêtre parenchymateuse, montrant un carcinome thymique envahissant les poumons (avec des lésions d'emphysème) au contact des 2 poumons (1 : poumon droit ; 2 : poumon gauche) ; flèches noires : zones suspectes d'envahissement [95].	57
Figure 27 : Exemple de schéma utilisé pour l'orientation de la pièce opératoire	65
Figure 28 : Vue macroscopique d'un carcinome thymique (carcinome épidermoïde) (A, B), avec infiltration dans le poumon (les lignes d'agrafes de la résection cunéiforme du poumon sont reconnaissables) ainsi que dans la paroi de la veine cave supérieure [28].	66
Figure 29 : sous-types de thymome d'après l'OMS 2004	69
Figure 30: aspect histologique d'un carcinome thymique [cas N°1]	70
Figure 31 : Histologie et Immunohistochimie (micro-array) d'un carcinome thymique (carcinome épidermoïde) avec coloration membranaire typique du CD5 et CD117. (A) H&E, agrandissement 40×, (B) CD5, agrandissement 40×, (C) CD117, agrandissement 40×[28].	73
Figure 32 : Stratégie de traitement des tumeurs thymiques résécables au diagnostic (clinical practice guidelines ESMO 201546) : stades I/II et certains stades III de la classification de Masaoka-Koga, et stades I, II, IIIA/T3 dans le système TNM ITMIG-IASLC 2015	84
Figure 33 : Stratégie de traitement des tumeurs thymiques non résécables au diagnostic (clinical practice guidelines ESMO 201546) : stades III à IVA dans la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015.	86



Sommaire

I. Introduction	1
II. Matériels et méthodes	5
A. Matériels	6
B. Méthodes	6
1. Fiche d'exploitation	6
2. Tableau récapitulatif des cas cliniques.....	8
3. Etude anatomopathologique	11
a. Etude macroscopique	11
b. Etude en microscopie optique	14
c. L'immuno-histochimie	15
4. Analyse statistique	16
III. Résultats	17
A. Répartition selon l'âge.....	18
B. Répartition selon le sexe.....	18
C. Les données cliniques	19
1. Les antécédents	19
2. Les symptômes cliniques	19
D. Les données radiologiques.....	21
1. Radiographie standard du thorax (face/profil)	21
2. Tomodensitométrie	22
3. Autres examens	22

E. Les résultats anatomopathologiques.....	23
1. Type de prélèvement	23
2. Les données morphologiques	23
3. Les données immunohistochimiques	23
F. Qualité d'exérèse chirurgicale	25
G. Suivie post-opératoire.....	25
IV. Discussion	26
A. Définition	27
B. Rappels.....	27
1. Anatomie du thymus	27
2. Rappel embryologique.....	31
3. Rappel histologique	32
C. Classification du carcinome thymique(CT)	37
1. Historique de la classification des CT	37
2. Classification de l'OMS 2015	42
3. Apports et changements conceptuels lors de l'OMS 2015	45
a. Critères pour le diagnostic histologique de carcinome thymique	45
b. Abolition du terme thymome combiné	46
c. Potentiel évolutif agressif des thymomes	46
D. Epidémiologie	47
1. Incidence	48
2. Prévalence	48

3. Age	49
4. Sexe	50
E. Données cliniques	50
F. Données radiologiques	52
1. La radiographie thoracique standard	52
a. Sur l'incidence de face	52
b. Sur l'incidence de profil	53
2. Scanner thoracique	55
3. Imagerie par résonance magnétique.....	59
4. Tomographie par émission de positon au 1 8-FDG	60
5. Endoscopie.....	61
G. Données biologiques	61
1) Analyses biochimiques sanguines	61
2) Dosage des marqueurs tumoraux.....	62
3) Formule sanguine complète.....	62
4) Tests de la fonction respiratoire	62
5) Test de la fonction cardiaque.....	62
H. Données anatomo-pathologiques	62
1. Types de prélèvement :.....	62
a) Biopsie.....	62
b) Pièce opératoire	63
2. Techniques d'études	66

3. Etude analytique.....	67
a) Histologie des carcinomes thymiques	67
b) Etude immuno-histochimique	71
I. Traitement.....	74
1. Bilan pretherapeutique.....	75
2. Modalités thérapeutiques	75
a. Chirurgie.....	75
b. Radiothérapie	79
c. Chimiothérapie.....	85
d. Thérapies ciblées.....	87
e. Traitements des syndromes paranéoplasiques.....	90
f. Soins palliatifs de la douleur : Les médicaments antalgiques	90
3. Synthèse des indications thérapeutiques	91
4. Récidive du carcinome thymique et traitement de la récurrence	93
J. Surveillance	94
K. Pronostic	95
1. Facteurs pronostiques	95
2. Survie.....	96
Conclusion	98
Résumés	101
Annexes	105
Références	108



I. Introduction

Les carcinomes thymiques sont des tumeurs rares du médiastin, ils font parti des tumeurs épithéliales thymiques, à côté des thymomes. Ils surviennent essentiellement chez l'adulte. Des cas exceptionnels ont été décrits chez l'enfant. Ils représentent 15 – 20% des tumeurs du thymus et surviennent à une incidence de 0,15 cas sur 100 000 individus par an. Ils appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. [1-4].

Sur le plan embryologique, la glande thymique provient d'un double bourgeon, apparu dès la sixième semaine, issu préférentiellement de la troisième poche branchiale et migrant vers sa situation du médiastin antérieur au cours du développement fœtal. Compte tenu de ce type de déplacement, les tumeurs épithéliales thymiques peuvent également se développer à partir du tissu thymique de siège ectopique, le plus souvent au niveau du cou, du tissu adipeux, de la trachée, du hile ou du parenchyme pulmonaire et de la plèvre. Ceci est à l'origine d'un tableau clinique fortement varié.

Les carcinomes thymiques sont symptomatiques et sont fréquemment découverts dans le cadre d'un syndrome thoracique (toux, dyspnée, douleur thoracique,), d'un syndrome compressif vasculaire (syndrome de la veine cave supérieure) ou d'un symptôme qui traduit l'infiltration de la tumeur (des parésies du nerf phrénique ou du nerf laryngé récurrent, une pleurésie ou une péricardite ...). La découverte fortuite à l'occasion de la réalisation d'un examen radiologique pour une autre pathologie à côté du syndrome para thymique reste rare, contrairement au thymome.

Le diagnostic repose en premier lieu sur la TDM avec injection de produit de contraste qui montre la tumeur, et devra être complété par l'IRM ou le TEP-Scanner pour mieux caractériser la tumeur. Le diagnostic doit être confirmé par

une étude histologique qui éliminera à l'occasion les autres pathologies du médiastin antérieur, tel que les thymomes, les lymphomes et les tumeurs germinales.

Du point de vue historique, les carcinomes thymiques ont été référencés comme sous-type des thymomes de type C. En 2004, le carcinome thymique a toutefois été classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une entité autonome. Sur la base d'une conférence de consensus ayant eu lieu en 2014, la classification des tumeurs du thymus a été optimisée principalement à l'aide de marqueurs cellulaires, en prenant en considération la distinction entre le thymome de type B3 et le carcinome thymique [5]. Contrairement au thymome, dans le carcinome thymique, la structure organique typique du thymus n'est plus reconnaissable.

Le traitement des carcinomes thymiques repose sur la chirurgie dans les tumeurs encapsulées alors que dans les cas invasifs, la radiothérapie adjuvante et la chimiothérapie adjuvante sont à envisager, à compléter la plupart du temps par une radiothérapie postopératoire voire même une chimiothérapie.

Par ailleurs, il présente, par rapport au thymome, un comportement considérablement plus agressif avec un pronostic à long terme nettement plus mauvais. Dans le cas de carcinomes thymiques inopérables, le taux de survie à 5 ans est de seulement 17% [3].

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude rétrospective sur les carcinomes thymiques diagnostiqués au sein du Service d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina à Rabat, au cours de la période qui s'étend de Janvier 2015 jusqu'à Novembre 2017.

Ayant comme objectif :

- D'établir un profil épidémiologique des carcinomes thymiques.
- De préciser les critères du diagnostic anatomo-pathologique des carcinomes thymiques.
- De mettre en évidence les difficultés diagnostiques des carcinomes thymiques.



II. Matériel et méthodes

A. Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une durée de 2 ans allant de Janvier 2015 jusqu'à Novembre 2017. Notre étude a porté sur une série de 7 patients présentant un carcinome thymique diagnostiqué au sein du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.

B. Méthodes :

1. Fiche d'exploitation :

Le recueil des données cliniques, radiologiques et évolutives, les résultats de l'examen anatomopathologique et les études immuno-histochimiques ainsi que les constatations per-opératoires, se sont basés essentiellement sur les comptes-rendus anatomopathologiques, les fiches de références et les dossiers cliniques des patients hospitalisés aux services de Chirurgie Thoracique, de Pneumologie et au service de Radiologie pour des biopsies scanno-guidées à titre externe.

Pour un typage plus précis et reproductible, une relecture des lames complétée par une étude immuno-histochimique ont été réalisées afin de reclasser les lésions selon la dernière classification OMS éditée en 2015.

Une fiche d'exploitation a été rétablie pour analyser les données épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et anatomopathologiques

Les données recueillies sont saisies sur Microsoft Office Excel :

Fiche d'exploitation

Données civiles :			
Nom et Prénom :		Service référent:	
Numéro d'anapath :		Numéro de dossier :	
Age		Numéro d'entrée	
Sexe	Féminin	Masculin	Situation familiale
Symptomatologie clinique :			
ATCDs Personnels	Toxiques		
	Médicaux		
	chirurgicaux		
ATCDs Familiaux			
Etat général			
Dyspnée	Oui	Non	
syndrome compressif	Oui	Non	
syndrome paranéoplasique	Oui	Non	
syndrome cave supérieur	Oui	Non	
Etude anatomopathologique			
<i>Prélèvement reçu au laboratoire</i>	Biopsie	Pièce opératoire	
Techniques utilisées :			
Coloration spéciale :	Oui	Non	
Si oui laquelle :			
Etude immunohistochimique :	Oui	Non	
si oui le panel utilisé :			
CD20	CD5	TDT	
CD3	CD1a	AE1/AE3	
CD117	P63	CK19	
TTF1	LMP1	Chromogranine	
Synaptophysine	CD56	Cytokératines	
CK20	KI67	EMA	
PAX 9			
Résultat de l'étude morphologique	Epidermoïde		
Type du Carcinome thymique	Sarcomatoïde		
	Lympho-épithélial		
	A cellules claires		
	Muco-épidermoïde		
	adénocarcinome papillaire Indifférencié		
	Non classé		
Stadification selon Masaoka :			
Qualité d'exérèse chirurgicale :			
Protocol Thérapeutique			
Chirurgie	Oui	Non	
Chimiothérapie	Oui	Non	
Radiothérapie	Oui	Non	

2. Tableau récapitulatif des cas cliniques

N	Sexe	Age	Service	Clinique	Etat général (OMS)	Radiologie	Nature du prélèvement	Biopsie	IHC	Diagnostic
1	M	53	Chir th	ATCD = 0 Syndrome cave supérieur	0	Radio standard : opacité médiastinale hilare droite avec élargissement du médiastin TDM thoracique : Masse médiastinale antérieure	Biopsie par médiastinotomie	Processus tumoral peu différencié d'allure carcinomateuse	Les cellules tumorales expriment la cytokératine: AE1/AE3 (+), CD5. (+) la chromogranine (-) la synaptophysine (-) CD56 (-) L'index de prolifération évalué par le Ki 67 est estimé à 20%.	Aspect morphologique et profil immunohistochimique en faveur d'un carcinome thymique.
2	F	51	Pneumo Radio	ATCDs: - Notion d'exposition prof. à l'amiante pdt 20 ans (industrie du textile). DDS 7j Dlr basi- thoracique gche a irradiation post vers l'épaule gche, ↑ intensité a l'inspiration profonde et a l'éternuement, dyspnée d'effort d'installation progressive devenu stade III, limitation de la mobilité de l'épaule gauche devenue dlrx, AMG chiffrée a 15kg en 6mois	3	TDM thoracique : Processus lésionnel médiastino-pleural gauche, + lésions osseuses vertébrales et extension intracanaulaire Fibroscopie bronchique Normale Radio thorax : opacité en bande dans HCT gch (1/3 inf) Scintigraphie osseuse montrant des métastases osseuses.	biopsie médiastinale scannoguidée	Processus tumoral malin indifférencié dont la nature nécessite un complément Immunohistochimique	L'Ac anti cytokeratine AE1/AE3 positif, CD5 positif, P63 positif, CD117 positif, CD20 négatif, Tdt négatif, chromagranine négatif, synaptophysine négatif.	Profil en faveur d'un carcinome épidermoïde thymique

3	M	54	Chir th	Sans ATCDs particuliers, Masse sternale, d'apparition récente, dlr thoracique, dyspnée, toux.	0	TDM thoracique : masse sternale d'extension endothoracique Radio thorax : opacité hilaire gauche	Biopsie sternale	Processus tumoral peu différencié d'allure carcinomateuse	Profil IHC en faveur d'un carcinome thymique selon la classification OMS 2014. Présence d'engainements périnerveux	Carcinome thymique
4	M	56	Pneumo	ATCD : tabagique chronique Notion d'exposition professionnelle à la poussière Toux productive parfois hémoptosique, une dyspnée inspiratoire d'aggravation progressive devenant stade III, Dlr médiathoracique sans irradiations, AMG de 5kg Tuméfaction latéro- cervicale ↑ rapidement de volume il y a 1mois.	3	Radio thorax : opacité latérorachéale bilatérale TDM A-P : Masse médiastinale post latéro-dt, épaississement (envahissant) la trachée suspect. Fibro.bronchique : trachée truffée de multiples formations bourgeonnantes où une biopsie a été faite.	Biopsie trachéale d'une formation bourgeon nante	Processus tumoral malin nécessitant une étude IHC	-EMA (+) -p63 (+) -CD117 faible -CD3 et le CD20 marquent les lymphocytes T et B du stroma tumoral. -CD30 et le CD15 (-) -TTF1 et la LMP1 (EBV) (-).	carcinome thymique
5	F	64	Pneumo Radio	ATCDs = 0 Dlr thoracique depuis 4mois, Dyspnée d'effort, Arthralgie , Céphalée , AMG 11kg, Anorexie , multiple ADP axillaire gche	3	TDM thoracique : Processus expansif médiastinal hilaire antérieur et sus hilaire gche. Bronchoscopie : trachée distendue, arbre bronchiq gauche aspect inflammatoire diffus aspiration et biopsie non concluante. Biopsie scannoguidée	Biopsie médiastinale	Processus carcinomateux peu différencié	P63 positif, CD5 positif CK7 négatif, CK20 négatif, TTF1 négatif, CD20 négatif	Carcinome épidermoïde thymique

6	F	68	Pneumo Radio	<p>ATCDs de tuberculose pulmonaire = 20 ans, HTA, hyperlipidémie, tabagiq pâssif pdt +ieurs année.</p> <p>Dlr thoracique 2 mois sub-aigue diffuses irradiations post, fibricule nocturne, AAA Syndrome inflammatoire biologique</p>	3	<p>Radio thorax: masse parahilaire gche limite externe noyée dans l'opacité médiastinale élargissement médiastinal opacité réticulaires ô des 02 bases</p> <p>TDM thoracique : masse médiastinale ant gauche avec ADP médiastino-hilaire contrelatérale, d'extension endothoracique.</p> <p>Fibroscopie bronchique taches arthracosiques diffuses</p>	Biopsie médiastinale échoguidée		<p>AE1/AE3 positif, P63 positif CD5 positif. Absence de marquage au CD20. Absence de marquage des lymphocytes au TDT.</p>	carcinome thymique sarcomatoïde
7	M	70	Chir th	<p>Tabagiq chronique dlrs basi thoracique Dyspnée toux expectante Pleurésie</p>	3	<p>Radio thorax: Pleurésie</p> <p>TDM Thoracique : Masse médiastinale avec Pleurésie de moyenne abandance</p> <p>Thoracoscopie : Présence de plusieurs nodules pleurale qui ont été biopsie</p>	pièce de thymomec tomie	Infiltration pleurale par un processus peu différencié	<p>AE1/AE3 positif CD5 positif. CD20 négative. L'indice de prolifération déterminé par le Ki67 est estimé à 50%</p>	carcinome thymique

Légende : M : Masculin ; F : Féminin ; Pneumo : service de pneumologie; Chir th : chirurgie thoracique; Radio : service de chirurgie thoracique ; Dlr : Douleur ; ATCDs : antécédents ; AMG : amaigrissement, AAA : asthénie, amaigrissement altération de l'état général ;

3. Etude anatomopathologique :

a. Etude macroscopique :

Le prélèvement :

Notre étude a porté sur 2 pièces opératoires (thymomectomies) et 5 biopsies (3 scanno-guidées, une écho-guidée, une au cours de la fibroscopie bronchique):

Lors du traitement des biopsies, sont précisés le nombre et la taille des fragments qui sont inclus en totalité dans un bloc de paraffine.

L'examen macroscopique des pièces d'exérèse a précisé l'orientation, quand elle est indiquée sur la fiche d'envoi, le nombre des fragments communiqués, leur dimension (cm), la taille du nodule tumoral (cm), sa couleur, son hétérogénéité et la présence ou non de zones kystiques.

Les régions pour lesquelles une invasion tumorale est suspectée, ont été repérées et encrées.

Des prélèvements systématiques ont été faits aussi bien au niveau de la tumeur qu'au niveau du thymus non tumoral et des limites d'exérèse encrés.

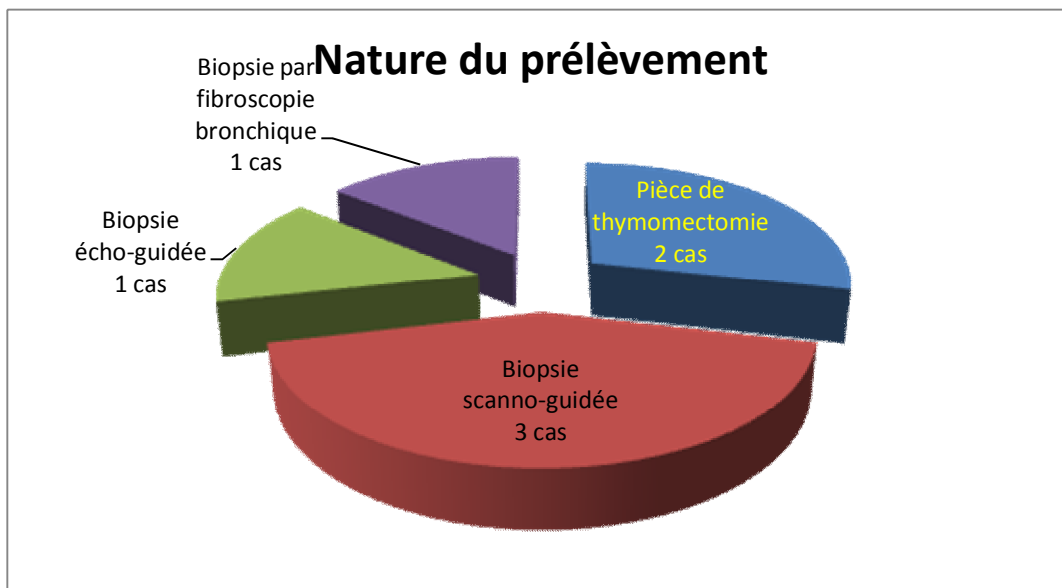


Figure 1 : Répartition selon la nature du prélèvement

Technique d'étude :

La fixation :

Tous les prélèvements ont été fixés au formol à 10 %.

La déshydratation, substitution et imprégnation:

La déshydratation consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Elle se fait par le passage dans des bains d'éthanol de concentration croissante jusqu'à l'éthanol absolu. La substitution consiste à remplacer l'éthanol qui n'est pas miscible à la paraffine par un solvant : toluène ou xylène. Ces deux solvants sont miscibles à la fois au déshydratant et à l'agent d'inclusion, on parle d'agents éclaircissants (car ils ont la propriété de rendre translucides les tissus qu'ils imprègnent).

L'imprégnation correspond à la substitution du solvant (toluène ou xylène) par la paraffine.

Inclusion en paraffine chauffée :

Le principe de l'inclusion consiste en un enrobage de la pièce par de la paraffine liquide qui est rigidifiée, permettant ainsi de conserver les rapports architecturaux des structures les unes par rapport aux autres et de leur fournir un support externe à la fois pendant et après la coupe.

Réalisation de coupes :

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues.

Réhydratation :

Une fois les plans de coupe réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et la paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées. Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées.

La coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES) :

Elle s'effectue selon les étapes suivantes :

- La coloration par l'hématéine se fait pendant 5 à 7 min (teintant les noyaux en bleu ou en noir). Par la suite il faut :
- Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée,
- Transférer dans l'alcool acide (facultatif),
- Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée,
- Colorer dans une solution d'éosine à 1 % pendant 2 min (teintant le cytoplasme en rose ou rouge),
- Rincer rapidement à l'eau courante,
- Déshydrater dans l'alcool à 100°. Passer rapidement dans les alcools (Méthanol - Ethanol pour éclaircissement),
- Montage au toluène.

La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air.

b. Etude en microscopie optique

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse.

c. L'immuno-histochimie

Technique :

1-Préparation à la technique (déparaffinage)	Durée
Passage à l'étuve (37°C)	1 nuit
Toluène (2 bains)	5 - 10mn chacun
Alcool absolu (3 bains)	5 - 10mn chacun
Rinçage à l'eau courante	10mn
2. Technique	
Egoutter les lames	
Passage dans H ₂ O ₂ à 0,4% (H ₂ O ₂ concentré)	10mn
Rinçage à l'eau courante	10mn
Passage au bain-marie (95°) dans du TP Citrate (a)	20mn
Laisser à température ambiante (b)	10 - 15mn
a et b pour les anticorps I nécessitant un démasquage	
Egoutter les lames et entourer les fragments (frgt) par le PAP	
Rincer avec du PBS (1 bain)	5mn
Mettre le bloquant sur le fragment (1 – 2 gouttes / frgt)	10mn
Disposer les lames dans une « chambre humide »	
Enlever le surplus du bloquant en secouant	
Application de l'anticorps (1 – 2 gouttes / frgt) ; ne pas couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas	1heure
Egoutter un peu les lames ; les mettre dans un panier	
Rinçage dans du PBS (2 bains)	5mn chacun
Application de l'anticorps II (1 – 2 gouttes / frgt)	15mn
Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas	
Rinçage dans du PBS (2 bains)	5mn chacun
Application de la peroxydase	15mn
Rinçage dans du PBS (2 bains)	5mn chacun
Egoutter les lames	
Application sur chaque lame de 2 gouttes de « substrat»	10 - 15mn
Rinçage à l'eau courante	10mn
Egoutter les lames	
Application de l'hématoxyline	2mn
Rinçage à l'eau de robinet	
Passage rapide dans du Carbonate de Lithium saturé	quelques s
Rinçage à l'eau de robinet	
Rinçage à l'eau distillée	
3. Montage à l'eau	

Marqueurs utilisés :

Marqueurs	Réactivité
Cytokératines	Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires
CK19	Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires
CK20	Négatif dans les cellules thymiques épithéliales saines et néoplasiques. Peut être positif dans les adénocarcinomes thymiques rares (diagnostic différentiel : métastases au 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
PAX8	Positif dans les thymomes et la plupart des carcinomes thymiques
Tdt	Cellules T immatures dans le thymus et les thymomes Lymphome lymphoblastique T
Desmine	Cellules myoïdes de la zone médullaire thymique, thymomes de type B1, thymomes rares B2 et B3 et carcinomes thymiques
Ki-67	Toutes cellules en prolifération (cellules T immatures dans la zone corticale normale du thymus, la plupart des thymomes, lymphome lymphoblastique T, etc.

4. Analyse statistique :

Toutes les variables étaient résumées par l'utilisation des statistiques descriptives. Les variables qualitatives sont présentées en termes de proportion et les variables quantitatives en termes de moyenne, valeurs extrêmes et écart-type.



III. Résultats

A. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 59,43 ans avec des extrémités de 51 ans et 70 ans .

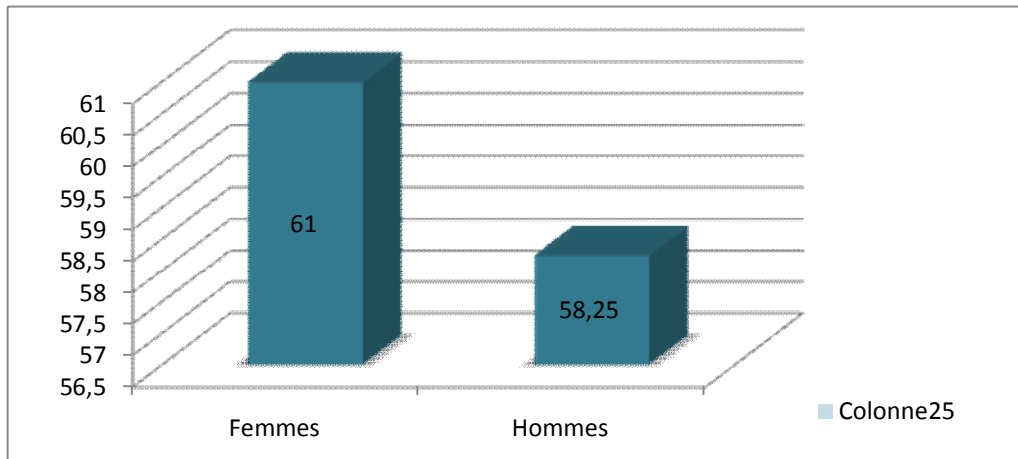


Figure 2 : Graphique de la répartition de l'âge selon le sexe

B. Répartition selon le sexe

Notre étude a porté sur 3 femmes et 4 hommes

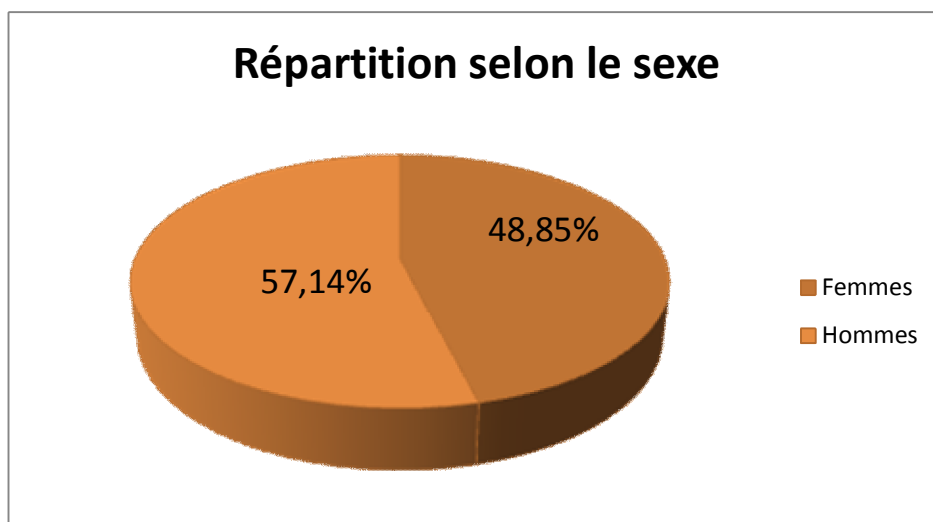


Figure 3 : Graphique montrant la répartition de nos patients selon le sexe

C. Les données cliniques

1. Les antécédents :

Les antécédents personnels étaient marqués par le **tabagisme chronique** chez 5 cas (71 % des cas), et la notion d'exposition professionnelle à l'amiante et à la poussière chez 2 cas (28,6 % des cas) pour une période non négligeable (respectivement 20 ans et 10 ans). On notera qu'une patiente a eu une tuberculose pulmonaire traitée et une kystectomie pulmonaire il y a 25 ans

2. Les symptômes cliniques :

La symptomatologie est assez bruyante en rapport avec des signes d'envahissement locorégional ou général. Les signes d'atteinte médiastinale retrouvés sont :

- La douleur basi ou médiastino thoracique dans nos 6 cas (85 % des cas).
- Dyspnée d'effort inspiratoire d'aggravation progressive chez 6 patients (85 % des cas).
- Toux expectante chez 3 cas (43 % des cas).
- Adénopathies cervicales plus au moins volumineuses ont été retrouvées chez 2 patients (29% des cas).
- Syndrome cave supérieur chez un patient (14% des cas).
- Une douleur abdominale diffuse retrouvée chez une patiente âgée chez qui une radiographie standard du thorax a découvert fortuitement une atteinte médiastinale (14% des cas).

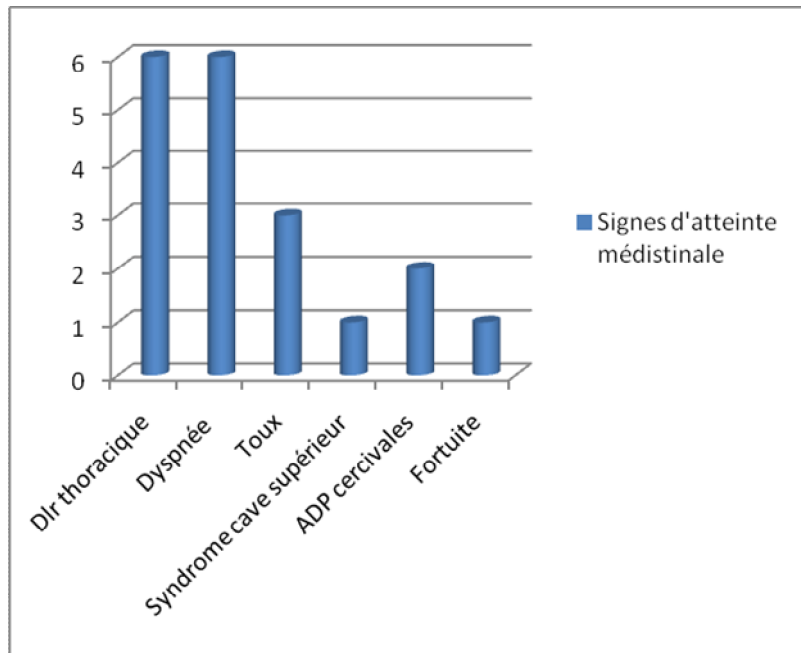


Figure 4 : Graphique montrant les principaux symptômes cliniques observés

On note une altération de l'état général chez la majorité des cas, correspondant selon l'échelle de l'OMS à OMS 3 (71% des cas) alors que 2 cas étaient en bon état général.

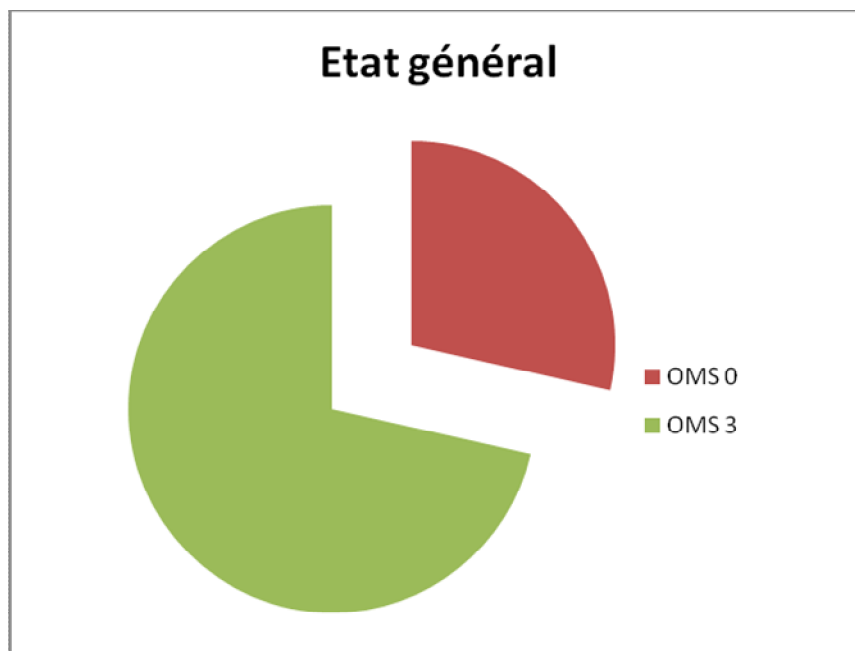


Figure 5 : Retentissement sur l'état général des patients

D. Les données radiologiques

1. Radiographie standard du thorax (face/profil) :

Tous les patients ont en bénéficié, montrant :

- une opacité médiastinale (dans 5 cas l'opacité était ronde localisé à gauche, alors quel'opacité était en bande à droite chez 1 patient) dont la limite externe noyée dans le médiastin et la limite interne floue.
- un élargissement médiastinal observé dans 3 cas.
- une pleurésie était mis en évidence dans 1 cas.

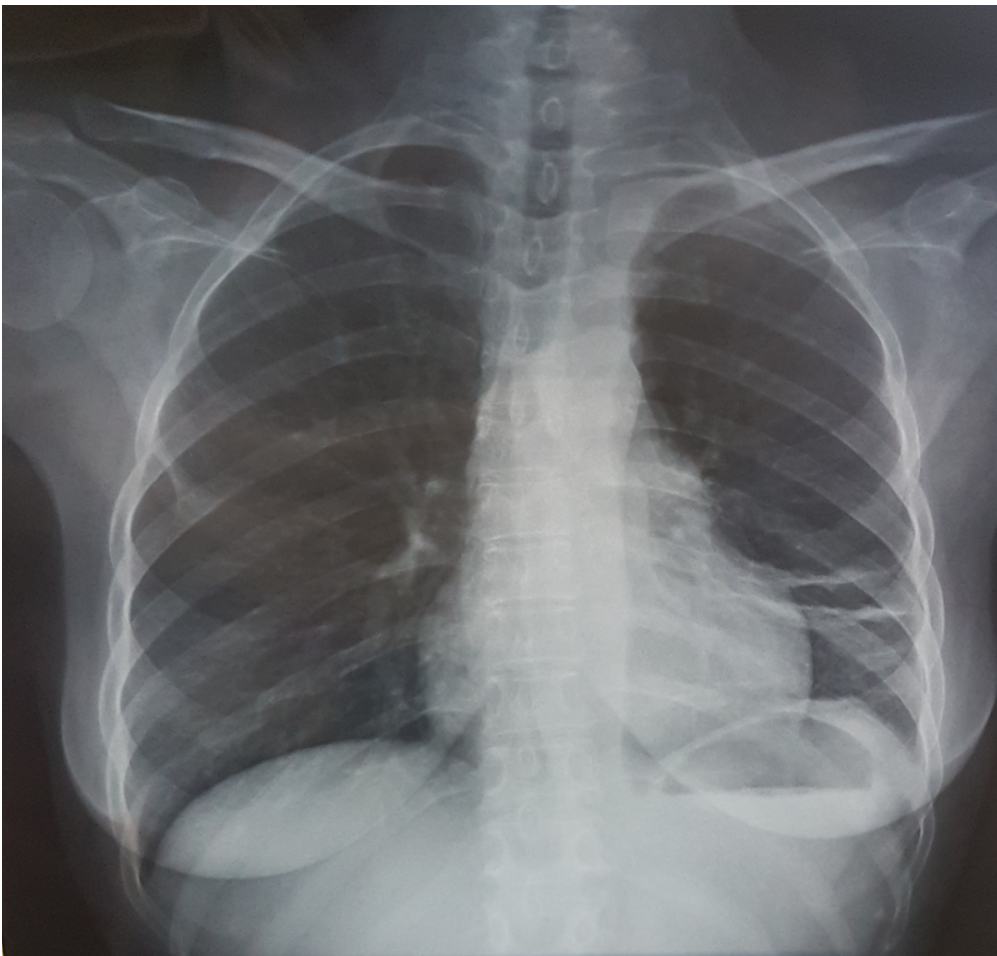


Figure 6 : Radiographie thoracique montrant un élargissement du médiastin avec une opacité en bande dans le 1/3 inférieur du Poumon gauche (cas N°2 de notre série)

2. Tomodensitométrie :

La TDM thoracique avec injection de produit de contraste a été réalisé chez tous les patients de notre étude. C'est l'examen clé qui a évoqué le diagnostic dans la majorité des cas et au même temps a permis de préciser les caractéristiques de la masse observée (la taille, la densité, la capsule et l'extension de la tumeur), et a aidé à guider les biopsies tumorales.

Tous les patients ont en bénéficié dans le cadre du bilan préopératoire.



Figure 7 : Biopsie d'une masse thymique scanno-guidée [93].

3. Autres examens :

➤ L'échographie abdominale a été réalisée chez 3 patients dans le cadre du bilan d'extension qui a objectivé une atteinte hépatique et des kystes rénaux chez un patient.

➤ La fibroscopie bronchique a été réalisé chez la majorité des patients de notre étude (86% des cas) où des biopsies ont été faites et dans 1 cas ça permis d'aboutir au diagnostic du carcinome thymique.

➤ Scintigraphie osseuse réalisée chez 2 patients, montrant chez l'un d'eux des métastases osseuses.

E. Les résultats anatomopathologiques

1. Type de prélèvement :

Dans notre série, 1 patient a été opéré d'emblée sans preuve histologique (14 %), et 1 patient a bénéficié d'une thymomectomie sous sternotomie (14%).

Les 4 autres patients (57 %) avaient bénéficié préalablement d'une biopsie scanno-guidée et 1 cas a eu une biopsie écho-guidée (14%).

2. Les données morphologiques :

Les aspects morphologiques notés dans tous les cas étaient en faveur d'un processus tumoral peu différencié (4 cas correspondant à 57 %) ou indifférencié (2 cas correspondant à 29%) d'allure carcinomateuse. Ce qui a justifié la réalisation d'un complément immunohistochimique pour préciser le type histologique exact.

Dans un cas la biopsie a suggéré un thymome A sans pouvoir éliminer un carcinome thymique ce qui a nécessité un complément immunohistochimique pour étayer le diagnostic.

3. Les données immunohistochimiques :

Le panel immunohistochimique est demandé en fonction du résultat de l'étude morphologique et en fonction de la disponibilité des anticorps dans le laboratoire.

Tous nos cas ont bénéficié de l'étude immunohistochimique. Les anticorps utilisés étaient l'AE1/AE3, EMA, CD5, CD117, CD56, TdT, CD3, CD20, CD1a, KI67, CK19, CK20, chromogranine, synaptophysine, P63, Cytokératines, TTF1 et LMP1 (pour EBV).

Le choix des anticorps à utiliser dépend de l'aspect morphologique et des diagnostics différentiels.

Après l'étude d'immunohistochimique : les carcinomes thymiques sont répartis ainsi :

3 cas de carcinomes thymiques épidermoïdes (34% des cas),

1 cas de carcinomes thymiques sarcomatoïde (14% des cas),

3 cas de carcinomes thymiques sans précision de sous-types (34% des cas).

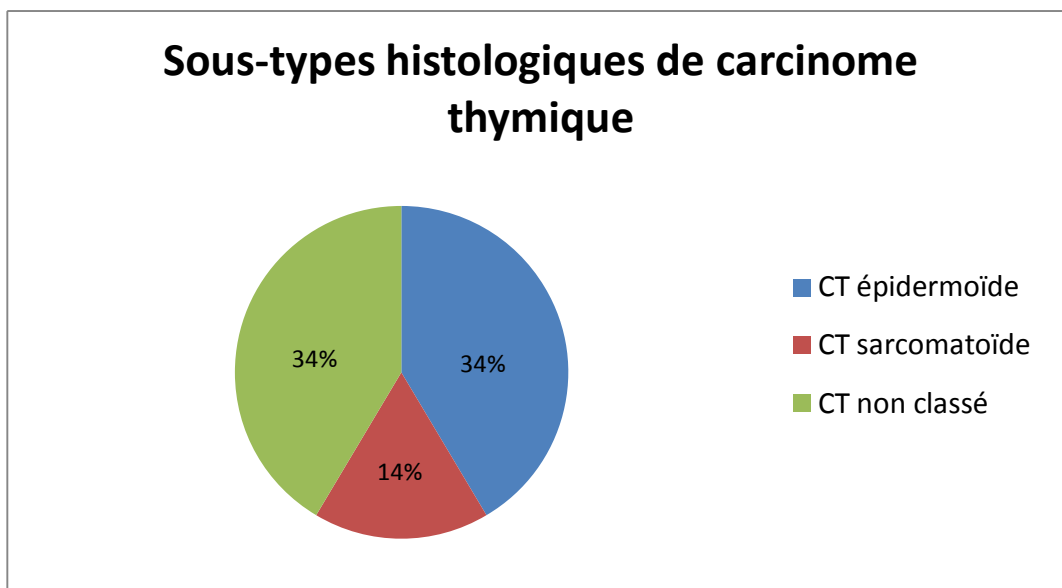


Figure 8 : Répartition des sous-types des carcinomes thymiques

F. Qualité d'exérèse chirurgicale

La résection chirurgicale était :

- Complète (R0) dans 1 cas.
- Incomplète microscopiquement (R1) dans 1 cas.
- Incomplète macroscopiquement (R2) dans 5 cas.

G. Suivre post-opératoire

Les complications post-opératoires précoces étaient rares, un cas d'infection de paroi rapidement résolutive et un cas d'embolie pulmonaire.

Les difficultés retrouvées dans notre étude sont

- Le manque d'informations rapporté dans les dossiers des malades.
- Des malades perdus de vue
- Rareté du suivi et d'évolution des malades surtout si les malades été orientés vers un autre service ou un autre hôpital.



IV. Discussion

A. Définition

Les carcinomes thymiques sont des tumeurs épithéliales rares du médiastin, divisés en sous-types. Ils surviennent à une incidence de 0,15 cas sur 100 000 individus par an. [4]. Ils représentent 15-20 % des tumeurs thymiques, et sont contrairement aux thymomes sans morphologie organotypique, plus agressifs et de pronostic considérablement plus mauvais à long terme ; par exemple le taux de survie à 5 ans des carcinomes thymiques inopérables est de 17 % seulement [6].

Les carcinomes thymiques ont été considérés comme un sous-type des thymomes de type C jusqu'au 2004 où l'OMS les classent comme entité autonome. Sur la base d'une conférence de consensus ayant eu lieu en 2014, la classification des tumeurs du thymus a été optimisée principalement à l'aide de marqueurs cellulaires, en prenant en considération la distinction entre le thymome de type B3 et le carcinome thymique [5].

B. Rappels

1. Anatomie du thymus

Anatomiquement, les premiers dessins conservés de la glande thymique étaient réalisés par Vésale et Bertolini en 1684 donnant une description très lucide.

Le thymus est une glande formée de 2 lobes, située sur la ligne médiane, se projetant entre le bord inférieur de la glande thyroïde et le 4^{ème} cartilage costal, mesure environ 5 cm de longueur, 4 cm de largeur et 6 mm d'épaisseur.

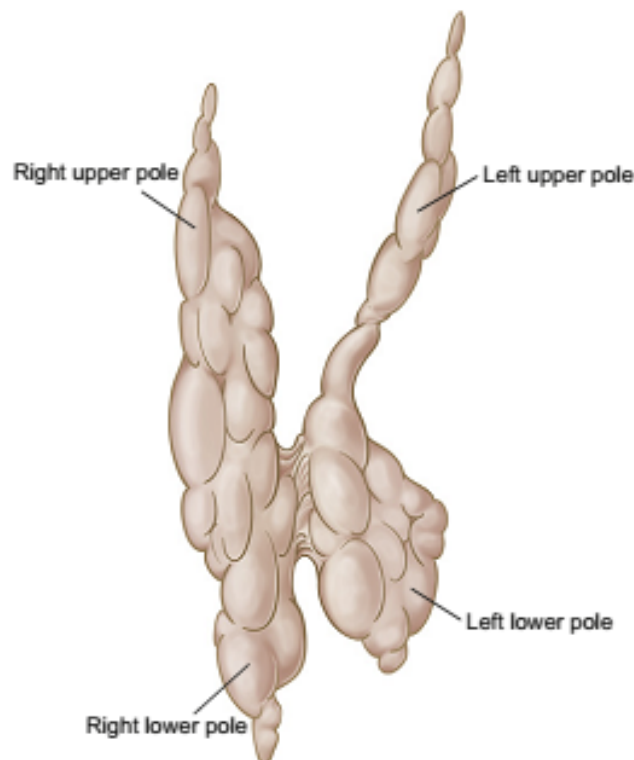


Figure 9 : Schéma du thymus [94]

En haut, le thymus est souvent relié à la glande thyroïde par le ligament thyro-thymique, fait de tissu conjonctif qui contient des vaisseaux sanguins minuscules.

A sa face antérieure, le thymus se trouve immédiatement derrière les origines du sternothyroïde et les muscles sternohyoïdes dans ses parties cervicales, et le sternum dans ses parties médiastinales et aux vaisseaux thoraciques.

La face postérieure haute répond à la trachée, et la basse à la partie inférieure de l'artère carotide commune gauche, au tronc brachio-céphalique

artériel droit, à l'artère pulmonaire, à l'arc aortique, à la veine cave supérieure et au cœur.

Les pôles inférieurs reposent sur le péricarde et y sont reliés par de minces brins de tissu conjonctif.

Latéralement, le thymus coule le long de la plèvre et à proximité de la graisse médiastinale et des nerfs phréniques, répond à la gaine vasculo-nerveuse du cou.

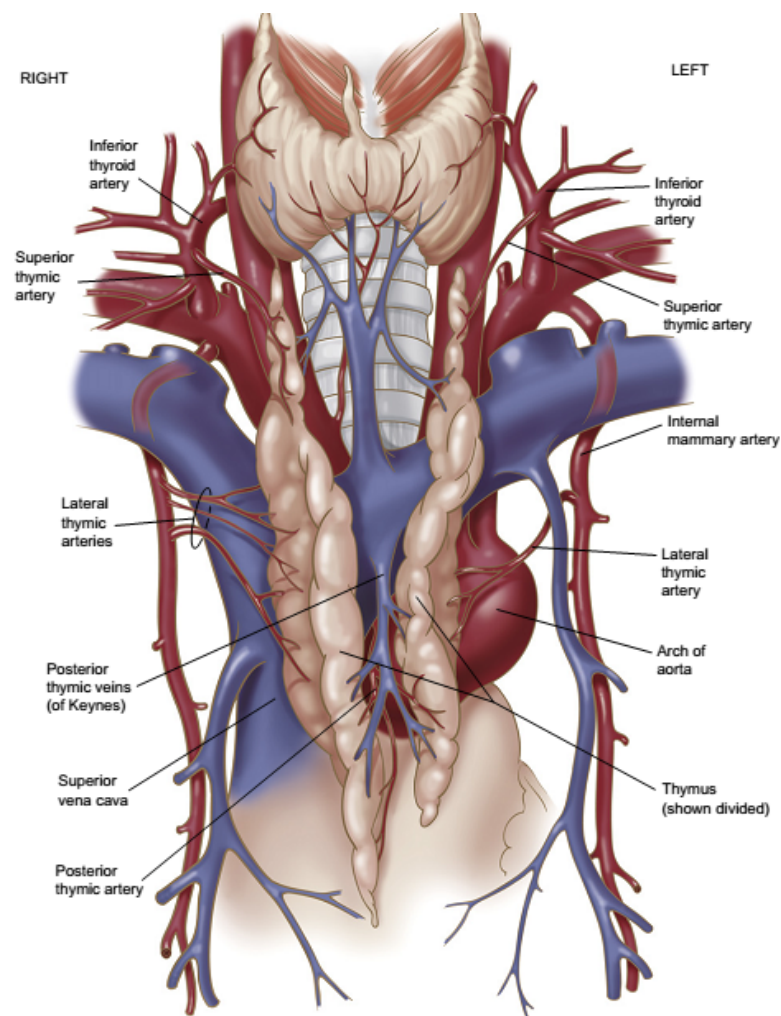


Figure 10 : La vascularisation de la glande thymique. [94]

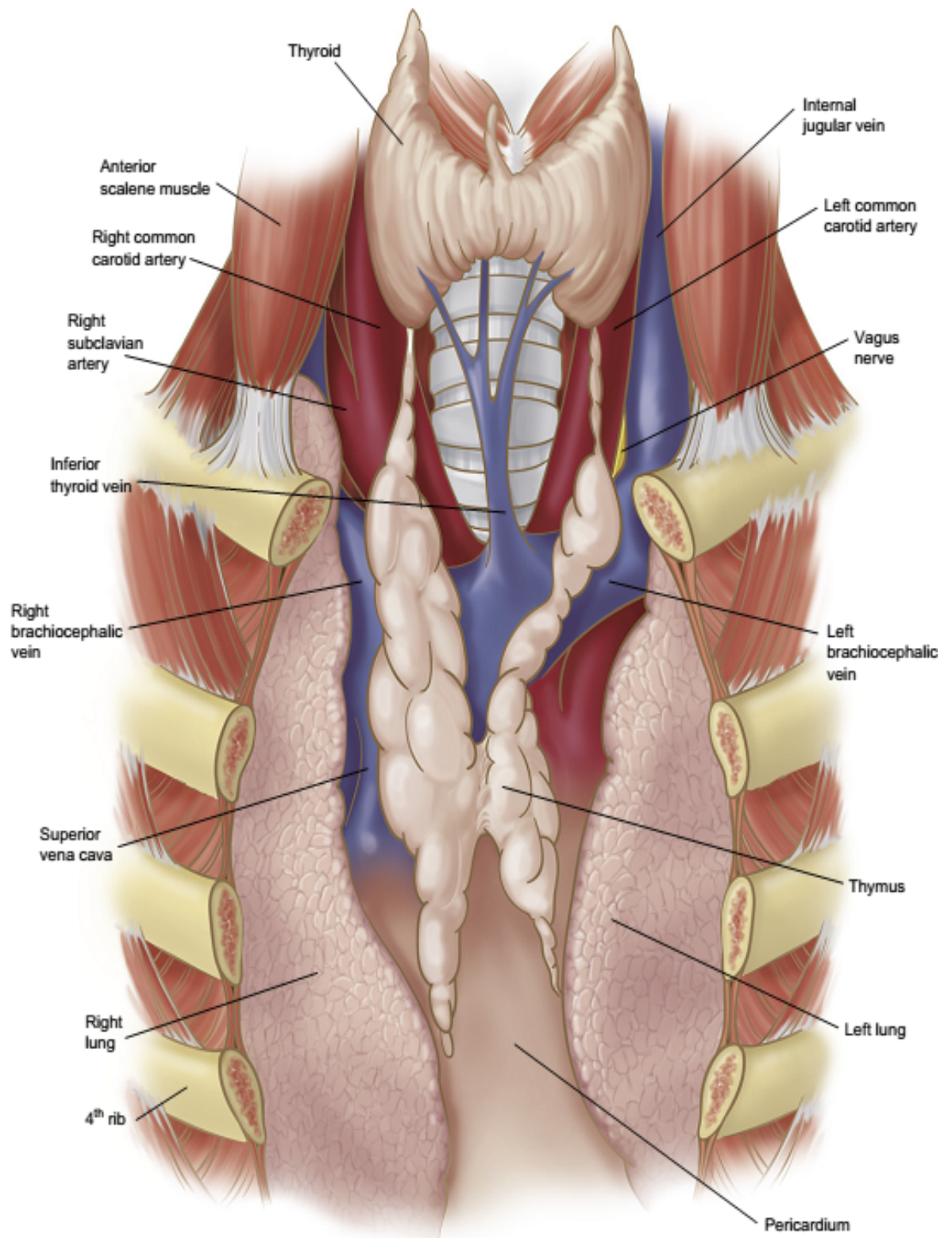


Figure 11 : Situation du thymus au sein des structures médiastinales [94]

À la naissance, le thymus pèse environ 13 g à 15 g. Son poids augmente au cours de l'enfance pour atteindre son maximum à la puberté 35 g à 45 g. Avec le début de l'involution graisseuse physiologique, le poids diminue à 25 g à 25 ans puis à moins de 15 g à 60 ans et environ 6 g à 70 ans. Cette involution est due à l'augmentation des niveaux de corticostéroïdes

2. Rappel embryologique

Le thymus provient de l'endoderme de la 3^{ème} et peut-être 4^{ème} poche branchiale au cours de la 6^{ème} semaine de gestation.

Pendant les 7^{ème} et 8^{ème} semaines gestationnelles, les thymus s'allongent et s'élargissent caudalement et antéro-latéralement, aboutissant à la fusion des extrémités distales avançant au niveau de la marge supérieure de l'arc aortique et à la perte de sa connexion avec les fentes branchiales à la fin de la 8^{ème} semaine de gestation.

Seul le tissu conjonctif est affecté par la fusion, de sorte que les tissus glandulaires des 2 lobes restent distincts. À la fin de la fusion, le thymus s'agrandit et s'attache au péricarde. Ceci détermine la position permanente de la glande dans le médiastin supérieur antérieur. Il y a un élargissement préférentiel des pôles caudaux qui finissent par devenir plus épais que les pôles crâniens.

Les connexions au pharynx disparaissent à la fin de la 8^{ème} semaine gestationnelle, mais des îlots de tissu thymique peuvent être trouvés dans la cavité tympanique, le cou, le médiastin ou le poumon. Cela se produit dans 20% à 25% des personnes.

Le thymus atteint son poids le plus élevé proportionnellement au poids corporel à la naissance et au poids absolu le plus élevé à la puberté. Une involution physiologique se produit avec l'âge, associée à une perte parenchymateuse et le remplacement par la graisse.

3. Rappel histologique

Le thymus est un volumineux organe lymphoïde, secondaire, aplati jouant un rôle important dans l'immunité et dans la tolérance du soi. Il est le centre de maturation et d'éducation des lymphocytes T immatures ou prothymocytes. Il est formé de 2 contingents cellulaires qui sont les cellules épithéliales thymiques et les lymphocytes.

C'est une glande grise rosée avec une surface lobulée située dans le médiastin antéro-supérieur. Il est constitué de 2 lobes, de taille légèrement différente, subdivisés en plusieurs lobules par une capsule conjonctive. On y distingue 2 structures différentes : la corticale et la médullaire qui contient les corpuscules de Hassal. Les cloisons ne s'étendent que jusqu'à la jonction cortico-médullaire, de sorte que la moelle est confluite. Les 2 lobes sont reliés par un tissu conjonctif lâche à la ligne médiane et parfois par un lobe intermédiaire.

L'épithélium qui le constitue forme une structure spongieuse qui renferme un labyrinthe d'espaces anastomosés. Ceux-ci sont colonisés par des lymphocytes. Les cellules épithéliales du thymus fournissent une charpente, elles assurent une fonction de «nourrice» en favorisant la différenciation, la prolifération et la maturation des sous-populations cellulaires T. Les cellules épithéliales présentent dans leur cytoplasme des granules sécrétoires qui contiennent probablement les hormones thymiques dont 4 ont été caractérisées à l'heure actuelle : la thymuline, les thymosines $\alpha 1$ et $\beta 4$ et la thymopoïétine.

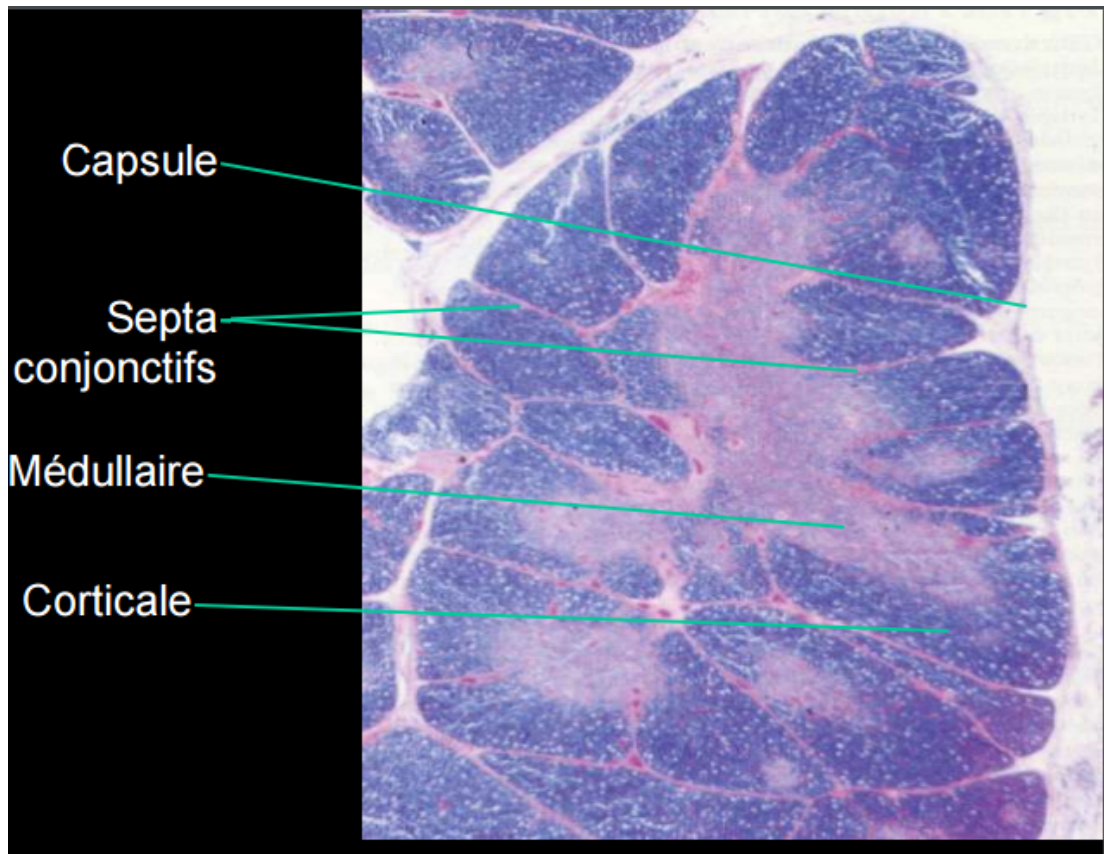


Figure 12 : Aspect histologie du thymus : Coupe au faible grossissement (cours d'externat)

Sur cette coupe au faible grossissement, le thymus apparaît très lobulé, entouré par une capsule de tissu conjonctif lâche d'où partent de courts septa contenant les vaisseaux sanguins, pénétrant en profondeur. Le parenchyme thymique est divisé en 2 zones distinctes, une couche externe dense, le cortex et une zone interne, faiblement colorée, la médullaire.

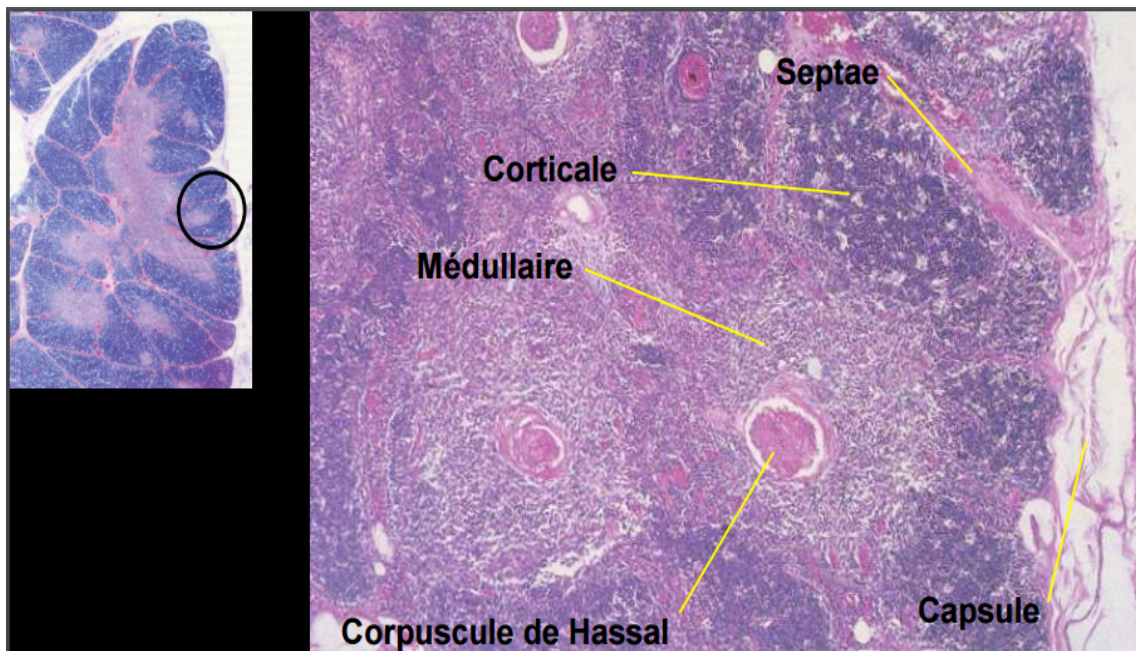
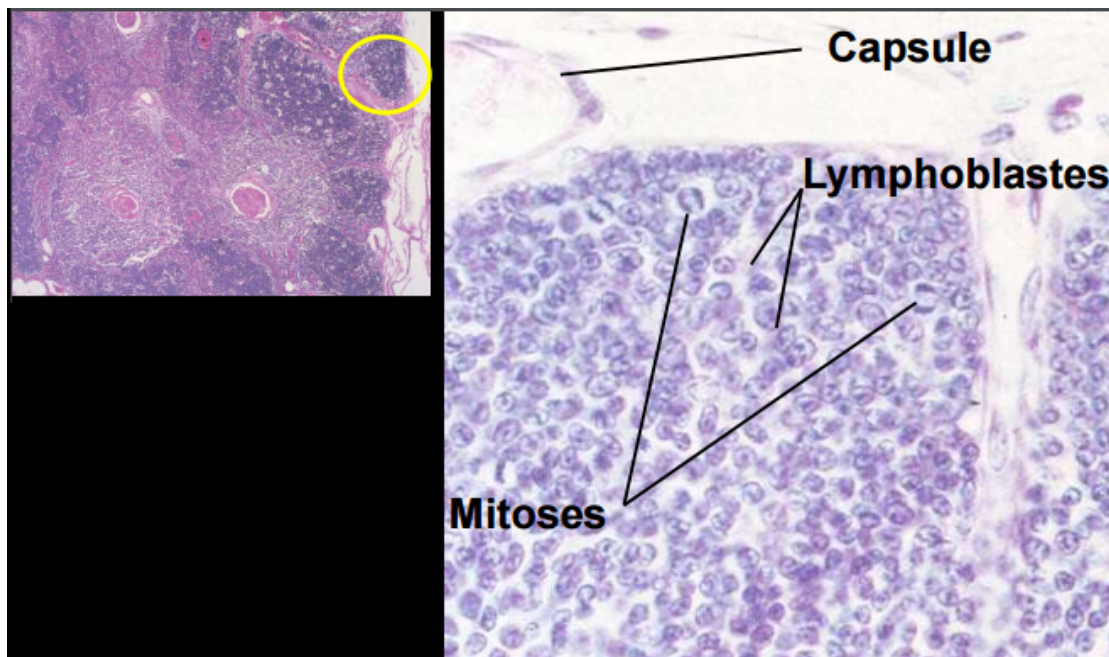


Figure 13 : Aspect histologique du thymus : la partie corticale (cours d'externat).

La charpente épithéliale de la médullaire est relativement grossière et marquée ; ses interstices sont plus petits que dans le cortex et contiennent moins de lymphocytes. L'éosinophilie de la charpente et la relative rareté en lymphocytes expliquent la coloration rose pâle de la médullaire. Au centre de la médullaire on observe des structures lamellaires éosinophiles, appelées corpuscules de Hassal, qui correspondent à des cellules épithéliales dégénératives.



**Figure 14 : Aspect histologie du thymus : la couche corticale centrée sur la capsule
(cours d'externat)**

Le cortex thymique est essentiellement peuplé de lymphocytes T, ceux du cortex externe étant plus grands que ceux du cortex profond. Les grands lymphocytes sont des lymphoblastes qui produisent des clones de cellules T de plus petite taille. Celles-ci subissent une maturation au fur et à mesure qu'elles sont repoussées dans le cortex profond vers la médullaire. Elles pénètrent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour rejoindre le pool des lymphocytes T circulants et peupler les régions lymphocytaires T des autres organes lymphoïdes. Il existe également de nombreux macrophages vacuolisés, faiblement colorés, qui absorbent les lymphocytes morts.

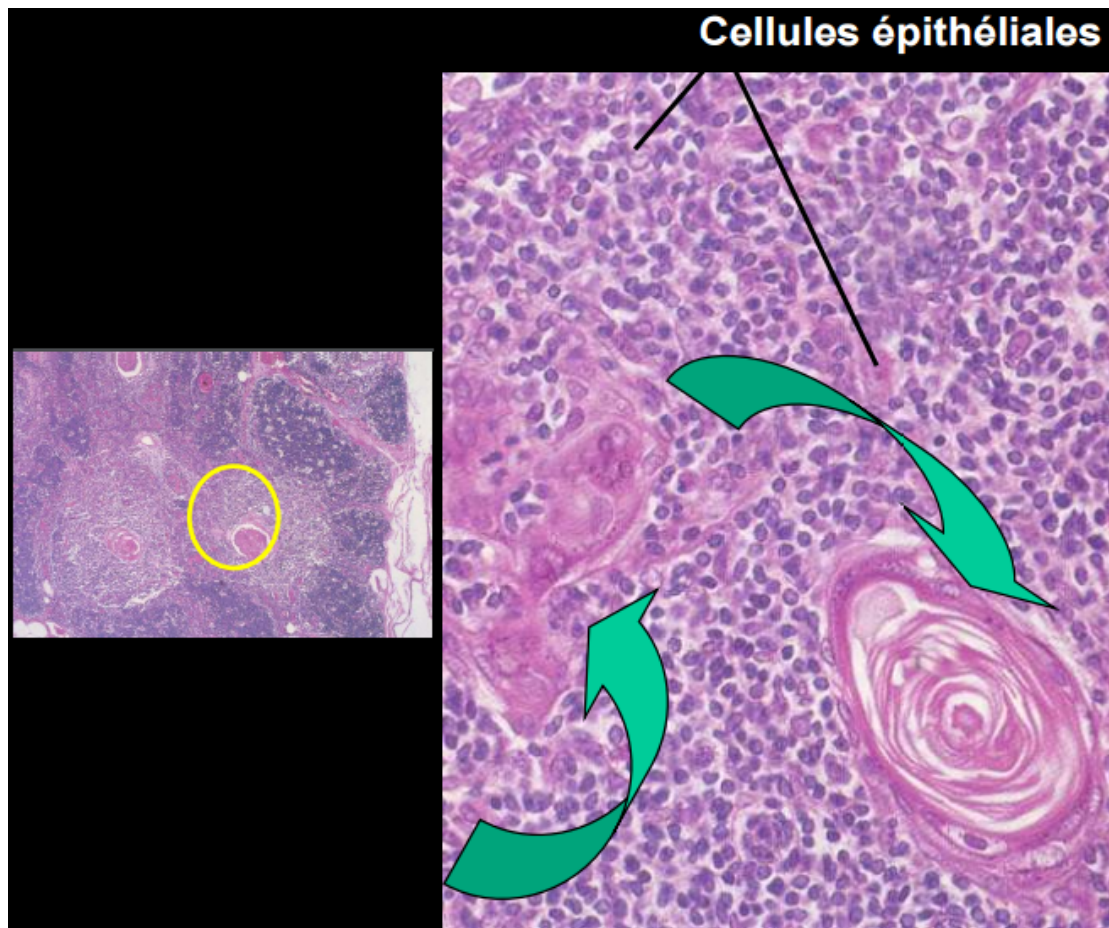


Figure 15 : Aspect histologie du thymus : la médullaire (cours d'externat).

Médullaire thymique : Le caractère dominant de la médullaire thymique est la solide composante épithéliale, dont les noyaux sont pâles, les cytoplasmes éosinophiles, noyés par les lymphocytes. Les corpuscules de Hassal, lamellaires et concentriques, sont caractéristiques de la médullaire thymique. Ils apparaissent au cours de la vie fœtale et augmentent en nombre pendant toute la vie. Au début, les corpuscules sont constitués par une seule cellule épithéliale médullaire qui grossit puis dégénère. Ce processus se répète pour les cellules épithéliales voisines, avec la formation de masses lamellaires entourées de cellules dégénérées aplaties.

C. Classification du carcinome thymique(CT) :

1. Historique de la classification des CT :

De nombreuses classifications ont été proposées, afin de corréler l'aspect anatomopathologique de la tumeur au pronostic.

- La première tentative de classification remonte à 1978 : Nils P. Bergh et son équipe [7] ont tenté de classer les tumeurs thymiques en stades évolutifs. Elle établit trois stades, selon le niveau d'envahissement local par la tumeur.

- Ce système est légèrement modifié l'année suivante par l'équipe du Massachusetts General Hospital [8]..

Ces classifications sont critiquées pour leur manque de précision concernant l'envahissement des organes adjacents et la dissémination intra-thoracique ou à distance.

- C'est en 1981 que le chirurgien japonais Akira Masaoka développe la classification qui porte son nom et qui est très largement utilisée par la suite. Cette classification, basée sur l'envahissement des structures adjacentes et non la taille de la tumeur, est la première dont le stade est corrélé à la survie.

Il s'agit d'une stadification davantage clinique que microscopique basée sur les éléments suivants [9].:

- Stade I : tumeur macroscopiquement complètement encapsulée, sans envahissement capsulaire microscopie,

- Stade II : envahissement macroscopique du tissu adipeux environnant ou de la plèvre médiastinale, *ou* envahissement capsulaire microscopique,

- Stade III : envahissement macroscopique des organes avoisinants (péricarde, poumon, gros vaisseaux)

- Stade IV :

- *Stade IVa* : dissémination pleurale ou péricardique,
- *Stade IVb* : métastases ganglionnaires ou à distance.

Il s'agit de la première classification des thymomes pour laquelle le pronostic était corrélé au stade [10].

- La classification, proposée par Verley et Hollmannen 1985, distingue, sur le plan pronostique, 4 types de thymomes : les thymomes à cellules fusiformes (type 1), les thymomes riches en lymphocytes presque toujours bénins (type 2), les thymomes épithéliaux différenciés à potentiel plus agressif (type 3) et les thymomes épithéliaux indifférenciés correspondant aux carcinomes thymiques (type 4).

- La classification proposée par Marino et Muller-Hermelink en 1985 (ancienne référence internationale) basée sur la ressemblance morphologique des thymomes et des différentes zones du thymus normal. Elle distingue trois catégories [11]:

1- les thymomes médullaires : correspondant aux thymomes à cellules fusiformes, généralement bénins et de bon pronostic, pauvres en lymphocytes d'aspect mature ; on y observe souvent des zones avec une organisation en pseudo-rosette et des zones de transformation micro-kystique. Paradoxalement les thymomes médullaires ne contiennent jamais de corpuscules de Hassal.

2- les thymomes corticaux riches en lymphocytes de type immature avec, cependant, des cellules épithéliales plus nombreuses, de moins bon pronostic en raison de leur potentiel invasif.

3- Les thymomes mixtes à prédominance médullaire et corticale.

- Le carcinome thymique bien différencié a été ajouté à cette classification en 1992 par Kirchner et al.

- La classification de Masaoka a été modifiée par Kenji Koga en 1994 et est devenue la classification de Masaoka-Koga [12,13]

- Stade I : tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement,

- Stade II :

- *Stade IIa* : invasion transcapsulaire microscopique,

- *Stade IIb* : envahissement macroscopique de la capsule ou du tissu adipeux au contact, *ou* contact macroscopique à la plèvre médiastinale ou au péricarde sans rupture de ceux-ci,

- Stade III : envahissement macroscopique d'organes voisins (péricarde, poumon, gros vaisseaux),

- Stade IV :

- *Stade IVa* : dissémination pleurale ou péricardique,

- *Stade IVb* : métastases ganglionnaires ou à distance.

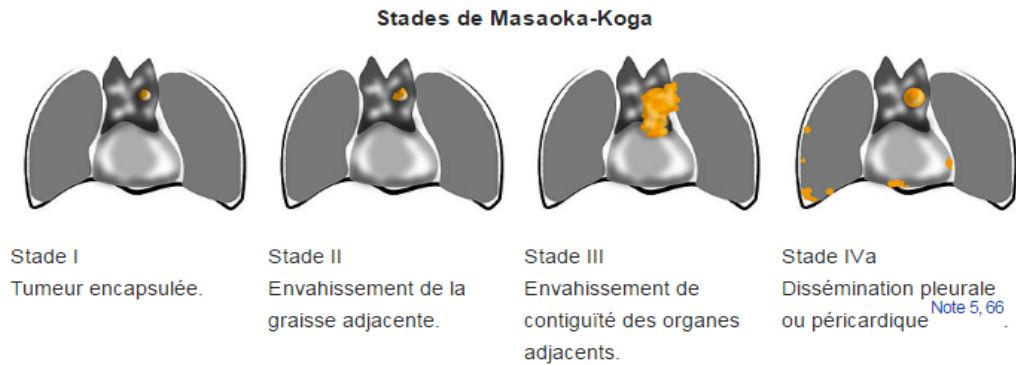


Figure 16 : la classification selon Masaoka Koga du carcinome thymique

Bien que la classification de Masaoka-Koga soit toujours considérée comme la plus adaptée, elle a été critiquée sur plusieurs points, et notamment la corrélation entre aspect clinique et aspect microscopique [10]. Tout d'abord, pour certains [14], le stade IIb mélange abusivement un envahissement microscopique avéré des organes de voisinage et un simple contact sans envahissement, le contact sans rupture étant par ailleurs difficile à identifier au plan anatomopathologique. Il existe également une ambiguïté entre le stade III et le stade IVa, notamment sur ce qui doit être considéré ou non comme une dissémination pleurale ou péricardique [15]. Enfin, la classification de Masaoka n'est pas utilisable pour les carcinomes thymiques [16,17].

- La classification histologique établie par l'OMS en 1999 et actualisée en 2004 est basée sur l'apparence des cellules épithéliales tumorales et leur proportion rapportée à celle des cellules lymphocytaires. La terminologie utilisée dans cette classification associe des lettres :

- A : atrophie (pour thymus involué de l'adulte),
- B : bio-active (pour thymus biologiquement actif du fœtus et de l'enfant),
- C : carcinome

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

Valeur pronostique de la classification OMS 2004 :

- ▶ Thymomes A, AB, B1 : potentiel malin nul (I et II) à faible (III)
- ▶ Thymome B2 et B3 : potentiel malin modéré (I) à élevé (II et III)
- ▶ Carcinomes thymiques : malpighiens, basaloïdes, muco-épidermoïdes et carcinoïdes : potentiel malin modéré (I et II) à élevé (III).

En effet, la classification de Bergh (1978) était issue de l'étude de 43 patients [7], celle du Massachusetts General Hospital de 103 patients [8]; 93 pour Masaoka [9] et 79 pour Koga [12]. La classification TNM de 1991 était basée sur 107 patients [24]. La raison principale de ce faible nombre de patients est la rareté des thymomes et c'est la limite des classifications anciennes. Les thymomes présentent en effet une grande variabilité clinique et histologique, qui se reflète dans l'inadéquation partielle de certains aspects de ces classifications. Pour ces raisons, aucune classification n'avait été adoptée sur le plan international, chaque société savante émettant ses propres recommandations basées sur la classification qu'elle estimait correspondre le mieux à sa population de patients [25].

La base de données utilisée pour l'établissement de la classification de l'ITMIG compile les dossiers de 1808 patients issus de 105 centres à travers le monde, et la classification a été intégrée à la 8^{ème} édition de la classification TNM des tumeurs malignes, lui conférant une valeur de référence internationale [19].

- Lors de la réunion de consensus de ITMIG en 2011, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1999 modifiée en 2004 a été validée comme standard, avec l'objectif de définir des critères diagnostics histologiques majeurs pour en améliorer la reproductibilité imparfaite [9, 18, 19]. Ces critères sont intégrés dans la classification de l'OMS 2014 .

2. Classification de l'OMS 2015 :

Plus récemment la classification OMS 2015 a été basée sur une approche pluridisciplinaire faisant intervenir des experts de Radiologie, de Chirurgie Thoracique et de l'Oncologie, en utilisant des données récentes provenant de la base de données rétrospective mondiale de l'ITMIG (Groupe international d'intérêt pour les tumeur maligne du thymus) :

L'objectif de cette nouvelle classification est l'amélioration des critères diagnostiques histologiques et immuno-histo-chimiques pour un typage plus précis et reproductible des thymomes et la distinction entre les thymomes et les carcinomes thymiques.

- L'affinement de ces critères histologiques a été atteint au cours des réunions de consensus ITMIG à New York et Mannheim et se reflète dans la 4^{ème} édition (OMS 2015) non seulement dans l'histopathologie, mais aussi dans le paragraphe consacré aux diagnostics différentiels.

En outre, les données épidémiologiques et pronostiques des tumeurs épithéliales thymiques étaient pour la première fois, non seulement établies sur la base de l'expérience dans un seul centre ou petite méta-analyse, mais sur des données récentes provenant de la base de données rétrospective mondiale de

l'ITMIG qui a compilé plus de 6000 cas de thymomes, des carcinomes thymiques et des néoplasmes neuroendocrines thymiques.

Pour les tumeurs germinales, les lymphomes et les néoplasies du tissu mou, il n'y avait aucun changement par rapport à la 3^{ème} édition (2004).

La nomenclature des principaux sous-types des thymomes sur la base de lettres et de chiffres (type A, AB, B1-B3) est maintenue à la 4^{ème} édition, de même que la recommandation d'utiliser le système Masaoka-Koga modifié pour le staging des thymomes.

- Dans l'analyse de Kerjouan [26], l'analyse histologique des 50 TET établissait la répartition suivante :

- 1 cas de thymome A
- 6 cas de thymome AB
- 10 cas de thymome B1
- 9 cas de thymome B2
- 12 cas de thymome B3
- Et 12 carcinomes thymiques.

WHO classification of tumours of the thymus^{a,b}

Epithelial tumours			
Thymoma			
Type A thymoma, including atypical variant	8581/3*	Germ cell tumours with somatic-type solid malignancy	9084/3
Type AB thymoma	8582/3*	Germ cell tumours with associated haematological malignancy	9086/3*
Type B1 thymoma	8583/3*		
Type B2 thymoma	8584/3*	Lymphomas of the mediastinum	
Type B3 thymoma	8585/3*	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	9679/3
Micronodular thymoma with lymphoid stroma	8580/1*	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Metaplastic thymoma	8580/3	Other mature B-cell lymphomas	
Other rare thymomas		T lymphoblastic leukaemia / lymphoma	9837/3
Microscopic thymoma	8580/0	Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and other rare mature T- and NK-cell lymphomas	
Sclerosing thymoma	8580/3	ALCL, ALK-positive (ALK+)	9714/3
Lipofibroadenoma	9010/0*	ALCL, ALK-negative (ALK-)	9702/3
Thymic carcinoma		Hodgkin lymphoma	9650/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell and classical Hodgkin lymphoma	9596/3
Basaloid carcinoma	8123/3		
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Histiocytic and dendritic cell neoplasms of the mediastinum	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Langerhans cell lesions	
Clear cell carcinoma	8310/3	Thymic Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Sarcomatoid carcinoma	8033/3	Langerhans cell sarcoma	9756/3
Adenocarcinomas		Histiocytic sarcoma	9755/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features	8200/3*	Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Fibroblastic reticular cell tumour	9759/3
Adenocarcinoma, NOS	8140/3	Indeterminate dendritic cell tumour	9757/3
NUT carcinoma	8023/3*		
Undifferentiated carcinoma	8020/3	Myeloid sarcoma and extramedullary acute myeloid leukaemia	9930/3
Other rare thymic carcinomas			
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Soft tissue tumours of the mediastinum	
Hepatoid carcinoma	8576/3	Thymolipoma	8850/0
Thymic carcinoma, NOS	8586/3	Lipoma	8850/0
Thymic neuroendocrine tumours		Liposarcoma	
Carcinoid tumours		Well-differentiated	8850/3
Typical carcinoid	8240/3	Dedifferentiated	8858/3
Atypical carcinoid	8249/3	Myxoid	8852/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Pleomorphic	8854/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
Small cell carcinoma	8041/3	Malignant	8815/3
Combined small cell carcinoma	8045/3	Synovial sarcoma	
Combined thymic carcinomas		Synovial sarcoma, NOS	9040/3
Germ cell tumours of the mediastinum		Synovial sarcoma, spindle cell	9041/3
Seminoma	9061/3	Synovial sarcoma, epithelioid cell	9042/3
Embryonal carcinoma	9070/3	Synovial sarcoma, biphasic	9043/3
Yolk sac tumour	9071/3	Vascular neoplasms	
Choriocarcinoma	9100/3	Lymphangioma	9170/0
Teratoma		Haemangioma	9120/0
Teratoma, mature	9080/0	Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Teratoma, immature	9080/1	Angiosarcoma	9120/3
Mixed germ cell tumours	9085/3		

184 WHO classification of tumours of the thymus

Figure 17 : Classification OMS 2015 des tumeurs thymiques

3. Apports et changements conceptuels lors de l'OMS 2015 :

Pour plus de précision et pour surmonter la reproductibilité insatisfaisante des anciennes classifications, la 4^{ème} édition de l'OMS a adopté des critères considérés comme obligatoires (majeurs) et d'autres comme facultatifs (mineurs).

a. Critères pour le diagnostic histologique de carcinome thymique [20-23]

Critères Majeurs (indispensables)

Atypie nette des cellules épithéliales tumorales,

Exclusion de "thymome avec atypie et / ou anaplasie" et de carcinoïdes typiques ou atypiques,

Exclusion des métastases au thymus, à la cellule germinale et aux tumeurs mésenchymateuses avec des caractéristiques épithéliales

Critères Mineurs (typiques)

Modèle de croissance infiltrative

Petits nids de cellules tumorales dans le stroma desmoplastique

Absence de cellules TdT positif T immatures (avec de rares exceptions)

Immunohistochimie: expression épithéliale de CD5, CD117; expression étendue de GLUT1, MUC10. A noter que ces anticorps sont exprimés par de nombreux cancers non-thymiques

Caractéristiques compatibles avec le diagnostic de carcinome thymique

Bien que la plupart de ces caractéristiques soient "organotypiques", c'est-à-dire caractéristiques du thymome, leur présence n'exclut pas un diagnostic de TC si les critères diagnostiques majeurs de TC sont remplis.

Invasion avec des frontières qui poussent

Occurrence des espaces périvasculaires

Occurrence de spires épidermoïdes de type "Hassall" et / ou de cellules myoïdes

Présence de cellules TdT + T immatures (habituellement rares)

b. Abolition du terme thymome combiné :

Il existe souvent différents sous-types histologiques dans une même tumeur. - Le terme de thymome combinée n'est plus recommandé- Il faut lister tous les composants présents en commençant par le plus abondant; en revanche, dès lors qu'il existe un contingent (même minoritaire) de carcinome thymique la tumeur prend le nom de carcinome thymique combiné.

c. Potentiel évolutif agressif des thymomes :

Tous les sous-types majeurs de thymome peuvent se comporter d'une manière cliniquement agressive et, par conséquent, ne devraient plus être considéré comme tumeurs bénignes, quel que soit le stade tumoral. Les exceptions sont thymomes micronodulaires et microscopiques, pour lesquels aucun cas de décès n'a été enregistré.

En cas de carcinome indifférencié médiastinal, outre la recherche de marqueurs neuroendocrines, une recherche des réarrangements de NUT et

d'inactivation de SMARCA4 peut être utile afin de différencier un carcinome thymique, respectivement d'un carcinome de la ligne médiane (NUT réarrangé), non thymique, et d'une tumeur sarcomatoïde (avec inactivation de SMARCA4).

D. Epidémiologie

Les carcinomes thymiques sont des tumeurs rares du médiastin, Ils représentent 1% des tumeurs médiastinales antérieures et 12– 20% des tumeurs du thymus. Leur prévalence exacte et leur incidence sont inconnues.

Le fait que nous avons colligé seulement 7 cas de carcinomes thymiques sur une période de 2 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

Selon le projet de surveillance des cancers rares en Europe qui couvre 27 pays et 94 registres Européens de cancer : 788 nouveaux cas en 2013

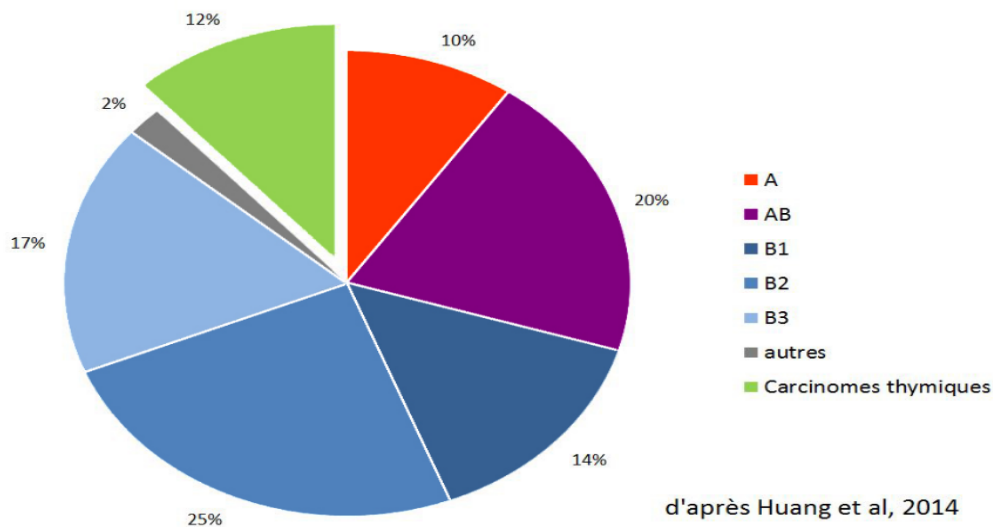


Figure 18 : Répartition des différents types histologiques des thymomes [27]

1. Incidence :

Ils surviennent à une incidence de 0,15 cas sur 100 000 individus par an selon l'étude américaine. [4].

Selon l'étude européenne du projet de surveillance des cancers rares (RARECARE) :

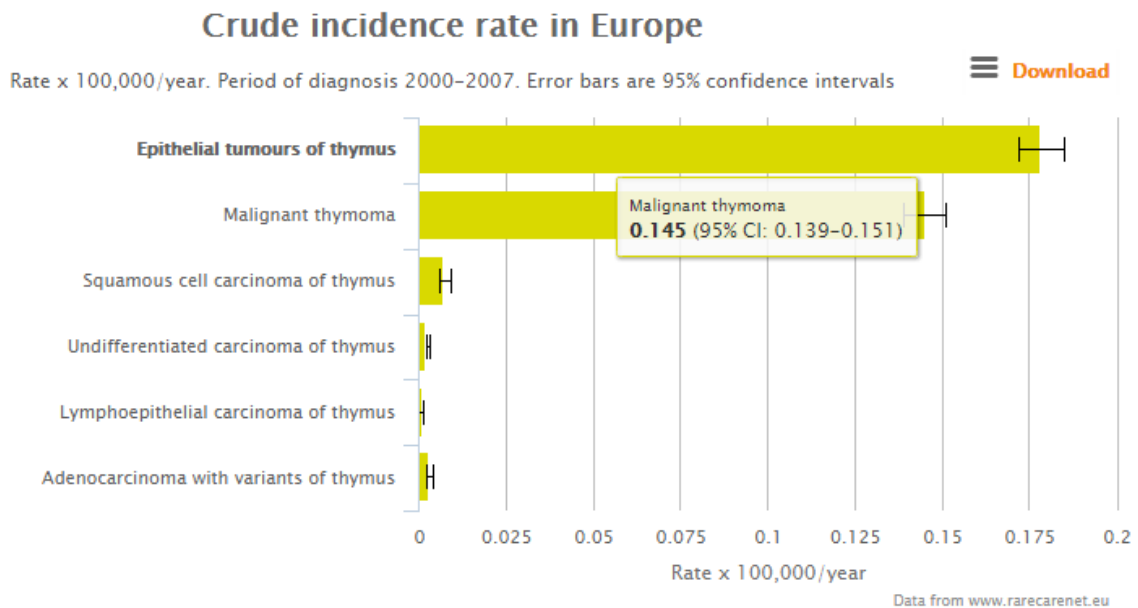


Figure 19 : Incidence des tumeurs thymique en Europe entre 2000 et 2007(RARECARE)

2. Prévalence :

Proportion x 100,000 in EU at 2008. 26 CRs [Download](#)

CANCER ENTITY	Complete prevalence with (95% CI) and No. of estimated cases (est.) at 1.1.2008 by European area.									
	Northern Europe		Ireland and UK		Central Europe		Southern Europe		Eastern Europe	
EUROPEAN AREA →	proportion	est.	proportion	est.	proportion	est.	proportion	est.	proportion	est.
Malignant thymoma	1.451 (1.357-1.544)	150	1.402 (1.312-1.492)	926	1.522 (1.423-1.621)	2,880	1.544 (1.443-1.645)	1,877	1.401 (1.312-1.489)	954

Figure 20 : Prévalence des tumeurs thymiques par région Européenne en 2008 (RARECARE)

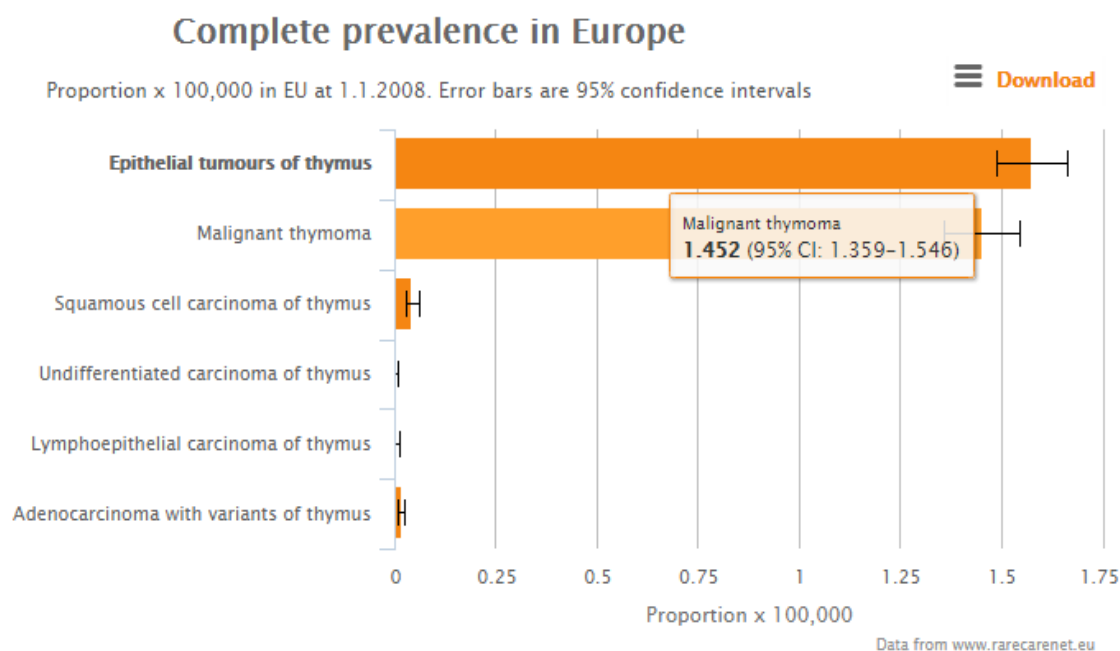


Figure 21 : Prévalence des tumeurs thymiques en Europe en 2008 (RARECARE)

3. Age :

Les carcinomes thymiques surviennent essentiellement à l'âge adulte. Ils sont exceptionnellement décrits chez les enfants.

Selon le projet de surveillance des cancers rares en Europe (RARECARE)

	Nombre de cas vus (obs.) et incidence selon l'âge (2000-2007)							
	0-14 ans		15-24 ans		25-64 ans		65+ ans	
	obs.	Incidence	obs.	incidence	obs.	Incidence	obs.	Incidence
Carcinome thymique	4	0.002 (0.000-0.004)	47	0.023 (0.017-0.031)	1351	0.159 (0.150-0.167)	866	0.346 (0.323-0.370)

La moyenne d'âge de nos patients était de 59,43 ans avec des extrémités de 51 ans et 70 ans.

4. Sexe

Selon le projet de surveillance des cancers rares en Europe (RARECARE)

Nombre de cas vus (obs.) et incidence selon le sexe (2000-2007)						
Carcinome thymique	All		Hommes		Femmes	
	obs.	Incidence	obs.	Incidence	obs.	Incidence
	2,27	0.127 (0.122-0.133)	122	0.146 (0.138-0.155)	105	0.111 (0.104-0.118)

Dans notre étude, on a noté une légère prédominance masculine (4 hommes pour 3 femmes).

E. Données cliniques

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

Près de 60% des patients atteints d'un carcinome thymique sont symptomatiques [28] car le diagnostic est fait le plus souvent à un stade tardif sachant que l'évolution est essentiellement locorégionale. C'est à un stade déjà avancé que le syndrome de masse intra-thoracique va entraîner une compression ou un envahissement des organes thoraciques. Dans d'autres cas, les tumeurs sont découvertes fortuitement lorsque les personnes ont un examen d'imagerie pour d'autres raisons.

Les symptômes typiques sont :

Douleurs thoraciques, }
Dyspnée, } Retrouvés chez tous nos patients.

Stridor (causé par la tumeur qui exerce une pression sur la trachée),

Toux (parfois avec expectorations sanguinolentes) ou

Syndrome de la veine cave supérieure,

On peut trouver aussi

Perte d'appétit

Perte de poids

Epanchement pleural

Epanchement péricardique

Le syndrome de Horner est un ensemble de symptômes causés par une tumeur qui exerce une pression sur les nerfs sympathiques du visage. Ces symptômes comprennent :

- affaissement ou faiblesse d'une paupière,
- pupille plus petite au même œil,
- aucune ou faible transpiration du même côté du visage que l'œil affecté.

Une paralysie d'une coupole diaphragmatique ou récurrentielle gauche (par compression du nerf phrénique ou récurrent gauche),

Un trouble de ventilation (par compression d'une bronche), ou

Une lymphangite rétrograde (par obstacle au retour lymphatique) [29].

Lors de l'établissement du diagnostic, 40% des patients présentent déjà des métastases ganglionnaires et 10% des métastases à distance.

Contrairement au thymome, dans le cas d'un carcinome thymique, les syndromes paranéoplasiques, qui sont un ensemble de symptômes qui se

manifestent lorsque des cellules tumorales libèrent des substances qui affectent le fonctionnement normal d'autres parties du corps, tels que l'hypo-gammaglobulinémie, la poly-myosite, la dermato-myosite ou une hypersécrétion d'érythropoïétine sont rares [30]. De même, la myasthénie, qui survient dans le cadre d'un thymome comme syndrome paranéoplasique, apparaît rarement dans le cas du carcinome thymique (0–15%) [31].

F. Données radiologiques

1. La radiographie thoracique standard :

De réalisation facile, 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.

a. Sur l'incidence de face :

La tumeur, quand elle n'est pas trop petite, se présente sous forme d'une opacité de densité 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 uni ou bilatérale.

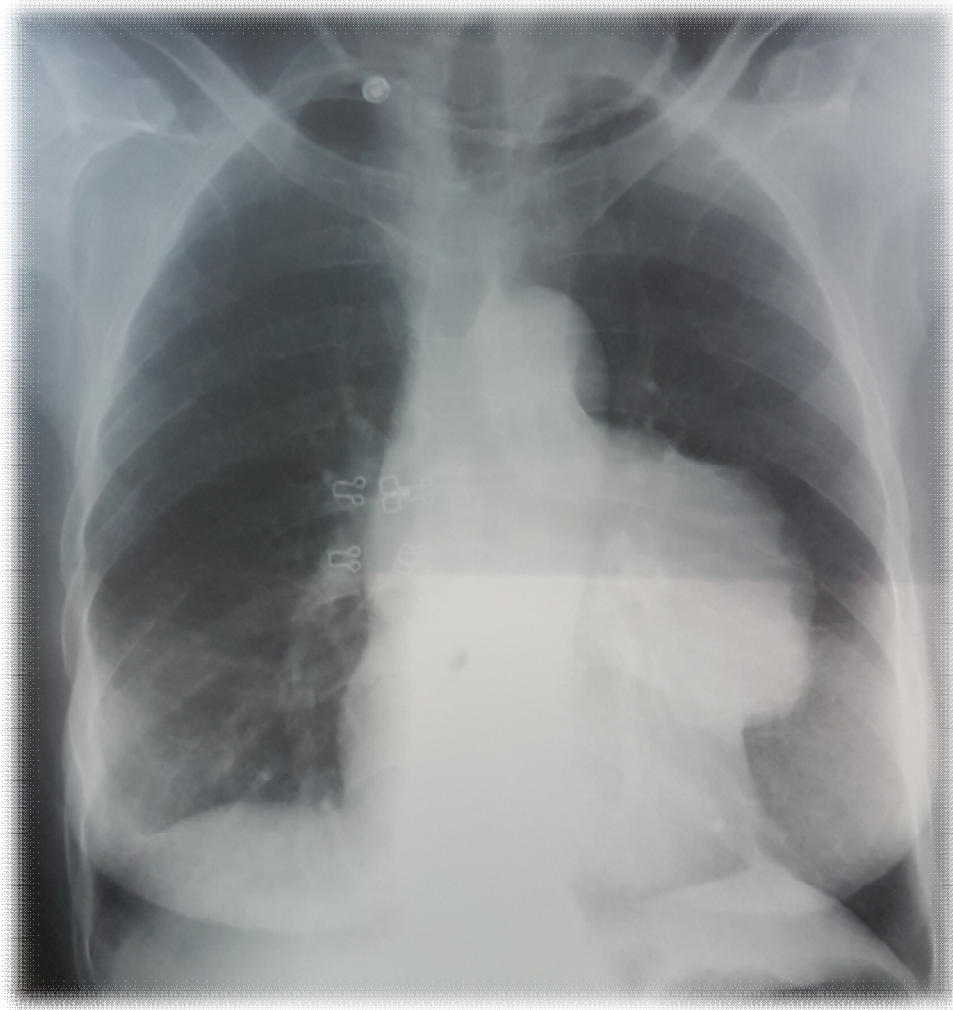


Figure 22: Radiographie standard du thorax face avec opacité médiastinale para hilare gauche avec élargissement du médiastin moyen gauche. (cas N°6 de notre série)

b. 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.



Figure 23 : Radiographie standard du thorax profil chez le même patient de la figure précédente (cas N°6 de notre série).

Dans notre travail la radiographie standard du fait de sa disponibilité et de son faible coût, tous nos malades en ont bénéficié. Elle a objectivé une masse médiastinale antérieure et/ou des élargissement médiastinal suspectant des tumeurs thymiques.

2. Scanner thoracique : [32-34]

La tomodensitométrie représente l'examen de référence dans l'étude radiologique des tumeurs du médiastin, elle permet ainsi de préciser la densité, l'homogénéité, la taille et le siège exact des tumeurs thymiques. Le scanner permet de détecter des tumeurs invisibles (<2cm) sur les radiographies standards.

Les méthodes d'opacification permettent d'étudier le caractère vasculaire de la tumeur. Elles sont systématiques au niveau du médiastin. L'injection peut se faire soit par perfusion soit mieux par bolus répétés à chaque niveau de coupe.

❖ Les 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%.

Tumeurs thymiques encapsulées : se présentent typiquement sous la forme d'une masse tissulaire sphérique ou ovale, 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.

Tumeurs thymiques invasives :

Elle révèle en règle générale une masse tumorale mal délimitée dans le médiastin avec signes radiologiques d'infiltration des organes environnants ou sans délimitation claire par rapport à ceux-ci. Ce résultat s'accompagne parfois

d'un épanchement pleural unilatéral ou bilatéral, d'un épanchement péricardique, d'épaississements pleuraux dans le sens d'un envahissement tumoral ou encore de l'invasion de structures avoisinantes, par exemple dans le poumon.



Figure 24: Tomodensitométrie avec injection, en fenêtre médiastinale, montrant un carcinome thymique envahissant les structures médiastinales : 1 : tumeur hétérogène, aux contours irréguliers, présentant des plages hémorragiques ; 2 : veine cave supérieure ; 3 : tronc artériel brachiocéphalique ; 4 : artères sous-clavière gauche et carotide commune gauche ; 5 : crosse de l'aorte ; 6 : sternum [95].

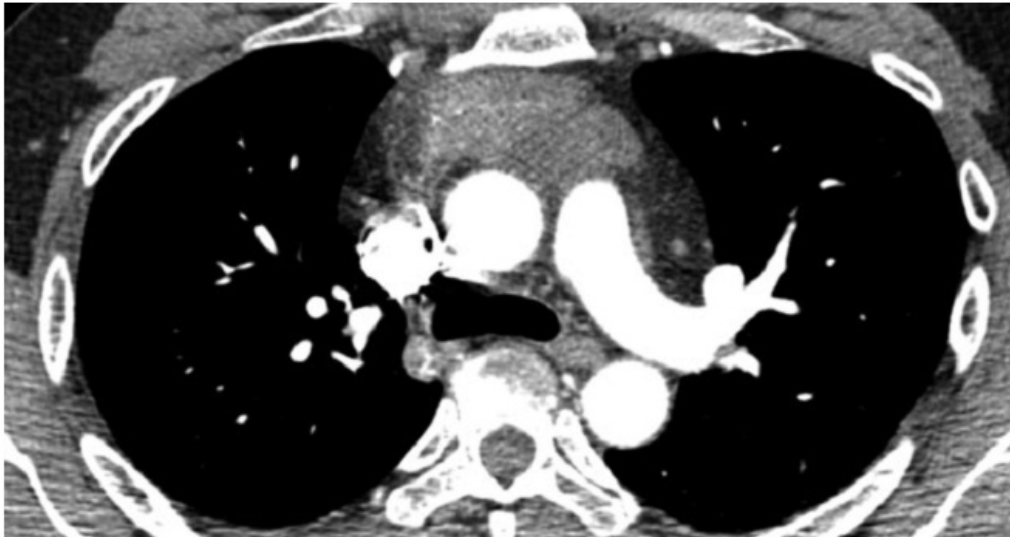


Figure 25: Tomodensitométrie d'un patient atteint d'un carcinome thymique. L'image montre une tumeur mal délimitée sans nette démarcation par rapport aux tissus adipeux environnants et aux structures avoisinantes [cas N°6 de notre série].

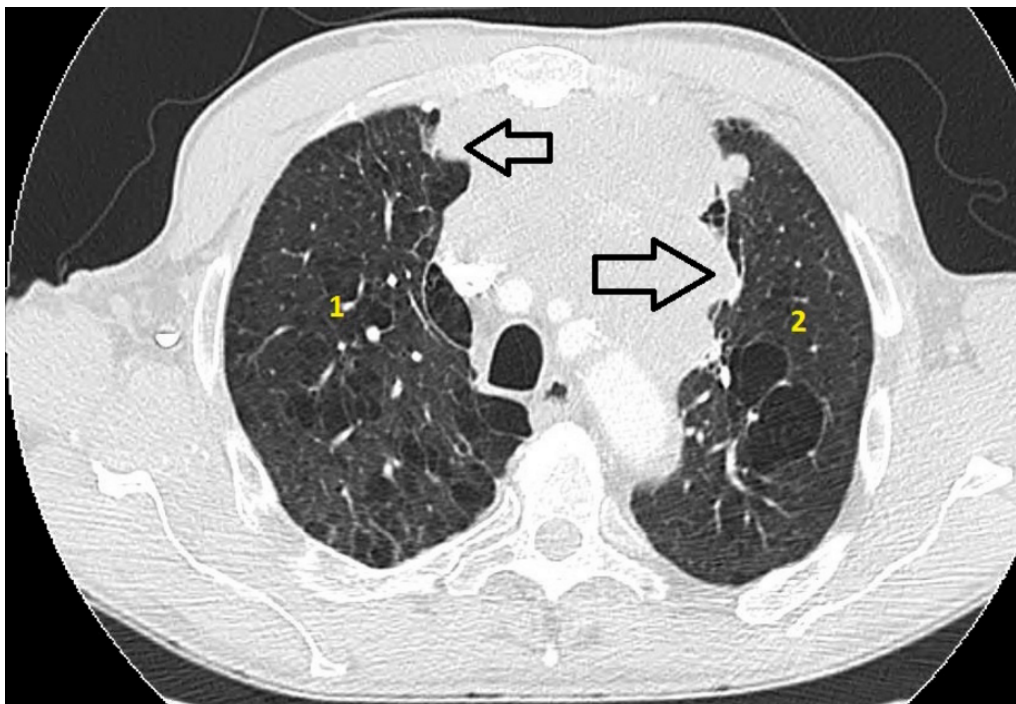


Figure 26 : Tomodensitométrie en fenêtre parenchymateuse, montrant un carcinome thymique envahissant les poumons (avec des lésions d'emphysème) au contact des 2 poumons (1 : poumon droit ; 2 : poumon gauche) ; flèches noires : zones suspectes d'envahissement [95].

L'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) a récemment proposé des critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques [35]

Tableau : Critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques proposés par ITMIG.

Variable	Critères
Taille (cm)	X-axe Y-axe Z-axe (cranio-caudal)
Contour	Limité Lobulé
Densité interne	Homogène Hétérogène Kystique
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 nodule Non
Invasion ganglionnaire médiastinale (petit axe > 1cm)	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 (sans puis avec injection de contraste avec des coupes millimétriques dans tous les cas). Il a permis l'étude de la topographie,

de préciser la taille exacte des lésions, la densité précise (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 des signes d'envahissement vasculaire, ou trachéo-bronchique.

3. Imagerie par résonance magnétique : [11,36]

L'IRM a 3 grands avantages par rapport au scanner : elle est non irradiante, elle permet de faire des coupes dans tous les plans de l'espace, permet une visibilité spontanée des gros vaisseaux donc bien étudier leurs rapports avec la tumeur.

Cependant, un des éléments qui limite son utilisation est son coût qui est presque 3 fois celui d'un scanner.

Les indications de l'IRM sont représentées essentiellement comme complément aux données tomodensitométriques pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (nécessité d'une imagerie en contraste de phase dans ce contexte) et en cas de tumeur kystique.

L'IRM se pratique en séquence :

T1 : qui donne un contraste entre la graisse médiastinale de signal élevé, et la tumeur de signal intermédiaire, puis en séquence,

T2 : qui permet d'analyser la structure de la tumeur.

Les tumeurs encapsulées, apparaissent sous la forme d'une masse ovalaire, arrondie ou lobulée homogène bien limitée par la graisse dans tous les plans avec un signal d'intensité intermédiaire à la séquence T1 et un hypersignal en T2 proche de celui de la graisse environnante. Le rehaussement après injection

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

Le caractère malin des tumeurs thymiques peut être affirmé sur l'infiltration des éléments vasculaires et péri-vasculaires, la disparition de la graisse médiastinale, le déplacement ou déformation de structure vasculaire et la limite irrégulière avec les poumons.

Elle n'a pas été réalisée chez aucun de nos patients.

4. Tomographie par émission de positon au 18-FDG :

Le TEP au 18-FDG est un examen de médecine nucléaire. Il présente un intérêt essentiellement dans le bilan d'extension des tumeurs thymiques. Un avantage est celui de la détection précoce et le diagnostic exact de la récurrence tumorale, et d'appréhender l'étendue d'une éventuelle dissémination métastatique (pleurale, ganglionnaire ou de métastase à distance).

Néanmoins, de récentes données suggèrent que la valeur du SUV (standard uptake value) pourrait permettre de différencier le grade de malignité des tumeurs épithéliales thymiques. Ainsi, les carcinomes thymiques qui ont un SUV significativement supérieur aux thymomes avec une fixation du FDG plus fréquemment homogène [37].

Finalement, le TEP-FDG est très sensible et a une spécificité élevée pour différencier entre une lésion résiduelle, récidivante ou encore une lésion de fibrose postopératoire surtout si localisée dans le site initial de la tumeur ou du médiastin antérieur.

Ça n'a pas été réalisé chez nos patients.

5. Endoscopie:

Une endoscopie bronchique est réalisée devant la suspicion d'atteinte bronchique. Tous les patients de notre série en ont bénéficié et où des biopsies ont été faites chez eux et l'un d'eux a permis d'aboutir au diagnostic de carcinome thymique.

6. Médiastinoscopie

Elle représentait l'une des techniques les plus efficaces pour permettre le diagnostic d'une tumeur thymique. Or, devant le développement actuel et le progrès observé dans le domaine de l'imagerie, l'utilisation de cette technique est devenue rarissime.

7. Thoracoscopie

On a eu recours pour diagnostiquer une tumeur dans les régions du thorax où on ne peut pas pratiquer une médiastinoscopie ou pour stadifier une tumeur du thymus.

G. Données biologiques [38]

1) Analyses biochimiques sanguines

- Taux d'anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine, anti thymus, anti-muscle strié peut être faite en cas de suspicion de myasthénie.
- Tests de la fonction thyroïdienne : On doit vérifier les hormones thyroïdiennes suivantes pour savoir si la thyroïde fonctionne correctement :

- thyroestimuline (TSH)
- thyroxine (T4)
- triiodothyronine (T3)

2) Dosage des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux permettent le diagnostic et le suivi du traitement du cancer et pour éliminer une tumeur germinale:

- alpha-fœtoprotéine (AFP)
- gonadotrophine chorionique humaine (HCG ou BHCG)

3) Formule sanguine complète

4) Tests de la fonction respiratoire

5) Test de la fonction cardiaque :

ECG et échographie cardiaque à la recherche d'épanchement péricardique et éventuel retentissement cardiaque.

H. Données anatomo-pathologiques

1. Types de prélèvement :

a) Biopsie

2 types de biopsies peuvent être réalisées:

- ponction-biopsie transpariétale scannoguidée
- biopsie à l'aiguille fine (BAF)

L'inconvénient de la biopsie à l'aiguille fine, c'est qu'elle ramène souvent un matériel non représentatif de la lésion d'une part, et d'autre part la possibilité de dissémination de la tumeur.

Dans ce cas ils préconisent des techniques plus invasives : la médiastinotomie antérieure, la médiastinoscopie axiale cervicale ou la vidéo thoracoscopie.

b) Pièce opératoire :

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, le diagnostic histologique s'avère nécessaire dans certaines situations :

- les lésions volumineuses,
- le diagnostic n'est pas évident
- si le bilan radiologique conclut à une lésion ne pouvant être extraire par une chirurgie première.

Au niveau du bloc opératoire :

► Repérage 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, le péricarde, la veine cave supérieure et le tronc veineux innominé [35].

► Orientation de la pièce opératoire :

Le chirurgien est impliqué dans l'orientation de la pièce opératoire. L'utilisation d'un schéma 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.

► 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 par 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.

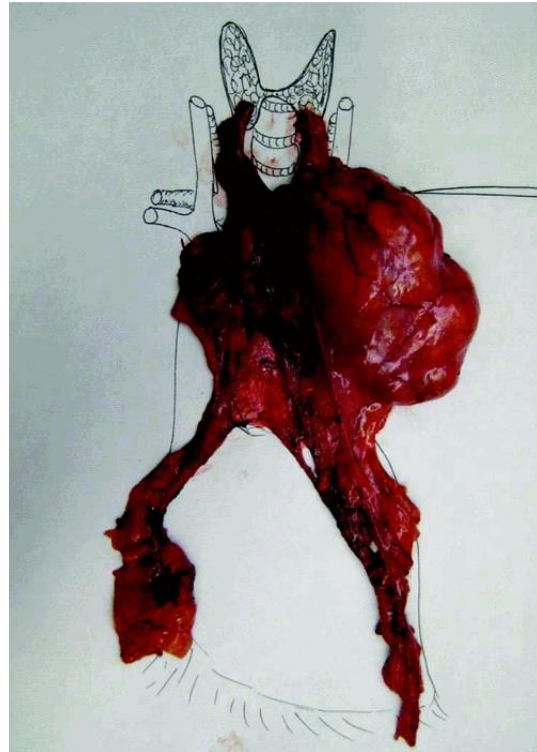
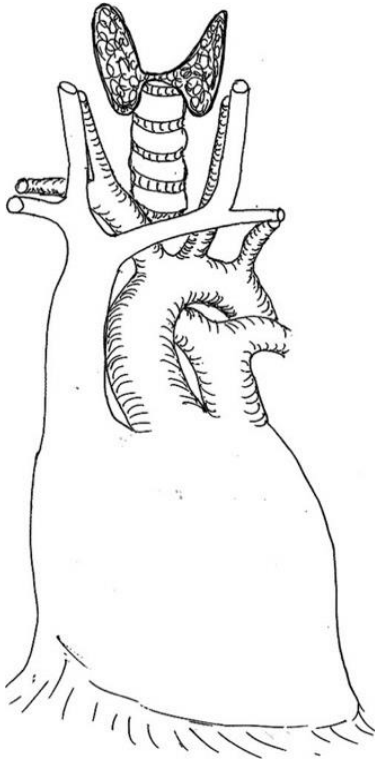


Figure 27 : Exemple de schéma utilisé pour l'orientation de la pièce opératoire

Notre étude a porté sur 2 pièces opératoires de thymectomies et 5 biopsies que ça soit scanno-guidées, écho-guidée et au cours de la fibroscopie bronchique.

Etape macroscopique :

L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse doit préciser le nombre des fragments ainsi que leur dimension (cm), la taille du nodule tumoral (cm), sa couleur, sa consistance, son hétérogénéité, la présence de zones kystiques et enfin l'éventuel contact ou non de la tumeur avec les structures adjacentes [35].

La communication directe et immédiate avec le chirurgien est cruciale pour identifier les régions pour lesquelles une invasion tumorale est suspectée. Ces régions doivent être repérées avant la dissection.

L'orientation de la pièce opératoire en utilisant des fils ou des marquages à l'encre est indispensable.

La pièce opératoire doit faire l'objet d'au moins une section par centimètre. Les sections tumorales doivent être repérées. Un minimum de 5 blocs doit être examiné quel que soit le diamètre tumoral. Des blocs du thymus non tumoral doivent être examinés, si possible.

Des échantillons de tissu tumoral doivent être congelés si la taille tumorale est suffisante.

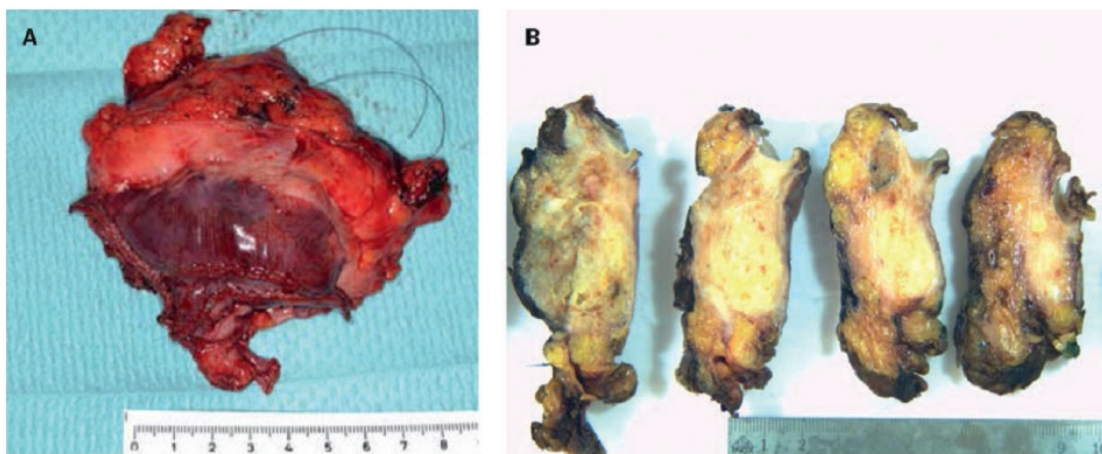


Figure 28 : Vue macroscopique d'un carcinome thymique (carcinome épidermoïde) (A, B), avec infiltration dans le poumon (les lignes d'agrafes de la résection cunéiforme du poumon sont reconnaissables) ainsi que dans la paroi de la veine cave supérieure [28].

Dans notre série, le repérage, l'orientation ne sont pas mentionnés sur les fiches d'envoi.

2. Techniques d'études :

Les prélèvements sont fixés dans le formol.

L'étude morphologique est faite sur des lames colorées à l'Hématoxyline-éosine (HE).

L'étude immuno-histo-chimique, on a utilisé les anticorps suivants : l'AE1/AE3, EMA, CD5, CD117, CD56, TdT, CD3, CD20, CD1a, KI67, CK19, CK20, chromogranine, synaptophysine, P63, Cytokératines, TTF1 et LMP1 (pour EBV).

3. Etude analytique

Le diagnostic positif d'une tumeur thymique repose sur l'examen histologique d'une pièce d'exérèse selon la classification OMS 2004-2014.

Si la tumeur est bien limitée, encapsulée, non infiltrante, de petite taille et qui s'apprête à une résection complète selon les données de l'imagerie. Ces tumeurs doivent être réséquées sans diagnostic préalable.

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

a) Histologie des carcinomes thymiques :

Il existe dans la classification OMS de 2004 et 2014 une nette séparation entre le thymome et le carcinome thymique. Cette délimitation se base sur l'argument selon lequel, contrairement au carcinome thymique, les thymomes présentent une morphologie organotypique avec une combinaison caractéristique de cellules épithéliales et de lymphocytes réactionnels.

Sur la base de la classification de l'OMS, la distinction est désormais faite entre 7 sous-types de carcinome thymique (tableau 1)

Les carcinomes thymiques sont en grande majorité des carcinomes épidermoïdes (40%), plus ou moins bien différenciés. présentant le meilleur pronostic par rapport aux autres sous-types. [39]. À l'exception de ce dernier sous-type, les autres types de carcinomes sont variés mais très rares : basaloïde, mucoépidermoïde, type lymphoépithéliome (15%), sarcomatoïde, à cellules claires ou adénocarcinome. La division en carcinomes de bas grade (épidermoïde bien différencié, mucoépidermoïde et basaloïde) et carcinome de haut grade (autres types) a dans certaines séries une valeur pronostique.

Les carcinomes neuroendocrines qui constituent un autre sous-groupe de carcinome thymique sont classés comme dans le poumon en tumeurs bien différenciées (carcinoïde typique ou atypique) ou peu différenciées (à petites ou à grandes cellules). Il s'agit en pratique principalement de carcinoïdes atypiques qui sont beaucoup plus agressifs que dans le poumon. Ces carcinoïdes sont parfois associés à un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple type 1 et parfois à l'origine d'un syndrome de Cushing par sécrétion d'ACTH.

Tableau 1: Sous-types de thymome d'après l'OMS.	
Type de thymome	Caractéristiques histologiques
Carcinome épithélial (épidermoïde)	La forme kératinisante de ce carcinome présente des bandes d'épithélium pavimenteux aux contours nets, reliés par des ponts intercellulaires. En tant que sous-type, le carcinome basaloïde se compose de lobules tumoraux compacts. Ceux-ci sont disposés en forme de palissades et ont typiquement une coloration basophile. Il n'y a pas de kératinisation.
Carcinome lympho-épithélial	Ce type de thymome ne se différencie pas du carcinome lympho-épithélial primaire du poumon. Le diagnostic différentiel avec les tumeurs germinales peut s'avérer compliqué, surtout en ce qui concerne le séminome.
Carcinome sarcomatoïde	Ce type de carcinome s'apparente, en partie ou en totalité, à un sarcome des tissus mous.
Carcinome à cellules claires	Ce type de carcinome est constitué, principalement ou exclusivement, de cellules à cytoplasme clair.
Carcinome mucoépidermoïde	Typiquement, ce type de carcinome s'apparente à un carcinome primaire des glandes salivaires.
Adénocarcinome papillaire	Ce type de carcinome présente un aspect papillaire. Des corps de psammomes peuvent être observés simultanément. Avec son schéma de croissance papillaire, il affiche des similitudes avec le carcinome thyroïdien papillaire.
Carcinome indifférencié	Ce rare sous-type de thymome présente une croissance indifférenciée marquée en l'absence d'éléments sarcomatoïdes (à cellules fusiformes ou pléomorphes).

Figure 29 : sous-types de thymome d'après l'OMS 2004

Critères de diagnostic des carcinomes thymiques (le plus souvent d'histologie épidermoïde)

- Nids de cellules épithéliales polygonales, ponts intercellulaires,
- Atypie des cellules épithéliales,
- Stroma desmoplastique avec des lymphocytes et des plasmocytes,
- Absence d'espaces péri-vasculaires,
- Absence de lymphocytes immatures TdT(+),
- Expression par les cellules épithéliales de CD5, CD117 (KIT), GLUT1, MUC1,
- L'expression focale de marqueurs neuro-endocrines est possible,
- Exclusion du diagnostic de thymome avec atypie ou anaplasie,

- Exclusion d'une métastase thymique, d'une tumeur germinale ou mésoenchymateuse épithélioïde,

- Il faut lister les composants présents en commençant par le plus abondant (par tranche de 10% selon l'OMS) ; en revanche, dès lors qu'il existe un contingent (même minoritaire) de carcinome thymique la tumeur prend le terme de carcinome thymique combiné soit avec 1 thymome ou 1 autre carcinome.

L'existence de formes frontières entre les sous-types histologiques (15% des cas), et de tumeurs hétérogènes combinant plusieurs sous-types (25% des cas), explique ces difficultés diagnostiques.

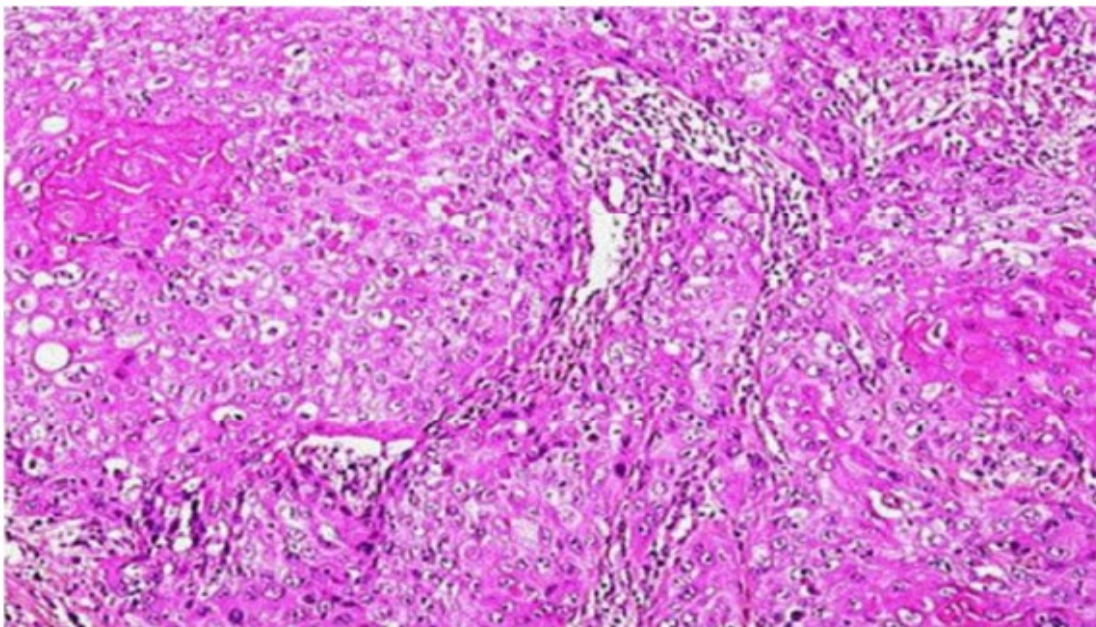


Figure 30: aspect histologique d'un carcinome thymique [cas N°1]

b) Etude immuno-histochimique

Chaque type de tumeurs épithéliales thymiques exprime de manière variable certains antigènes. Leur identification par immuno-marquage permet de préciser le type de tumeur, l'aspect histologique seul étant parfois insuffisant.

Tumeurs épithéliales thymiques	Marqueurs immunohistochimiques	Diagnostic différentiels
Carcinomes thymique	← CD5, CD117	Carcinomes métastatique
Thymomes B3	CD5, CD117 → (cellules épithéliales) ← TdT, CD1a et CD99 (lymphocytes T immatures)	Carcinomes thymique
Thymomes A	← Cytokératine	Tumeurs conjonctives
Thymomes A	Chromogranine →	Carcinoïdes
Thymomes B1 et B2	← Cytokératines	Lymphomes
Tumeurs épithéliales	Phosphatase alcaline placentaire →	Seminome, carcinomes embryonnaire
Thymomes B1	Pas de marqueur	Hyperplasie thymique

N.B. : Les flèches indiquent vers quel diagnostic oriente la positivité

L'établissement d'un index de prolifération avec l'antigène Ki67 est très difficile dans les carcinomes thymiques 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 thérapeutiques moléculaires (en particulier EGFR et IGFR, mais pas Her2) est prometteuse

Le profil immuno-histo-chimique du carcinome thymique : CD5 positif, CD117 positif, CD20 négatif, calrétinine positif dans 30 % des cas, vimentine négative, mésothéline positive dans 30 % des cas, CD57 négative,

Sachant que le CD5 est exprimé par les cellules épithéliales dans les thymomes il est donc non spécifique au carcinome thymique [40].

La distinction histologique entre des formes agressives du thymome et le carcinome thymique peut s'avérer difficile dans certains cas. De même, une grande variabilité interobservateur relative à l'affectation à l'une ou l'autre entité thymique ainsi que l'inconsistance entre certaines études ont été critiquées de sorte qu'en 2014, des critères objectifs portant sur l'atypie cellulaire, l'activité mitotique ainsi que la survenue de nécroses et de modèles de récepteurs caractéristiques ont été élaborés lors d'une conférence de consensus de l'*International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG) [41]. Sur la base de cette conférence de consensus, les critères suivants ont été définis comme essentiels:

Le caractère infiltrant,

L'atypie pouvant aller jusqu'à l'anaplasie des cellules épithéliales,

L'absence de cellules T immatures (TdT) «terminal deoxynucleotidyl transferase» (CD1a +, CD99 +),

L'expression épithéliale de CD5 et CD117 ainsi que de GLUT1 et MUC1, de même que,

La présence de petits nids tumoraux au sein du stroma desmoplastique [2].

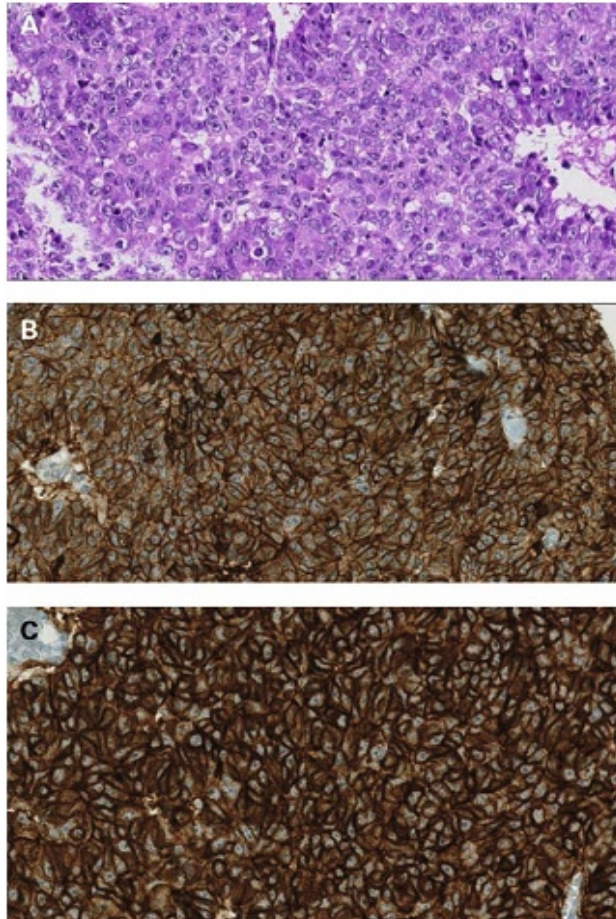


Figure 31 : Histologie et Immunohistochimie (micro-array) d'un carcinome thymique (carcinome épidermoïde) avec coloration membranaire typique du CD5 et CD117. (A) H&E, agrandissement 40×, (B) CD5, agrandissement 40×, (C) CD117, agrandissement 40×[28].

Dans notre travail, l'étude microscopique a suspecté le diagnostic de carcinome thymique dans la majorité des cas, et l'étude immunohistochimie réalisée chez la totalité de nos patients a confirmé le diagnostic et a permis de préciser le sous type dans 4 cas (3 carcinomes thymiques épidermoïdes et 1 cas de carcinome sarcomatoïde).

I. Traitement

Les plans de traitement sont conçus de façon à répondre aux besoins uniques de chaque personne atteinte de cancer. Classiquement, il est fondé sur la chirurgie soit seule soit diversement associées à la radiothérapie. La chimiothérapie a pris dernièrement une place importante dans le traitement des stades avancés et des métastases.

La stratégie thérapeutique nécessite une réunion de concertation oncologique pluridisciplinaire (RCP) incluant: un chirurgien thoracique, un pneumologue, un radiologue, un anatomopathologiste, un oncologue et un radiothérapeute.

Le facteur pronostique essentiel est la résection complète. C'est la raison pour laquelle l'exérèse chirurgicale du carcinome thymique dans le cadre d'une thymectomie complète représente le traitement de premier choix.

Au vu de la relative rareté des carcinomes thymiques, le rôle d'un traitement adjuvant, sous forme de chimiothérapie ou de radiothérapie, n'est pas clairement défini.

En revanche, sur la base d'études récentes de la «European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Database», la signification pronostique d'une chimiothérapie d'induction est plutôt jugée comme équivoque [42].

La pertinence de la radiothérapie d'induction seule est floue. En raison de l'inclusion de seulement quelques patients, il est impossible de savoir si une radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante a une influence sur la survie [43, 44].

1. Bilan pretherapeutique

- Radiographie thoracique
- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes [45]
- IRM thoracique : pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (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 résecabilité de la tumeur
- TEP-Scan : recommandé pour les tumeurs invasives ou récidivantes ; optionnel pour les autres cas
- Epreuves fonctionnelles respiratoires
- Examens biologiques à la recherche d'un syndrome auto-immun : hémogramme avec taux de réticulocytes, électrophorèse des protéines sériques avec dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des anticorps anti-nucléaires, dosage de la TSH
- En cas de suspicion d'atteinte ou de compression vasculaire : tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire
- En cas de suspicion d'atteinte bronchique, endoscopie bronchique

2. Modalités thérapeutiques :

a. Chirurgie.

Le patient doit être évalué opéré par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique.

L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical pour chaque patient.

Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique [46], sans ouverture de l'interface tumorale.

L'accès par sternotomie médiane offre une très bonne vue sur le médiastin et les parties supérieures des cavités pleurales des deux côtés. Selon l'ampleur de la tumeur, des voies étendues telles que le clamshell ou l'hémi-clamshell s'avèrent nécessaires, en particulier en cas d'invasion de la cavité pleurale

La chirurgie vidéo-assistée permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, peut être utilisée pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées [47]. Dans ce cas, l'extraction de la pièce opératoire doit être faite au travers d'un sac protecteur. L'orifice d'extraction doit être élargi suffisamment pour ne pas endommager ou fractionner la pièce opératoire.

En raison de l'infiltration tumorale souvent étendue au niveau de structures vitales, les techniques mini-invasives revêtent une pertinence plutôt mineure dans le traitement opératoire des carcinomes thymiques. Les chirurgiens préfèrent dans cette situation la résection assistée par robot est préférable en raison de la vue tridimensionnelle supérieure et de la maniabilité des instruments délicats ainsi que de la précision due à l'agrandissement et à la mise à l'échelle des mouvements, ce qui la rend nettement supérieure à la technique conventionnelle assistée par vidéo.

Si un carcinome thymique ne semble d'abord pas être radicalement résécable, un traitement d'induction (chimiothérapie ou radiochimiothérapie) doit être effectué, suivi d'une résection chirurgicale. Il convient cependant de noter que la délimitation de la tumeur à irradier est plus facile à définir *avant* une résection chirurgicale et donc plus efficace. Les limites du tissu réséqué ou

les tissus tumoraux non résécables doivent être marqués par des clips pour une éventuelle irradiation postopératoire.

Par ailleurs, la lymphadénectomie systématique avec résection des ganglions lymphatiques susclaviculaires et cervicaux est recommandée puisqu'en cas de carcinome thymique comme de carcinoïde thymique, l'envahissement ganglionnaire s'élève à 25% ou plus [35, 48].

Principes de la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques

- La chirurgie mini-invasive implique l'absence d'écartement costal ou de sternotomie.

- L'objectif doit être la résection tumorale complète, incluant la tumeur, le thymus non-tumoral résiduel, et la graisse péri-thymique, notamment médiastinale antérieure.

- La conversion vers une voie d'abord ouverte traditionnelle est nécessaire en cas de risque de résection non carcinologique (envahissement tumoral de la capsule, résection incomplète, rupture tumorale). La conversion n'est pas considérée comme une complication de la chirurgie mini-invasive.

- L'incision réalisée pour extraire la pièce opératoire doit être suffisamment large pour éviter la fragmentation de la tumeur. L'extraction de la pièce doit être réalisée en utilisant un sac adapté.

- L'exploration de l'ensemble de la plèvre est nécessaire en cas d'envahissement de la plèvre médiastinale.

- L'examen macroscopique immédiat de la pièce opératoire est recommandé afin de vérifier le caractère complet de la résection.

- Le chirurgien est impliqué dans l'orientation de la pièce opératoire. L'utilisation d'un schéma 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.

- Des marqueurs doivent être mis en place sur les régions pour lesquelles une invasion tumorale avec résection limite est suspectée.

Marquage de la pièce opératoire

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.

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.

Eléments du compte-rendu opératoire

Le compte-rendu opératoire doit :

- indiquer le nombre, la position et la taille des incisions.
- indiquer la résection éventuelle de la xyphoïde ou de cartilage costal

- lister les structures médiastinales visualisées, envahies par la tumeur et/ou réséquées (nerfs phréniques, tronc veineux innominé, plèvre médiastinale droite et gauche, péricarde, gros vaisseaux, fenêtre aorto-pulmonaire)

- indiquer si la tumeur a été réséquée en bloc, et si la surface de la tumeur a été exposée

- lister les aires ganglionnaires visualisées, envahies et/ou réséquées (sampling ou curage)

- indiquer la résection éventuelle de la graisse médiastinale (péri-cadio-phrénique, médiastinale, cervicale)

- indiquer l'utilisation de matériel hémostatique

- décrire les raisons d'une éventuelle conversion vers une voie d'abord ouverte

b. Radiothérapie

Le facteur pronostique essentiel est la résection complète.

Si un carcinome thymique ne semble d'abord pas être radicalement résécable, un traitement d'induction (chimiothérapie ou radiochimiothérapie) doit être effectué, suivi d'une résection chirurgicale.

La pertinence de la radiothérapie d'induction seule est floue. En raison de l'inclusion de seulement quelques patients, il est impossible de savoir si une radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante a une influence sur la survie [43, 44]. Toutefois, les patients ayant par exemple bénéficié d'une radiochimiothérapie d'induction ont présenté, pour un taux de complications chirurgicales de 36%, une nette amélioration du taux de résection R0 s'élevant à 77% [49].

Il convient cependant de noter que la délimitation de la tumeur à irradier est plus facile à définir *avant* une résection chirurgicale et donc plus efficace.

Les limites du tissu réséqué ou les tissus tumoraux non résécables doivent être marqués par des clips pour une éventuelle irradiation postopératoire.

Au vu de la relative rareté des carcinomes thymiques, le rôle d'un traitement adjuvant, sous forme de chimiothérapie ou de radiothérapie, n'est pas clairement défini.

Une grande étude japonaise réalisée auprès de 92 patients présentant un carcinome thymique complètement réséqué a néanmoins montré que la survie était meilleure après chimiothérapie adjuvante seule qu'après radiothérapie postopératoire seule, radio-chimio-thérapie ou l'absence de traitement adjuvant [50].

Toutefois, un léger avantage de survie dû à la radiothérapie a également été démontré chez des patients avec carcinome thymique complètement réséqué [51].

Tandis que d'autres auteurs ne confirment pas ces résultats [52], une étude rétrospective de la ESTS-Database (Base de données de la Société Européenne de Chirurgie Thoracique) a montré que la radiothérapie adjuvante après élimination chirurgicale d'un carcinome thymique apportait un avantage de survie significatif par rapport à la chirurgie seule [31].

Cependant, la pertinence de ces études est avant tout limitée par leur caractère rétrospectif. Sur la base des études disponibles après résection d'un carcinome thymique, une radio-chimio-thérapie postopératoire ou encore une

radiothérapie postopératoire seule peuvent néanmoins être recommandées dans la mesure où une chimiothérapie préopératoire a été effectuée [53].

En revanche, les patients inopérables profitent d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie avec une amélioration du taux de survie compris entre 20 et 60%.

Les données récentes, issues d'analyses, 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 post- opératoire après résection d'une tumeur épithéliale thymique, en ne la réservant qu'aux patients à haut risque.

Les récurrences de tumeurs thymiques opérées sont majoritairement locorégionales, médiastinale ou pleuro-péricardique, suggérant un mode de dissémination non hématogène. Une chirurgie itérative, chaque fois qu'elle laisse présager une résection complète, doit être envisagée, en particulier lorsque le patient a préalablement eu une radiothérapie adjuvante lors du traitement initial de sa maladie, car elle semble influencer favorablement la survie [54, 55]. En l'absence de radiothérapie préalable ou en cas de récurrence hors-champ, la radiothérapie exclusive est le traitement de référence des formes non résécables [56].

Un préalable à la réalisation d'une radiothérapie est l'obtention du compte-rendu opératoire, si la tumeur a été opérée, et du compte-rendu anatomopathologique. Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe (d'après les recommandations ITMIG [57]).

TRAITEMENT POST-OPERATOIRE

- Volumes-cibles :

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

- Doses (données indicatives, pas de consensus [57-59]) :

- o **Résection complète** : au moins 45-50 Gy dans l'ensemble du volume-cible
- o **Résection incomplète** : au moins 56 Gy + surimpression zone à risque repéré si possible par clips

- Modalités : 9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances.

- La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

Indication de la radiothérapie post-opératoire

Après résection complète d'un carcinome thymique, la radiothérapie post-opératoire est une option pour les tumeurs de stade I. Elle devrait être proposée pour les tumeurs de stade II, et est recommandée pour les tumeurs de stade III / IVA [31-43-60].

La proposition de stratégie pour la radiothérapie post-opératoire, à valider en réunion de concertation pluridisciplinaire, est la suivante [61]

- En cas de résection complète :

- Stades I TNM 2015

- stade I Masaoka-Koga-ITMIG : pas de radiothérapie post-opératoire
- Stades II, IIIA, IIIB TNM 2015 (stades III Masaoka-Koga-ITMIG)I: radiothérapie post-opératoire
- En cas de résection R1 : - radiothérapie post-opératoire
- **En cas de carcinome thymique : - radiothérapie postopératoire**
- En revanche, la radiothérapie postopératoire des aires ganglionnaires atteintes n'est pas habituellement recommandée.

Ces propositions doivent faire l'objet systématique d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, en prenant en compte le contexte clinique et les données disponibles sur les risques de récurrence en fonction du stade.

TRAITEMENT DEFINITIF (TUMEUR NON OPEREE)

La radiothérapie est souvent associée de façon séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie ; des doses supérieures à 60 Gy sont habituellement délivrées dans ce contexte. Il en est de même en cas de résection R2 ou de débulking. Une chimiothérapie - souvent de type platine et etoposide - peut alors être associée à la radiothérapie, de façon séquentielle ou concomitante. Ces stratégies ont particulièrement été rapportées pour les carcinomes thymiques.

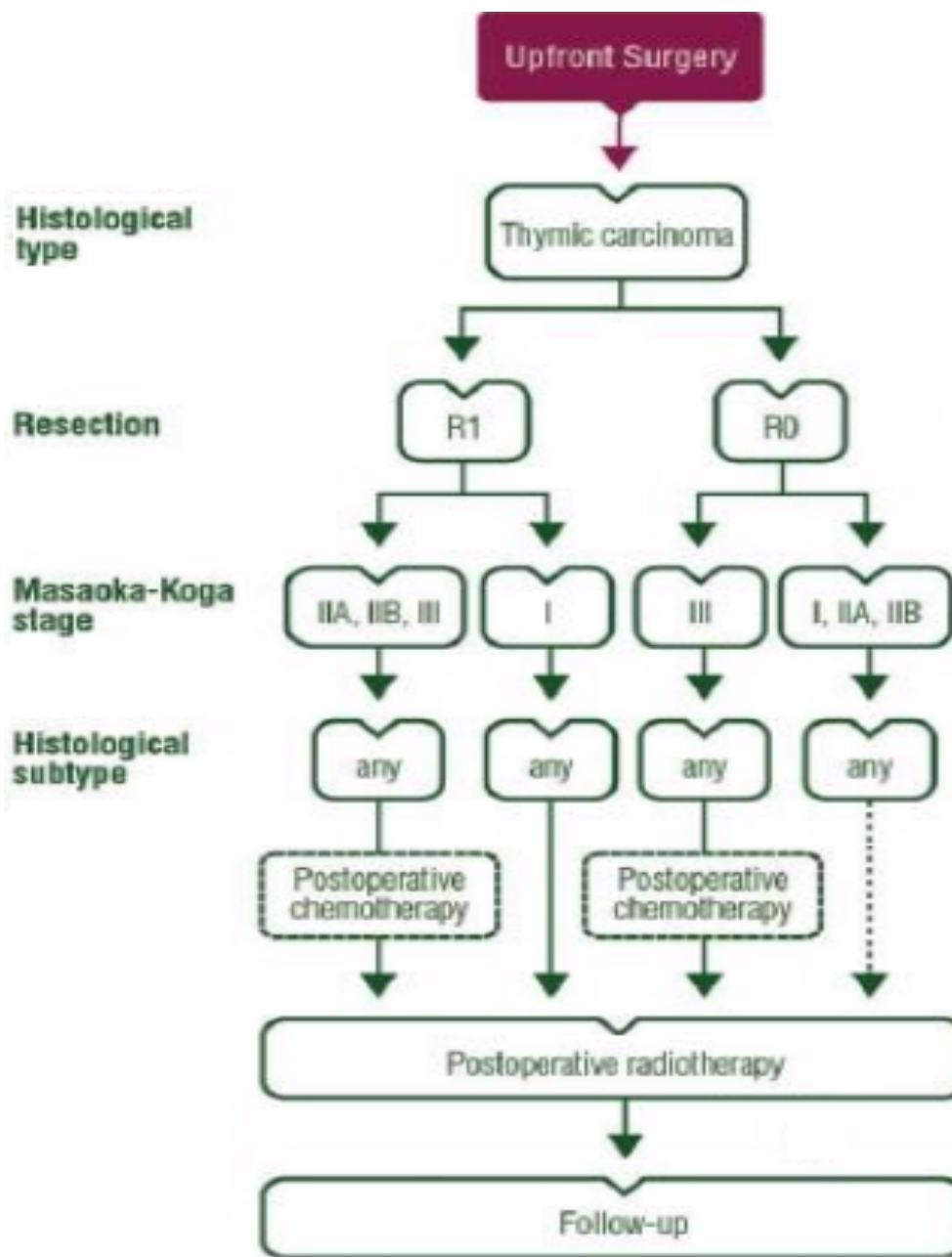


Figure 32 : Stratégie de traitement des tumeurs thymiques résecables au diagnostic (clinical practice guidelines ESMO 201546) : stades I/II et certains stades III de la classification de Masaoka-Koga, et stades I, II, IIIA/T3 dans le système TNM ITMIG-IASLC 2015

c. Chimiothérapie

La chimiothérapie est indiquée dans deux situations cliniques différentes.

- En cas de 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. (stades III à IVA de la classification de Masaoka-Koga)

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% [62] (**Annexe 1**). Près de 20 à 30% des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie après chimiothérapie d'induction, et reçoivent une irradiation séquentielle.

Une option, pour les carcinomes thymiques de résécabilité incertaine, et chez les patients à haut risque, ou avec une réponse limitée à la chimiothérapie, est une chimio-radiothérapie première, par platine-vepeside associé à une irradiation à la dose de 60 Gy.

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.

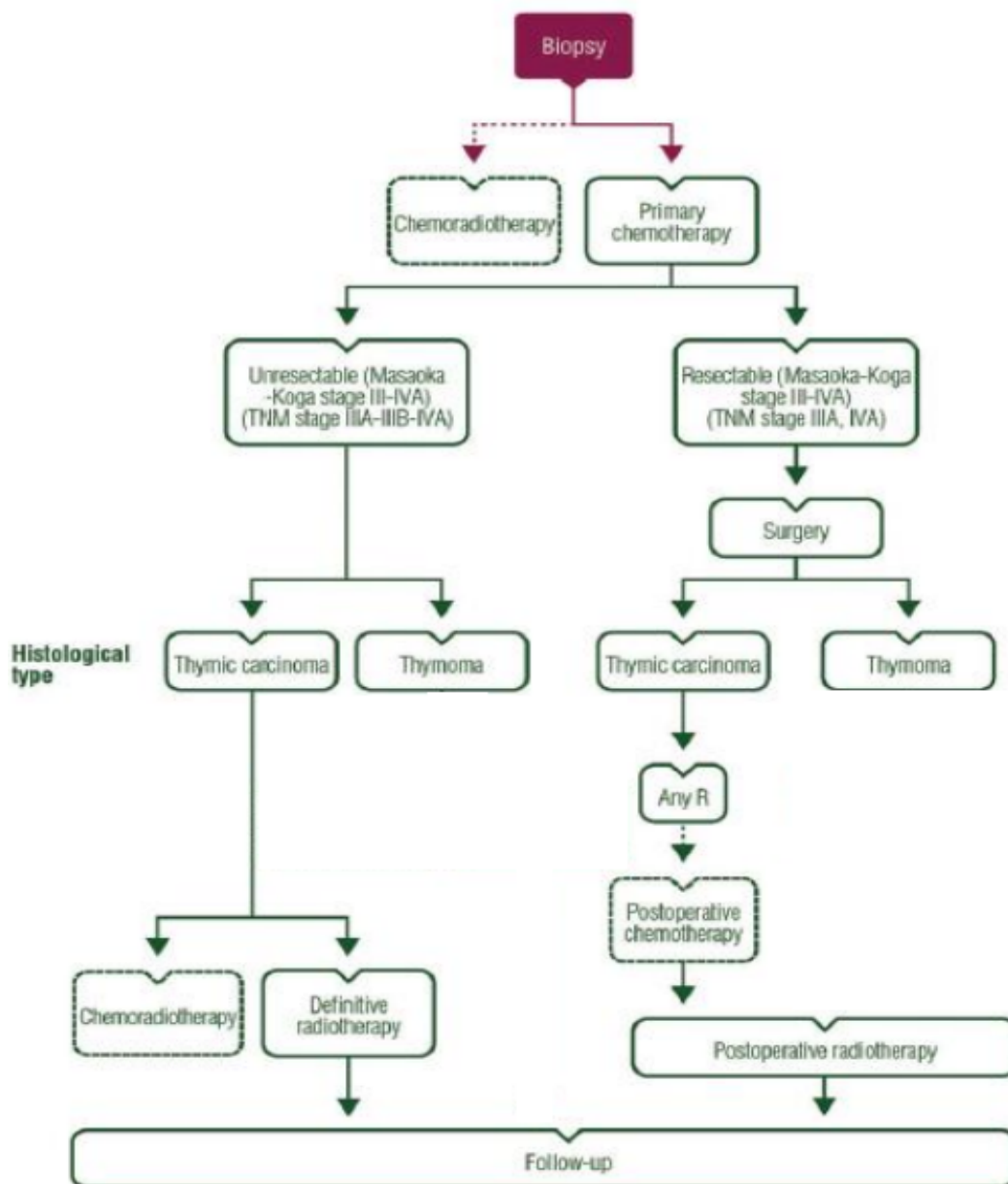


Figure 33 : Stratégie de traitement des tumeurs thymiques non résecables au diagnostic (clinical practice guidelines ESMO 201546) : stades III à IVA dans la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015.

- En cas de tumeur métastatique ou récidivante, 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% (**annexe 2**).

Le **protocole CAP** Cisplatine (50 mg/m²), Adriamycine (50 mg/m²), Cyclophosphamide (500 mg/m²) [63] **est le protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse. Les associations de carboplatine et paclitaxel et de VIP sont les alternatives les plus utilisées après le CAP [64,65]**, en particulier en cas de carcinome thymique.

Les autres protocoles de chimiothérapie possibles sont les associations Cisplatine et VP 16, Cisplatine 80 mg/m² Adriamycine 50 mg/m² et VP16 100 mg/2/j x3 j

Au vu de données japonaises, les patients atteints de carcinome thymique avancé répondent positivement à une polychimiothérapie d'induction composée de cisplatine, vincristine, doxorubicine et étoposide avec une meilleure survie à 5 ans de 80% ainsi qu'une survie à 5 ans sans récurrence de 68,6% [66].

Toutefois, les patients ayant par exemple bénéficié d'une radiochimiothérapie d'induction ont présenté, pour un taux de complications chirurgicales de 36%, une nette amélioration du taux de résection R0 s'élevant à 77% [49].

d. Thérapies ciblées

L'utilisation des thérapies ciblées n'est pas un standard, car d'autres options sont souvent disponibles, comme décrites ci-dessus ; ces décisions

doivent faire l'objet de validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire nationale.

La découverte de la surexpression de marqueurs moléculaires comme par ex. KIT (surexprimé dans jusqu'à 79% des cas [67]) suggérait de pouvoir proposer aux patients atteints de carcinome thymique une thérapie de plus en plus ciblée en fonction de leurs besoins [68], et une option en cas d'échec d'une chimiothérapie de première ligne, un inhibiteur spécifique [69-73].

Ces inhibiteurs, utilisés en cas de carcinome thymique réfractaire, pourraient, sur la base d'observations isolées, stabiliser la maladie. Le Sunitinib et le Sorafenib ont été rapportés dans des observations isolées comme étant efficaces en termes de taux de stabilisation et de réponse tumorale, non seulement pour les carcinomes thymiques avec mutation de *KIT*, mais aussi dans des cas de tumeurs –carcinomes et thymomes B3- sans mutation de *KIT*. L'activité anti-angiogénique, de ces agents, pourrait expliquer l'effet anti-tumoral observé dans ces situations. La sensibilité aux différents inhibiteurs de KIT, conférée par les différentes mutations décrites, est rapportée dans le tableau ci-dessous.

Tableau3- Effet inhibiteur de la croissance tumorale de différents inhibiteurs ciblés en fonction du type de mutation de *KIT* dans les carcinomes thymiques.

	Exon	Imatinib	Sunitinib	Dasatinib	Nilotinib
E490K	9	++	+++	NE	NE
Y553N	11	+++	NE	NE	NE
W557R	11	+++	+++	NE	NE
V559A	11	+++	+++	NE	NE
V560del	11	+++	+++	+++	+++
L576P	11	+	++	++	+
P577-D579del	11	NE	NE	NE	NE
D579del	11	+++	NE	NE	NE
H697Y	14	+	+++	NE	NE
D820E	17	0	0	++	++

Légende: 0: résistance; +: sensibilité faible; ++: sensibilité intermédiaire; +++: sensibilité élevée; NE: non évalué

Il s'est malheureusement avéré que, malgré la surexpression du gène *KIT*, seul un faible pourcentage de ces patients possédait effectivement une mutation *KIT* (9%). Des études cliniques de phase II réalisées avec des inhibiteurs de *KIT*, comme par exemple l'imatinib, ont donc fourni des résultats plutôt décevants [53]. En revanche, les inhibiteurs de tyrosine kinase de nouvelle génération se sont révélés plus prometteurs. Dans une étude ouverte de phase II, le sunitinib a notamment montré, chez des patients avec tumeur réfractaire au traitement, une réponse partielle de la tumeur de 26% après au moins un cycle de chimiothérapie à base de platine [74, 75]. Le Sunitinib représente ainsi une option dès la seconde ligne thérapeutique, indépendamment du type histologique ou du statut *KIT*. Il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'efficacité d'autres anti-angiogéniques, comme l'Aflibercept ou le Bevacizumab.

Combinés à une chimiothérapie à base de platine (cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide), des inhibiteurs d'histone désacétylase ont également atteint un taux de réponse de 21% [76]. L'efficacité d'autres médicaments, comme par ex. le cixutumumab, un anticorps monoclonal anti-IgG1 dirigé contre l'«Insulin-like growth factor 1», n'a malheureusement pas pu être prouvée [77].

Une recommandation est l'inclusion des patients porteurs de tumeurs thymiques réfractaires dans les essais de phase I ; l'expérience de plusieurs équipes suggère l'intérêt des inhibiteurs de MTOR évalués dans ce cadre, avec des taux de réponse de 69%, et des survies sans progression de 11,3 mois [78]. L'Everolimus (10mg/j) peut être discuté pour le traitement des tumeurs réfractaires, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours.

e. Traitements des syndromes paranéoplasiques.

Les manifestations associées aux tumeurs thymiques doivent être prises en charge parallèlement au traitement anti-néoplasique.

f. Soins palliatifs de la douleur : Les médicaments antalgiques :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

- Les analgésiques du palier I : paracétamol.

- Les analgésiques du palier II : sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol, tramadol-paracétamol).

- Les analgésiques du palier III : regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

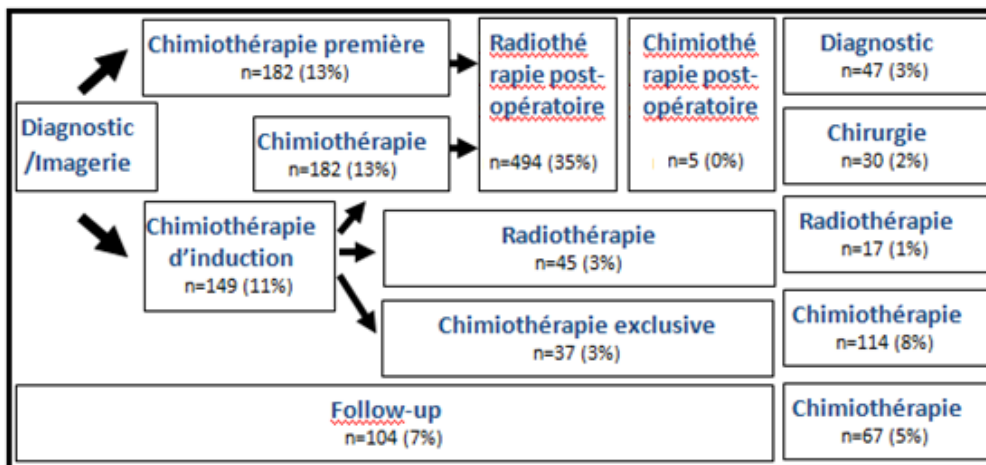
Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques" (AINS, antispasmodiques, anxiolytiques, corticoïdes, myorelaxants). Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre analgésique, peut renforcer ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde.

3. Synthèse des indications thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques des tumeurs thymiques sont discutées dans le cadre des réunions de concertation pluri-disciplinaire régionales et nationales mises en place par le réseau RYTHMIC en France, labellisé par l'Institut National du Cancer en 2011. Entre janvier 2012 et août 2015, 1000 patients ont été discutés dans ce cadre, posant 825 questions spécifiques lors des réunions de concertation pluridisciplinaire [79].

Stade Masaoka-Koga	Carcinome thymique
Stade I	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)
Stade IIA	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): - radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy) - option de chimiothérapie post-opératoire
Stade IIB	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): - radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy) - option de chimiothérapie post-opératoire
Stade III-IVA	Tumeur résécable (TNM I-III A, i.e. T3): - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost - Option : chimiothérapie post-opératoire
Stade III-IVA	Tumeur non résécable (TNM IIIA-B, i.e. T3-T4, IVA): - Biopsie - Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) - Si la tumeur devient résécable: - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost - option de chimiothérapie post-opératoire - Si la tumeur reste non résécable ou R2: - radiothérapie (60 Gy) - option : chimio-radiothérapie - Option: Chimio-radiothérapie concomitante (platineet étoposide, 60 Gy)
Stade IVB	Chimiothérapie exclusive

Arbre décisionnel des Modalités thérapeutiques selon RYTHMIQUE



4. Récidive du carcinome thymique et traitement de la récidive

Le taux de récidive du carcinome thymique (systémique) s'élève, malgré résection complète, entre 30 et 40%. Selon les recommandations internationales, dans le cadre du suivi oncologique postopératoire ou, le cas échéant, après achèvement d'un traitement adjuvant, une TDM est recommandée tous les six mois durant les deux premières années. Il est également possible, en particulier chez les jeunes patients, d'effectuer un contrôle de l'évolution au moyen d'une IRM, tandis qu'un examen TEP-TDM au cours du suivi de routine n'a aucune valeur en l'absence de problématique spéciale.

Les carcinomes thymiques présentent typiquement un taux supérieur de métastases à distance. Par ailleurs, la récidive survient plus tôt qu'en cas de thymome et est associée à une survie sans progression plus faible [80].

Une nouvelle biopsie n'est pas nécessairement recommandée. En présence de métastases à distance, une chimiothérapie est indiquée. Dans le cas d'une récidive locale, l'indication d'une nouvelle résection chirurgicale doit être discutée et décidée de manière interdisciplinaire étant donné que, contrairement au traitement chirurgical de récidive du thymome, il n'existe aucune donnée sûre témoignant d'une amélioration de la survie [81]. Le traitement de la récidive du carcinome thymique faisant appel à la chimiothérapie seule ou à la radiochimio-thérapie présente un taux de survie à 5 ans de 25–50% [82, 83].

En raison du caractère souvent tardif des récdives, certains préconisent un suivi régulier pendant 10 ans après le traitement initial afin de les dépister et les traiter précocement [84]. Le suivi recommandé consiste en un scanner thoracique annuel, avec également pour certains un suivi des marqueurs biologiques élevés au moment du diagnostic [85].

J. Surveillance

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.

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. Les modalités de suivi oncologique de ces patients sont basées sur le consensus d'expert, du fait de l'absence de cohorte prospective disponible pour construire un algorithme précis. Sur la base des données rétrospectives disponibles, une proposition de suivi est la suivante [61]:

- (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.

K. Pronostic

Le pronostic est réservé, à cause de la fréquence élevée de récurrences ou de métastases pleurales, pulmonaires, ganglionnaires, osseuses, cérébrales ou hépatiques. Le taux de survie à 5 ans est de 35%.[86]

Dans ce travail, nous n'avons pas pu déterminer les facteurs pronostiques par manque de puissance statistique (7 cas de carcinomes thymiques) en comparaison avec celui d'autres séries revues dans la littérature.

1. Facteurs pronostiques

Le pronostic des carcinomes thymiques est nettement plus mauvais que celui des thymomes [87]. Le taux de survie à 5 ans est de 30 à 85% [52, 87]. Le principal facteur pronostic est **l'extension locale au moment du diagnostic**, suivie de **l'âge** et de la **qualité de la résection chirurgicale**. La **résection complète** étant associée au meilleur taux de survie. Mais une **résection maximale de la masse tumorale** en cas de carcinomes thymiques initialement inopérables semble également présenter un avantage de survie par rapport à l'absence de traitement [31]. Parmi les facteurs pronostiques, il convient en premier lieu de considérer, outre la résection complète, le **stade de la tumeur** comme facteur essentiel d'une meilleure survie. En revanche, myasthénie, les **syndromes paranéoplasiques** ou **sous types histologiques associés** jouent un rôle pronostique secondaire [88]. Il existe toutefois un travail incluant 65 patients atteints de carcinome thymique, montrant que les **tumeurs inférieures à 7cm** ainsi qu'un **statut ganglionnaire négatif** constituent un facteur pronostique de meilleure survie, tandis que le **stade Masaoka** joue un rôle

mineur [17]. En cas de **récidive**, le nombre de lésions apparues secondairement est un facteur pronostic [89].

Tableau 2: Comparaison de la survie à 5 ans et des facteurs pronostiques en cas de thymome dans différentes études.

Auteur (année)	Nombre de patients	(%) Résection complète (R0)	Survie globale à 5 ans (%)	Facteurs pronostics
Kondo et al. (2003) [8]	186	92 (71)	51	Résection complète, traitement adjuvant
Yano et al. (2008) [18]	30	7 (23)	48	Métastatisation hématogène, résection complète
Lee et al. (2009) [10]	60	14 (35)	39	Stade de Masaoka, opération, résection complète
Hosaka et al. (2010) [19]	21	14 (67)	61	Stade de Masaoka, degré histologique
Okereke et al. (2012) [20]	16	14 (88)	65	NA
Weissferdt et al. (2012) [7]	65	21 (45)	66	Stade de Masaoka, stade tumoral, statut ganglionnaire
Okuma et al. (2013) [3]	40	-	30	NA
Weksler et al. (2013) [13]	290	121 (89)	40	Sexe, opération, stade de Masaoka, degré histologique
De Montpreville et al. (2013) [21]	37	22 (60)	66 (3 ans)	Stade de Masaoka, résection complète
Ruffini et al. (2014) [5]	229	140 (71)	61	Stade de Masaoka, résection complète, radiothérapie adjuvante
Hishida et al. (2015) [22]	294	180	61	Résection complète, stade de Masaoka

2. Survie

La survie à 5 ans après résection chirurgicale est bonne, même pour les patients à des stades avancés de la maladie.

La survie globale à 15 ans est excellente aux stades précoces [90]. Elle est plus faible pour les stades plus avancés [91], mais ces patients n'ont pas toujours pu bénéficier d'une chirurgie optimale en raison de l'envahissement local [90]. La survie à long terme tend à augmenter depuis les années 1980, en raison d'un diagnostic plus précoce et de nouvelles techniques chirurgicales permettant d'obtenir une ablation complète de la tumeur [93]. La cause du décès des patients est liée au thymome dans 19 à 58 % des cas selon les séries, à une complication opératoire dans 2 à 19 % des cas, à l'évolution d'une myasthénie

dans 16 à 27 % des cas, et dans 8 à 47 % des cas à des causes non liées au thymome ou à son traitement[90]. L'hétérogénéité de ces chiffres illustre la manière dont les traitements évoluent depuis la deuxième moitié du XX^e siècle, rendant difficile le suivi de cohortes homogènes de patients à long terme [92]. Par ailleurs, comme exposé plus haut dans la description des difficultés d'établissement d'une classification internationale, il s'agit souvent de petites cohortes de patients assez hétérogènes [90].

La survie sans récurrence est peut-être un meilleur outil de mesure de l'efficacité des traitements, car elle s'affranchit des causes de mortalité non liées au thymome et son traitement [91]. Elle est comparée à la survie globale dans le tableau ci-dessous.

Survie des patients atteints de thymome après chirurgie [90]		
	Survie globale à 15 ans	Survie sans récurrence à 10 ans
Stade I	78 %	92 %
Stade II	73 %	87 %
Stade III	30 %	60 %
Stade IV	8 %	35 %



Les carcinomes thymiques sont des tumeurs épithéliales rares, et représentent environ un cinquième des tumeurs du thymus. Contrairement aux thymomes, ils n'affichent plus aucune morphologie organotypique, présentent un comportement agressif et leur pronostic est mauvais. Le traitement des carcinomes thymiques se basent principalement sur des données rétrospectives.

Notre travail a consisté à faire une étude rétrospective pour établir un profil épidémiologique, et préciser les critères du diagnostic anatomo-pathologique et ceci en s'aidant de l'aspect morphologique et surtout l'étude immunohistochimique, selon les dernières recommandations de l'OMS 2015, qui a apporté beaucoup de nouvelles données par rapport à l'édition précédente permettant ainsi de surmonter la reproductibilité insatisfaisante des anciennes classifications,.

L'essentiel pour la pratique

- Les carcinomes thymiques sont des tumeurs rares du médiastin et sont référencés comme des tumeurs autonomes depuis la classification de l'OMS de 2004.

- Toutefois, la distinction entre un thymome de type B agressif et un carcinome thymique n'est pas toujours claire. De nouveaux critères histologiques et immuno-histo-chimiques sont à même de fournir une aide précieuse à cet effet.

- En raison du comportement plus agressif du carcinome par rapport au groupe hétérogène des thymomes, le traitement doit de toute évidence avoir recours à un concept individuel assuré par une équipe multidisciplinaire.

- L'exérèse chirurgicale primaire de la tumeur jouant un rôle central.

- L'indication d'une thérapie d'induction, sous forme de chimiothérapie, de radiothérapie ou de procédé combiné, doit être posée de manière généreuse en cas d'invasion de structures avoisinantes, afin d'augmenter la possibilité d'une résection complète.

- La radiothérapie et/ou la chimiothérapie postopératoire doivent être discutées dans tous les cas de manière interdisciplinaire et planifiées individuellement.

- Une radiothérapie adjuvante avec possibilité d'une irradiation ciblée des zones à risques doit être envisagée même après résection R0.

- Le suivi oncologique doit avoir lieu sous forme d'un contrôle semestriel au cours des deux premières années après résection, avant de passer à des contrôles annuels jusqu'à la cinquième année après l'opération.

- Une imagerie par tomодensitométrie s'avère souvent suffisante, un examen TEP semble être indiqué uniquement en cas d'activité initialement existante.

- La chimiothérapie est indiquée en cas de métastases à distance. En présence d'une récurrence locale, une nouvelle résection chirurgicale est d'abord à envisager; en cas de non résecabilité, une radiothérapie ou une chimiothérapie en dernier recours seraient indiquées.

La nouvelle classification des tumeurs du thymus et des carcinomes thymiques est attendue pour 2017, et résultera d'une collaboration entre toutes les organisations significatives de recherche sur le thymus, en particulier la Japanese Association for Research of the Thymus (JART), l'IASLC, l'ITMIG et l'ESTS



Résumé

Titre: Carcinome thymique expérience du Service d'Anatomie pathologie du centre hôpital-universitaire Ibn Sina -Rabat-

Auteur : TABET AOUL RABEA

Mots clés : Thymus ; Carcinome thymique ; Anatomie pathologique ; Classification OMS 2015.

Objectif : Etablir un profil épidémiologique, préciser le rapport anatomo-pathologique et les difficultés diagnostiques des carcinomes thymiques.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective, sur les cas de carcinomes thymiques observés du 01/01/2015 au 30/11/2017, menée au sein du laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina de Rabat.

Résultats :

Il s'agit de 4 hommes et 3 femmes dont l'âge moyen est de 59.43ans (avec des extrêmes de 51 et 70 ans).

Les antécédents personnels sont marqués par le tabagisme chronique chez 5 cas. La symptomatologie clinique est bruyante faite essentiellement de signes thoraciques (douleur médiastinothoracique, dyspnée, toux), syndrome cave supérieur, à côté d'adénopathies cervicales.

La radiographie thoracique et la TDM thoracique ont constitué les principaux examens d'imagerie réalisés chez tous les patients ce qui a permis d'orienter le diagnostic, confirmé par l'étude histologique morphologique complétée par l'examen d'immunohistochimie, réalisés sur des biopsies (scanno-guidées ou au cours de la fibroscopie bronchique) et sur des pièces de thymomectomie.

Notre série a mis en évidence: 3 carcinomes thymiques épidermoïdes, un carcinome thymique sarcomatoïde et 3 carcinomes thymiques dont le sous type n'a pas pu être précisé. Tous nos patients ont subi une thymomectomie avec des traitements adjuvants ou néoadjuvants.

Conclusion:

Les carcinomes thymiques sont des tumeurs rares du médiastin, ils n'affichent aucune morphologie organotypique, présentent un comportement agressif et leur pronostic est considérablement mauvais.

Leur diagnostic précis est difficile et repose aussi bien sur l'étude morphologique et qu'immunohistochimique.

La classification OMS 2015 des TET a apporté beaucoup de nouvelles données comblant ainsi les lacunes des anciennes classifications. Le traitement à recours à un concept individuel assuré par une équipe multidisciplinaire.

Summary

Title: thymic carcinoma : Experience of Pathology unit of Ibn Sina university Hospital.

Author: Tabet Aoul Rabea

Keywords: thymus, thymus carcinoma, Pathological anatomy, WHO 2015 classification.

Objective: Set an epidemiological profile, to specify the pathological rapport and diagnosis issues of thymus carcinomas

Material and methods : It is about a retrospective study, on thymic carcinomas found between 01/01/2015 and 30/11/2017 in pathology unit at Ibn Sina hospital

Results:

The patients were 4 men and 3 women with average age at 59,43 y.o (extremes between 51 and 70 y.o)

Smoking was the main personal history of our patients (5 cases).Symptoms were mainly thoracic (pain, dyspea, cough) ; superior vena cava syndrome, cervical lymph nodes.

Chest radiography and CT scan allowed to establish diagnosis. Confirmation was made by pathology and immunohistochemistry on samples (under CT or bronchoscopy guidance) and thymectomy specimen.

In our study, we found : 3 epidermoid thymic carcinomas, 1 sarcomatoid thymic carcinomas and 3 unclassified thymic carcinomas.

All our patients had thymectomy and adjuvant or neoadjuvant treatment.

Conclusion:

Thymic carcinomas are mediastinal rare tumors, they do not have any organotypical morphology ; they have aggressive behaviour and bad prognosis. Precise diagnosis is difficult and needs pathology and immunohistochemistry.

WHO 2015 classification has provided new data. The treatment consists of individual concept brought by multidisciplinary team.

ملخص

العنوان: سرطان الغدة الصعترية تجربة مصلحة علم التشريح المرضي لمركز المستشفى الجامعي ابن سينا – الرباط.

من طرف: ثابت أول ربيعة.

الكلمات الأساسية: الغدة الصعترية، سرطان الغدة الصعترية، علم التشريح الدقيق، تصنيف المنظمة العالمية للصحة 2015.

الهدف: إعداد مقارنة وبائية، تحديد العلاقة التشريحية وصعوبات تشخيص سرطانات الغدة الصعترية.

الوسائل والكيفيات: دراسة بأثر رجعي على حالات سرطان الغدة الصعترية المشاهدة ما بين 2015/01/01 و 2017/11/30 من قِبَل مخبر علم التشريح الدقيق ابن سينا – الرباط.

النتائج:

يتعلق الأمر بـ 4 رجال و 3 نساء متوسط العمر عندهم 59،43 سنة (في حدود 51 إلى 70 سنة). السوابق الشخصية المتعلقة بحالة المرضى أثبتت حالات التدخين المزمن عند 5 مرضى. الأعراض الطبية صاخبة مُشكلة أساسا من خلال أعراض الصدرية (آلام في الصدر، ضيق في التنفس، سعال)، متلازمة متفوقة الوريد بجانب اعتلال عقد لمفية للعنق.

الأشعة السينية للصدر و الماسح الضوئي للصدر يشكلان أهم طرق التصوير الإشعاعي التي تمت على المرضى، الشيء الذي سمح بتوجيه التشخيص المؤكد بالدراسة النسيجية المورفولوجية المتممة بالفحص المناعتي المُعدّ على خزعات (تصوير موجه أو من خلال منظار الشعب الهوائية) وعلى قطع الاجتثاث من الغدة الصعترية.

دراستنا بينت ببساطة 3 حالات من سرطان الغدة الصعترية الحرفية ، حالة واحدة من سرطان الغدة الصعترية . الساركوماتويدية، 3 حالات من سرطان الغدة الصعترية لم يتم تحديد نوعها الفرعي بعد. جميع المرضى خضعوا لاجتثاث الغدة الصعترية مع علاجات مكملة مساعدة وأخرى جديدة.

خلاصة:

سرطانات الغدة الصعترية هي سرطانات نادرة للمنصف لا تظهر أي مورفولوجية عضوية نمطية، تقدم سلوك عدواني وتشخيصها سيء إلى حدّ كبير. التشخيص الدقيق صعب ويقع على الدراسة المورفولوجية والمناعية

تصنيف منظمة الصحة العالمية 2015 لأورام الغدة الصعترية الظهارية قدّمت الكثير من المعطيات الجديدة التي ملئت الفجوات التي خلّفتها الترتيبات القديمة. العلاج اعتمد على المفهوم الشخصي المعتمد من قِبَل فريق متعدّد التخصصات.



Annexe 1 - Protocoles de chimiothérapie évalués dans les tumeurs épithéliales thymiques localement avancées

Auteur	Protocole	n	Tumeur		Schéma	Taux de réponse (%)	Subsequent treatment			
			Type	Stade			Chirurgie (%)	Radiothérapie (%)	Aucun (%)	Résection complète
Chemotherapy										
Macchiarini et al. 1991	CEE	7	T/TC	III	Phase II	100	100	57	0	0
Berruti et al. 1993	ADOC	6	T	III-IVA	Phase II	83	?	17	?	?
Rea et al. 1993	ADOC	16	T	III-IVA	Retrosp	100	100	69	0	0
Berruti et al. 1999	ADOC	16	T	III-IVA	Phase II	81	56	56	31	13
Venuta et al. 2003	CEE	15	T/TC	III	Retrosp	66	100	?	?	?
Bretti et al. 2004	ADOC / PE	25	T/TC	III-IVA	Retrosp	72	68	44	?	?
Kim et al. 2004	CAPP	22	T		Phase II	77	100	72	0	0
Lucchi et al. 2005	CEE	36	T/TC	III-IVA	Retrosp	67	69	78	19	3
Jacot et al. 2005	CAP	5	T/TC	III-IVA	Retrosp	75	38	25	50	12
Yokoi et al. 2007	CAMP	14	T/TC	III, IV	Retrosp	93	64	14	14	21
Kunitoh et al. 2009	CODE	21	T	III	Phase II	62	62	43	24	14
Park et al. 2012	DDP-Docetaxel	27	T/TC	III/IV	Phase II	63	70	63	4	25
Chemoradiation										
Loehrer et al. 1997	CAP/54Gy	23	T/TC	III-IVA	Phase II	70	0	0	0	100
Wright et al. 2008	PE, ADOC, CAP, CEE/45-60Gy	10	T/TC	III-IVA	Retrosp	40	100	80	0	0

Légende: T: Thymome; TC: Carcinome thymique; Retrosp: Rétrospective. CODE: cisplatine (25mg/m²/semaine), vincristine (1mg/m²/semaine), adriamycine (40mg/m²/semaine), etoposide (80mg/m²x3days/semaine); CEE: cisplatine (75mg/m²/3 semaines), epirubicine (100mg/m²/3 semaines), etoposide (120mg/m²x3days/3semaines); CAPP: Cap et prednisone; CAMP: cisplatine (20mg/m² x4d/3 semaines), adriamycine (40mg/m²/3 semaines), methylpredni solone (1000mg/m²x4days, 500mg/m²x2d/3 semaines)

Annexe 2- Protocoles de chimiothérapie évalués dans les tumeurs épithéliales thymiques avancées.

Auteur	n	Type	Méthode	Protocole	Agents	Doses	Taux de réponse (%)
Bonomi et al. 1993	21	T/TC	Phase II	Cisplatine		50mg/m ² / 3 s	10-62
Highley et al. 1999	15	T/TC	Rétrosp.	Ifosfamide		1.5g/m ² x 5 j / 3 s	46-54
Loehrer et al. 2006	27	T/TC	Phase II	Pemetrexed		500mg/m ² /3 s	17
Fornasiero et al. 1990	32	T	Rétrosp.	ADOC	Adriamycine Cisplatine Vincristine Cyclophosphamide	40 mg/m ² / 3 s 50 mg/m ² / 3 s 0.6 mg/m ² / 3 s 700 mg/m ² / 3 s	85-92
Loehrer et al. 1994	30	T/TC	Phase II	CAP	Cisplatine Adriamycine Cyclophosphamide	50 mg/m ² / 3 s 50 mg/m ² / 3 s 500 mg/m ² / 3 s	51
Giaccone et al. 1996	16	T	Phase II	PE	Cisplatine Etoposide	60 mg/m ² / 3 s 120 mg/m ² x 3j / 3 s	56-60
Loehrer et al. 2001	34	T/TC	Phase II	VIP	Etoposide Ifosfamide Cisplatine	75 mg/m ² x 4j / 3 s 1.2 g/m ² x 4j / 3 s 20mg/m ² x4j/3s	32
Lemma et al. 2008	46	T/TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine Paclitaxel	AUC 5 / 3 s 225 mg/m ² / 3 s	43
Palmieri et al. 2011	15	T/TC	Phase II	CAP-GEM	Capecitabine	650mg/m ² bidx14d/3 s	40
Bueborna et al. 2014	30				Gemcitabine	1000mg/m ² x2/3 s	
Okuma et al. 2011	9	TC	Retrosp		Cisplatin Irinotecan	80 mg/m ² / 4 s 60 mg/m ² x3/4 s	56
Takeda et al. 2013	39	TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine Taxol	AUC 6 / 3 s 200 mg/m ² / 3 s	36

Légende T : Thymome ; TC : Carcinome ; Rétrosp. : Rétrospective ; s : semaine ;



Références

- [1] Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. « **Descriptive epidemiology of thymoma.** » Basel: Karger, 1989.
- [2] Tomiak EM, Evans WK. « **The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials.** » Crit Rev Oncol Hematol 1993; 15: 113-24.
- [3] Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. « **Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results.** » Ann Thorac Surg 1987; 44: 229-37
- [4] 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.
- [5] Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG, Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E, Travis WD. « **ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting.** » J Thorac Oncol 2014;9: 596-611.
- [6] Okuma Y, Hosomi Y, Takagi Y, Sasaki E, Hishima T, Maeda Y, Shibuya M, Okamura T. « **Clinical outcomes with chemotherapy for advanced thymic carcinoma.** » Lung Cancer 2013;80: 75-80.

- [7] N.P. Bergh, P. Gatzinsky, S. Larsson, P. Lundin et B. Ridell, « **Tumors of the Thymus and Thymic Region: I. Clinicopathological Studies on Thymomas** », The Annals of Thoracic Surgery, Elsevier BV, vol. 25, no 2, février 1978, p. 91-98.
- [8] Earle W. Wilkins et Benjamin Castleman, « **Thymoma: A Continuing Survey at the Massachusetts General Hospital** », The Annals of Thoracic Surgery, Elsevier BV, vol. 28, no 3, septembre 1979, p. 252-256.
- [9] Akira Masaoka, Yasumasa Monden, Kazuya Nakahara et Tsuneo Tanioka, « **Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages** » Cancer Volume 48, Issue 11, pages 2485–2492, 1 December 1981
- [10] Annikka Weissferdt et Cesar A. Moran, « **Staging of thymic epithelial neoplasms: Thymoma and thymic carcinoma** » Pathology - Research and Practice Volume 211, Issue 1, January 2015, Pages 2–11.
- [11] Bretel JJ. « **Staging and Preliminary results of the thymic tumor study group.** » In. Basel: Karger; 1989.
- [12] Kenji Koga, Yoshihiro Matsuno, Masayuki Noguchi, Kiyoshi Mukai, Hisao Asamura, Tomoyuki Goya et Yukio Shimosato, « **A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma** » Pathology International Volume 44, Issue 5, pages 359–367, May 1994.

- [13] « **The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms.** », Frank C. Detterbeck, Andrew G. Nicholson, Kazuya Kondo, Paul Van Schil, et Cesar Moran, *Journal of Thoracic Oncology* Volume 6, Issue 7, Supplement 3, July 2011, Pages S1710–S1716.
- [14] Cesar A. Moran, Garrett Walsh, Saul Suster et Larry Kaiser, « **Thymomas IIA Clinicopathologic Correlation of 250 Cases With a Proposed Staging System With Emphasis on Pathologic Assessment** » *American Journal of Clinical Pathology*.
- [15] Begg CB, Cramer LD, Venkatraman ES, Rosai J, « **Comparing tumour staging and grading systems: a case study and a review of the issues, using thymoma as a model** » *Stat Med* 2000 Aug 15;19(15):1997-2014.
- [16] Tsuchiya R, Koga K, Matsuno Y, Mukai K, Shimosato Y, « **Thymic carcinoma: proposal for pathological TNM and staging** » *Pathol Int* 1994 Jul;44(7):505-12.
- [17] Annikka Weissferdt et Cesar A. Moran, « **Thymic Carcinoma, Part 1: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases** » *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138: 103-114.
- [18] Alexander Marx MD, John KC, Chan MD, Coindre JM. « **The 2015 World Health Organization classification of Tumors of the Thymus.** »

- [19] Frank C. Detterbeck, Kelly Stratton, Dorothy Giroux, Hisao Asamura, John Crowley, Conrad Falkson, Pier Luigi Filosso, Aletta A. Frazier, Giuseppe Giaccone, James Huang, Jhingook Kim, Kazuya Kondo, Marco Lucchi, Mirella Marino, Edith M. Marom, Andrew G. Nicholson, Meinoshin Okumura, Enrico Ruffini et Paul Van Schil, « **The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors** », Journal of Thoracic Oncology, Elsevier BV, vol. 9, no 9, septembre 2014, S65-S72.
- [20] Rosai J, Sobin LH. « **World Health Organization Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Tumours of the Thymus.** » Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- [21] Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo TT, et al. Tumours of the thymus. In WD Travis, E Brambilla, HK Müller-Hermelink, CC Harris (Eds.), « **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.** » Lyon: IARC Press, 2004. Pp. 148–151.
- [22] Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. « **Thymoma and thymic carcinoma: molecular pathology and targeted therapy.** » J Thorac Oncol 2010;5(10 Suppl 4):S286–S290.
- [23] Moran CA, Suster S. « **Thymic carcinoma: current concepts and histologic features.** » Hematol Oncol Clin North Am 2008;22:393–407.

- [24] Yosuke Yamakawa, Akira Masaoka, Takahiko Hashimoto, Hiroshi Niwa, Tsutomu Mizuno, Yoshitaka Fujii et Kazuya Nakahara, « **A tentative tumor–node–metastasis classification of thymoma** », *Cancer*, American Cancer Society, vol. 68, n° 9, novembre 1991, p. 1984-1987
- [25] Pier Luigi Filosso, Enrico Ruffini, Paolo Olivo Lausi, Marco Lucchi, Alberto Oliaro et Frank Detterbeck, « **Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system** », *Lung Cancer*, Elsevier BV, vol. 83, n° 2, février 2014, p. 126-132
- [26] Kerjouan M, Corré R, Lenna H, Choukeir N. « **Analyse rétrospective portant sur 50 tumeurs épithéliales thymiques au CHU de Rennes. Quelle concordance avec le référentiel RYTHMIC publié en 2010.** » In.: *Revue des maladies respiratoires*; 2013.
- [27] James Huang, Usman Ahmad, Alberto Antonicelli, Ann Christine Catlin, Wentao Fang, Daniel Gomez, Patrick Loehrer, Marco Lucchi, Edith Marom, Andrew Nicholson, Enrico Ruffini, William Travis, Paul Van Schil, Heather Wakelee, Xiaopan Yao et Frank Detterbeck, « **Development of the International Thymic Malignancy Interest Group International Database: An Unprecedented Resource for the Study of a Rare Group of Tumors** », *Journal of Thoracic Oncology*, Elsevier BV, vol. 9, n° 10, octobre 2014, p. 1573-1578

- [28] Wolfgang Jungraithmayr, Didier Schneitera, Alex Soltermann, Thomas Frauenfelder et Walter Weder, « **Tumeur rare du médiastin : Diagnostic et traitement du carcinome thymique** », Article de revue forum médical Suisse 2016 ; 16(47):1019–1025
- [29] Ruffié P,G. Gory-Delabaere, B. Fervers, M. Lehmann, J.F. Regnard, M. Resbeut, « **SOR pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus** » FNCLCC mars 2000.
- [30] Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, Francioni F, Coloni GF. « **Thymoma and thymic carcinoma** ». Eur J Cardiothorac Surg 2010;37: 13-25.
- [31] Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Guerrera F, Keshavjee S, Altorki N, Schutzner J, Arame A, Spaggiari L, Lim E, Toker A, Venuta F, European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working G. « **Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database** ». J Thorac Oncol 2014;9: 541-548
- [32] Lopez-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, Rmengol-Carrasco M. « **Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis.** » In.: Ann Thorac Surg; 2003. p. 76(5):9-1643.
- [33] ANTHOINE D, FRANCOIS MC. « **Thymome et dysfonctionnement immunitaire. A propos d'un cas de thymome.** » In.: Good Med et Hyg; 1986. p. 44 : 70-3465.

- [34] Marom EM, Rosado-de-Christenson ML, Bruzzi JF. « **Standard Report Terms for Chest Computed Tomography Reports of Anterior Mediastinal Masses Suspicious for Thymoma.** » In.: J Thoracic Oncol ; 2011. p. 6:S117-23.
- [35] Detterbeck FC, Moran C, Huang J. Which Way is Up? « **Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy.** » In.: J Thoracic Onco; 2011. p. 6:S1730-8).
- [36] Nonaka D, Henley JD, Chiriboga L. « **Diagnostic utility of thymic epithelial markers CD205 (DEC205) and Foxn1 in thymic epithelial neoplasms.** » In.: Am J Surg Pathol; 2007. p. 31:1038-44.
- [37] Di Tommaso L, Kuhn E, Kurrer M. « **Thymic tumor with adenoid cystic carcinoma like features: a clinicopathologic study of 4 cases.**» In.: Am JSurg Pathol; 2007. p. 31:1161-67.
- [38] société canadienne de cancer : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/thymus/diagnosis/?region=bc#ixzz4zF9IU8no>
- [39] Suster S, Rosai J. « **Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases.** » Cancer 1991;67: 1025-1032.
- [40] Borislav A. Alexiev, Cinthia B. Drachenberg et Allen P. Burke, « **Thymomas: a cytological and immunohistochemical study, with emphasis on lymphoid and neuroendocrine markers** », Diagnostic Pathology, BioMed Central Ltd., vol. 11, mai 2007, p. 2-13

- [41] Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG, Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E, Travis WD. « **ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting.** » J Thorac Oncol 2014;9: 596-611.
- [42] Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, Sperduti I, Detterbeck F, Weder W, Venuta F, Van Raemdonck D, Thomas P, Facciolo F, Group ETW. « **Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database.**» J Thorac Cardiovasc Surg 2016;151: 47-57 e41.
- [43] Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, Huang J, Antonicelli A, Filosso PL, Ruffini E, Travis W, Jones DR, Zhan Y, Lucchi M, Rimmer A. « **Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis.**» J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149: 95-100, 101 e101-102.
- [44] Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Mitsui T, Ogata T. « **Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels.**» J Surg Oncol 1996;63: 17-22.
- [45] Carter B, Okumura M, Detterbeck F, et al. « **Approaching the Patient with an Anterior Mediastinal Mass: A Guide for Radiologists.** » J Thorac Oncol 2014; S110-8.

- [46] Davenport E, Malthaner RA. « **The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review.** » Ann Thorac Surg 2008; 86: 673-84.
- [47] Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. « **Standard Terms, Definitions and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma.** » J Thoracic Oncol 2011;6:S1739-42.
- [48] Kondo K, Monden Y. « **Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors.** » Ann Thorac Surg 2003;76: 1859-1864; discussion 1864-1855.
- [49] Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidas P, Liu G, Marx A, Wright C, Mock S, Rutledge JR, Keshavjee S. « **Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial.** » J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147: 36-44, 46 e31.
- [50] Kondo K, Monden Y. « **Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan.** » Ann Thorac Surg 2003;76: 878-884; discussion 884-875.
- [51] Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, Sun LM, Chen HC. « **Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors.** » Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52: 801-805.

- [52] Lee CY, Bae MK, Park IK, Kim DJ, Lee JG, Chung KY. « **Early Masaoka stage and complete resection is important for prognosis of thymic carcinoma: a 20-year experience at a single institution.** » Eur J Cardiothorac Surg 2009;36: 159- 162; discussion 163.
- [53] Girard N. « **Thymic epithelial tumours: from basic principles to individualised treatment strategies.** » Eur Respir Rev 2013;22: 75-87.
- [54] Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. « **Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care.**» J Thorac Oncol 2009; 4 :911-9.
- [55] Lucchi M, Davini F, Ricciardi R, et al. « **Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma.** » J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1185-9.
- [56] Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. « **Aggressive treatment of intrathoracic recurrences of thymoma.** » Radiother Oncol 1992;24:221-5.
- [57] Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. « **Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies.** » J Thorac Oncol 2011;6: S1743-8.
- [58] Fuller CD, Ramahi EH, Aherne N, et al. « **Radiotherapy for thymic neoplasms.** » J Thorac Oncol 2010;5:S327-35.

- [59] Zhu G, He S, Fu X, et al. « **Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients.** » Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1113-9.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. « **Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies.** » J Thorac Oncol 2011;6: S1749-55.
- [63] 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: 1164-8.
- [64] Grassin F, Paleiron N, André M, et al. « **Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: a French experience.** » J Thorac Oncol 2010; 5 : 893-7.

- [65] Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al; « **West Japan Oncology Group. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L.** » Ann Oncol 2015;26:363-8.
- [66] Kawasaki H, Taira N, Ichi T, Yohena T, Kawabata T, Ishikawa K. « **Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide followed by surgery for thymic carcinoma.** » Eur J Surg Oncol 2014;40: 1151-1155.
- [67] Nakagawa K, Matsuno Y, Kunitoh H, Maeshima A, Asamura H, Tsuchiya R. « **Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors.**» Chest 2005;128: 140-144.
- [68] Girard N. « **Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies.** » Expert Rev Anticancer Ther 2012;12: 685-695.
- [69] isagni G, Rossi G, Cavazza A, et al. « **Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43-9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma.** » J Thorac Oncol 2009;4:773-5.
- [70] Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, et al. « **Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma.** » Lung Cancer 2008;62:316-20.
- [71] Girard N, Shen R, Guo T, et al. « **Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas.** » Clin Cancer Res 2009;15:6790-9.

- [72] Ströbel P, Bargou R, Wolff A, et al. « **Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience.** » Br J Cancer 2010;103:196-200.
- [73] Ströbel P, Hartmann M, et al.« **Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib.**» N Engl J Med 2004;350:2625-6.
- [74] Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ, Lee S, Ling A, Spittler AJ, Carter CA, Guha U, Wang Y, Szabo E, Meltzer P, Steinberg SM, Trepel JB, Loehrer PJ, Giaccone G. « **Sunitinib in patients with chemotherapyrefractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial.** » Lancet Oncol 2015;16: 177-186.
- [75] Remon J, Girard N , Mazières J, et al. P2.08-030 « **Sunitinib in Patients with Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. Retrospective Analysis from RYTHMIC Database.** » J Thorac Oncol 2015;10:S636.
- [76] Thomas A, Rajan A, Szabo E, Tomita Y, Carter CA, Scepura B, Lopez-Chavez A, Lee MJ, Redon CE, Frosch A, Peer CJ, Chen Y, Piekarcz R, Steinberg SM, Trepel JB, Figg WD, Schrupp DS, Giaccone G. « **A phase I/II trial of belinostat in combination with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in thymic epithelial tumors: a clinical and translational study.** » Clin Cancer Res 2014;20: 5392-5402.

- [77] Rajan A, Carter CA, Berman A, Cao L, Kelly RJ, Thomas A, Khozin S, Chavez AL, Bergagnini I, Sceपुरa B, Szabo E, Lee MJ, Trepel JB, Browne SK, Rosen LB, Yu Y, Steinberg SM, Chen HX, Riely GJ, Giaccone G. « **Cixutumumab for patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumours: a multicentre, open-label, phase 2 trial.** » *Lancet Oncol* 2014;15: 191-200.
- [78] Zucali PA, de Pas TM, Palmieri G, et al. « **Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy.** » *J Clin Oncol* 2014;2:5s (suppl; abstr 7527).
- [79] Girard N , Dansin E, Lena H, et al. MINI25.08 « **Systemic Treatment in Advanced Thymic Epithelial Tumors. Insights From a Prospective Cohort of 888 Patients Enrolled in RYTHMIC.** » *J Thorac Oncol* 2015;10:S353.
- [80] Huang J, Rizk NP, Travis WD, Riely GJ, Park BJ, Bains MS, Dycoco J, Flores RM, Downey RJ, Rusch VW. « **Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma.** » *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138: 26-31.
- [81] Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, 3rd, Wigle DA, Deschamps C, Shen KR. « **The role of surgical management in recurrent thymic tumors.** » *Ann Thorac Surg* 2012;94: 247- 254; discussion 254.

- [82] Dettnerbeck FC, Parsons AM. « **Thymic tumors.** » Ann Thorac Surg 2004;77: 1860-1869.
- [83] Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A. « **The role of surgery in recurrent thymic tumors.** » Thorac Surg Clin 2009;19: 121-131.
- [84] Masayuki Haniuda, Ryoichi Kondo, Hiroki Numanami, Akiko Makiuchi, Emi Machida et Jun Amano, « **Recurrence of thymoma: Clinicopathological features, re-operation, and outcome** », Journal of Surgical Oncology, Wiley-Blackwell, vol. 78, no 3, 2001, p. 183-188
- [85] Paul M. Claiborne, Clara S. Fowler et Ara A. Vaporciyan, « **Follow-up of Patients with Resected Thoracic Malignancies** », Thoracic Surgery Clinics, Elsevier BV, vol. 22, no 1, février 2012, p. 123-131.
- [86] Saul SUSTER, « **carcinome thymique**», orphanet, - Mars 2011.
- [87] Weksler B, Dhupar R, Parikh V, Nason KS, Pennathur A, Ferson PF. « **Thymic carcinoma: a multivariate analysis of factors predictive of survival in 290 patients.** » Ann Thorac Surg 2013;95: 299-303.
- [88] Meinoshin Okumura, Shinichiro Miyoshi, Yoshitaka Fujii, Yukiyasu Takeuchi, Hiroyuki Shiono, Masayoshi Inoue, Kenjiro Fukuhara, Yoshihisa Kadota, Hisashi Tateyama, Tadaaki Eimoto et Hikaru Matsuda, « **Clinical and Functional Significance of WHO Classification on Human Thymic Epithelial Neoplasms** », The American Journal of Surgical Pathology, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), vol. 25, no 1, janvier 2001, p. 103-110.

- [89] Motoki Yano, Hidefumi Sasaki, Satoru Moriyama, Yu Hikosaka, Keisuke Yokota, Akira Masaoka et Yoshitaka Fujii, « **Number of recurrent lesions is a prognostic factor in recurrent thymoma** », *Interact CardioVasc Thorac Surg*, Oxford University Press (OUP), vol. 13, no 1, 1er juin 2011, p. 21-24.
- [90] Frank C Detterbeck et Alden M Parsons, « **Thymic tumors** », *The Annals of Thoracic Surgery*, Elsevier BV, vol. 77, no 5, mai 2004, p. 1860-1869
- [91] Jean-François Regnard, Pierre Magdeleinat, Christian Dromer, Elisabeth Dulmet, Vincent de Montpreville, Jean-François Levi et Philippe Levasseur, « **Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients** », *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Elsevier BV, vol. 112, no 2, août 1996, p. 376-384.
- [92] Katrina H. Moore, Paul R. McKenzie, Catherine W. Kennedy et Brian C. McCaughan, « **Thymoma: trends over time** », *The Annals of Thoracic Surgery*, Elsevier BV, vol. 72, n° 1, juillet 2001, p. 203-207.
- [93] Edith M. Marom, « **Imaging Thymoma** », *Journal of Thoracic Oncology*, Elsevier BV, vol. 5, no 10, octobre 2010, S296-S303
- [94] Najib Safieddine, Shaf Keshavjee, « **Anatomy of the Thymus Gland** », *Thorac Surg Clin* 21 (2011) 191–195
- [95] Erin M. Casey, Patrick J. Kiel et Patrick J. Loehrer, « **Clinical Management of Thymoma Patients** », *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Elsevier BV, vol. 22, no 3, juin 2008, p. 457-473

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الغدة الصعترية:
تجربة مطحة علم التشريح الدقيق
لمركز المستشفى الجامعي ابن سينا - الرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: ربيعة ثابت أول

المزداة في: 18 غشت 1986 بالجزائر العاصمة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغدة الصعترية - سرطان الغدة الصعترية - علم التشريح الدقيق -
تصنيف المنظمة العالمية للصحة 2015.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: جودة بنعمور

أستاذة في أمراض الصدر

مشرف

السيدة: زكية برنوصي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

أعضاء

السيدة: كوثر زناتي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: مصطفى بوشينخ

أستاذ في جراحة الصدر