



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024401+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°076/21

LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES THYMIQUES:
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ANATOMOPATHOLOGIE
DE L'HÔPITAL MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 19 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/02/2021

PAR

Mlle. LYOUBI SAMAH

Née Le 20 Mai 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Thymus – Tumeurs épithéliales thymiques – Anatomie pathologique
Masaoka – Traitement

JURY

M. HASBI SAMIR	PRÉSIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie générale	
M. SINAA MOHAMED	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. TRAIBI AKRAM	} JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique	
M. AFRICHA TAOUFIK.....	
Professeur Agrégé de Radiologie	
M. BAZINE AZIZ	
Professeur Agrégé d'Oncologie médicale	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
RAPPELS	10
I. Rappels embryologiques	11
II. Rappels anatomique	13
1. Organisation	13
2. Forme	13
3. Aspect et coloration	13
4. Poids et dimensions	14
5. Vascularisation	14
6. Innervation	15
7. Rapport	15
III. Rappels histologiques	19
1. Les cellules épithéliales	19
2. Les cellules d'origine mésenchymateuse	20
3. Les lymphocytes	21
4. Autres cellules.....	21
IV. Evolution	23
V. Rappels physiologiques	25
1. Maturation des lymphocytes T	25
2. Autres fonctions du thymus	26
3. Altérations des fonctions thymiques	27
MATERIELS ET METHODES	29
I. Description de l'étude	30
II. Critères d'inclusion	30
III. Recueil des données	30
IV. Fiche d'exploitation	31
RESULTATS	35
I. Les caractéristiques épidémiologiques	36
1. L'âge.....	36
2. Le sexe	37
3. Les antécédents	38
II. Les caractéristiques cliniques	39
1. Date de début	39

2. Circonstances de découverte	39
3. Examen clinique	41
III. Bilan radiologique	42
1. Radiographie du thorax (face/profil)	42
2. Tomodensitométrie thoracique	42
3. Autres examens.....	44
IV. La résecabilité	45
V. Les caractéristiques anatomopathologiques	46
VI. Classification pronostique	49
VII. Les données thérapeutiques	50
1. Type de résection en fonction de stade de Masaoka	50
2. La radiothérapie	51
3. Chimiothérapie	51
DISCUSSION	53
I. Caractéristiques épidémiologiques	54
1. Fréquence- incidence	54
2. Age-sexe	54
3. Facteurs de risque	55
II. Caractéristiques cliniques	55
1. Motif de consultation	55
III. Les données para cliniques	58
1. La radiographie thoracique	58
2. Scanner thoracique	59
3. Imagerie par résonance magnétique	62
IV. Étude anatomopathologiques	63
1. Généralités	63
2. Thymome A	72
3. Thymome AB	74
4. Thymome B1	75
5. Thymome B2	78
6. Thymome B3	80
7. Carcinomes thymiques	82
V. Classifications	85
1. Classification OMS modifiée 2015	85
2. La classification de Masaoka-Koga	87

3. Classification TNM ITMIG/IASLC 2015	88
VI. Bilan d'extension et pré-thérapeutique	89
VII. Pronostic et facteurs pronostiques	90
1. Les facteurs pronostiques	90
2. Le pronostic	94
VIII. La prise en charge	95
1. Les moyens thérapeutiques	95
2. Les indications thérapeutiques.....	100
IX. Surveillance et suivi post-opératoire	102
CONCLUSION	104
ANNEXES	106
RÉSUMÉS.....	112
BIBLIOGRAPHIE.....	119

LISTE DES ABREVIATIONS

TET	: tumeur épithéliales du thymus
IRM	: imagerie par résonance magnétique
OMS	: organisation mondiale de la santé
TDM	: tomodensitométrie
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
NFS	: numération de la formule sanguine
CAP	: cisplatine adriamycine cyclophosphamide
EMG	: l'électromyogramme
ITMIG	: international thymic malignancy interest group
ACTH	: hormone corticotrope
NK	: Natural killer
VATS	: video assisted thoracic surgery
AFP	: alpha foetoprotéine
Ac anti RACh	: anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine
TSH us	: thyroestimuline ultra-sensible
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
HES	: Hémateine eosine safran
IASLC	: international association for the study of lung cancer
RYTHMIC	: réseau tumeurs thymiques et cancer
FNCLCC	: fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
EIC	: espace intercostal
EGFR	: récepteur de l'EGF (epidermal growth factor)
NCCN	: national comprehensive network
UICC	: Union internationale contre le cancer

INTRODUCTION

Les thymomes ou tumeurs épithéliales thymiques font partie des tumeurs du médiastin antérieur les plus fréquentes et représentent 20 à 30% des tumeurs médiastinales et 50% de l'ensemble de ces tumeurs. Ces tumeurs dérivées des cellules épithéliales thymiques peuvent être schématiquement classées en thymomes, invasifs (dépassant la capsule thymique) ou non, et carcinomes thymiques, cette définition exclut donc les tumeurs germinales de la loge thymique, la maladie d'hodgkin thymique, les autres lymphomes malins du thymus et enfin les tumeurs neuroendocrines. Les tumeurs épithéliales thymiques sont rares représentant 0,2 à 1,5% des néoplasies. La fréquence annuelle des thymomes est de 0,15 cas par 100000 personnes, ce qui explique la rareté de ces tumeurs, encore plus pour les carcinomes thymiques qui représentent moins de 1% de toutes les tumeurs du thymus. (1,2)

L'histoire naturelle est caractérisée par un développement principalement locorégional, et par conséquent l'envahissement des structures médiastinales. Les métastases les plus fréquentes sont elles-mêmes locorégionales, tandis que les métastases à distance sont rares. Cette représentation schématique ne s'applique pas aux carcinomes thymiques dont le potentiel métastatique à distance est élevé tandis que les syndromes parathymiques sont absents. (3,4)

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

Le diagnostic de ces tumeurs peut être obtenu par de simples techniques. L'examen clé des TET est la TDM avec injection de produit de contraste. Les thymomes y apparaissent typiquement comme une masse de forme sphérique ou ovale. En règle générale, ils sont homogènes avec des bords parfois lobulés, des calcifications sont présentes dans environ 15% des cas. L'IRM est en revanche particulièrement performante pour apprécier un éventuel envahissement vasculaire ou cardiaque.

La classification histopathologique distingue deux principaux types de tumeurs:

- Les thymomes, classés en 5 sous-types: A, AB, B1, B2 et B3, et quelques rares variantes (2)
- Les carcinomes thymiques

Le traitement de référence des TET est principalement chirurgical. Pour les tumeurs localement avancées, la chimiothérapie et la radiothérapie sont utilisées en induction et /ou en adjuvant en fonction des cas.

Afin de mieux caractériser ces tumeurs et établir une prise en charge adéquate, la communauté scientifique s'est organisée en 2011 sur le plan international avec la création du groupe ITMIG : International Thymic Malignancy Interest Group, dont l'objectif était de promouvoir une recherche scientifique structurée, organisée et rigoureuse concernant les tumeurs du thymus. Pour améliorer la reproductibilité, l'ITMIG a édité des recommandations pour l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs thymiques.

Ces critères ont été intégrés dans la classification de l'OMS en 2015.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive à propos de 19 cas répertoriés au laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL de Meknès de 2014 à 2020.

Nous avons comme objectifs :

- Évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs thymiques dans le service.
- Préciser le rapport anatomo-pathologique et les difficultés diagnostiques des tumeurs thymiques.
- Comparer les résultats à ceux de la littérature.

RAPPELS

I. Rappels embryologiques : [5,6]

L'embryologie permet de comprendre le problème des ectopies thymiques médiastinales bien qu'il soit difficile d'expliquer certaines localisations ectopiques très à distance de la glande thymique et en dehors de la loge thymique. Entre la quatrième et la cinquième semaine de vie embryonnaire, le développement de la tête et du cou est marquée par l'apparition de l'appareil branchiale. Les arcs branchiaux, contribuant à la formation du squelette de la face, sont séparés par des sillons profonds : les poches branchiales ectoblastiques.

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

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

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

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

D'abord épithélial, pendant le 2^{ème} mois de la vie embryonnaire, le thymus est envahie secondairement par les lymphocytes qui peuplent les espaces séparant le cortex des couches épithéliales. Les lymphocytes proviennent de cellules souches dont l'origine est incertaine (fois, vésicule vitelline).

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

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

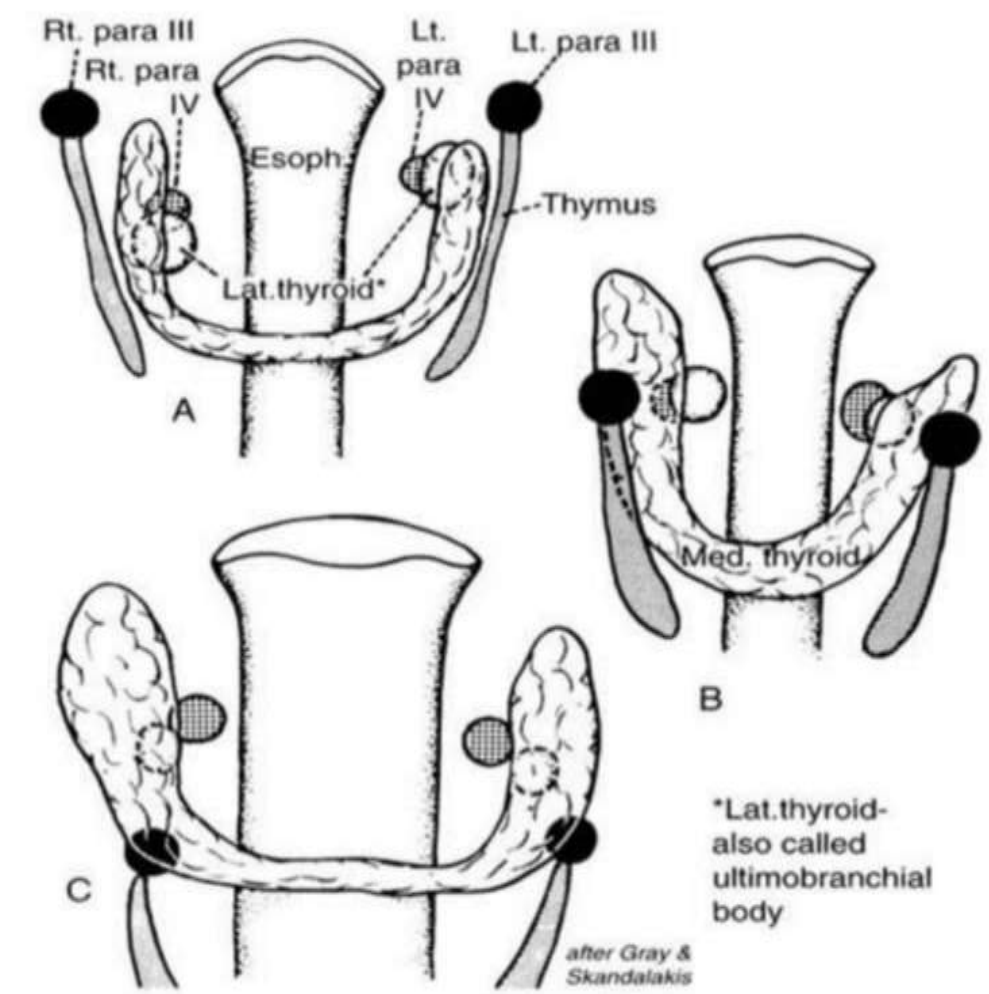


Figure n°1 : Migration en direction médiale et caudale du thymus

II. Rappels anatomique: (7,8)

1. Organisation :

Le thymus est un organe bilobé, en forme de H, situé dans la partie antérosupérieure du médiastin et localisé dans une loge ostéofibreuse dite loge thymique. Il comprend la glande thymique et sa capsule :

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

2. Forme :

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

3. Aspect et coloration :

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

4. Poids et dimensions :

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

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

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

5. Vascularisation :

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

a. Deux pédicules supérieurs :

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

b. Deux pédicules latéraux :

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

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

Les lymphatiques se drainent dans 3 groupes de troncs :

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

6. Innervation :

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

7. Rapport :

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

a. En arrière :

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

b. En avant :

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

En avant les rapports se font avec les culs de sac costo-médiastinaux antérieurs et le bord antérieur des poumons. Enfin, les vaisseaux mammaires internes et le plastron sterno-chondral sur lequel le thymus se projette suivant une surface triangulaire : le triangle de **BLUMENREICH**. Ainsi dans les formes invasives des tumeurs thymiques, l'envahissement d'un certain nombre d'éléments anatomiques de voisinage (vasculaires, nerveux, pulmonaires, péricardiques) rend cette chirurgie difficile et ne permet pas toujours un geste curatif satisfaisant.

Thymus



Figure n°2 : Vue antérieure du médiastin du fœtus

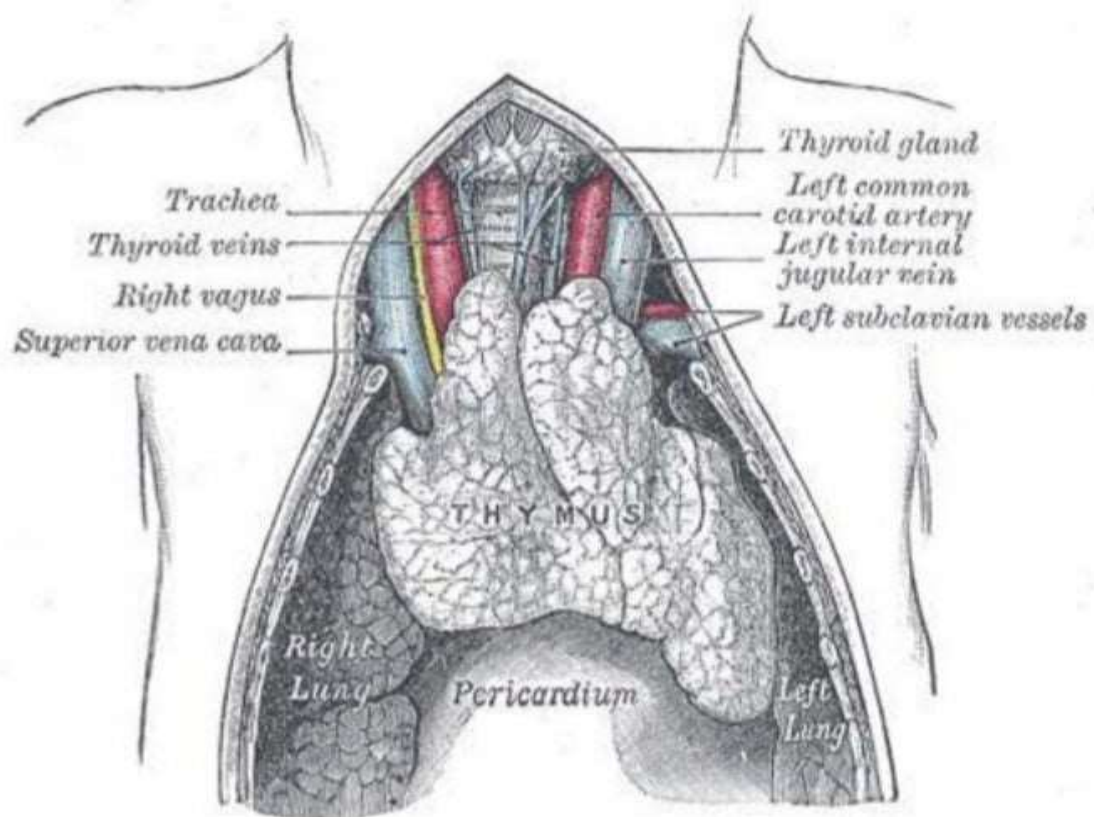


Figure n°3 : Vue antérieure du médiastin chez l'enfant(11).

III. Rappels histologiques :

La structure histologique du thymus de l'adulte est caractéristique. Le thymus est le seul des organes lymphoïdes de l'organisme humain à posséder une structure lympho-épithéliale. C'est un organe encapsulé et lobulé. Le thymus est entouré d'une capsule collagénique d'où émanent des cloisons conjonctivo-vasculaires qui réalisent une lobulisation et assurent un rôle de cloisons porte-vaisseaux, riches en capillaires. Chaque lobule, l'unité anatomique de la glande, est constitué de deux zones distinctes :

- La zone périphérique, dense et intensément basophile dite Corticale.
- La zone centrale, plus claire appelée médullaire.

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

Leur répartition au niveau des deux zones est inhomogène ; prédominance des lymphocytes pour la corticale et les cellules épithéliales pour la médullaire. (Figure n°4).

1. Les cellules épithéliales : (7,8,9,10)

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

Dans le cortex, les cellules épithéliales ont une forme étoilée, avec de nombreuses extensions cytoplasmiques enserrant les lymphocytes. Leur noyau est volumineux, avec une chromatine claire, et un gros nucléole, leur cytoplasme est riche en tonofilaments et en granules sécrétoires. Certaines d'entre elles situées dans la zone sous-corticale portent également le nom de Thymic nurse cells, et constitueraient un lieu privilégié pour la maturation des lymphocytes T(8). Dans la médullaire, les cellules épithéliales ont une forme plus arrondie, et contiennent un réseau intracytoplasmique de vacuoles en amas ou de grandes cavités bordés de cils ou de villosités. On note également la présence de corpuscule de Hassal formés de cellules épithéliales regroupées qui subissent une maturation identique à celles des cellules épidermiques, avec accumulation de kératine en leur centre. Leur taille est variable avec en leur centre une substance éosinophile et des cellules pycnotiques. Bien qu'il existe une activité enzymatique au sein de ces structures leur rôle exact demeure à l'heure actuelle non évident ; elles pourraient être un lieu de destruction des cellules épithéliales ou pourraient jouer un rôle dans l'apprentissage de la reconnaissance de la kératine et des protéines de l'épiderme. (7,8)

2. Les cellules d'origine mésenchymateuse :

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

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

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

3. Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont présents dans le cortex et dans la médullaire, leur proportion étant moins importante dans cette dernière. Ces lymphocytes expriment à leur surface les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité CMH. Environ 80% d'entre eux sont dits double positifs car en outre de l'antigène CD1, ils expriment également les antigènes CD4 et CD8.

4. Autres cellules :

- a. Les cellules B : A côté des cellules T, le thymus contient un petit contingent de cellules B qui pourraient jouer un rôle important dans la présentation des antigènes du soi et dans l'établissement de la tolérance. Ces lymphocytes B peuvent former des centres germinatifs, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, ainsi que chez les personnes souffrant de myasthénie. (9)
- b. Les cellules de Langerhans : On les retrouve dans la médullaire
- c. Les cellules éosinophiles : Elles sont présentes dans le thymus des enfants et disparaissent à la puberté.
- d. Les mastocytes : Elles sont souvent proches des espaces périvasculaires, et peuvent créer des confusions lors des interprétations anatomopathologiques, car leur morphologie est souvent variable.
- e. Les cellules neuro-endocrines : Leur rôle exact n'est pas clairement défini, mais ces cellules peuvent être à l'origine de tumeurs neuro-endocrines.
- f. Les cellules myoïdes : Elles se retrouvent au sein de la médullaire thymique, Elles peuvent parfois subir une transformation maligne. Leur nombre augmente chez les patients myasthéniques et dans l'hyperplasie thymique vraie.(10)

❖ Les cellules germinales

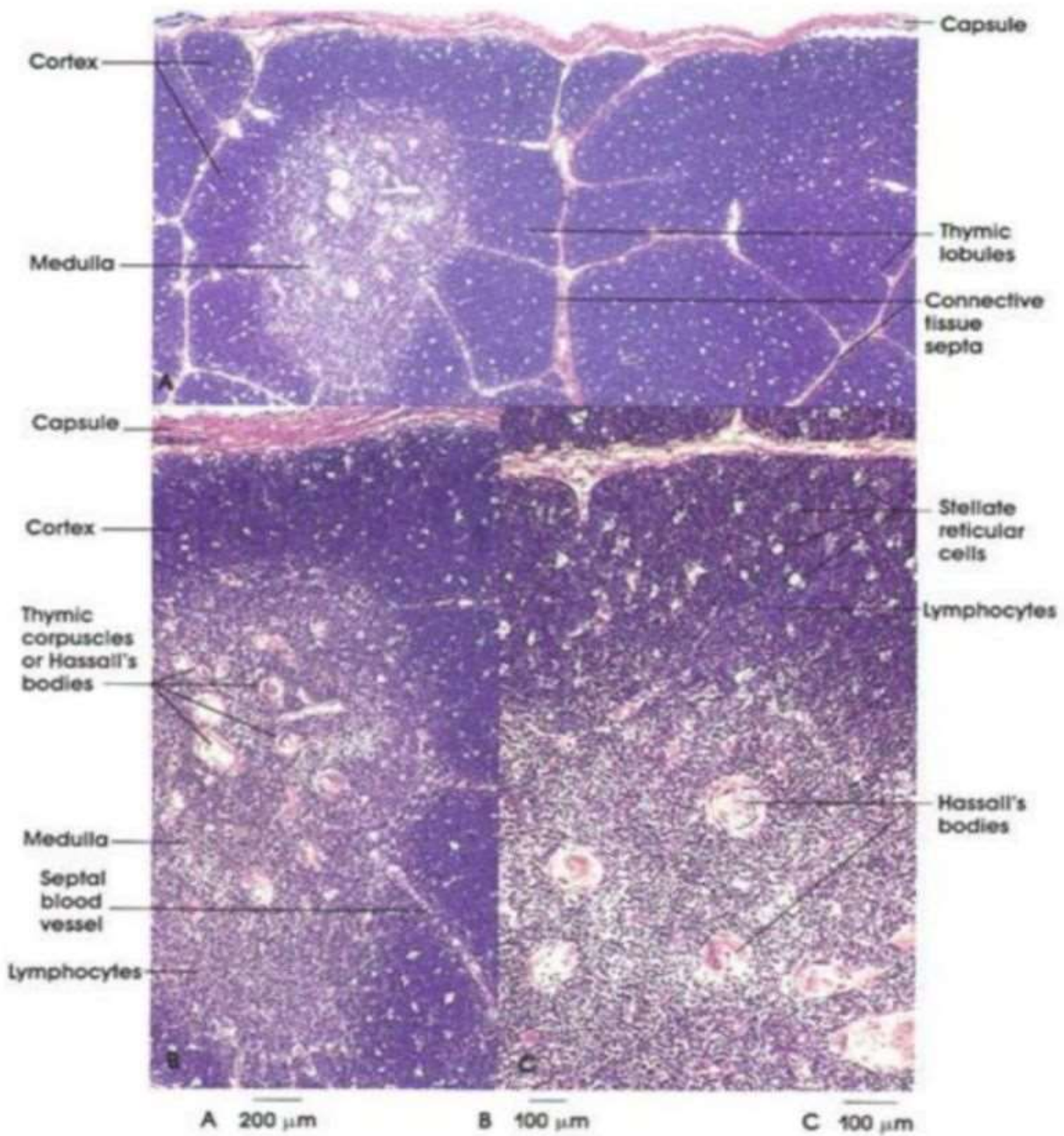


Figure n°4 : Structure histologique d'un thymus normal.

IV. Evolution :

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

Ce n'est qu'après l'adolescence que débute réellement l'involution du thymus. Elle débute par le cortex, qui devient de plus en plus étroit, tandis que le parenchyme est infiltré de tissu adipeux ; on observe une réduction du rapport cortico-médullaire et une disparition du contingent lymphoïde. Ceci s'accompagne d'une réduction progressive de la sécrétion d'hormones thymiques. La glande perd son aspect lobulé. Cette phase d'involution peut durer toute la vie. (Figure n°5)

Le poids du thymus passe de 0,27% du poids corporel total à la naissance à 0,002% vers 15 ans. (7,9)

Vers l'âge de 50 ans, le thymus est en majorité constitué de tissu adipeux entouré d'un tissu fibreux et seuls quelques ilots de tissu thymique persistent, rendant les limites anatomiques de l'organe floues. (Figure n°6)

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

Le thymus ne disparaît jamais complètement, et il reste longtemps fonctionnel, assurant la production de lymphocytes T tout au long de la vie. (11)

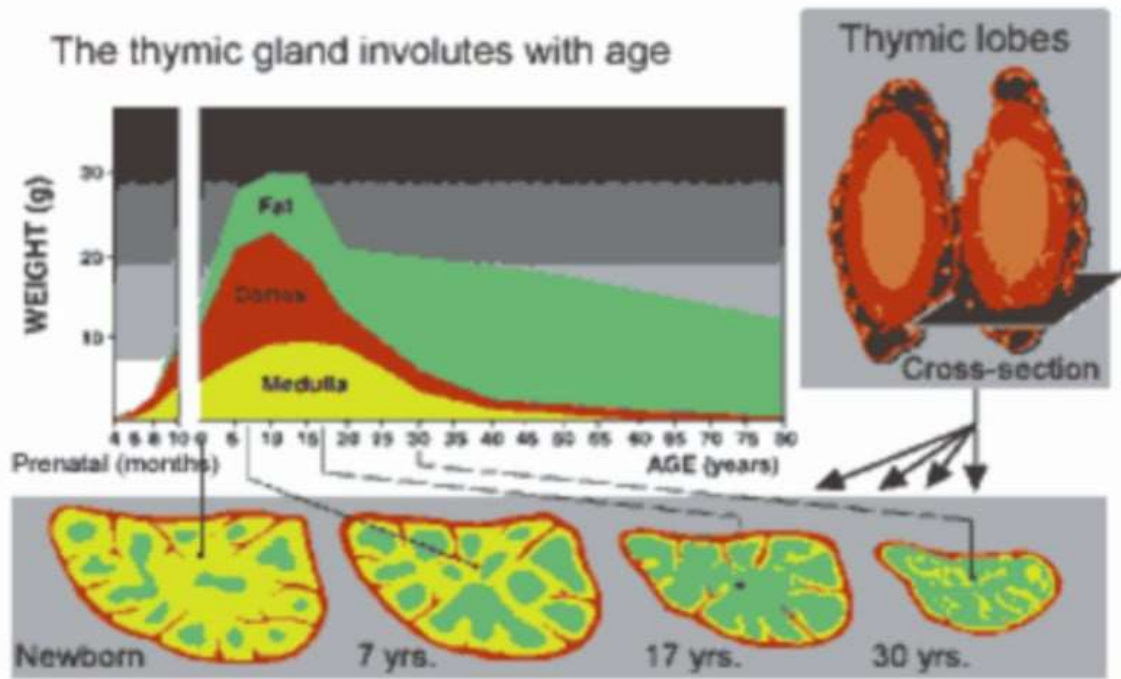


Figure n°5: L'involution du thymus avec l'âge

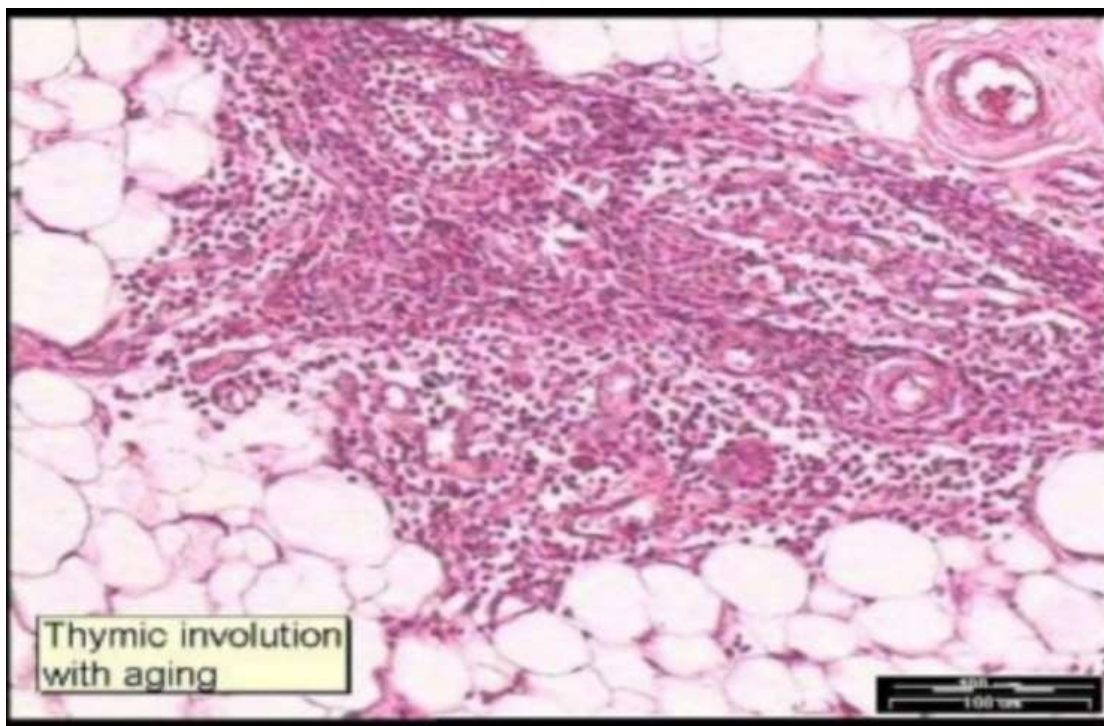


Figure n°6 : Structure microscopique d'un thymus involu 

V. Rappels physiologiques : (1)

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

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

1. Maturation des lymphocytes T :

Les lymphocytes B et T sont issus, comme toutes les cellules sanguines, des cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse de l'adulte. Chez le fœtus ils sont également issus du sac vitellin, du foie et de la rate. Ces cellules souches donnent naissance aux cellules B et T qui vont perdre leur capacité d'auto-renouvellement au fur et à mesure de leur maturation.

La migration des cellules T hors du thymus se fait à partir du cortex. Les lymphocytes T quittent alors le thymus pour rejoindre les organes lymphoïdes périphériques en passant par les vaisseaux lymphatiques. (1)

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

atteindre plusieurs dizaine d'année.

Au total, le thymus est un organe lymphoépithélial. Siège de la maturation des lymphocytes T. C'est un organe lymphoïde central, où la prolifération lymphocytaire est indépendante des stimulations antigéniques exogènes. Le thymus est également un organe endocrine dont les cellules épithéliales sécrètent des hormones telles que la thymosine, la thymuline et la thymopoïétine, qui participe à la maturation fonctionnelle des lymphocytes T. (13)

2. Autres fonctions du thymus :

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

Les hormones thymiques circulantes ont également un rôle sur la maturation des lymphocytes B qu'elles tendent à inhiber. (14)

Le thymus est également la cible de différentes hormones ; une injection de corticostéroïdes provoque une réduction du nombre de lymphocytes et de leur renouvellement, ainsi qu'une atrophie de la corticale thymique. Les hormones sexuelles, accélèrent l'involution thymique, alors que la castration a un effet opposé. (15)

Les cellules épithéliales du thymus, sécrètent un certain nombre de peptides, dont l'un d'eux, la thrombopoïétine favorise la différenciation des cellules T, mais lorsque ce facteur produit en excès, il se fixe sur les récepteurs à l'acétylcholine, et semblent être impliqué dans la pathogénie de la myasthénie. (16)

3. Altérations des fonctions thymiques [14, 15,16]

a. Effets de la thymectomie :

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

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

Dans d'autres lignées, une lymphopénie sévère peut survenir. Les capacités à une réponse anticorps humorale vis-à-vis de certains antigènes (tuberculine par exemple) et le rejet des allogreffes sont altérées chez les animaux thymectomisés.

- A l'âge adulte :

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

b. Dysplasie thymique :

Il s'agit d'une altération congénitale du thymus liée à une anomalie de son développement ou à un arrêt de celui-ci. Les thymus dysplasiques sont en général petits, d'un poids inférieur à 5 grammes, avec sur le plan microscopique, une désorganisation des zones : corticale et médullaire, et une absence de corpuscules de Hassal et de lymphocytes. Les dysplasies thymiques peuvent être confondues avec les involutions thymiques aiguës, mais dans ces dernières l'architecture de la glande est conservée.

c. Hyperplasie thymique :

Il s'agit d'une évolution de la glande en dehors des limites anatomiques normales pour l'âge, avec une structure microscopique normale.(17)

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

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

d. Autres anomalies :

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

MATERIELS ET METHODES

I. Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 07ans (Janvier 2014 – Décembre 2020)

II. Critères d'inclusion :

Etaient inclus dans l'étude 19 patients atteints d'une tumeur épithéliale thymique diagnostiqué par étude anatomopathologique au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

III. Recueil des données :

Pour la réalisation de notre travail, Le recueil des données cliniques et paracliniques a été établi à partir des fiches d'envoi anatomopathologiques du service d'anatomie-pathologique d'hôpital militaire Moulay Ismail, et des dossiers d'hospitalisation au service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Moulay Ismail.

IV. Fiche d'exploitation : (Annexe 1)

Une fiche d'exploitation a été constituée comportant :

1. Les données civiles :

Le nom, le prénom, l'adresse, l'âge, le sexe, et la situation familiale.

2. Les données cliniques :

Les antécédents personnels toxiques de tabagisme, d'alcoolisme, de maladies auto-immunes (notamment la myasthénie, l'hypogammaglobulinémie, l'érythroblastopénie), les antécédents familiaux de néoplasie, le statut de performance (OMS), la présence d'une masse basi-cervicale ou thoracique, les signes de compression (la dysphagie, la dyspnée, la paralysie récurrentielle, le syndrome cave supérieur, l'œdème des membres inférieurs), et le ganglion de troisier.

3. Les données radiologiques :

La taille, le contour et la densité tumorales, la présence de calcification, l'envahissement de la graisse péri-thymique, l'atteinte des organes adjacents, l'atteinte métastatique pulmonaire pleurale, hépatique ou osseuse, et le nombre de sites métastatiques. Au terme de ce bilan, la classification de MASAOKA a été établie

4. Les paramètres biologiques :

Les taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophiles et leucocytes), de plaquettes, urée /créatinine, le taux de B-hCG, AFP ainsi que le dosage pondéral des immunoglobulines.

5. Les données anatomopathologiques :

Permettant de déterminer les aspects macroscopique et histologique des tumeurs épithéliales thymiques et leurs facteurs histopronostiques.

a. le matériel étudié :

- Pièce d'exérèse complète
- Ponction biopsie sous guidage scannoguidée.

b. Etude macroscopique :

- Nombre des fragments
- Dimension (cm)
- Taille du nodule tumoral (cm)
- Aspect de la tumeur
- Coloration
- Hétérogénéité
- Atteinte des structures adjacentes

c. Techniques d'étude :

- La fixation : Tous les prélèvements ont été fixés au formol tamponné 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 lui 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–Éosine–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).

Ensuite, il faut :

- Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée
- Transférer dans la l'alcool acide (facultatif)
- Rincer à l'eau courante puis 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 / Éthanol 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.

d. Étude 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.

e. L'immunohistochimie :

- Marqueurs utilisés : Cytokératines , CK19, CK20, P63, CD5, CD20, CD117, PAX8, Desmine , Ki-67, Tdt.

6. Les traitements reçus :

- a. Traitement néo adjuvant
- b. Chirurgie curative
- c. Traitement adjuvant

7. Les suites opératoires :

Les complications post chirurgie, évaluation de la myasthénie, et mortalité.

8. Le traitement adjuvant :

Décision RCP, type, dose, protocole, durée, et résultat

9. Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2013 .

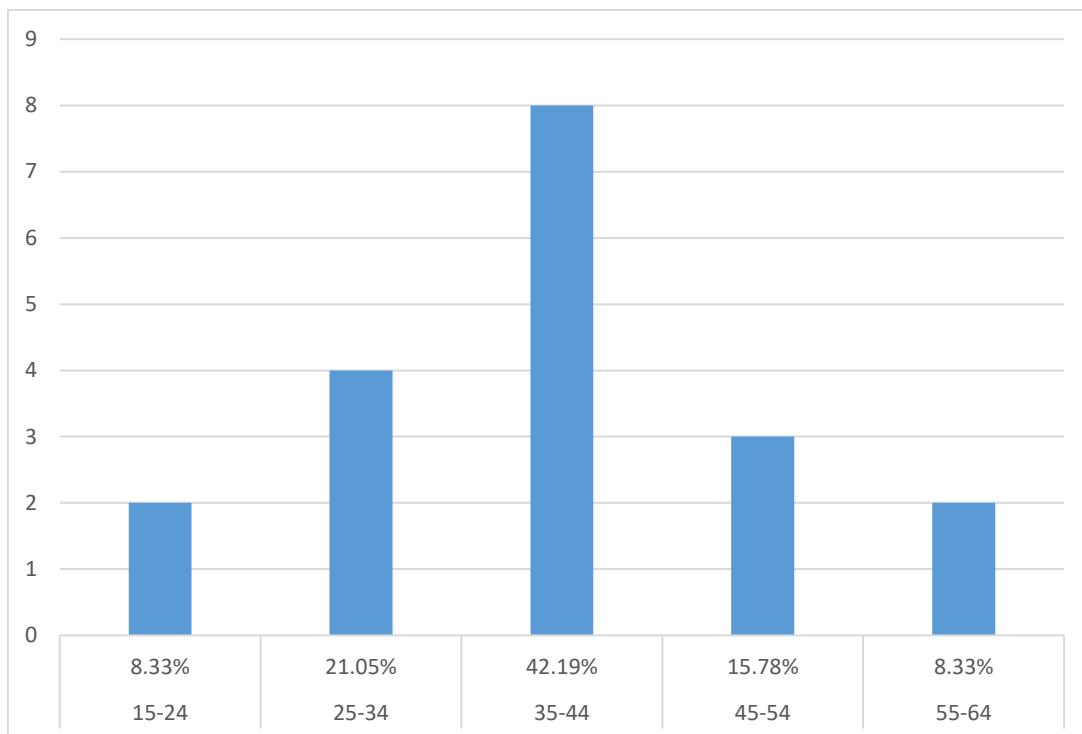
RESULTATS

I. Les caractéristiques épidémiologiques :

1. L'âge:

L'âge moyen de nos patients a été de 44,62 ans lors de l'intervention, avec des extrêmes de 18 ans et 58 ans. (Graphique N°01).

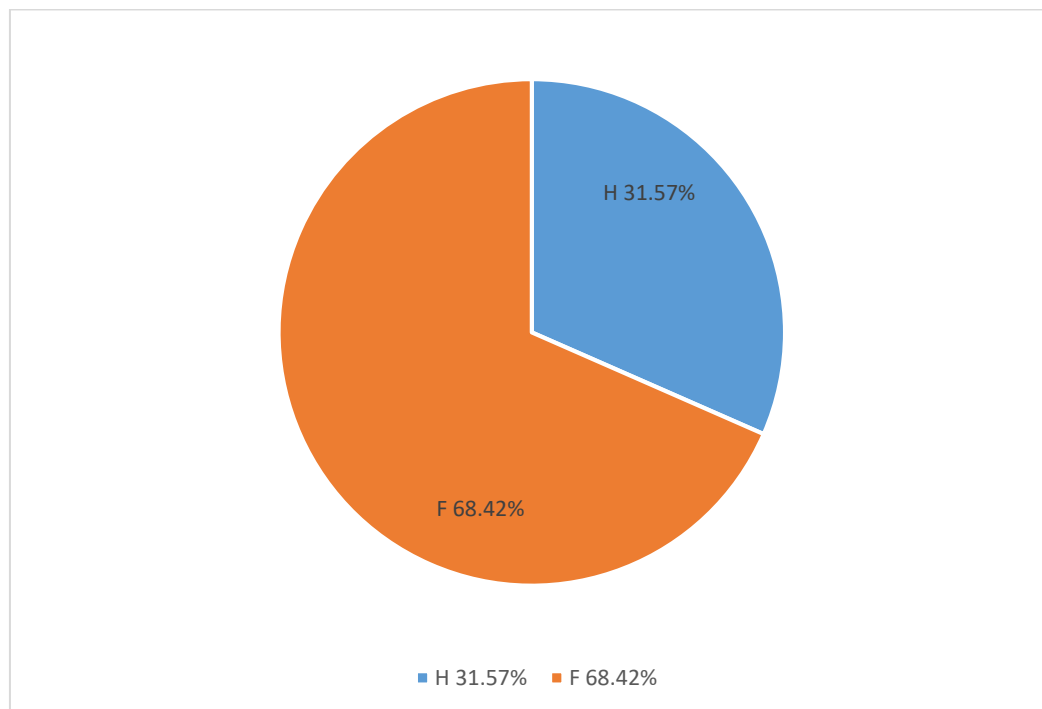
La trentième et la quarantième décennie étant les plus touchées.



Graphique N°01 : Répartition en fonction d'âge

2. Le sexe :

Sur les 19 patients de notre série, nous comptons 06 hommes (31.57%) et 13 femmes (68.42%), soit un sex ratio (H/F) de 0,46.



Graphique N°02 : Répartition de la population selon le sexe.

3. Les antécédents :

- Les antécédents personnels :

Antécédents médicaux: Les comorbidités rapportées chez nos patients étaient multiples avec une prédominance de la myasthénie retrouvée chez 11 patients (57.89% des cas).

- Antécédents toxiques : Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 9 patients (47.36% des cas). L'exposition totale des patients était d'une moyenne de 10 paquets-année avec notion de sevrage chez 5 malades.
- Les antécédents familiaux :

Le traitement d'une tumeur colique chez un père d'un patient était le seul antécédent familial retrouvé dans notre série.

Tableau N°01 : Antécédents pathologiques des malades

Pathologie	Nombre	Pourcentage
Myasthénie	11	57.89 %
Polyarthrite rhumatoïde	1	5.26%
HTA	2	10.52%
Diabète	3	15.78%
Hernie de la ligne blanche	1	5.26%
Asthme	1	5.26%
Pneumonie	1	5.26%

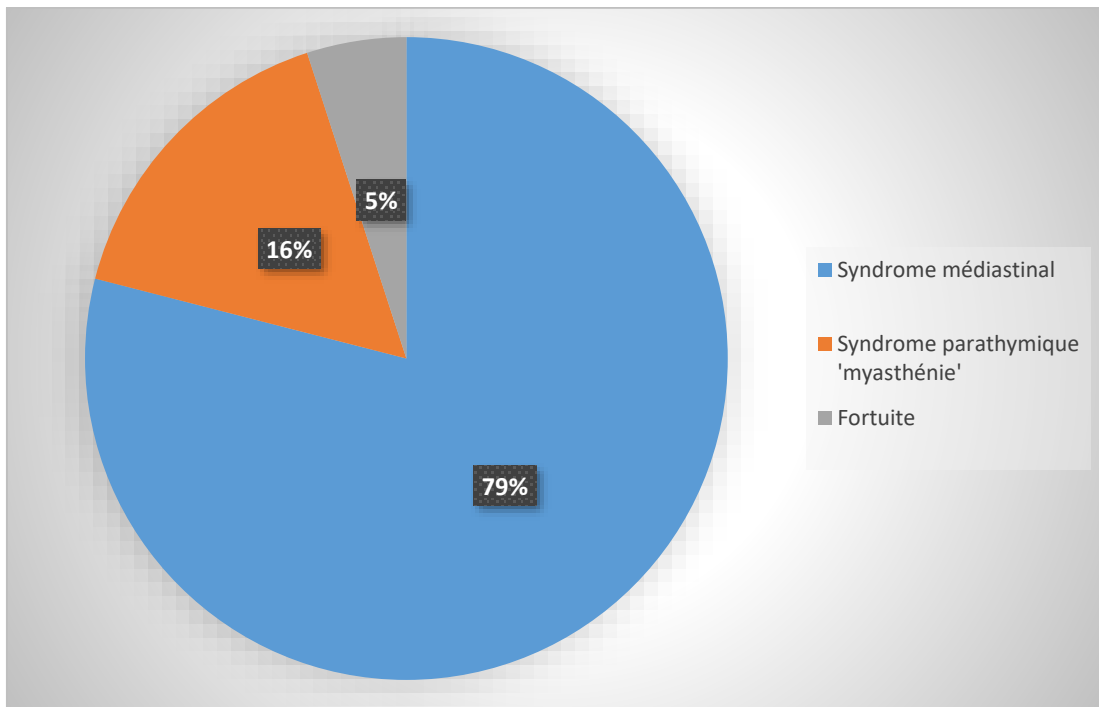
II. Les caractéristiques cliniques : (72)

1. Date de début :

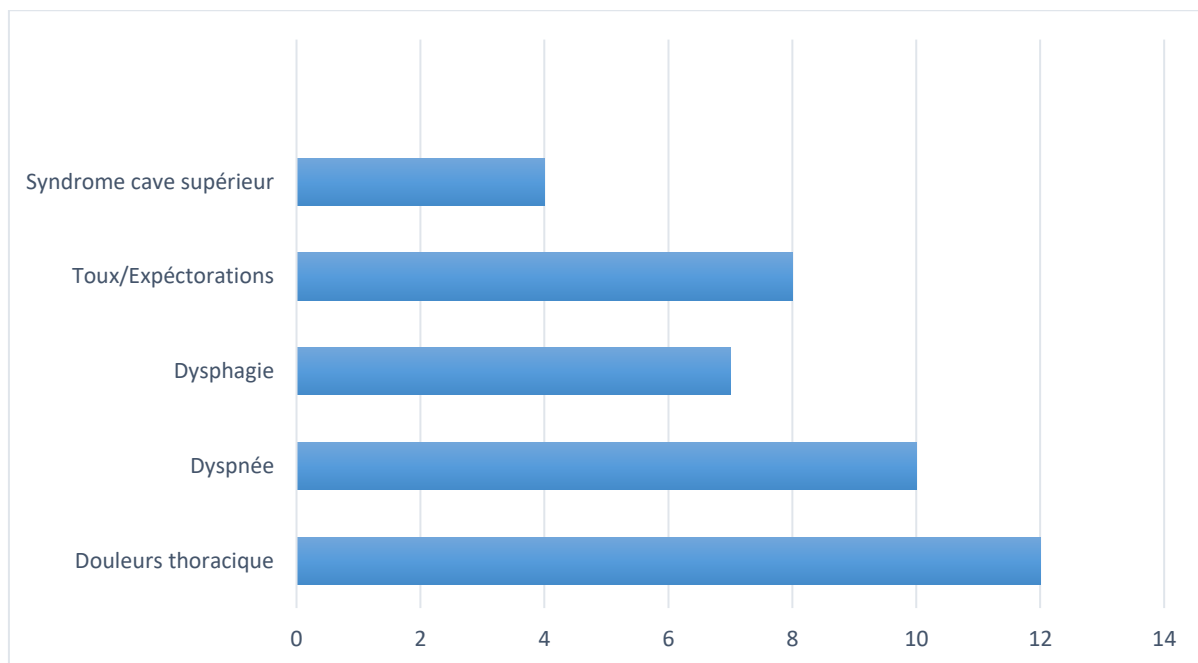
Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 7,8 mois avec des extrêmes de 2 mois et 14 mois.

2. Circonstances de découverte :

- 15 malades de notre série (78.94 %) présentaient une ou plusieurs symptomatologies évocatrices d'une atteinte médiastinale :
 - Les douleurs thoraciques ont été notées chez 12 patients, variables en siège et en intensité.
 - La dyspnée a été notée chez 10 patients.
 - La dysphonie n'a été retrouvée chez aucun patient
 - Le syndrome cave supérieur a été noté chez 4 patients.
 - La toux avec expectorations muqueuses ont été notées chez 8 patients.
- La maladie a été découverte lors du bilan étiologique de myasthénie chez 3 patients (15.78 % des cas)
- Une découverte fortuite a été notée chez 1 seul patient (5.2 %)



Graphique N°03 : Circonstances de découverte de la tumeur thymique dans notre série



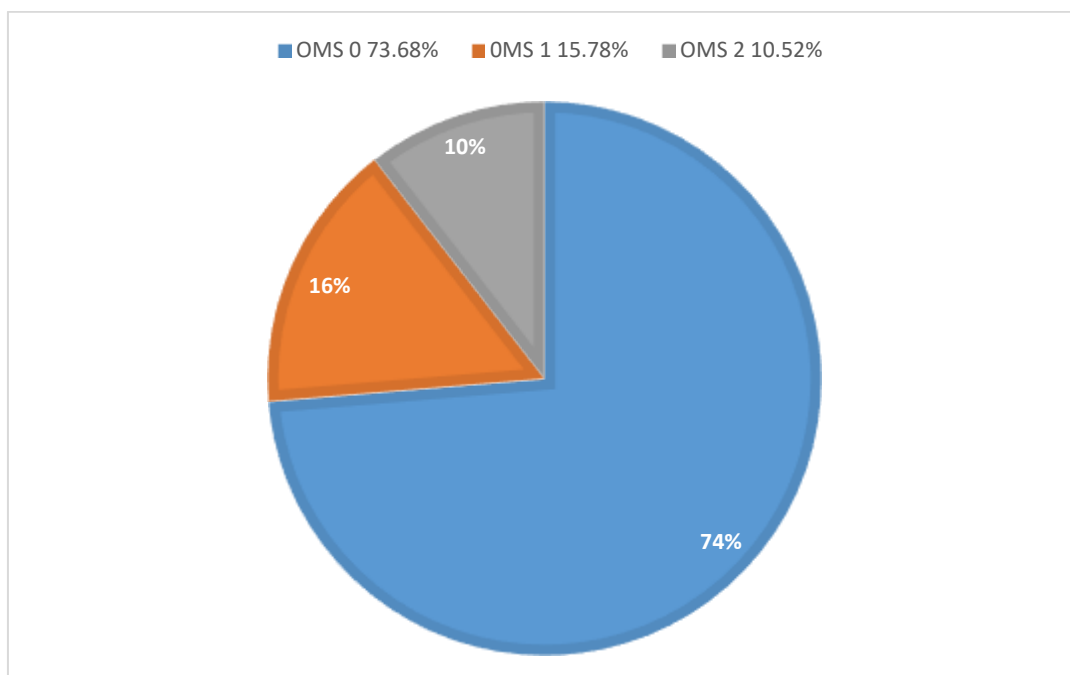
Graphique N°04: Signes d'atteinte médiastinale retrouvés chez nos patients.

3. Examen clinique :

- **L'état général :**

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

La majorité des patients (73.68 % des cas; N=14) ont gardé un état général assez conservé (OMS 0 à 1). La distribution de l'état général selon l'échelle de l'OMS est présentée dans le graphique N°05.



Graphique N°05 :L'échelle de performance selon l'OMS chez les patients de notre série.

- **L'examen physique :**

L'examen physique a révélé des signes de compression (œdème du visage lié à un syndrome cave supérieur chez 3 patients 15.78% des cas, Dysphagie chez 7 patients 36,84%)

III. Bilan radiologique :

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

1. Radiographie du thorax (face/profil):

Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie du thorax.

La radiographie thoracique a permis d'objectiver une opacité médiastinale chez 17 cas de nos patients (78.94%), le siège de ces images radiologiques était :

- Au niveau de l'étage supérieur latéro-trachéale droit ou gauche dans 21.05% (04 cas)
- Au niveau de l'étage moyen (hilaire) dans 57.89 % (11 cas)
- Opacité volumineuse para cardiaque chez 10.52% (2 cas)

Les calcifications ont été objectivées chez 3 patients (15.78%), 02 patients avaient une radiographie thoracique normale.

2. Tomodensitométrie thoracique :

La TDM a été utilisée en préopératoire chez tous les patients de la série. C'est l'examen clé aussi bien pour évoquer le diagnostic des tumeurs thymiques que pour guider la biopsie tumorale.

En permettant d'étudier les éléments suivants :

- Siège :
 - Médiastin antérieur :
 - L'étage supérieur dans 21.05% (04 cas)
 - L'étage moyen dans 57.89% (11 cas)
 - Les deux étages (supérieur et moyen) dans 3 cas (la tumeur été très volumineuse).
 - Médiastin moyen : latéralisée à gauche dans 10.52% (2 cas).

- Taille :

La taille tumorale moyenne était de 104,3 mm avec un minimum de 62 mm et un maximum de 200 mm

Densité :

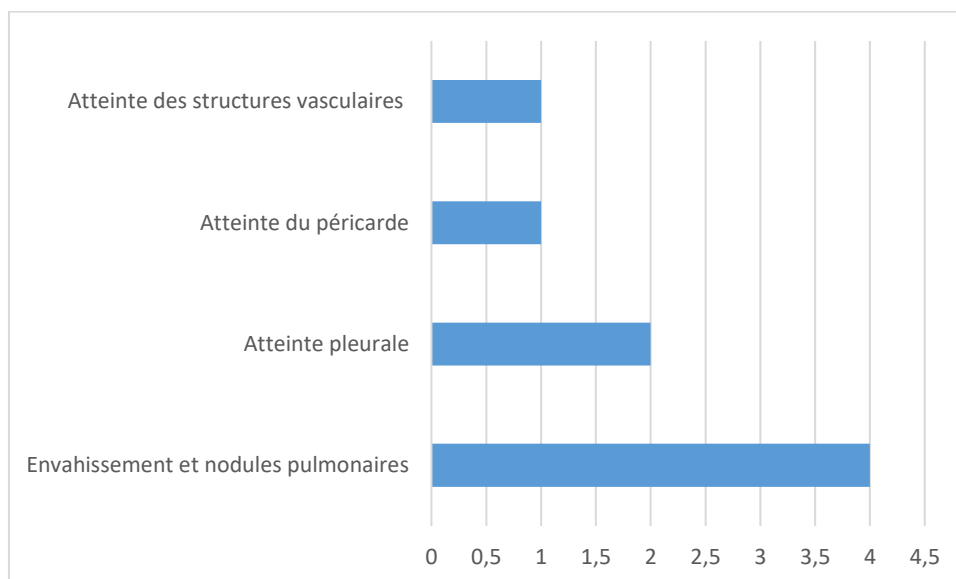
- Homogène dans 84.21% (16 cas)
- Hétérogène dans 15.78% (3 cas)

- Limite :

- Tumeur à limites nettes et bien définies dans 16 cas (84,21%).
- Tumeur à limites irrégulières ou mal définies dans 3 cas (15.78%)

- Les signes d’envahissement loco-régional:

- Les signes de compression notamment vasculaire ont été retrouvés chez 1 seul patient (5.26 %).
- Les autres signes d’extension intra-thoracique sont représentés dans le graphique N°06.
- Pas d’extension extra-thoracique ou de métastase dans notre étude.



Graphique N°06 : Les signes d’extension intra-thoracique des tumeurs thymiques de notre série.



Figure N°07: Tomodensitométrie thoracique en fenêtre médiastinale montrant une tumeur du médiastin antérieur encapsulée bien limitée au niveau de la loge thymique avec des calcifications (photo prise dans le service de chirurgie thoracique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès). (72)

3. Autres examens:

- L'IRM a été réalisée chez un seul patient vu le doute du diagnostic sur le scanner thoracique et a permis de confirmer le caractère invasif de la tumeur.
- TDM abdomino-pelvienne et cérébrale chez 2 patients.
- La scintigraphie a été réalisée chez 01 patient dans le cadre du bilan d'extension. Elle n'a pas objectivé des métastases osseuses.
- L'EMG et le dosage des anticorps anti-acétylcholine ont confirmé la myasthénie chez 05 malades.

IV. La résecabilité:

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

- Ceux ayant une tumeur jugée d'emblée résecable (17 cas soit 89,5%)
- Et ceux dont la lésion a été jugée non résecable (02 cas soit 10.52%), la chirurgie ne peut être donc envisagée qu'après un traitement néo adjuvant.

V. Les caractéristiques anatomopathologiques:

Le diagnostic histologique a été fait après :

a. Exérèse chirurgicale chez 17 patient (89,5 %) des cas : La voie d'abord des interventions ont été :

- La sternotomie : 13 opérés soit 57.89%.
- Vidéo-thoracoscopie: 04 opérés soit 31,57%

b. Gestes diagnostiques réalisés chez les patients qui ont présenté une tumeur nécessitant une histologie pré-thérapeutique et un traitement néoadjuvant avant la chirurgie curative ont été sous forme :

- Une ponction biopsie transpariétale sous TDM dans 02 cas (10.52%).

L'aspect macroscopique prédominant était une masse tissulaire finement encapsulée d'aspect blanchâtre, avec présence de calcifications et de remaniements kystiques et hémorragiques.

La répartition des cas selon le type histologique est représentée dans le tableau N°02:

On note 17 thymomes et 2 carcinomes thymiques.

Tableau N°02 : Répartition des cas selon la classification OMS (2015)

Classification OMS	Nombre	Fréquence
Thymome A	5	26.31%
Thymome B1	7	36.84%
Thymome B2	2	10.52%
Thymome B3	3	15.78%
Carcinome thymique	2	10.52%

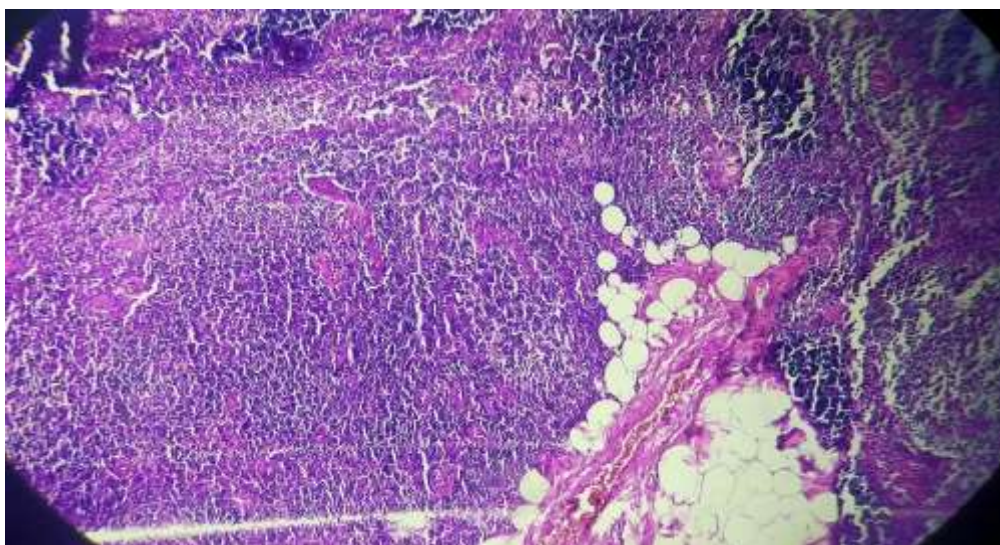


Figure N°08

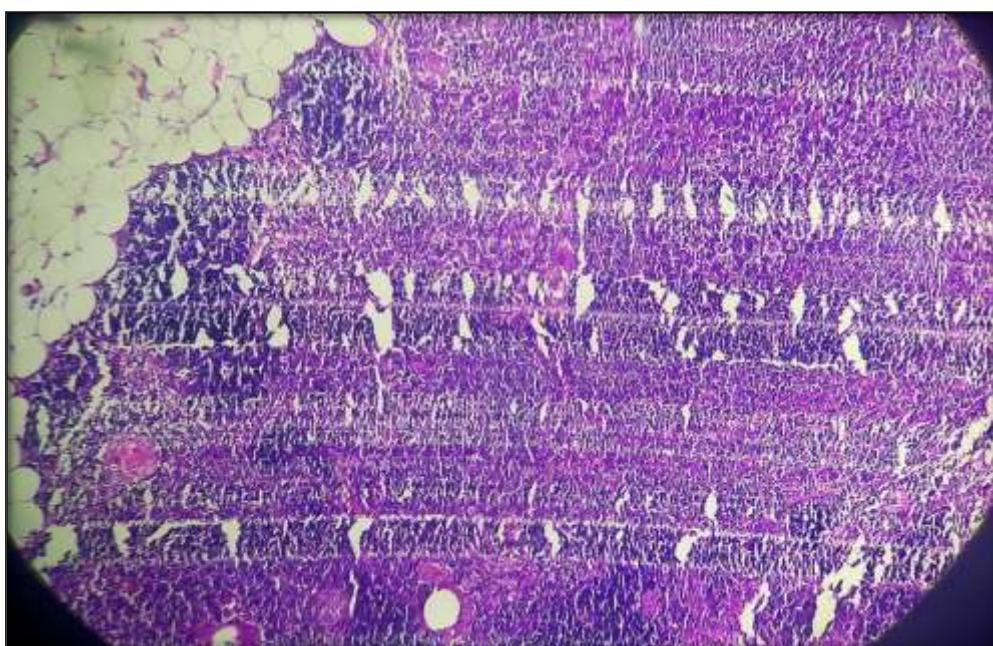


Figure N°09

Figure N°08–09 : Aspects anatomopathologiques d'un thymome A diagnostiqué au service d'anatomo–pathologie de l'HMMI Meknès

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale.

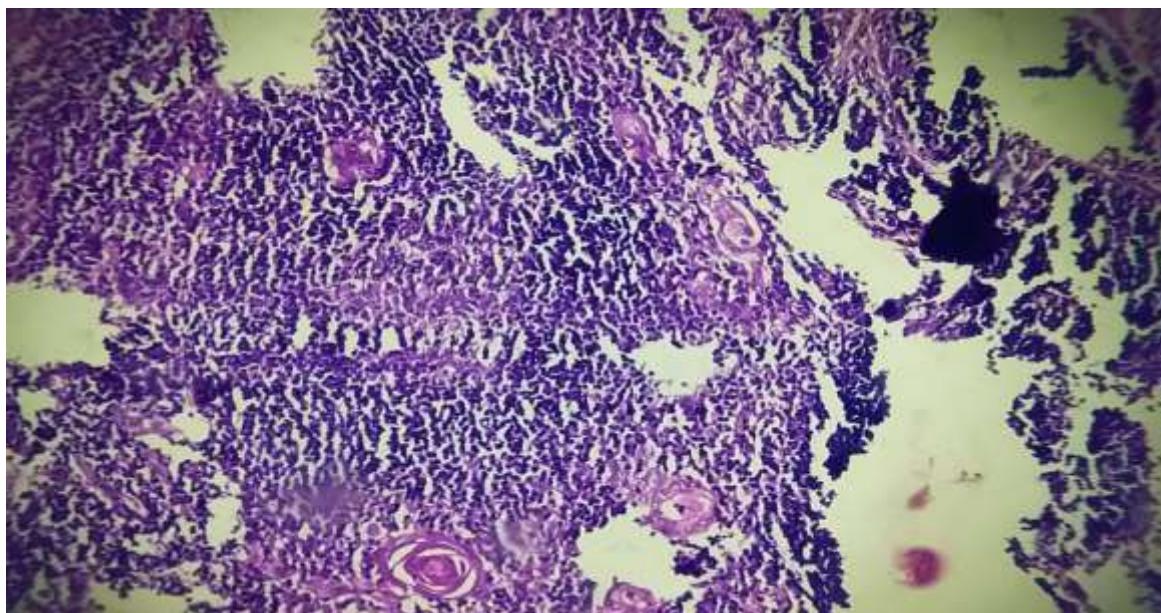


Figure N° 10

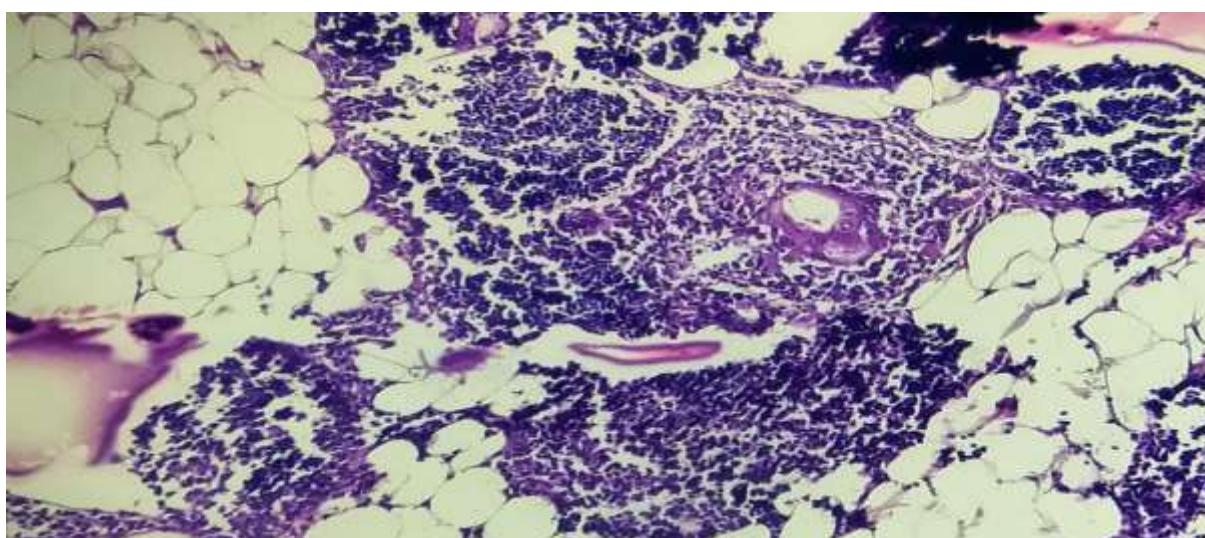


Figure N°11

Figure N°10-11: Aspects anatomopathologiques d'un thymome B diagnostiqué au Service d'anatomo-pathologie de l'HMMI Meknès.

- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire.

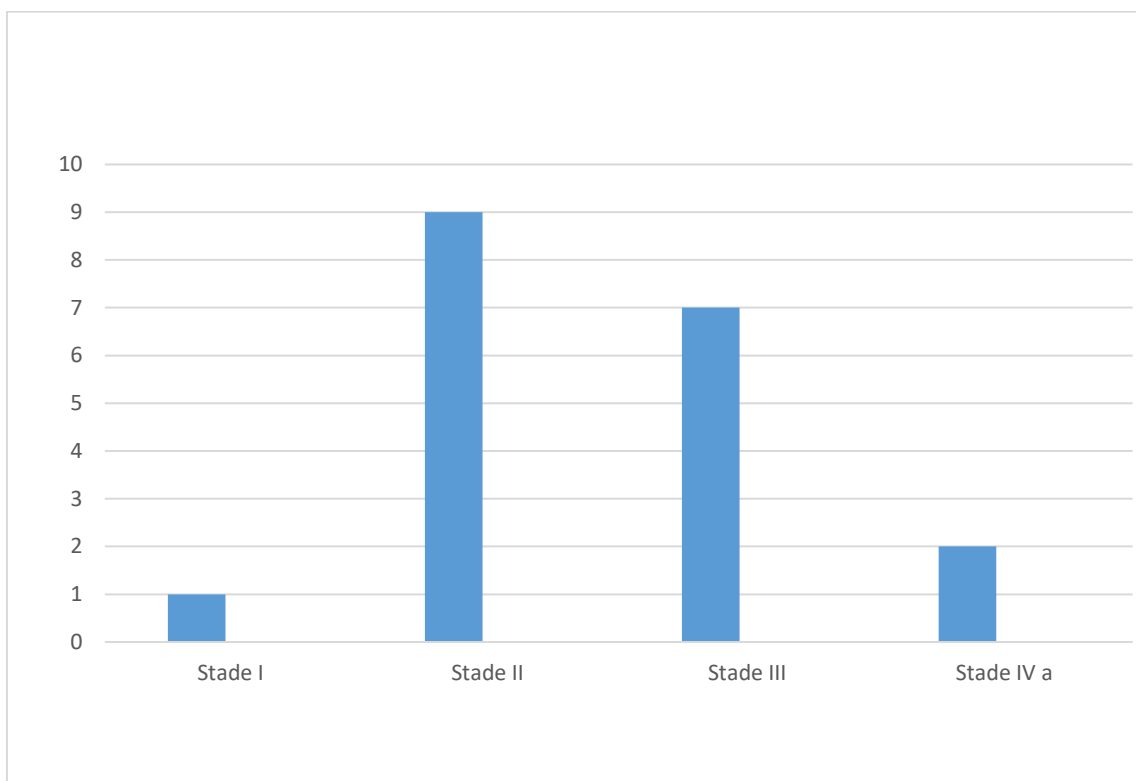
VI. Classification pronostique :

La classification utilisée chez nos patients était celle de Masaoka.

Majoritairement les stades étaient localement avancés.

La répartition des cas selon la classification de Masaoka est représentée dans le graphique N°07.

Le type histologique a été corrélé au stade de la maladie chez nos patients. Ainsi, les thymomes étaient majoritairement des stades II (47,36% des cas). Le carcinome thymique n'était métastatique dans aucun cas.



Graphique N°07 : Répartition des cas selon la classification de Masaoka.

VII. Les données thérapeutiques :

Au terme des données cliniques, des examens complémentaires, et des résultats anatomopathologiques, la résection d'emblée et complète était majoritaire dans notre série, 02 cas nécessitaient une histologie pré thérapeutique (Ponction scannoguidée).

La voie d'abord des interventions réalisées majoritairement était : Une sternotomie pour 13 patients, vidéothoracoscopie pour 06 patients.

Les suites post opératoires simples, aucune complication chirurgicale n'a été survenue.

1. Type de résection en fonction de stade de Masaoka

Dans le tableau N°03 , nous avons croisé le type de résection en fonction de stade de Masaoka.

Nous avons remarqué que les patients qui ont eu une résection chirurgicale R0, 10 sont de stade I ou II de Masaoka (tous sont myasthéniques).

Tableau N°03 : Type de résection en fonction de stade de Masaoka

Masaoka	Résection R0	Résection R1	Résection R2
Stade I	1		
Stade II	9		
Stade III	6	1	
Stade IV		2	

2. La radiothérapie :

La radiothérapie a été indiquée en adjuvant à la chirurgie d'exérèse chez 9 patients. La dose était comprise entre 45 et 60 Gray en fractions de 1,8 Gy à raison de 5 fractions par semaine. Nous avons noté un cas d'œsophagite grade I dans les suites d'une radiothérapie chez un patient opéré pour un thymome B2, stade II avec infiltration capsulaire.

Tableau N°04 résume les différentes indications de la radiothérapie chez les patients de notre série

Les indications de la radiothérapie
<ul style="list-style-type: none">• 2 Carcinome thymique de stade IV• 2 Thymome B3 de stade III• 2 Thymome B2 de stade III• 3 Thymome A stade III

3. Chimiothérapie :

a. Néoadjuvante :

La chimiothérapie d'induction dans l'objectif d'obtenir une réponse tumorale et une résection chirurgicale secondaire a été effectuée chez **2 patients** :

Deux patients avaient un carcinome thymique épidermoïde confirmé par médiastinotomie antérieure, ils ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP

(Cisplatine (50 mg/m²), Adriamycine (50 mg/m²), Cyclophosphamide (500 mg/m²)) tous les 21 jours et une réponse locale puis chirurgie par sternotomie totale verticale.

b. La chimiothérapie adjuvante :

Les indications de la chimiothérapie post opératoire étaient repartis entre les patients ayant bénéficié d'une chirurgie en sandwich (chimiothérapie néoadjuvante – chirurgie – chimiothérapie adjuvante) et ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie exclusive.

Le tableau N°05 donne les indications de la chimiothérapie post opératoire.

Tableau N°05 : les indications de la chimiothérapie.

Chimiothérapie en sandwich	Chimiothérapie exclusive
<ul style="list-style-type: none"> • 2 carcinomes thymique invasif stade IV 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 thymomes B2 stade III • 2 thymomes B3 invasifs

c. Suivi lointain des patients :

Le recul moyen dans notre série était de 19 mois avec un minimum de 5 mois et un maximum de 4 ans (Patient stade IV toujours sous contrôle par une chimiothérapie de maintenance). Nous avons noté 4 patients perdus de vue. Aucun cas de récurrence tumorale n'a été noté pour les autres patients.

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Fréquence- incidence :

Dans notre série, les tumeurs thymiques ont représenté moins de 0,1 % des cancers suivis au service d'anatomopathologie de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès le long de la période étendue entre 2014 et 2020.

Le fait que nous avons colligé seulement 19 cas de tumeurs thymiques sur une période de 07 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

Leur incidence est estimée à 300 cas annuels en France (17), Maurizio I a trouvé en l'an 2017 une incidence de 0,15 cas par 100 000 personnes /an (18). L'incidence aux états unis d'après Engels EA en l'an 2003 était de 0,15 par 100 000 personnes/ an (19).

2. Age-sexe :

D'après une étude portant sur 1470 cas de thymomes (Weissferdt A. et al), la moyenne d'âge des patients était de 54,8 ans (20). Il est certains qu'il s'agit d'une pathologie de l'adulte jeune, cependant des cas exceptionnels chez l'enfant ont été observés(21).

Ces données ont été confirmées dans notre série puisque la moyenne d'âge de nos patients était de 44.62 ans.

Dans une étude multicentrique française portant sur 500 patients (Dahan M. et al) , les tumeurs épithéliales du thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une moyenne de 48 ans (22).

Dans une étude récente (19), Il existe une légère prédominance féminine. Dans notre série, on a noté une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,46.

3. Facteurs de risque :

Il n'a pas été rapporté de facteurs de risque héréditaires ni environnementaux pour les tumeurs thymiques. Certains auteurs notent la relation possible avec une irradiation de la partie supérieure du thorax, association qui n'a pas été confirmée (18).

II. Caractéristiques cliniques :

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

1. Motif de consultation :

Les Tumeurs thymiques sont généralement longtemps asymptomatiques, découvertes lors d'un bilan systématique (24).

Les signes d'appel cliniques sont variés (25), principalement respiratoires (gêne respiratoire, toux, dyspnée, douleurs thoraciques, atteinte du nerf phrénique) ou compressifs (syndrome cave supérieur).

Ils sont souvent l'apanage des tumeurs de stades avancés et des carcinomes thymiques (26).

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

- **Le syndrome paranéoplasique :**

Les thymomes sont fréquemment découverts dans le cadre du bilan d'un syndrome paranéoplasique (27), au premier plan desquels figure la myasthénie. Environ 15 à 20% des patients atteints de myasthénie présentent des anomalies thymiques et au moins un tiers des patients pris en charge pour un thymome présentent une myasthénie associée (28).

Cette association semble beaucoup plus rare avec les carcinomes thymiques, pour lesquels sont plutôt rapportés des cas d'hypercalcémie paranéoplasique par sécrétion de PTHrp.(29)

De même, toute anomalie clinique ou biologique constatée lors de la découverte d'une tumeur thymique doit faire rechercher un, ou des syndromes paranéoplasiques (30).

La myasthénie représente le syndrome paranéoplasique le plus fréquent, dont la fréquence varie de 10 à 75% selon les séries (Tableau N°06)

Tableau N°06: Fréquence de la myasthénie chez les patients opérés de tumeurs thymiques.

	Nombre de thymome	Nombre myasthénie	Taux
Lewis	283	130	46%
NAKAHARA	141	81	57%
MAGGI	241	180	75%
WILKINS	85	32	38%
BLUMBERG	118	12	10%
REGNARD	103	196	64%
Total	1175	631	45%
Notre série	19	11	58%

Cette myasthénie se caractérise par une faiblesse musculaire anormale localisée ou généralisée variable dans son intensité dans la journée et d'un jour à l'autre avec une tendance à la récupération de la force musculaire après une période de repos. Les premiers signes sont oculaires dans la moitié des cas. Le ptôsis peut être uni- ou bilatéral et dans ce cas souvent asymétrique. Sur un plan physiopathologique, la myasthénie détermine une réduction des récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) au niveau de la jonction neuro-musculaire par synthèse auto-immune d'anticorps anti-récepteurs.

Le diagnostic de la myasthénie repose sur :

- La variabilité importante du déficit musculaire et l'absence de tout autre signe neurologique.
- Le test pharmacologique avec amélioration importante et objective après injection d'un anticholinestérasique d'action rapide (Tensilon® intraveineux ou Prostigmine® intramusculaire).
- L'examen électrophysiologique (EMG) qui permet de mettre en évidence le bloc neuromusculaire post synaptique.
- Le dosage des anticorps anti-RACH apporte la confirmation du diagnostic dans 85 à 90 % des cas.

La gravité de la myasthénie est évaluée en différents stades selon la classification d'Oserman . (Annexe 1).

La myasthénie secondaire à une tumeur thymique disparaît après une thymectomie et sa réapparition fait craindre une rechute.

Parmi les autres syndromes paranéoplasiques, l'hypogammaglobulinémie , l'anémie érythroblastopenique et le lupus érythémateux disséminé sont les plus fréquentes. Certaines de ces affections mettent en jeu le pronostic vital des malades.(31)

Dans ce travail, le syndrome paranéoplasique prédominant était la myasthénie retrouvait dans **57.89 %** des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Blumberg ayant inclus 118 patients. A noter que la myasthénie n'était pas le seul syndrome paranéoplasique retrouvé puisqu'un patient était porteur de polyarthrite rhumatoïde.

III. Les données para cliniques :

1. La radiographie thoracique :

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

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

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

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

- Sur l'incidence de face :

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

- Sur l'incidence de Profil :

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

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

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

Les calcifications sont décrites dans plus de 40% des thymomes surtout dans les formes invasives, et peuvent survenir au centre ou à la périphérie de la tumeur. Elles sont habituellement inégales ou amorphes. Elles peuvent être curvilignes, linéaires périphériques, sous forme de ponctuations.

Dans notre étude la radiographie standard a été faite chez tous nos patients où 78 % d'entre eux ont présenté sur la radiographie standard des opacités évocatrices de tumeur du médiastin antérieur.

2. Scanner thoracique : (32, 33, 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. Les méthodes d'opacification vasculaire permettent : d'étudier le caractère vasculaire de la tumeur. Le scanner permet de détecter des tumeurs invisibles (<2cm) sur les radiographies standards.

L'utilisation de produit de contraste est systématique 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%.
- Thymomes encapsulés : 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 de 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.

- Thymomes invasifs : les signes qui orientent vers une invasion capsulaire sont:
 - Les marges irrégulières de la tumeur.
 - La présence d'une interface irrégulière avec le poumon adjacent.
 - L'accrochage et le contact large avec les vaisseaux, sans individualisation d'un plan net de clivage
 - L'engrainement d'une structure médiastinale.
 - L'épanchement pleural est inhabituel.

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

Tableau N°7 : 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 Cystique
Calcification	Oui Non
Infiltration de la graisse périthymique	Oui Non
Invasion de plus de 50% de la surface d structures médiastinales	Oui Non
Invasion endoluminale directe	Oui Non
Invasion pulmonaire	Oui Non
Invasion pleurale	Oui (Unilatérale, Bilatérale, Nombres de nodules) Non
Invasion ganglionnaire médiastinale Petit axe (> 1cm)	Oui Non
Invasion phrénique	Oui Non
Métastases extra thoracique	Oui Non

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

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

Chez deux patients on a réalisé une biopsie sous TDM.

3. Imagerie par résonance magnétique : (36,37)

L'IRM a trois grands avantages par rapport au scanner : elle est non irradiante, 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. 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 thymomes encapsulés, 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 hyper signal 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 thymomes 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.

L'IRM a été réalisée chez un de nos patients vu le doute diagnostique sur la TDM, et a permis de confirmer le caractère invasif de la tumeur.

IV. Étude anatomopathologiques :

1. Généralités :

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

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

En revanche, dans les lésions plus volumineuses, ou lorsque le diagnostic n'est pas évident ou si le bilan radiologique conclut à une lésion inextirpable ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie première (39), un diagnostic histologique s'avère nécessaire.

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

1.1. Types de prélèvement :

a. Biopsie :

La biopsie peut être réalisée selon plusieurs méthodes :

- La ponction-biopsie Trans pariétale scanno-guidée ou la biopsie à l'aiguille fine (BAF): Ses inconvénients majeures sont la qualité du prélèvement qui est le plus souvent insuffisant et le risque de dissémination de la tumeur.
- De ce fait, des techniques plus invasives sont préconisées : 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 de réunir les éléments pronostiques (extension macroscopique).

c. Recommandations de l'ITMIG pour la préparation de la pièce opératoire par le chirurgien :

- **Marquage de la pièce opératoire** – Le repérage de la pièce opératoire doit être réalisé dès la dissection de la tumeur. La mise en place de fils de repérage sur la pièce opératoire est recommandée, afin de repérer la surface de la plèvre médiastinale, du péricarde, la veine cave supérieure, et le tronc veineux Innominé (40).
- **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 souhaitable, de même que la réalisation d'une photographie de la pièce opératoire et des structures adjacentes, orientées sur un schéma.

- **Adénopathies :** La résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée.

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

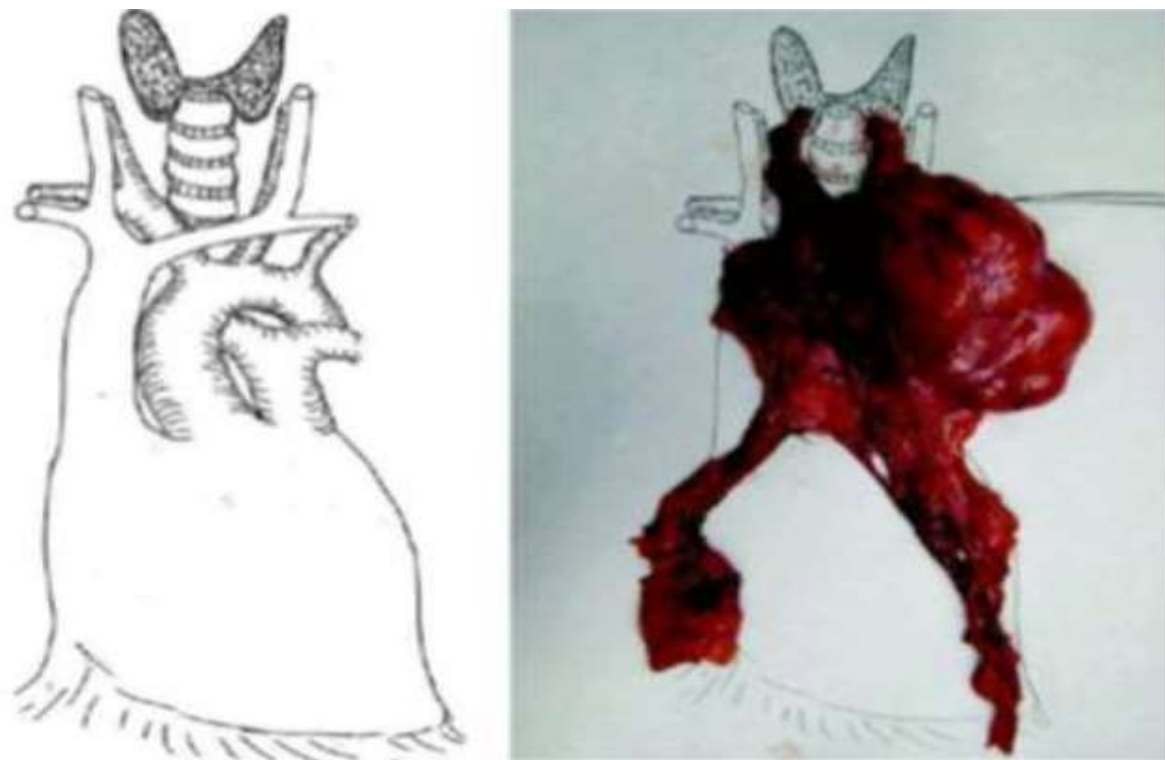


Figure N°12: Exemple de schéma utilisé pour l'orientation de la pièce opératoire

Notre étude a porté sur 17 pièces opératoires et il y a eu recours à une biopsie pour confirmation histologique chez 02 patients.

1.2. Étude analytique :

L'ITMIG a proposé des recommandations pour l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs thymiques.

a. Macroscopie :

- 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 le contact ou non de la tumeur avec les structures adjacentes
- 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, ou d'un prélèvement en totalité si la tumeur est de petite taille. Les sections tumorales doivent être repérées. Un minimum de 5 blocs doit être examiné, quelque soit le diamètre tumoral. Des blocs du thymus non tumoral doivent être examinés, si possible.
- Le repérage des blocs avec leur correspondance anatomique doivent être notifiés.
- Des échantillons de tissu tumoral doivent être congelés si la taille tumorale est suffisante.

Evaluation des marges de résection

- Définition des marges négatives :
- présence de tissu normal entourant la totalité de la tumeur, ou
- présence de tissu sain autour des structures envahies par la tumeur (plèvre ou péricarde), ou
- capsule ou surface de la pièce opératoire marquée à l'encre indemne d'invasion tumorale
- **Définition des marges positives :**
- **Extension tumorale à une marge marquée à l'encre**
- **La distance par rapport à la marge de résection doit être précisée. En cas de marge inférieure à 1mm, une vérification de l'absence d'envahissement sur 3 niveaux supplémentaires doit être effectuée.**

Evaluation des tumeurs réséquées après traitement néo–adjuvant

- Le pourcentage de cellules tumorales viables doit être précisé par incréments de 10%, sur un minimum de 5 sections représentatives de la tumeur.

b. Histologie :

Dans les tumeurs épithéliales thymiques, on retrouve un double contingent lymphocytaire et épithélial mais seul ce dernier est tumoral. Le terme de thymome est aujourd'hui réservé à ces tumeurs épithéliales. De nombreuses classifications histologiques ont été successivement proposées : la classification de Levine et Rosai était basée sur une description morphologique et distinguait des thymomes bénins et malins, celle de Müller Hermelink avait une approche histofonctionnelle associant la morphologie et le compartiment cortical ou médullaire. On retient depuis 1999 la classification OMS qui a conservé les deux approches. Elle a été modifiée en 2004 et actualisée en 2015 à la suite de la réunion de consensus de 2011 de l'ITMIG. Elle est validée comme le standard afin de définir des critères diagnostiques reproductibles.

Elle fait appel à un système de lettres et de chiffres (A comme atrophic, B comme bioactive, la lettre C qui désignait les carcinomes thymiques bien différenciés a été abandonnée. On distingue donc les thymomes A, AB, B1, B2, B3 d'une part et les carcinomes thymiques d'autre part. (Tableau N°8).

Tableau N°8 : classification des thymomes OMS 2015

TYPE	CELLULES EPITHELIALES	LYMPHOCYTES
A : médullaire ou à cellules fusiformes	Fusifformes ou ovoïdes	Rares
AB : mixte	Pas d'atypie cytonucléaire	Variable selon les zones
B1 : prédominance lymphocytaire	Grandes avec noyau nucléolé Pas ou peu d'atypies cytonucléaires	Très nombreux
B2 : cortical	Grandes avec noyau nucléolé Pas ou peu d'atypies cytonucléaires	Nombreux
B3 : prédominance épithéliale avec atypies	Atypies cytonucléaires nettes	Peu nombreux

c. Etude immuno-histochimique :

Il existe un panel minimum devant une suspicion de tumeur thymique comprenant AE1/AE3, P63, CD5, TdT, CD20. On peut y ajouter le CD117 en cas de suspicion de carcinome thymique. Les caractéristiques des marquages selon les thymomes sont résumées dans le tableau N°9.

Tableau N°9: Principaux marqueurs immuno-histochimiques et principaux diagnostics différentiels des tumeurs épithéliales thymiques.

Tumeurs épithéliales thymiques	Marqueurs immuno-histochimiques	Diagnostic différentiel
Thymomes A	<- Cytokératines	Tumeurs conjonctives
Thymomes A	Chromogranine ->	Carcinoïdes
Thymomes B1 et B2	<- Cytokératines	Lymphomes
Thymomes B3	CD5, CD117 -> (Cellules épithéliales) <- TdT, CD1a et CD99 (Lymphocytes T immatures)	Carcinomes thymiques
Carcinomes thymiques	<- CD5 et CD117	Carcinomes métastatiques
Tumeurs épithéliales thymiques	Phosphatase alcaline placentaire ->	Séminome, carcinome embryonnaire
Thymomes B1	Pas de marqueur	Hyperplasie thymique

Les cellules épithéliales tumorales expriment les Cytokératines.

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

Les carcinomes thymiques expriment souvent l'antigène CD5 (marqueur lymphocytaire T) et l'antigène CD117 (Figure N°13). À la différence des tumeurs stromales digestives, cette dernière expression n'est pas liée à une mutation du gène cKit.

Dans les thymomes AB, des cellules épithéliales expriment souvent l'antigène CD20 (marqueur lymphocytaire B).

L'établissement d'un index de prolifération avec l'antigène Ki67 est très difficile dans les thymomes en raison du caractère très proliférant des lymphocytes T immatures associés aux cellules épithéliales tumorales.

Pour l'ensemble des tumeurs épithéliales thymiques, l'étude de cibles de thérapies moléculaires (en particulier EGFR et IGFR, mais pas Her2) est prometteuse (42)

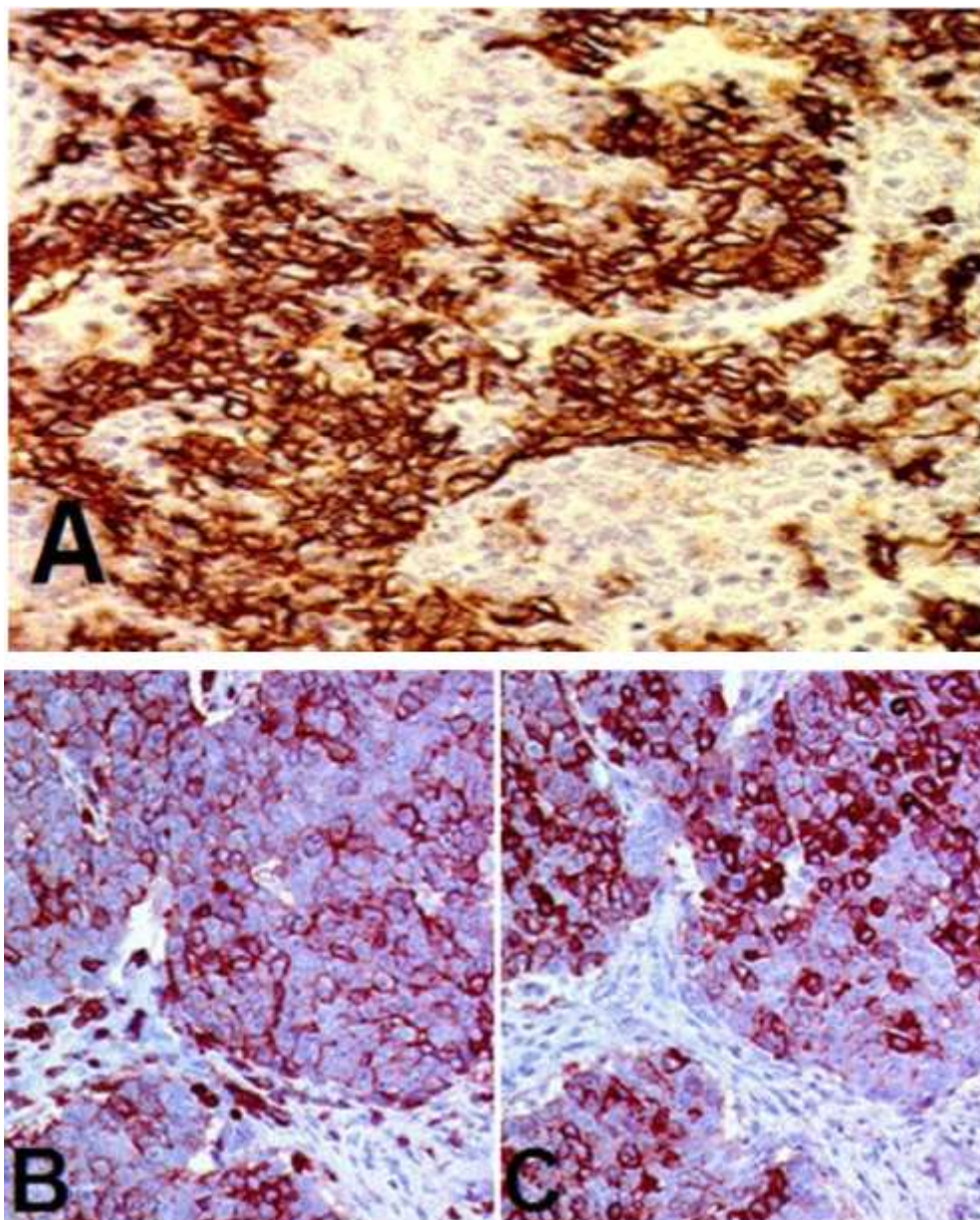


Figure N°13: Immunomarquage des cellules épithéliales d'un thymome AB par un anticorps anti-CD20 (A), expression immuno-histochimique des antigènes CD5(B) et CD117 d'un carcinome thymique épidermoïde moyennement différencié (C).

2. Thymome A :

Ce sont des thymomes bénins composés de cellules épithéliales tumorales ovales ou fusiformes et de quelques lymphocytes. Ils représentent moins de 20% des thymomes et ils surviennent à un âge moyen un peu plus élevé que pour les autres thymomes. Pour la majorité, ils sont classés stade I ou II de la classification de Masaoka-Koga.

a. Macroscopie :

Macroscopiquement, il s'agit d'une lésion bien limitée et encapsulée. A la coupe, ils sont blancs ou bruns, vaguement lobulés avec des fibres collagènes fines. La capsule peut être calcifiée ou être le siège de remaniements kystiques.

b. Histologie :

Histologiquement, la tumeur est composée de plages solides faites de cellules ovales ou fusiformes sans atypie, avec des nucléoles discrets. (Figure N°14) L'architecture peut être storiforme, hémangiopéricytaire-like, formé des nids ou des rosettes. Les remaniements kystiques ou microkystiques sont fréquents. Quelques rares lymphocytes sont présents. Des amas d'histiocytes spumeux et des structures pseudo glandulaires et l'absence de corpuscule de Hassal caractérisent également cette lésion. A noter qu'il existe un réseau réticulinique tout à fait particulier enserrant chaque cellule tumorale. Des critères majeurs et mineurs ont été proposés afin d'aider au diagnostic.

c. Immunohistochimie :

En immunohistochimie, les cellules tumorales épithéliales ont pour particularité une co-expression de CD20 et des cytokératines. (Fig N°15-16) Les rares lymphocytes présents se caractérisent par des marqueurs d'immaturité comme le CD1a, la TdT et le CD99.

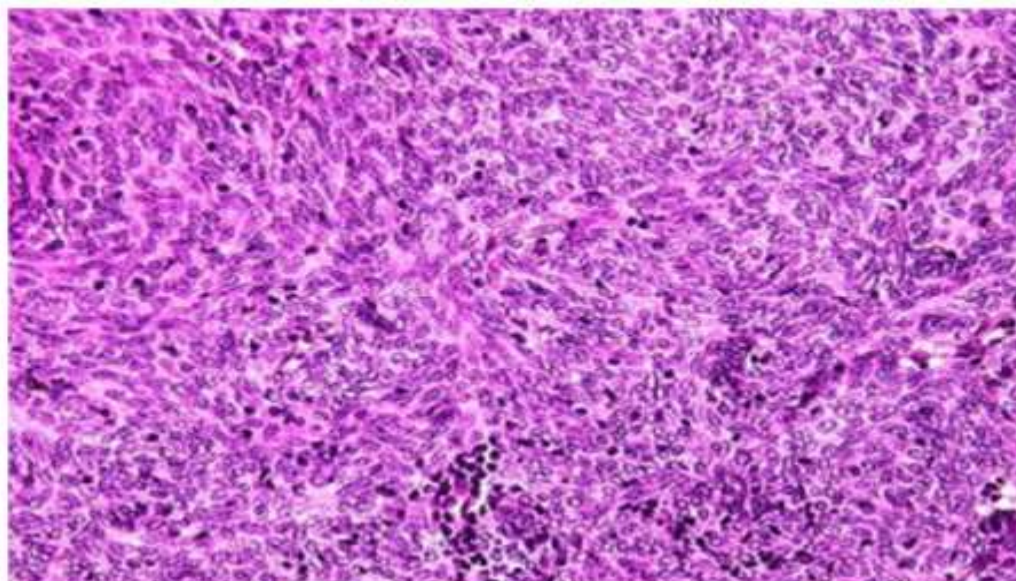


Figure N°14 : Aspect histologique d'un thymome A (cellules épithéliales ovoïdes et régulières avec rares lymphocytes).

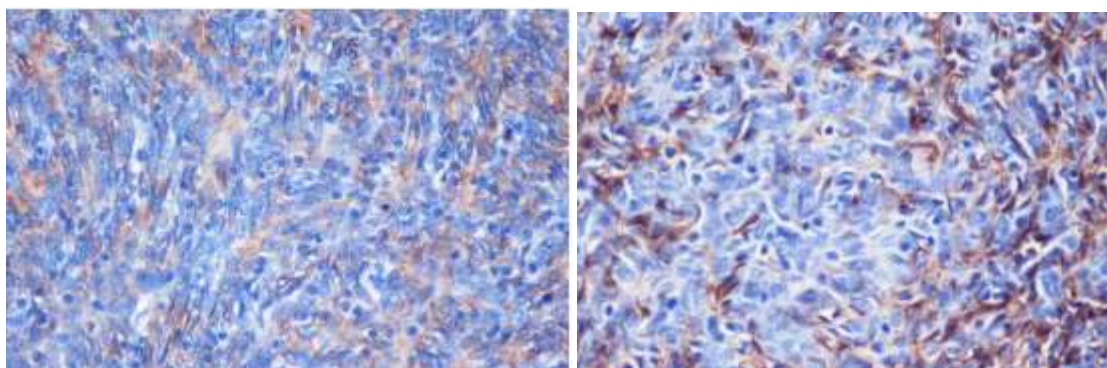


Figure N°15–16: Thymome A : co expression des cytokératines (AE1 /AE3) (1) et du CD20 (14)

3. Thymome AB :

Ce sont des thymomes bénins que l'on dit « mixte » car ils présentent à la fois des aspects corticaux et des aspects médullaires. Il s'agit donc d'une tumeur associant des zones de type A analogues à celles sus-décrites et des zones de type B riche en lymphocytes (>50% de la population cellulaire). Ils sont les plus fréquents et pour la majorité, ils sont classés stade I ou II de la classification de Masaoka-Koga. La survie est en général proche de 100% à 10 ans.

a. Macroscopie :

Macroscopiquement, il s'agit habituellement d'une lésion bien limitée et encapsulée. A la coupe, ils sont blancs ou bruns, avec des nodules séparés par des bandes fibreuses plus épaisses que dans les thymomes A.

b. Histologie :

Histologiquement, il existe une proportion variable de chacun des contingents A et B qui peuvent être soit séparés soit étroitement entremêlés.

c. Diagnostics différentiels

- Le thymome A dans les rares formes riches en lymphocytes.
- Le thymome micronodulaire car il est fréquent de trouver un contingent minoritaire de thymome micronodulaire avec un stroma lymphoïde au sein d'un thymome A ou AB. Le contingent lymphocytaire du thymome micronodulaire exprime le CD20 à la différence de celui du thymome AB.

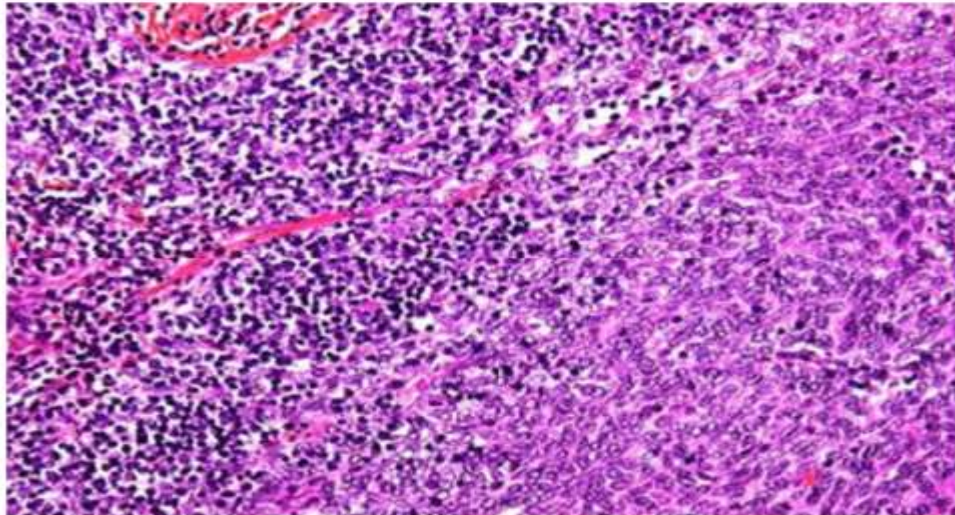


Figure N°17 : Aspect histologique d'un thymome AB (association à une zone lymphocytaire)

4. Thymome B1 :

Thymome de bas grade de malignité rappelant par sa morphologie le thymus normal. Il est constitué de cellules tumorales épithéliales peu visibles et dispersées dans un abondant fond lymphoïde. Il représente moins de 20% des thymomes et la moyenne d'âge est inférieure à 50 ans. Les métastases sont exceptionnelles, mais on note quelques cas envahissant la graisse médiastinale (stade II de Masaoka Koga modifiée) ou la plèvre, le péricarde, les gros vaisseaux et les organes adjacents (stade III de Masaoka Koga modifiée). La survie globale reste supérieure à 90% à 10 ans.

a. Macroscopie :

Macroscopiquement, il s'agit d'une masse, blanc grisâtre bien limitée voire encapsulée avec parfois d'épaisses travées fibreuses pouvant naître de la capsule (figure N°18).

b. Histologie :

Histologiquement, il ressemble au thymus normal avec une architecture lobulée organoïde séparée par des travées fibreuses. On le décrit comme un thymome riche en lymphocytes ou à prédominance corticale (Figure N°19). Il est composé de cellules épithéliales tumorales peu visibles et entourées d'une dense population de lymphocytes T immatures non tumoraux.

Les corpuscules de Hassal sont rares mais peuvent être présents.

c. Immunohistochimie :

En immunohistochimie, les cellules épithéliales montrent un marquage fin en réseau dendritique avec les cytokératines alors que P63 montre un marquage nucléaire épars.

Les lymphocytes T corticaux expriment les marqueurs d'immatunités CD1a, CD99 27 et TdT.

d. Diagnostics différentiels :

- Le thymome B2 se différencie par un plus grand nombre de cellules épithéliales formant de petits agrégats mieux visualisés par la P63. Ces cellules tumorales sont plus grandes avec un nucléole plus proéminent.
- Sur biopsie, le principal diagnostic différentiel est le lymphome lymphoblastique T qui atteint plus fréquemment les jeunes adultes. Il exprime la TdT et le CD5. L'index de prolifération est aussi très élevé. Le diagnostic repose donc sur les cytokératines qui montrent l'absence de marquage du réseau épithélial.

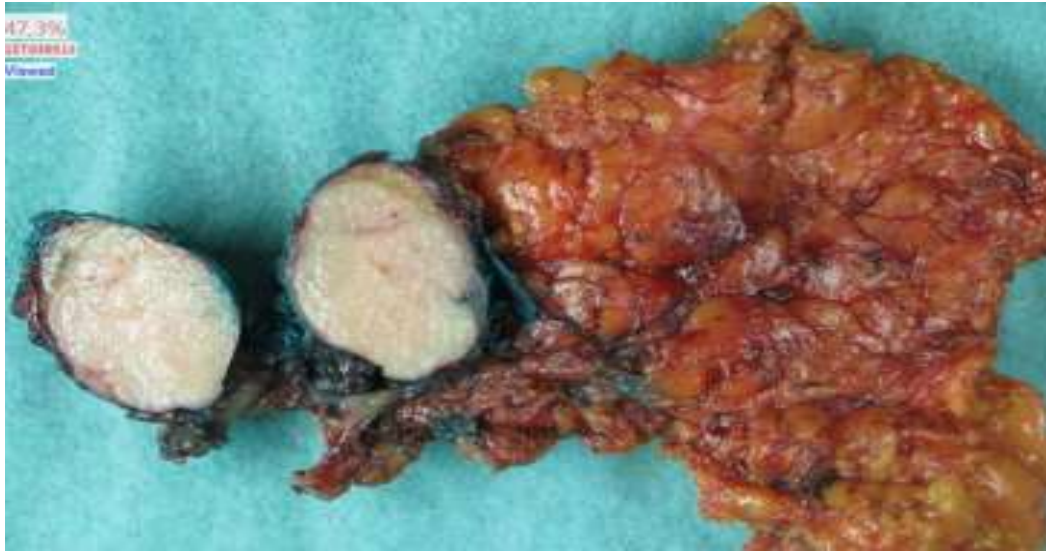


Figure N°18: aspect macroscopique blanc, nacré et bien limité d'un thymome B1 .

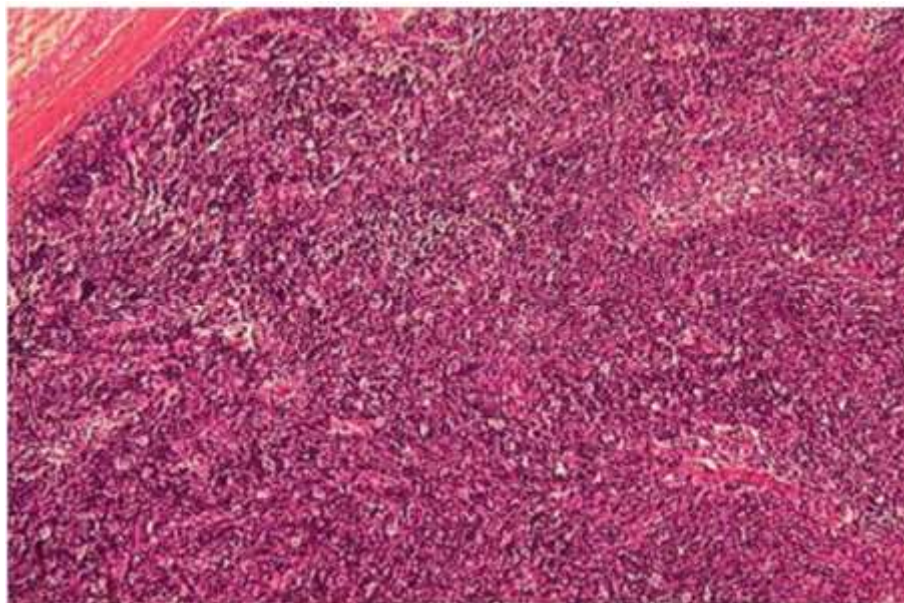


Figure N°19 : Aspect histologique d'un thymome B1 (très nombreux lymphocytes et à gauche un corpuscule de Hassal)

5. Thymome B2 :

C'est le plus fréquent des sous types de thymome. Il est de grade intermédiaire, composé de grandes cellules épithéliales dans un fond abondant de petits lymphocytes immatures non tumoraux. L'âge moyen de survenue est 50 ans. L'agressivité est supérieure à celle des B1 et l'on diagnostique cette forme à des stades plus avancés. Souvent invasif, il n'est pas résecable chirurgicalement dans 5 à 10% des cas. La survie à 10 ans se situe entre 70 et 80%.

a. Macroscopie :

Macroscopiquement, habituellement encapsulé ou plus vaguement délimité, il peut envahir la graisse médiastinale ou les organes adjacents. A la coupe, l'aspect est celui de nodules blancs grisâtres fermes ou plus mous séparés par des travées fibreuses. Des remaniements kystiques ou hémorragiques peuvent être retrouvés.

b. Histologie :

Histologiquement, il s'agit d'une tumeur lobulée avec des travées fibreuses.

Cette tumeur est composée de grandes cellules épithéliales polygonales au cytoplasme abondant. Les noyaux sont nucléolés et la chromatine est vésiculeuse. Il s'y associe de nombreux lymphocytes T immatures non tumoraux. Les cellules épithéliales forment un réseau lâche, et se regroupent en petits « clusters » dans la zone corticale. Les espaces péri-vasculaires caractérisés par la présence autour d'un vaisseau d'un espace clair rempli de lymphocytes sont nombreux. Les corpuscules de Hassal peuvent être visibles. Des follicules lymphoïdes sont volontiers retrouvés en cas de myasthénie grave associée. L'association avec le thymome B3 est fréquente (environ 25% des cas). Dans ce cas les contingents sont bien individualisables, et les plages de thymome B3 sont faites de cellules épithéliales cohésives avec peu de lymphocytes. (Figure N°20)

c. Immunohistochimie :

En immunohistochimie, les cytokératines mettent en évidence un réseau de cellules épithéliales plus structuré que dans le B1. Le marquage par P63 montre des amas de plus de trois cellules épithéliales. Les lymphocytes ont un profil identique au thymome B1 et expriment donc les marqueurs suivants, CD1a, CD99, TdT et CD3.

d. Diagnostics différentiels :

- Thymomes B1 : d'aspect plus organoïde, plus pauvres en cellules épithéliales, ils renferment moins d'espaces péri-vasculaires, la p63 aide à les distinguer en montrant les regroupements de plus de trois cellules dans les thymomes B2.
- Thymomes B3 : plus pauvres en lymphocytes, ils sont composés de cellules épithéliales confluentes avec des atypies nucléaires modérées et donnent l'impression au faible grossissement d'une couleur rose (« pink pattern ») par opposition aux thymomes B2 , qui donnent l'impression d'une couleur bleue (« blue pattern ») en raison de leur plus grande richesse en lymphocytes Dans les thymomes B3, on peut compter les lymphocytes marqués par la TdT, alors que cela n'est pas possible dans les thymomes B2. Néanmoins il y a des cas frontières.

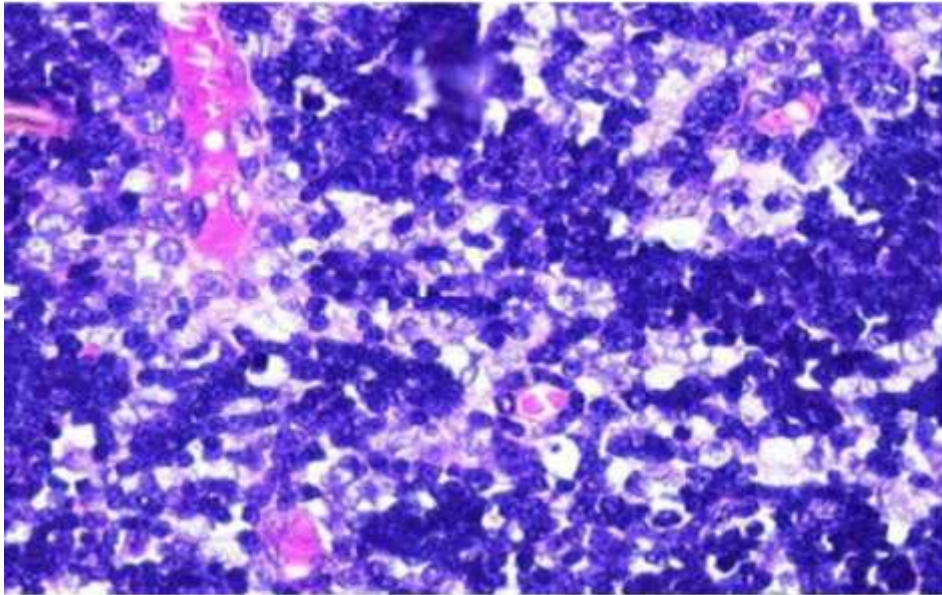


Figure N°20 : Aspect histologique d'un thymome B2 (autant de lymphocytes que de cellules épithéliales)

6. Thymome B3 :

Il s'agit d'un thymome de grade intermédiaire, composé de plages de cellules épithéliales rondes ou polygonales de tailles moyennes. Les atypies sont discrètes accompagnées de peu ou pas de lymphocytes. Il représente moins de 25% des thymomes et l'âge de survenue est situé entre 45 ans et 50 ans. Le symptôme le plus fréquent est la myasthénie. L'exérèse chirurgicale est souvent difficile ou impossible sans un traitement néo adjuvant. Les métastases et les récives locales sont fréquentes. La survie à 10 ans varie entre 50% et 70%.

a. Macroscopie :

Macroscopiquement, il est généralement non encapsulé et s'étend souvent aux organes adjacents ainsi qu'à la graisse médiastinale. A la coupe, les nodules sont blancs grisâtres, fermes et séparés par des travées fibreuses épaisses. Il peut exister des remaniements kystiques ou calciques.

b. Histologie :

Il se présente sous forme de lobules à contours nets délimités par des travées fibreuses épaisses. Les lymphocytes sont absents ou très rares lui conférant sont aspect « pink pattern » . Les cellules tumorales sont polygonales, de taille moyenne. Les cytoplasmes sont à limite nette, responsables d'un aspect cohésif de la prolifération. Les noyaux sont ronds, ovales ou parfois plus allongés avec des contours irréguliers. Ils sont plus petits que ceux du thymome B2, mais plus atypiques et les nucléoles sont moins proéminents. (Figure N°21)

c. Immunohistochimie :

En immunohistochimie, les cellules épithéliales sont fortement marquées par les cytokératines. Habituellement elles sont négatives avec le CD5, le CD117 et le CD20. Les rares lymphocytes immatures parfois présents sont marqués avec la TdT et CD1a.

d. Diagnostics différentiels

- Le thymome B2 : dont les critères distinctifs sont abordés dans le chapitre correspondant.
- Les carcinomes épidermoïdes de bas grade doivent être éliminés : ils n'ont pas l'organisation architecturale organoïde du thymome et expriment en général le CD5. Ils peuvent aussi présenter des foyers de kératinisation et des ponts intercellulaires.
- Le thymome A : absence d'espaces péri vasculaires, cytologie beaucoup plus régulière, et expression du CD20 sont les critères habituels de distinction.

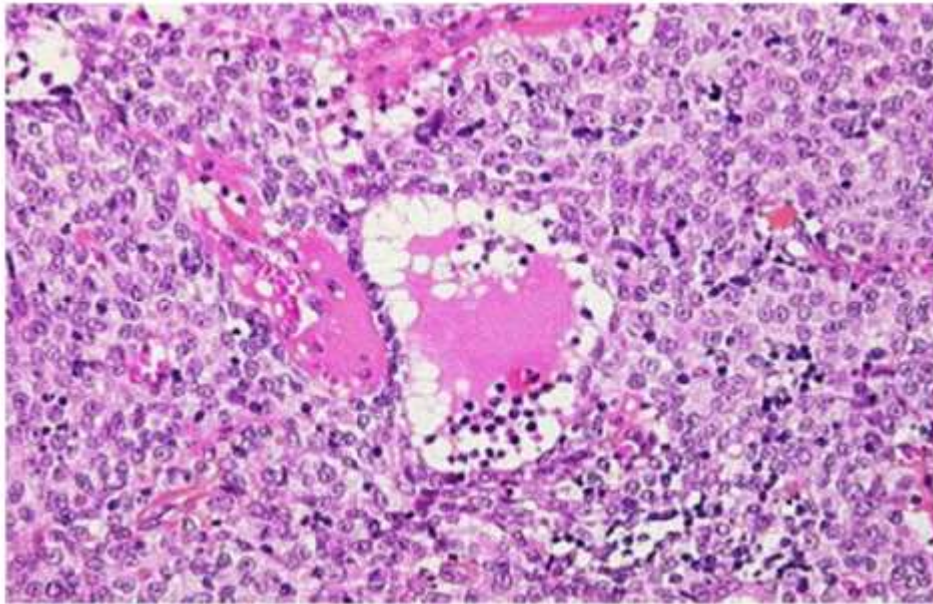


Figure N°21 : Aspect histologique d'un thymome B3 (cellules épithéliales atypiques et lymphocytes péri vasculaires).

7. Carcinomes thymiques :

Il s'agit de la tumeur maligne thymique. Elle possède des atypies cytologiques, une invasion évidente, et elle perd l'architecture organoïde thymus-like. L'âge de survenue est majoritairement supérieur à 50 ans avec des cas pouvant survenir à un âge avancé. Il s'agit d'une tumeur rare, beaucoup plus rare que l'invasion du médiastin antérieur et du thymus par une tumeur provenant d'un autre organe. Le cas le plus fréquent étant constitué par l'extension de voisinage d'une tumeur primitive pulmonaire. Cliniquement, les patients sont symptomatiques (douleur thoracique, dyspnée ou syndrome cave supérieur). Le pronostic dépend du sous type histologique.

a. Macroscopie

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur non encapsulée mal limitée, ne possédant pas de travées fibreuses disséquant. A la coupe, la couleur varie du jaune au gris-blanc. La consistance est ferme. Des remaniements hémorragiques et nécrotiques peuvent être associés. Cependant, le diagnostic se fait le plus souvent sur matériel biopsique du fait de l'extension tumorale.

b. Histologie

Histologiquement, l'aspect est proche de celui des carcinomes des autres organes. Les atypies cytologiques sont évidentes et il y'a une perte de l'architecture organoïde. En effet, les massifs tumoraux présentent des contours très irréguliers, disséqués par un stroma fibreux et inflammatoire qualifié de desmoplasique. On peut voir un fond de lymphocytes B matures à la différence des thymomes qui ont plutôt des lymphocytes T immatures. Il existe plusieurs sous-types histologiques. Le plus fréquent est le carcinome variant épidermoïde ou l'on peut trouver une kératinisation abrupte simulant des corpuscules de Hassal. Les autres sous-types sont moins fréquents.(Figure N°22)

c. Immunohistochimie

En immunohistochimie, les cellules épithéliales tumorales sont positives avec les cytokératines et l'EMA.

Le marquage avec CD5 et CD117 est très fréquent. (Figure N°23-24) Suivant les sous-types, le profil d'expression sera variable (exemple : marquage avec CK5/6 et P63 dans le sous type épidermoïde). Absence d'expression avec TdT.

d. Diagnostics différentiels

L'extension médiastinale d'un cancer bronchique et le thymome B3 sont les deux diagnostics différentiels qui posent le plus de problèmes.

- L'absence de ponts intercellulaires, la bonne limitation des massifs tumoraux, la présence d'espaces périvasculaires, l'absence de stroma desmoplasique orienteront plutôt vers un thymome B3.
- L'immunohistochimie aide aussi avec une absence de marquage avec CD5 dans le thymome B3, mais en cas d'incohérence, elle ne peut faire changer de diagnostic que si les critères morphologiques sont suffisants.

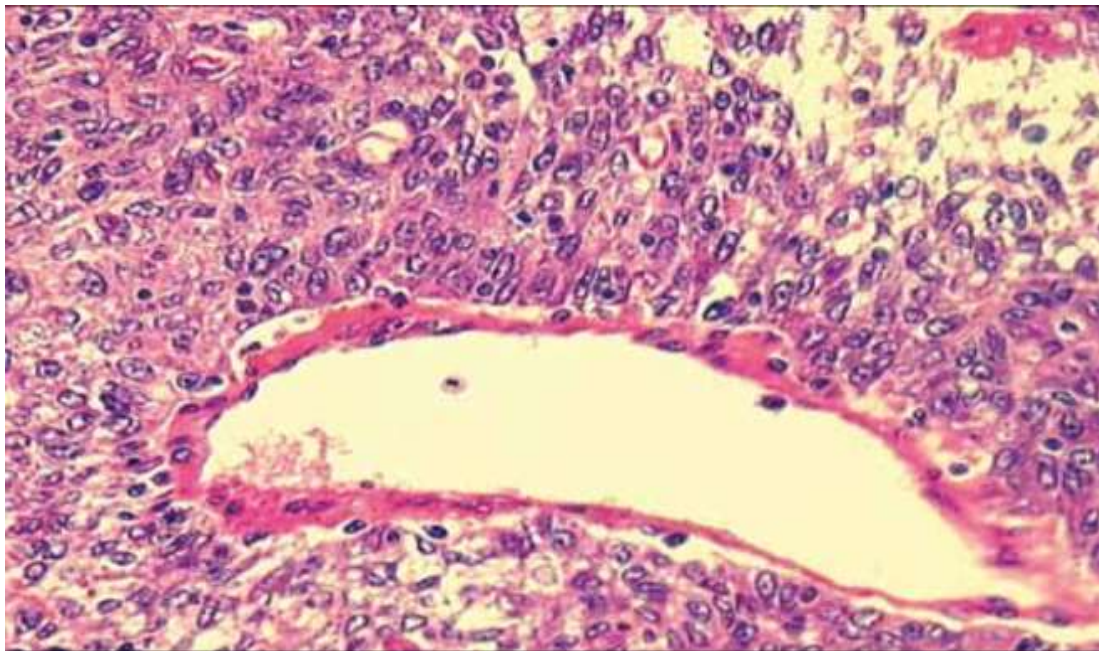


Figure N°22 : Aspect histologique d'un carcinome thymique

L'examen histologique montre des plages de cellules épithéliales compactes en contact étroit avec un vaisseau (HES x 200).

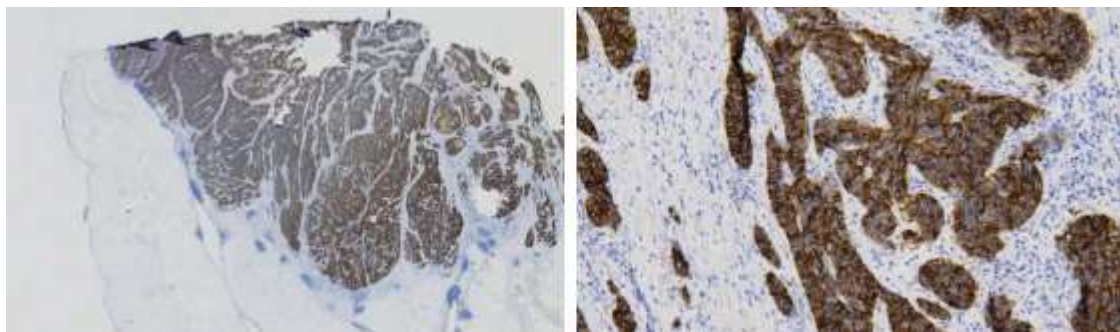


Figure 23: Marquage intense des cellules tumorales avec CD117 (panorama) et (x10)

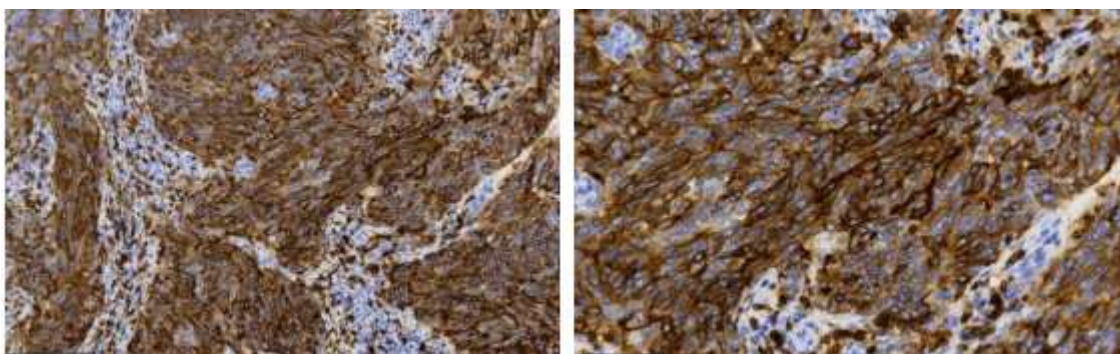


Figure N°24 : marquage intense des cellules tumorales avec CD5 (x10) et (x20)

V. Classifications:

1. Classification OMS modifiée 2015 :

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.

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 thymique malignité intérêt) : L’objectif de cette nouvelle classification est l'amélioration des critères diagnostiques histologiques et immunohistochimiques pour un typage plus précis et reproductible des thymomes et la distinction entre les thymomes et les carcinomes thymiques.

Epithelial tumours		GCTs of more than one histological type (mixed GCT)	
Thymoma ^{1,2}	8580/1	Variant: Polyembryoma	9072/0
Type A (spindle cell; medullary)	8581/1	GCTs with somatic-type malignancy	
Type AB (mixed)	8582/1	GCTs with associated haematologic malignancy	
Type B1 (lymphocyte-rich; lymphocytic; predominantly cortical; organoid)	8583/1		
Type B2 (cortical)	8584/1	Mediastinal lymphomas and haematopoietic neoplasms	
Type B3 (epithelial; atypical; squamoid; well-differentiated thymic carcinoma)	8585/1	B-cell lymphoma	
Micronodular thymoma	8586/1	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	9679/0
Metaplastic thymoma	8588/1	Thymic extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)	9689/0
Microscopic thymoma	8589/1	T-cell lymphoma	
Sclerosing thymoma	8590/1	Precursor T-lymphoblastic lymphoma	9729/0
Lipofibroadenoma		Precursor T-lymphoblastic leukaemia [Precursor T-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL)/Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma (LBL)]	9807/0
		Anaplastic large cell lymphoma and other rare mature T- and NK-cell lymphomas of the mediastinum	9714/0
Thymic carcinoma (including neuroendocrine epithelial tumours of the thymus)	8586/0	Hodgkin lymphoma of the mediastinum	9660/0
Squamous cell carcinoma	8070/0	"Grey zone " between Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma	9686/0
Basaloid carcinoma	8123/0	Histiocytic and dendritic cell tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	9430/0	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Lymphoepithelioma-like carcinoma	9082/0	Langerhans cell sarcoma	9756/0
Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma)	8033/0	Histiocytic sarcoma	9755/0
Clear cell carcinoma	8210/0	Malignant histiocytosis	9750/0
Adenocarcinoma	8140/0	Follicular dendritic cell tumour	9752/1
Papillary adenocarcinoma	8260/0	Follicular dendritic cell sarcoma	9753/0
Carcinoma with t(15;19) translocation		Interdigitating dendritic cell tumour	9757/1
Well-differentiated neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumours)		Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/2
Typical carcinoid	8240/0	Myeloid sarcoma and extramedullary acute myeloid leukaemia	9900/0
Atypical carcinoid	8249/0		
Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas		Mesenchymal tumours of the thymus and mediastinum	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/0	Thymolipoma	8850/0
Small cell carcinoma, neuroendocrine type	8041/0	Lipoma of the mediastinum	8850/0
Undifferentiated carcinoma	8020/0	Liposarcoma of the mediastinum	8850/2
Combined thymic epithelial tumours, including neuroendocrine carcinomas		Solitary fibrous tumour	8811/0
		Synovial sarcoma	9040/0
		Vascular neoplasms	
		Rhabdomyosarcoma	8900/0
		Leiomyomatous tumours	
		Tumours of peripheral nerves	
Germ cell tumours (GCT) of the mediastinum			
GCTs of one histological type (pure GCTs)		Rare tumours of the mediastinum	
Seminoma	9061/0	Ectopic tumours of the thymus	
Embryonal carcinoma	9070/0	Ectopic thyroid tumours	
Yolk sac tumour	9071/0	Ectopic parathyroid tumours	
Choriocarcinoma	9100/0		
Teratoma, mature	9080/0		
Teratoma, immature	9080/0	Metastasis to thymus and anterior mediastinum	

Figure N°25 : Classification OMS modifiée 2015

2. La classification de Masaoka–Koga :

La classification de Masaoka est une classification clinique des thymomes, établie en 1981 par Akira Masaoka et modifiée en 1994 par Kenji Koga.(Figure N°26)

L'ITMIG a proposé en 2011 un consensus pour chaque critère défini dans la classification de Masaoka.

Masaoka	Critères diagnostiques
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tumeur complètement encapsulée ▶ Pas d'extension à la graisse médiastinale Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion – mais pas au-delà – de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques
Stade IIA	Invasion microscopique transcapsulaire (≤ 3 mm, confirmation histopathologique)
Stade IIB	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Extension macroscopique à la graisse médiastinale périthymique ▶ Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde Ces adhérences rendent nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation histopathologique de l'invasion de la graisse périthymique, et de l'absence d'invasion de – ou au-delà de – la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde
Stade III	Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen histopathologique, (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, ou (4) une invasion des gros vaisseaux. Il inclut les tumeurs avec adhérences macroscopiques et invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde
Stade IVA	Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distincts de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde
Stade IVB	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intrathoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extrathoraciques ▶ Métastases hémotogènes Ce groupe inclut les métastases extrathoraciques et extérieures à la région périthymique, parmi lesquelles les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé

Figure N°26 : Classification Masaoka

3. Classification TNM ITMIG/IASLC 2015

Une proposition de classification TNM, commune aux thymomes et aux carcinomes thymiques, a été développée par l'ITMIG et l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) avec les données d'une base internationale rétrospective ayant collecté les caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives de 10808 patients pris en charge entre 2000 et 2012. Dans le cadre du réseau RYTHMIC, la proposition était de stadifier à la fois selon le système de Masaoka-Koga-ITMIG, sur la base duquel nos décisions thérapeutiques sont établies, et selon cette nouvelle classification. (Figure N°27)

Proposition ITMIG/IASLC 2014		
T		
T1	T1a	Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
	T1b	Extension à la plèvre médiastinale
T2		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
T3		Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires
T4		Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde
N		
N0		Absence d'adénopathie
N1		Adénopathies antérieures périthymiques
N2		Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales
M		
M0		Absence de métastase pleurale, péricardique, ou systémique
M1	M1a	Implant pleural ou péricardique
	M1b	Métastase pulmonaire ou systémique
Groupe ITMIG-IASLC 2015		Masaoka-Koga-ITMIG
I	T1N0M0	I, IIA, IIB, III
II	T2N0M0	III
IIIa	T3N0M0	III
IIIb	T4N0M0	III
IVa	T1-4 N0,1 M0,1a	IVA, IVB
IVb	T1-4 N0-2 M0-1b	IVB

Figure N°27 : CLASSIFICATION TNM ITMIG/IASLC 2015

VI. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

L'imagerie fait une partie intégrante du bilan d'extension locorégional et général des tumeurs thymiques :

- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes .
- 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 résécabilité de la tumeur.
- TEP-Scan : recommandé pour les tumeurs invasives ou récidivantes ; optionnel pour les autres cas.
- Epreuves fonctionnelles respiratoires.
- En cas de suspicion de myasthénie : recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine.
- L'EMG n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps antirécepteur à l'acétylcholine il est recommandé dans les très rares cas où la présentation clinique évoque une myasthénie alors que la recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est négative, en particulier avant tout geste chirurgical. Une recherche d'anticorps antiMusk peut être proposée.
- 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 bronchique : endoscopie bronchique.
- Le dosage des marqueurs tumoraux (β HCG, α FP) sont demandés pour éliminer une tumeur germinale.

Dans notre pratique, le bilan d'extension est basé sur la TDM thoracique avec coupes abdominales hautes si la tumeur est d'emblée résecable, un complément cérébrale et abdomino-pelvien en cas de tumeur invasive ou non résecable d'emblée.

L'ensemble des cas inclus dans cette étude ont bénéficié d'un bilan d'extension complet conformément aux recommandations internationales.

VII. Pronostic et facteurs pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques sont difficiles à définir compte tenu de la rareté de ces tumeurs et de la multiplicité des classifications histologiques, peu reproductibles. Neuf études ont étudié la valeur des facteurs pronostiques en analyse multi variée. Après analyse critique des données, huit études ont été retenues. Le nombre de patients inclus dans ces études varie de 83 à 307, soit 1297 patients au total

Les paramètres étudiés étaient soit cliniques (âge, sexe, présence de symptômes, compression médiastinale, myasthénie), soit histopathologiques.

a. Les caractéristiques cliniques :

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

Concernant l'âge, les résultats sont hétérogènes. Deux études, celle de la Mayo Clinic (50,51) et celle de la FNCLCC (52,53), trouvent en analyse multivariée un pronostic défavorable associé à un âge inférieur à 30 ans. Ces deux mêmes séries retrouvent d'ailleurs un pronostic défavorable lié à l'existence de symptômes cliniques et, en particulier, de compression médiastinale. Les cinq autres études n'ont pas identifié l'âge comme facteur pronostique indépendant.

b. Les syndromes d'accompagnement :

La valeur pronostique de la myasthénie a été prise en compte dans huit études. Sept de ces études n'ont pas identifié la myasthénie comme facteur indépendant pour la survie globale. Dans une d'entre elles, la myasthénie est un facteur pronostique indépendant favorable pour la survie globale (52). La valeur pronostique de la présence d'une maladie auto-immune a été prise en compte dans cinq des huit études. Pour trois d'entre elles (53), la présence d'une maladie auto-immune est associée à un pronostic aggravé. Les deux autres études n'ont pas identifié la présence de maladie auto-immune comme facteur pronostique indépendant pour la survie globale.

Dans notre série également, les survies les plus intéressantes ont été observées chez les patients ayant eu une résection complète même lorsqu'il s'agissait de tumeur initialement non résécable ayant pu être réséquée par la suite après traitement néo-adjuvant.

c. Le type histologique :

Les résultats concernant la valeur pronostique du type histologique sont hétérogènes, d'autant plus que plusieurs classifications histologiques, pas toujours compatibles, ont été utilisées. La valeur pronostique des types histologiques est souvent moins importante que le caractère invasif, même s'il existe pour certains une relation entre les deux. Verley et al. Considèrent les thymomes à cellules fusiformes comme étant toujours bénins et les thymomes à prédominance épithéliale comme étant plus agressifs, surtout s'ils sont indifférenciés. Blumberg et al. retrouvent la valeur pronostique défavorable des formes indifférenciées ou carcinomes thymiques qui sont d'ailleurs exclus des autres études.

La série de Latz et al. retrouve après radiothérapie postopératoire une médiane de survie de 9,5 mois (n = 10) pour les carcinomes du thymus par rapport à une

médiane de 50 mois pour les thymomes invasifs (n = 33).

d. Le stade anatomo-clinique :

Le stade tumoral a été pris en compte dans huit études. Toutes les études reconnaissent que l'existence d'une invasion tumorale au-delà de la capsule est un facteur de mauvais pronostic. Il existe une bonne corrélation entre le stade de Masaoka et la survie : la différence est observée entre les stades I et II et les stades III et IV (43, 44, 45, 46, 47,48). La valeur pronostique de la taille de la tumeur a été prise en compte dans trois des huit études. Dans deux d'entre elles, la taille tumorale est un facteur pronostique indépendant pour la survie globale (43,48). La survie à dix ans des tumeurs de taille inférieure à 5 cm est de 100 % et de 50 % pour les tumeurs de taille supérieure à 15 cm.

Pour les stades IV, il est difficile de donner des chiffres de survie. Elle varie entre les séries chirurgicales (moins de 10 % des patients) et les séries non chirurgicales (entre 23 % et 59 %). Les séries non chirurgicales ont observé essentiellement des patients à des stades IVA plutôt qu'à des stades IVB. Le pronostic semble plus péjoratif pour les stades IVB (37 % versus 24 %) dans la série de Wang et Taylor (49). Pour les carcinomes du thymus, le stade (classification de Masaoka) ne paraît pas être un facteur pronostique (série de 43 patients) (50). Seul l'envahissement des vaisseaux innommés est retrouvé comme étant un facteur pronostique en analyse multi variée.

e. Le type de résection :

La qualité de la résection a été étudiée dans six des huit études. Dans toutes ces études, la résection complète est retrouvée comme principal facteur pronostique en analyse multivariée. Selon une large étude multicentrique sur 1320 patients réalisée par Kondo et Monden, la résection totale est le facteur pronostic le plus important pour la survie, les survies à 5ans pour les stades III et IV, ont été de 92,9% après résection complète, versus 64,4% après résection subtotale et de 35,6% pour

les patients inopérables. Réanimation viennent confirmer ces résultats, puisqu'ils n'ont pas objectivé de différence statistiquement significative de survie entre les patients ayant bénéficié d'une résection incomplète et ceux ayant été uniquement biopsiés. (Tableau N°10).

Dans notre série également, les survies les plus intéressantes ont été observées chez les patients ayant eu une résection complète même lorsqu'il s'agissait de tumeur initialement non résécable ayant pu être réséquée par la suite après traitement néo-adjuvant.

Tableau N°10: survie en fonction de stade

Étude	Nombre	% de résection complète	Survie à 5 ans				Survie à 10 ans			
			I	II	III	IV	I	II	III	IV
Kondo K(51)	924	92	100	98	89	71	100	98	78	47
Regnard JF (52)	307	85	89	87	68	66	80	78	47	30
Blumberg D (53)	118	73	95	70	50	100	86	54	26	-
Rea F (54)	132	81,8	93	93	60	36	84	82	51	0
Maggi G (55)	241	88	89	71	72	59	87	60	64	40

2. Le pronostic :

On admet que le stade de la maladie, le type histologique et le caractère complet de la résection sont les seuls éléments à avoir une valeur pronostique indiscutable dans les tumeurs thymiques. La survie des patients en fonction du stade et du type histologique est représentée dans le **tableau N°11**.

Dans ce travail, nous n'avons pas pu déterminer les facteurs pronostiques par manque de puissance statistique (5 cas de carcinomes thymiques et 17 cas de thymomes).

Tableau N°11 : Le pronostic des thymomes d'après Angelillo et al.

	A	AB	B1	B2	B3	C
Survie à 10ans OMS 2004	100%	80à100%	90à100%	50à100%	50à70%	30%
Stade I Masaoka	Favorable					
Stade II Masaoka	95% à 10ans, 80% à 20%					
Stade III Masaoka	Intermédiaire 90% à 10ans, 65% à 20ans					
Stade IV Masaoka	Défavorable 50% à 10ans, 0% à 20ans					

VIII. La prise en charge :

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 et la radiothérapie utilisée soit seule soit diversement associées. La chimiothérapie a pris dernièrement une place importante dans le traitement des stades avancés et des métastases.

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

1. Les moyens thérapeutiques :

a. La chirurgie :

La résection chirurgicale est le principal traitement des tumeurs thymiques.

L'abord chirurgical recommandé est la sternotomie médiane, qui permet une exploration complète du médiastin et des cavités pleurales, l'évaluation de l'importance de l'envahissement de la capsule, de la graisse périthymique et des structures médiastinales adjacentes, et la recherche d'implants tumoraux pleuropéricardiques, notamment au niveau des culs-de-sac costodiaphragmatiques (54.55.56).

Le patient doit être évalué opéré par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique. En cas de myasthénie associée, le contrôle des manifestations cliniques doit être optimisé. L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomochirurgical pour chaque patient.

Ces constatations peropératoires, associées à l'examen histopathologique des pièces de résection, constituent la base de la classification de **Masaoka**.

L'importance de la résection dépend directement du niveau d'invasion tumorale. Si les tumeurs de stade I-II ne requièrent qu'une thymectomie totale emportant la graisse périthymique, les tumeurs de stades III et IV nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies (plèvre, péricarde, gros vaisseaux).

La préservation des nerfs phréniques est particulièrement cruciale chez les patients atteints de myasthénie, et le positionnement de clips chirurgicaux permet le ciblage d'une surdose de radiothérapie adjuvante (57,58). En cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire (10 % des cas), les résections atypiques sont préférées aux lobectomies ou pneumonectomies.

La résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée. Pour les tumeurs de stades I et II, la résection des adénopathies adjacentes à la tumeur et de la région médiastinale antérieure est conseillée. Pour les tumeurs de stade III, la résection des adénopathies de la région médiastinale antérieure et l'échantillonnage des autres régions (région paratrachéale, fenêtre aortopulmonaire, région sous-carinaire) sont recommandés.

Pour les carcinomes thymiques, l'échantillonnage ou le curage systématique doit inclure les régions médiastinales antérieures, sus-claviculaires et cervicales basses (54). L'interprétation des sections tumorales congelées, réalisées de façon extemporanée, doit être circonspecte, en particulier pour les marges de résection, avec un risque élevé de faux positifs et de faux négatifs.

Plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie mini-invasive pour le traitement des tumeurs thymiques (55). Le terme de chirurgie mini-invasive regroupe une variété de techniques, de voies d'abord (voie d'abord transcervicale, manubriotomie, etc.) et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique).

La chirurgie vidéo-assistée, permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, est utilisée par certaines équipes pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées (54,59). Dans ce cas, l'orifice d'extraction doit être élargi suffisamment pour ne pas endommager ou fractionner la pièce opératoire ; l'extraction de la pièce doit être faite au travers d'un sac protecteur. 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. Les réserves concernant cette voie d'abord tiennent à l'ouverture systématique de la plèvre (qui peut être évitée par sternotomie médiane), avec risque de dissémination, et à la courbe d'apprentissage de cette technique, c'est-à-dire au risque encouru de dissémination tumorale lorsque l'intervention est réalisée par une équipe débutante plutôt que par une équipe experte.

Dans les séries récentes, la mortalité opératoire ne dépasse pas 3 % (57). Le taux de résection complète dépend du stade de la maladie ; il est d'environ 100% pour les stades I et II, de 85 % pour les stades III et de 42 % pour les stades 4 (54, 57, 59). Ce qui est très semblable avec les résultats de notre série.

b. La radiothérapie post opératoire :

Les indications et les modalités optimales de la radiothérapie postopératoire (doses et volumes) sont encore à définir. Les recommandations reposent sur l'accord d'experts, compte tenu de l'absence, dans la littérature, d'études prospectives d'effectif suffisant. Il est recommandé de conduire ce traitement selon une technique conformationnelle, avec étude des histogrammes dose-volume concernant les volumes cibles et les organes critiques, en particulier le parenchyme pulmonaire, le cœur et la moelle épinière. La radiothérapie conformationnelle avec modulation

d'intensité peut être plus particulièrement considérée chez les patients ayant une tumeur avec extension au péricarde. Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe (60).

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

Ces données suggèrent en effet :

- L'absence de bénéfice de survie avec la radiothérapie pour les patients opérés de thymome de stade I, quel que soit la complétion de la résection, et pour les patients opérés de thymome de stade III/IV en résection complète (61, 62);
- L'absence de différence en termes de taux de récurrence après résection complète de thymome, que les patients aient reçu ou non une radiothérapie post-opératoire (60) ;
- Un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale de bénéficier du système d'exploitation avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique (61,62,63).

Le fractionnement standard est recommandé (9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances). La radiothérapie adjuvante doit commencer dans les 2 à 3 mois suivant la chirurgie.

Le volume cible comporte la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc.). Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré- et postopératoire et, également, à l'aide de la description peropératoire, ce qui peut être

facilité par la mise en place de clips radio-opaques. La limite supérieure du champ d'irradiation se situe au niveau du défilé cervicothoracique, et la limite inférieure au niveau du médiastin moyen, sauf pour les formes ectopiques.

L'irradiation des creux susclaviculaires n'est pas recommandée, en l'absence d'études démontrant son utilité (59).

Les doses d'irradiation dans le cadre de la radiothérapie postopératoire des tumeurs thymiques sont très discutées. Après résection complète R0, la dose délivrée est habituellement comprise entre 45 et 50 Gy (elle va parfois jusqu'à 56 Gy) dans l'ensemble du volume cible, en fractionnement standard (1,8 à 2 Gy par séance). En cas de résection R1, une surimpression jusqu'à 54–60 Gy au niveau des éventuels clips laissés en place lors de l'intervention permet de contrôler une zone jugée douteuse par le chirurgien. Enfin, en cas de résection incomplète R2, la surimpression au niveau de la zone à risque de rechute peut atteindre 66 Gy. En cas de simple biopsie, la dose de 66 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume cible.

Les indications de la radiothérapie postopératoire après résection chirurgicale complète sont fondées sur des séries et des analyses rétrospectives (56, 75, 76). Dans les tumeurs de stade I à IIA, le risque de récurrence locale est inférieur à 10 %, et aucun traitement complémentaire n'est habituellement recommandé. Pour les tumeurs de stade IIA, la radiothérapie complémentaire peut être discutée en cas de tumeur potentiellement agressive, de type B3 ou carcinome thymique (75, 76, 77).

En cas de tumeur de stade IIB, la radiothérapie est en revanche plus systématiquement recommandée pour les tumeurs présentant un potentiel agressif, de type B2, B3 ou carcinome thymique. Pour les tumeurs de stade III, la radiothérapie postopératoire est recommandée.

Dans cette série, aucune rechute n'a été diagnostiquée chez les patients ayant

reçu une RTE adjuvante ce qui confirme le rôle de cette dernière pour prévenir les rechutes.

c. Chimiothérapie :

Deux principales indications à la chimiothérapie dans les tumeurs thymiques :

- Tumeur localement avancée :

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

Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50% (71) Dans les séries publiées, seuls 10% des patients ne sont pas éligibles à un traitement focal après chimiothérapie d'induction.

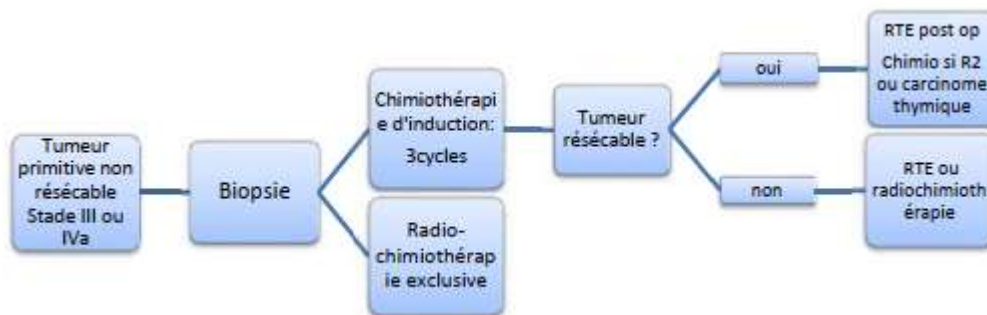
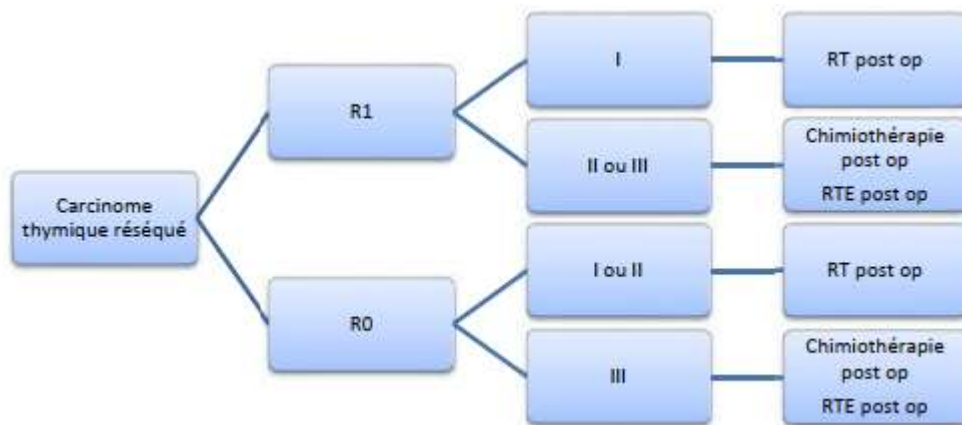
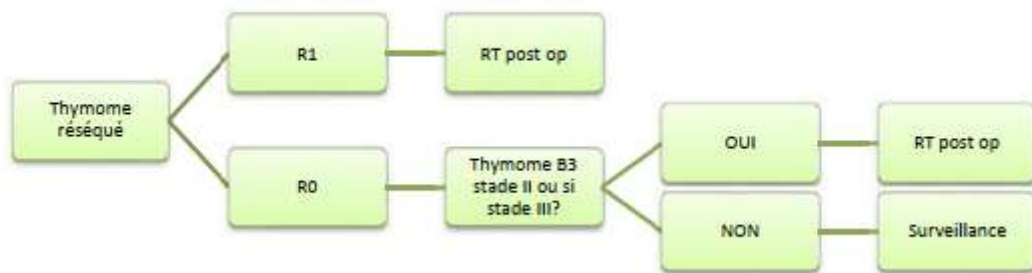
L'utilisation de la chimiothérapie en situation post-opératoire, après résection R0 ou R1, ne repose sur aucune donnée de la littérature, et n'est donc pas recommandée. Une chimiothérapie post-opératoire peut exceptionnellement être discutée en cas de carcinome thymique, à partir des stades II, III,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

- Tumeur métastatique récidivante ou non résécable :

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

2. Les indications thérapeutiques

La stratégie thérapeutique, est fonction du stade de la maladie et du caractère complet ou non de la résection. Nous présentons ci-dessous la dernière version, établie en 2016, des recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) :



Selon les mêmes recommandations de l’ESMO, tous les patients présentant un thymome ou carcinome thymique devraient bénéficier d’une chimiothérapie palliative si l’état général le permet.

Les stratégies thérapeutiques adoptées chez les patients de notre série ont été prises en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires(RCP) en respectant les recommandations internationales présentées ci-dessus.

IX. Surveillance et suivi post-opératoire :

En l'absence de données objectives, le rythme de surveillance ne peut être défini avec certitude et doit être adapté à l'agressivité de la tumeur. Les modalités de suivi oncologique des patients atteints de tumeur épithéliale thymique après le traitement initial, sont basées sur le consensus d'expert, du fait de l'absence de cohorte prospective disponible pour construire un algorithme précis. Le suivi oncologique des patients après prise en charge initiale d'une tumeur épithéliale thymique est indispensable, du fait de la possibilité d'un traitement curatif des récurrences éventuelles. Sur la base des données rétrospectives disponibles, une proposition de suivi recommandée par les guidelines de NCCN 2017 est la suivante (22) :

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 biannuelle ;
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

La réapparition de signes de syndrome auto-immun, en particulier de myasthénie, doit conduire à une recherche précoce de récurrence.

Une attention particulière doit être portée aux patients porteurs d'une affection auto-immune, en particulier d'une myasthénie. En effet, une crise myasthénique peut survenir à distance de la prise en charge initiale, chez des patients en rémission de la maladie neurologique et en l'absence de récurrence de la tumeur thymique, de façon spontanée ou déclenchée par une prise médicamenteuse, une infection, ou un stress. La persistance des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine est un facteur prédictif de ce risque.

CONCLUSION

Les tumeurs thymiques sont des tumeurs médiastinales rares. Les thymomes sont des tumeurs mixtes épithéliales et lymphocytaires de classification histologique complexe, qui peuvent être associées à des manifestations auto-immunes.

Le bilan préthérapeutique et la stadification tumorale permettent de décider du traitement

La résection chirurgicale en est la pierre angulaire dans les tumeurs thymiques résécables.

L'absence d'envahissement des marges de résection représente un facteur pronostique essentiel. La radiothérapie postopératoire est habituellement réalisée en cas de résection incomplète, de tumeur invasive (stade III) et agressive sur le plan histologique (thymome B3 ou carcinome thymique). La chimiothérapie post-opératoire a peu de place. Elle trouve son intérêt essentiellement dans les carcinomes thymiques de stade III.

Dans les tumeurs thymiques non résécables, la stratégie thérapeutique est multimodale et repose sur la chimiothérapie préopératoire et puis en cas de réponse un traitement local (chirurgie ou radiothérapie).

En présence de métastases à distance, les traitements systémiques constituent le principal recours dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie de ces patients. A travers la littérature, on peut déduire que les tumeurs thymiques sont en général de bon pronostic. Ce qui était identique dans notre étude.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation**IDENTITE**

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

ATCD

Personnels :

Tabac: 1 [...] OuiPaquets/année 2 [...] Non
 3 [...] Sevré Alcool: 1 [...] Oui 2 [...] Non
 3 [...] Sevré Myasthénie: 1 [...] Oui 2 [...] Non
 Erythroblastopénie: 1 [...] Oui 2 [...] Non
 Hypogammaglobulinémie: 1 [...] Oui 2 [...] Non

Autres maladies auto-immunes :

Polymyosite : 1 [...] Oui 2 [...] Non ·
 lupus érythémateux 1 [...] Oui 2 [...] Non ·
 Polyarthrite rhumatoïde 1 [...] Oui 2 [...] Non ·
 Thyroïdite : 1 [...] Oui 2 [...] Non ·
 Syndrome de Sjögren 1 [...] Oui 2 [...] Non
 Familiaux : 1 [...] cas similaire 2 [...] autres

MOTIF DE CONSULTATION

Découverte fortuite :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Manifestations cliniques :		
Douleur thoracique :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Dyspnée :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Syndrome cave supérieur :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Syndrome médiastinal :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Syndromes paranéoplasiques		
Myasthénie:	1 [...] Oui	2 [...] Non
Autres:	1 [...] Oui	2 [...] Non
Délai de consultation (en mois) : 1 [...] < 6 2 [...] 6 _ 12 3 [...] > 12		

EXAMEN CLINIQUE

Conscience (GCS) :	bon[...]	moyen [...]	altéré [...]	
Amaigrissement :	1 [...] Oui ...Kg/mois	2 [...] Non		
Masse basi cervicale :	(Ant , Droite, gauche) Taille : < 2cm , 2-4 cm, > 4cm			
Adénopathies :	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Douleur thoracique :	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Dyspnée :	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Stade :	I [...]	II [...]	III [...]	IV [...]
Dysphagie:	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Paralysie récurrentielle :	1 [...] Oui	2 [...] Non		
	Droite : [...]	Gauche : [...]		
Syndrome cave supérieur:	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Ptosis :	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Diplopie :	1 [...] Oui	2 [...] Non		
Fatigue musculaire :	1 [...] Oui	2 [...] Non		

Autres : 1 [...] Oui 2 [..] Non
 OMI 1 [...] Oui 2 [...] Non

MOYENS DIAGNOSTIQUES

IMAGERIE :

Radiographie thoracique : 1 [..] Oui 2 [..] Non

Radiographie thoracique normale 1 [..] Oui 2 [..] Non

Opacité latéralisée : droite [..] gauche [..]

Élargissement médiastinal 1 [..] Oui 2 [..] Non

Si Oui :

Le médiastin antérieur: étage sup [...] étage moy (hilaire) [...] Tout le médiastin antérieur [..]

Les calcifications : 1 [...] Oui 2 [...] Non

Métastase : 1 [...] Oui 2 [...] Non

TDM thoracique : 1 [...] Oui 2 [...] Non

Le siège : médiastin antéro-supérieur [...]

antéro-supérieur et moyen [...]

Tout le médiastin antérieur [...]

La taille (en mm)

La densité : tissulaire [...] homogène [...] hétérogène [...]

Envahissement locorégional 1 [...] Oui 2 [...] Non

Structures vasculaire : TVI [...] VCS [...] Ao [...] TSA

[...]

Péricarde 1 [...] Oui 2 [...] Non

Paroi thoracique	1 [...] Oui	2 [...] Non
Lyse costale	1 [...] Oui	2 [...] Non
Autres :		
Écho thoracique	1 [...] Oui	2 [...] Non
ETT	1 [...] Oui	2 [...] Non
IRM :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Endoscopie	1 [...] Oui	2 [...] Non
Échographie abdominale :	1 [...] Oui	2 [...] Non
EMG + AC anti ACh : (malades myasthéniques) :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Les marqueurs tumoraux (β HCG, α FP, LDH) :	1 [...] Oui	2 [...] Non

DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Ponction biopsie scannoguidée :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Biopsie exérèse :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Médiastinoscopie :	1 [...] Oui	2 [...] Non

Date de diagnostic anatomopathologique :.....

Type histologique

Thymome B1 [...] B2 [...] B3 [...] AB [...]

Carcinome thymique [...] Thymome sans préciser le type histologique [...]

Non concluant [...]

Stades

IA [...]	IIa [...]	IIb [...]	III [...]
IVa [...]			IVb [...]
Resécabilité :	[...] Oui	2 [...] Non	

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Chirurgie :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Date de chirurgie :		
Exérèses complètes :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Exérèses incomplètes :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Voie d'abord : Stéréotomie médiane :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Thoracotomie postéro-latérale :	1 [...] Oui	2 [...] Non
La thoracotomie antérieure :	1 [...] Oui	2 [...] Non
Pièce opératoire : taille (mm)		
Adhérente	1 [...] Oui	2 [...] Non
Invasion	1 [...] Oui	2 [...] Non
Graisse péri thymique [...]	Plèvre [...]	Poumon [...]
Tronc Veineux Innominé [...]	nerf phrénique [...]	
Péricarde [...]	Veine Cave Supérieure résection [...]	
Métastase extra thoracique [...]		
Complications chirurgicales.....		

RADIOTHERAPIE

Adjuvante [...]	Exclusive [...]	Associée à la chimiothérapie
[...] Complications :	1 [...] Oui	2 [...] Non

Chimiothérapie

Adjuvante [...]	néoAdjuvante [...]	Exclusive [...]
Protocole		

Évolution et Pronostic

- Un suivi médian de mois, extrêmes [...-...mois].
- Une survie globale médiane de mois extrêmes [...-...mois].

RÉSUMÉS

Résumé

Introduction :

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs rares, d'évolution et de pronostic variables. Ils regroupent les thymomes et les carcinomes thymiques. La stratégie thérapeutique dépend du stade anatomo-clinique. Cependant d'importantes différences sont observées en matière de réponse thérapeutique et de survie. Cette étude a pour objectif d'établir les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des TET diagnostiquées au sein de notre service, préciser les critères du diagnostic anatomo-pathologique et de comparer les résultats à ceux de la littérature.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à propos de 19 cas répertoriés au laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL de Meknès de 2014 à 2020.

Résultats :

Les thymomes représentent une fréquence de 2,42% de l'ensemble des tumeurs thymiques pris en charge au service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL Meknès. L'âge moyen de nos patients a été de 44,62 ans lors de l'intervention, avec des extrêmes de 18 ans et 58 ans et le sex-ratio était de 0.46. La dyspnée et la douleur thoracique ont été les signes révélateurs les plus fréquents. La majorité des patients (90% des cas) ont gardé un état général assez conservé (OMS 0 à 1). Selon la classification de Masaoka 01 patients présentaient un stade I, 9 patients un stade II, 07 patients un stade III, et 02 patients un stade IV.

La TDM thoracique est l'examen clé du diagnostic des TET chez tous les malades de notre série.

L'examen anatomopathologique a diagnostiqué 89,45% des thymomes et 10,52% carcinomes thymiques.

La chirurgie a été mise en œuvre chez tous nos patients, elle a été complète et sans résidu microscopique dans 19 cas.

02 patients ont reçu une radiothérapie adjuvante à la chirurgie d'exérèse. La chimiothérapie a été prescrite chez 06 malades avec le protocole de CAP.

Nous avons noté une amélioration de la myasthénie chez 09 patients. Aucun cas de récurrence tumorale n'a été noté .

Conclusion :

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares, elles appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. Par leur situation anatomique et fréquence, les tumeurs épithéliales du thymus posent des problèmes spécifiques, du diagnostic anatomopathologique à la stratégie thérapeutique ; ces tumeurs nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Abstract

Introduction:

Thymic epithelial tumors are rare tumors, with progression and prognostic variables. They include thymomas and thymic carcinomas. The therapeutic strategy depends on the anatomic-clinical stage. However, important differences are observed in terms of therapeutic response and survival. This study aims to describe the epidemiological, clinical, biological, anatomic-pathological characteristics, and especially the therapeutic results and the prognosis of thymomas and thymic carcinomas.

Materials and methods:

This is a descriptive retrospective study of 19 cases planned at the anatomopathology laboratory of the MOULAY ISMAIL military hospital in Meknes from 2014 to 2020.

Results:

Thymomas represent a frequency of 2.42% of all thymic tumors treated in the pathological anatomy department of the MOULAY ISMAIL Meknes military hospital. The mean age of our patients was 44.62 years at the time of the operation, with extremes of 18 years and 58 years and the sex ratio was 0.46.

Dyspnea and chest pain were the most common telltale signs.

The majority of patients (90% of cases) kept a fairly well-preserved general condition (WHO 0 to 1). According to Masaoka's classification, 01 patients presented with stage I, 9 patients with stage II, 06 patients with stage III and 02 patients with stage IV.

Thoracic CT is the key diagnostic exam for TFD in all patients in our series.

Pathological examination diagnosed 89.45% of thymomas and 10.52% of thymic

carcinomas.

The surgery was performed in all our patients, it was complete and without microscopic residue in 19 cases.

02 patients received adjuvant radiotherapy to excisional surgery. Chemotherapy was prescribed in 06 patients with the CAP protocol.

We noted an improvement in myasthenia gravis in 09 patients.

No case of tumor recurrence was noted.

Conclusion:

Epithelial tumors of the thymus, including thymomas and thymic carcinomas, are rare tumors, they belong to the group of orphan tumors. By their anatomical situation and frequency, epithelial tumors of the thymus present specific problems, from pathological diagnosis to therapeutic strategy; these tumors carry a price in multidisciplinary charge.

ملخص

المقدمة:

أورام الغدة الصعترية الظهارية هي أورام نادرة مع تطور متغير والتشخيص. وهي تشمل التوتة وسرطان الغدة الصعترية. تعتمد الاستراتيجية العلاجية على المرحلة التشريحية السريرية. ومع ذلك، لوحظت اختلافات مهمة من حيث الاستجابة العلاجية والبقاء على قيد الحياة. تهدف هذه الدراسة إلى وصف الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية والتشريحية المرضية، وخاصة النتائج العلاجية والتشخيص لأورام الغدة الصعترية وسرطان الغدة الصعترية.

المواد والأساليب:

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لـ 19 حالة مدرجة في مختبر علم الأمراض التشريحي في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس من 2014 إلى 2020.

النتائج:

تمثل أورام الغدة الصعترية نسبة تكرر 2.42 % من جميع أورام الغدة الصعترية التي يتم علاجها في مختبر علم الأمراض التشريحي في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس من 2014 إلى 2020 كان متوسط عمر مرضانا 44.62 سنة، بعد أقصى 18 سنة و58 سنة ونسبة الجنس كانت 0.46 كان ضيق التنفس وألم الصدر أكثر العلامات المنذرة شيوعًا.

غالبية المرضى (90% من الحالات) حافظوا على حالة عامة جيدة (منظمة الصحة العالمية 0 إلى 1). وفقًا لتصنيف Masaoka ، كان لدى 01 مريضًا المرحلة الأولى ، وكان 9 مرضى في المرحلة الثانية ، و 06 مرضى بالمرحلة الثالثة ، و 02 مريضًا لديهم المرحلة الرابعة.

التصوير المقطعي للصدر هو الاختبار التشخيصي الأساسي في جميع المرضى في سلسلتنا.

شخص الفحص الباثولوجي 89.45% من التوتة و10.52% من حالات سرطان الغدة الصعترية.

تم إجراء الجراحة لجميع مرضانا، وكانت كاملة وبدون بقايا مجهرية في 19 حالة.

تلقى 02 مريضًا العلاج الإشعاعي المساعد للجراحة الاستئصالية. تم وصف العلاج الكيميائي في 06

مرضى مع بروتوكول CAP.

لاحظنا تحسنا في الوهن العضلي الشديد في 09 مريضا.

لم يلاحظ أي حالة من تكرار الورم.

استنتاج:

الأورام الظهرية في الغدة الصعترية، بما في ذلك التوتة وسرطان الغدة الصعترية ، هي أورام نادرة ، تنتمي إلى مجموعة الأورام اليتيمة. من خلال حالتها التشريحية، تشكل الأورام الظهرية في الغدة الصعترية مشاكل محددة ، من التشخيص المرضي إلى الاستراتيجية العلاجية ؛ تتطلب هذه الأورام إدارة متعددة التخصصات.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Volume 11, Issue 3, October 2019, Pages 327–341N. Girard, B. Besse, RYTHMIC
- [2]. Marx et al.ITMIG Guidelines about the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined HistologicalCriteria, Definitions and Reporting Strategies. J Thorac Oncol 2014; 9:596–611.
- [3]. Li X, Wang M, Sun D.Medicine (Baltimore). 2018 Apr;97(16):e0520
- [4]. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Fourth Edition Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J 2017
- [5]. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop Justin A, et al. THYMOMA: A clinicopathological correlation of 1470 cases, H u m a n P a t h o l o g y (2017), doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.018
- [6]. C.Perrotin,J.F.Régnard.Tumeurs du thymus.EMC Pneumologie2(2005)33–48.34p.
- [7]. Girard M, Lal R, Wakelee H. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. In.: J Thorac Oncol; 2011. p. 6: S1749–55.
- [8]. SUSTER S, ROSAI J. Histology of normal thymus.Am J Surg Pathol 1990 ;14(3) :284–303.
- [9]. VAN BAARLEN J,SCHUURMAN H.J,HUBER J. Acute Thymus involution in infancy and childhood: a reliable marker for duration of acute illness. Hum Pathol 1988; 19:1155–1160.
- [10]. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D. 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. In.: J Thorac Oncol; 2014. p. 9: S65S72

- [11]. ROITT, BROSTOFF, MALE. Immunologie 3^{ème} Edition
2002. Editions de Boeck: 31–35.
- [12]. GENTY I, JEAN R, CRETEL E, XERIDAT B, ASTOUL POULAIN P, LEFEVRE P, GASTAUT JA, DURAND JM: Thymome et lupus érythémateux disséminé: à propos de deux nouvelles observations et revue de la littérature. Rev Med Int. 2001 ; 22 :475–84.
- [13]. MAILLET M, CHIARASINI D, S LABBE. Histologie Spéciale Humaine volume 2 Chapitre 6. 2^{ème} édition. Editions Bréal.
- [14]. FAWCETT DW, JENSH RP. L'essentiel en Histologie. Collection Sciences fondamentales 2002 Editions Maloine: 215–20.
- [15]. DADMANESH F, SEKIHARA T, ROSAI J. Histologic typing of Thymoma according to the WHO classification. Chest Surg Clin North Am 2001; 11(2): 407–20.
- [16]. RUFFIE P, GORY-DELABARRE G, LEHMANN M, REGNARD JF, RESBEUT. Standard Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. Bull Cancer 1999 ; 86(4) : 365–84.
- [17]. Girard N, Besse B, RYTHMIC. Actualités dans la prise en charge des thymomes et des carcinomes thymiques. La lettre du pneumologue, 2012, 15 n°4.
- [18]. Maurizio I, Cristiano B, Riccardo G, et al. VATS thymectomy for early stage thymoma and myasthenia gravis: combined right-sided uniportal and left-sided three-portal approach. J Vis Surg 2017, 3: 144.
- [19]. 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.

- [20]. Dahan M, Gaillard J, Mary H, et al. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 159-65.
- [21]. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop Justin A, et al. THYMOMA: A clinicopathological correlation of 1470 cases, *Human Pathology* (2017), doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.018
- [22]. SPIGLAND, Spigland N, Di Lorenzo M, et al. Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1990, 25 (11):1143-6.
- [23]. Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989.
- [24]. Matell G, Lebram G, Osterman PO, et al. Follow up comparison of suprasternal vs transsternal method for thymectomy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:844-5.
- [25]. Wang LS, Huang MH, Lin TS, et al. Malignant thymoma. *Cancer* 1992 ;70 :443-50.
- [26]. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: State of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 654-64.
- [27]. Levasseur P, Menestrier M, Gaud C, et al. Thumomes et maladies associées. *Rev Mal Respir* 1988 ; 5 : 173-8.
- [28]. Jacot W, Quantin X, Pujol J-L. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 3S35-3S46.
- [29]. Suzuki K, Tanaka H, Shibusa T, et al. Parathyroid-hormone related protein-producing thymic carcinoma presenting as a giant extrathoracic mass. *Respiration* 1998; 65: 83-5.
- [30]. Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, et al. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 601-3.

- [31]. Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin Plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(6):1164–8.
- [32]. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):376–84.
- [33]. Molina P, Siegel, Siegel MJ, et al. Thymic masses on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990 ; 155:495–500.
- [34]. IKEZOE J, TAKEUCHI N, JOHKO T et al. MRI of anterior mediastinal tumors. *Radat Med* 1992 10 (5) 176–183.
- [35]. Yasuda S, Ide M, Fujii H et al. Application of positron emission Tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000; 12:11 1607.
- [36]. Marom EM, Rosado-de-Christenson ML, Bruzzi JF, et al. Standard Report Terms for Chest Computed Tomography Reports of Anterior Mediastinal Masses Suspicious for Thymoma. *J Thoracic Oncol* 2011; 6:S1717–23.
- [37]. Liu RS, Yeh SH, Huang MH, et al. Use of fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *Eur J Nucl Med* 1995 ; 22:7–1402.
- [38]. Nicolas Girard et Pierre Fournel. Tumeur épithéliales thymique. Réseau Rythmique; mise à jour 2016.

- [40] 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.
- [41]. Frank C, Detterbeck, MD, Alden M, et al. Thymic Tumors. Ann Thorac Surg 2004; 77: 9–1860.
- [42]. Rieker RJ, Muley T, Klein C, et al. An institutional study on thymomas and thymic carcinomas: experience in 77 patients. Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56:143–7.
- [43]. Verghese ET, den Bakker MA, Campbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours--a multicentre study using the WHO classification system. Histopathology 2008; 53:218–23.
- [44]. Marx et al. ITMIG Guidelines about the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Histological Criteria, Definitions and Reporting Strategies. J Thorac Oncol 2014; 9:596–611.
- [45]. Huang J., Rizk N.P., Travis W.D, et al. Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 26–31.
- [46]. Okumura M., Shiono H., Minami M, et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors Gen Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56: 10–16.
- [47]. V. Thomas de montpréville. Thymomes et carcinomes thymiques. Rev Mal Respir 2010 ;27 : 1281–1287.
- [48]. Venuta F., Anile M., Vitolo D., et al. Thymoma and thymic carcinoma Eur J Cardiothorac Surg 2010 ; 37 : 13–25.

- [49]. Besse B., Taranchon E., Validire P., et al. VEGFR1–2, C–Kit, HER2 and CD20 immunostaining in thymic epithelial tumors staged according to the WHO J Thorac Oncol 2007 ; 2 : S505–S506[Abstract].
- [50]. Detterbeck FC, et al. 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. J Thorac Oncol 2014;9(9 Suppl 2):S65–S72.
- [51]. Moran CA, Suster S, Fishback NF, et al. Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. Am J Surg Pathol 1995;19(3):304–12.
- [52]. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991; 51(1): 152–6.
- [53]. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. Cancer 1976;37(1):229–49.
- [54]. Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. J Thorac Oncol 2011;6(7 Suppl 3):S1739–42.
- [55]. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, et al. Standard outcome measures for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011;6(7 Suppl 3):S1691–7.
- [56]. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg 2003;76(3):878–84
- [57]. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management Of thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg 2008;86(2):673–84.

- [58]. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka–Koga stage classification for thymic malignancies:clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl. 3):S1710–6.
- [59]. Gomez D, Komaki R, Yu J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7Suppl 3):S1743–8.
- [60]. Forquer JA, Rong N, Fakiris A, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma. differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2010; 76: 440–5.
- [61]. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1797–801.
- [62]. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta–analysis. *AnnThorac Surg* 2009; 87: 1641 – 7.
- [63]. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:361–8.
- [64]. Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, et al. Evidence–based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. Transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 926–30.

- [65]. 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.
- [66]. Wolfe GI et coll. : Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 511–22.
- [67]. Zhang H, Lu N, Wang M, et al. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J (Engl)* 1999 Feb;112:136–8.
- [68]. Gao L, Wang C, Fang W, et al. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:1329–34.
- [69]. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy After complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009;115:5413–5420.
- [70]. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation Therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1822–1828.
- [71]. Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1749–55.
- [72]. LA CHIRURGIE DU THYMUS : Expérience du service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Moulay Ismail–Méknes.
(À propos de 16 cas). Thèse N° 064/20. FMP Fès

أطروحة رقم 21/076

سنة 2021

أورام الغدة الصعترية:
تجربة مختبر علم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري
مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 19 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/02/17

من طرف

الأنسة ليوبي سماح
المزدادة في 20 ماي 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الغدة الصعترية - أورام الغدة الصعترية الظهارية
ماساوكا - العلاج التشريح المرضي

اللجنة

الرئيس السيد حسبي سمير
	أستاذ مبرز في الجراحة العامة
المشرف السيد سيناء محمد
	أستاذ مبرز في التشريح المرضي الدقيق
أعضاء السيد أطرايبي أكرم
	أستاذ مبرز في جراحة الصدر
 السيد أفريشة توفيق
	أستاذ مبرز في الأشعة
 السيد بازين عزيز
	أستاذ مبرز في علم الأمراض الطبية