

Université BLIDA-1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biosignalisation cellulaire et moléculaire: Immunologie.

Thème

**Tumeurs Épithéliales Thymiques ;
Étude anatomoclinique et immunohistochimique.**

Présenté par :

Mll Barki salma

et

Mll Khelifa khadidja

Soutenu le 19 /09/2015 devant le jury composé de :

Dr. BELMESKINE H. MAB Université de Blida-1 **Présidente**

Mme KESKASS. MAA Université de Blida-1 **Examinatrice**

Pr TIDADINIA.MCA CHU Mustapha Bacha **Promoteur**

Mme El MAHDII.MAA Université de Blida-1 **Co-promotrice**

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon promoteur le professeur TIDADINI.

ET ma Co-promotrice Mme El mahdi.

A mes parents :

Vous sacrifiez sans limites pour me soutenir, votre encouragement délibéré pour faire mon bonheur fait qu'aucun mot ne saurait exprimer l'estime et l'amour que j'ai pour vous.

A mes sœurs (Aïcha, fatema, hafssa) et mes chers frères (Mohamed et SEDDIK) :

Que j'adore, que Dieu vous bénisse, j'espère que vous trouvez dans ce travail l'expression de mon profond attachement.

A ma tante maternelle (Ouahiba) :

Ton grand cœur et ta bonté ont fait que vous soyez ma deuxième maman, trouve dans ce travail l'expression de mes vœux de bonheur.

A tout mes aimables amis :

Salma, Sabrina, Fatima Zahra, Nawel, Khadidja, Sarah, Mariam, Halima, Nassima .KhiraJe vous souhaite une plein de bonheur, de santé et prospérité.

A tous ce que j'ai omis pas le nom.

Khadidja.

Dédicace

Ce modeste travail n'est que le fruit d'un acharnement et d'une volonté qui s'agrandissaient de plus en plus. Ce but tant espéré n'a pu se réaliser sans la présence de tous ceux qui m'ont aidé, soutenu et encouragé dans les moments les plus difficiles ; pour cela je dédie ce mémoire:

A mon promoteur le professeur Tidadini

Et ma co-promotrice Mme El mahdi

A mon cher père qui m'a apporté de l'aide et me toujours poussé vers l'avant.

A mon chers oncle Omar et son épouse Salha

A ma chère grand-mère

A ma fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse ma cousine Zahia

A mon frère Salim

A tous mes oncles et spécialement Mustapha et Ismail et toute la famille Ben harzallah

A mes amies Khadidja, Asma, Sara, Nawel, Linda, souhila et tous qui m'aime de près ou de loin.

Salma@

Remerciements

*Le travail présent a été réalisé au sein du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Mustapha Bacha d'Algérie (Annexe Alger centre) sous la direction du professeur **Amir.Z.C***

*Nous remercions notre Professeur **TIDADINI A.** Pour l'aide précieuse qui il nous a prodiguée. Nous espérons que vous trouvez dans l'accomplissement de ce travail le produit bénéfique de votre encadrement, Nos plus sincères remerciements.*

*Nous tenons à remercier tout particulièrement notre Co-promotrice **Mme El MAHDI I.** pour tous ses efforts et ses encouragements durant toute cette période pour son aide et sa patience infinie.*

*Nous remercions **Dr .BELMESKINE H.** Présidente de jury, pour avoir accepté de présider notre jury de mémoire*

*Nous remercions **Mme KESKAS .S,** qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

Un grand merci à toutes les personnes qui nous n'avons pas citées et qui nous ont aidé.

Veuillez trouver ici l'expression de nos respects et nos gratitude.

Merci.

LISTE DES FIGURES

Figures	Titres	Pages
Figure 1	Organisation anatomique du thymus	3
Figure 2	Subdivision du médiastin	4
Figure 3	Organisation histologique du thymus	5
Figure 4	Cortex thymique	6
Figure 5	Médullaire thymique	7
Figure 6	Rôle physiologique du thymus dans la différenciation lymphocytaire	8
Figure 7	Proposition de la stadification de Masaoka.	Annexe
Figure 8	Thymome encapsulé	11
Figure 9	Schéma général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT	14
Figure 10	Voie de signalisation de c-Kit	15
Figure 11	Appareil de déshydratation	20
Figure 12	Différents moules d'inclusion	21
Figure 13	Appareil d'inclusion	21
Figure 14	Blocs de paraffine	21
Figure 15	Microtome rotatif	22
Figure 16	Coloration histochimique	23
Figure 17	Principe de la technique d'immunohistochimie	24
Figure 18	Application de l'AC primaire	25
Figure 19	Coloration par l'Hématoxyline de Mayer	26
Figure 20	Lames d'immunohistochimie	26
Figure 21	Répartition des TET en fonction du sexe.	27
Figure 22	Répartition des cas en fonction de l'âge	27
Figure 23	Circonstances de découverte	28
Figure 24	Localisation médiastinale des TET	28
Figure 25	Aspect macroscopique de la pièce de thymectomie	29
Figure 26	Répartition histologique des tumeurs épithéliales thymiques	29
Figure 27	Répartition des cas selon la stadification de Masaoka	30
Figure 28	Coupe histologique d'un thymome A (HE : Gr x60)	31
Figure 29	Coupe histologique d'un thymome AB (HE : Gr x40)	32
Figure 30	Coupe histologique d'un thymome AB (HE : Grx100)	33
Figure 31	Coupe histologique d'un thymome B1 (HE : x10)	33
Figure 32	Coupe histologique d'un thymome B2 (HE : Gr x10)	34
Figure 33	Coupe histologique d'un thymome B2 (HE : Grx40)	35
Figure 34	Coupe histologique d'un thymome B3 (HE : Grx60)	35
Figure 35	Coupe histologique d'un thymome B3 (HE : Gr x100)	36
Figure 36	Coupe histologique d'un thymome B2/B3 à prédominance B3 (HE : Grx60)	36
Figure 37	Coupe histologique d'un thymome B2/B3 à prédominance B3 (HE : Gr x100)	37
Figure 38	Expression membranaire de CK19 (Thymome A) (Grx10)	37
Figure 39	Expression nucléaire de Tdt (Thymome AB) (Grx40)	39
Figure 40	Expression cellulaire de CD99 par les lymphocytes T immatures (Thymome AB) (Grx10)	40

Figure 41	Expression membranaire de CK19 (Thymome B2) (Grx40)	41
Figure 42	Expression nucléaire de Tdt (Thymome B2) (Grx40)	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Classification histologique de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du thymus	10
Tableau II	Stadification des tumeurs épithéliales du thymus selon Masaoka.	11
Tableau III	Mutations de Kit dans les carcinomes thymiques.	Annexe 3
Tableau IV	Principaux syndromes paranéoplasiques et maladies auto-immunes associés aux tumeurs épithéliales du thymus.	Annexe 4
Tableau V	Matériels et solutions utilisés en histologie et en immunohistochimie.	Annexe 5
Tableau VI	Expression des marqueurs tumoraux	38
Tableau VII	Représentant les AC utilisés dans l'étude immunohistochimique des TET.	38
Tableau VIII	Renseignements des fiches des patients	Annexe 6

LISTE DES ABREVIATIONS

AKT:Protein Kinase B

Bcl2: B-cell Lymphoma 2 gene

CMH: Complexe Majeur d’Histocompatibilité

CET: Cell Epithélial Thymic

C-Kit:tyrosine-protein kinase Kit

CSF: Colonies Stimulation Factors

EGFR:Epidermal Growth Factor Receptor

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

MAI: Maladies Auto –Immune

OMS:Organisation Mondiale de la Santé

PBS:Tampon phosphate Salin

P53: Protéine p53

PI3K: Phosphanositide 3-Kinase

Ras: Rat sarcoma

Rb: Rétinoblastome

TCR: T Cell Receptor

TET: Tumeurs Epithéliales Thymiques

TDM: Tomodensitométrie

Tdt:désoxynucléotidyltransférase

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

GLOSSAIRE

- **Acétylcholine** : médiateur de transmission neuromusculaire, est synthétisée dans la terminaison du nerf moteur, stockée dans des vésicules. La libération du transmetteur par exocytose des vésicules synaptiques, ainsi la combinaison de l'ACH à son récepteur entraîne l'ouverture transitoire du canal aux cations et de la dépolarisation de la membrane post synaptique.
- **Biopsie transpariétale** : c'est une méthode de diagnostic courante et simple des tumeurs du compartiment antérieur du médiastin, elle peut être réalisée sous repérage radiologique, échographique ou de préférence scannographique, permettant un diagnostic histologique et une étude immunohistochimique à condition que le matériel prélevé soit de bonne quantité et qualité.
- **Dermatite bulleuse** : une maladie auto-immune se trouve associée à une maladie cancéreuse, se présente sous la forme des bulles. Les autos-anticorps prennent pour cible les composants de l'hémidesmosome à la jonction dermo-épidermique **BPAG1** et **BPAG2**.
- **Pronostic** : prévision sur l'évolution d'une maladie.
- **Récidive** : On parle de récurrence lorsqu'un nouveau cancer se développe dans un organe qui a déjà été atteint au préalable par une première tumeur maligne.
- **Syndrome paranéoplasique** : ensemble des symptômes cliniques et ou d'anomalie biologique associés à certains cancers mais non liés à l'envahissement tumoral local ou métastatique.
- **Thymectomie** : c'est l'ablation chirurgicale du thymus, dans l'éventualité d'un thymome avant qu'il n'essaime aux organes voisins, proposée comme un traitement de fond. Elle s'emble être plus efficace si elle est réalisée au début de la maladie.
- **Thymocyte** : sont les précurseurs des lymphocytes T, les lymphoblastes se différenciés dans la moelle osseuse et le foie fœtal.
Les thymocytes précoces situés dans le cortex profond migrent à travers le cortex et se différencient en thymocytes intermédiaires puis en thymocytes matures à la jonction cortico-médullaire. Passant alors dans la médulla puis dans la circulation générale sous forme de lymphocytes activés.

RESUME

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs intra thoraciques rares, représentant 20% de l'ensemble des tumeurs du médiastin et 50% du médiastin antérieur. La classification histologique de l'OMS distingue les thymomes en plusieurs entités dont le pronostic dépend de la stadification de MASAOKA.

L'objectif de notre travail est de préciser les caractères cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques sur une série de 48 cas de TET colligés sur une durée de six années (2009-2014) au sein du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Mustapha en collaboration avec le service de Chirurgie Thoracique.

Le matériel d'étude était représenté par 36 prélèvements tissulaires, 7 biopsies et 2 blocs communiqués adressés dans le cadre d'un avis diagnostique ou un complément en immunohistochimie. L'âge des patients variait entre 15-86 ans avec une tranche d'âge plus intéressée se situant entre 35-55ans. La moyenne d'âge était de 42 ans avec une prédominance masculine et un sexe ratio de 1,82.

Les circonstances de découverte étaient variables associées à la myasthénie dans un pourcentage non négligeable de 53%. Selon la classification histologique de l'OMS, le Thymome de type B2 est le plus fréquent avec un pourcentage de 22%. Selon la stadification de MASAOKA, les stades I et II sont les plus souvent observés dans un pourcentage de 17 % et 80%. La technique d'immunohistochimie a été réalisée sur trois types histologiques en utilisant les anticorps suivants : **CK19, Tdt, CD99**. Seulement dont on a trouvé toutes les marqueurs tumoraux de façon positive ou négative en fonction de la différenciation des cellules épithéliales et de la prédominance de ces cellules par rapport au contingent de lymphocytes non tumoraux.

Mots clés : *Thymome, Myasthénie, classification OMS, stadification de Masaoka.*

ملخص

الأورام الظهارية للغدة السعترية هي أورام نادرة تمثل 20% من جميع أورام الرئتين و 50% من المنصف الأمامي. التصنيف النسيجي لمنظمة الصحة العالمية يميز أورام التوتة إلى عدة كيانات وبحيث أن التنبؤ فيما يخص تطور المرض يعتمد على التصنيف الإكلينيكي ماساووكا .

الهدف من عملنا هو توضيح المظاهر السريرية المرضية و المناعية . على سلسلة مكونة من 48 حالة مرضية حاملة للأورام الظهارية للغدة السعترية . التي تم جمعها على مدى ست سنوات (2009-2014) .

في قسم التشريح و علم الخلايا (مستشفى مصطفى باشا) بالتعاون مع قسم الجراحة الصدرية.

مثلت المواد الدراسية ب 36 سحب نسيجي و7 خزعات و2 كتل موصلة . أرسلت لهدف معالجتها أو كجزء من مراجعة التشخيص أو كملحق مناعي.

عمر المريض تراوح بين 15-86 سنة مع شريحة عمر مهمة تتموضع ما بين 35-55 سنة. متوسط العمر 42 سنة مع غلبة الذكور وبنسبة جنس 1.82 .

كانت ظروف الاكتشاف متنوعة فهي مرتبطة بالوهن العضلي الوبيل بنسبة كبيرة قدرت ب53%.

وفقا للتصنيف النسيجي لمنظمة الصحة العالمية فان ورم التوتة من نوع (ب 2) هو الأكثر شيوعا بنسبة 22%.

وفقا للتصنيف الإكلينيكي ماساووكا فان انطلاق المرحلة الأولى والثانية لوحظ غالبا عند 36 حالة (بنسبة قدرت على التوالي ب 17% و 80%).

تقنية المناعة النسيجية أنجزت على 3 أنواع نسيجية باستخدام الأجسام المضادة التالية : CK7 ، CK19 ، CD3 ، CD99 ، TDT . وكانت نتائج التقنية قد ظهرت بصورة ايجابية او سلبية استنادا على الخلايا اللمفاوية و النسيجية.

كلمات المفتاح: ورم التوتة ، الوهن العضلي ، تصنيف منظمة الصحة العالمية ، مراحل ماساووكا .

Sommaire

<i>Introduction</i>	1
<i>CHAPITRE I : Données Bibliographiques</i>	
I-1 Rappels.....	3
I-1-1-Thymus.....	3
I-1-2-Embryologie	3
I-1-3-Localisation de thymus.....	4
I-1-4-Histologie du thymus.....	4
I-1-5-Rôles physiologique du thymus.....	7
I-2-Tumeurs Épithéliale thymiques.....	8
I-3-Classification des tumeurs épithéliales thymiques	9
I-4-Stadification des tumeurs épithéliales thymiques	10
I-5-Thymomes.....	11
I-6-Carcinomes Thymiques.....	12
I-7.Etiopathogénie.....	12
I-8-Présentation Clinique	15
I-9-Facteurs pronostique	17
I-10-Traitement.....	18
<i>CHAPITRE II : Matériel et Méthodes</i>	
II-1-Matériel d'études.....	19
II-2-Méthodes en anatomie pathologie.....	19
II-3-Étude immunohistochimique.....	24
<i>CHAPITRE III : Résultats et Discussion</i>	
III-1-Données anatomocliniques.....	27
III-2-Étude anatomopathologique.....	29
III-3-Etude Histologique	32
III-4-Étude immunohistochimique.....	38

Conclusion	45
Bibliographie	46
Annexe	52

Introduction

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs intrathoraciques à développement très lent. Elles dérivent par définition du contingent cellulaire épithéliale du thymus et siègent donc de façon très majoritaire à l'étage moyen du médiastin anterosupérieur. Elles représentent environ 20 % de l'ensemble des tumeurs médiastinal et environ 50 % des tumeurs du médiastin antérieur (**Thomas, 2010**).

Les TET sont des maladies rares avec une incidence de 0,14 pour 100 000 personnes-années en France (**Exbrayat et al., 1989**), les données de la base *Surveillance Epidemiology And End Result* (SEER) aux USA sont similaires avec une incidence de 0,13 pour 100 000 personnes –années, avec une légère prédominance masculine. L'âge de survenue se situe principalement après 40 ans avec une augmentation continue de l'incidence jusqu'à 70 ans aux USA.

Récemment, la caractérisation moléculaire des TET a permis l'identification d'altérations moléculaires sur des voies de signalisation ciblées par des agents thérapeutiques spécifiques, en particulier les voies de l'EGFR, de Kit. Ces données engagent au développement de stratégies de médecine personnalisée pour les TET (**Zarza et al., 2012**).

La présentation clinique des TET est variables ; le diagnostic est posé sur des manifestations auto-immunes (plus de 25 maladies auto-immunes décrites à ce jour) dont la plus fréquente est la myasthénie, une maladie auto-immune liée au développement d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs post-synaptiques à l'Acétylcholine. Ainsi, 30 à 40% des malades avec une TET sont atteints de myasthénie et 10% des malades myasthéniques sont porteurs d'une TET (**Le Pechoux et al., 2005**).

Les manifestations les plus fréquentes sont la dyspnée et les douleurs thoraciques, toux, dysphagie. Dans un autre part des cas, le diagnostic est fait de façon fortuite devant une masse médiastinale au scanner ou la radiographie du thorax (**Ruffié et al., 1999 ; Engels et al., 2010**).

Du fait de leur fréquence et de leur situation anatomique, ces tumeurs posent des problèmes de diagnostics et thérapeutiques et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Introduction

Plus récemment, une nouvelle classification histologique a été réalisée par l'OMS en 1999, légèrement modifiée en 2004 basée sur l'apparence des cellules épithéliales tumorales et leur proportion rapportée à celle des cellules lymphocytaires, elle distingue les thymomes des carcinomes thymiques. Les thymomes sont sous-divisés en différents types (type A, AB, B1, B2, B3).

Il n'est pas rare que des thymomes associent plusieurs types, on parle alors de thymome de type combiné, par exemple A-B2 ou B1-B3, qui ne sont pas intégrés dans la classification (**Thomas, 2010**).

Masaoka a proposé en 1981, une stadification prenant en compte le degré d'extension de la tumeur et non plus les caractéristiques histologiques (**Masaoka et al., 1981**). Cette stadification reste la référence actuelle pour la stadification des thymomes. Elle a pour avantage de classer les thymomes en fonction de leur caractère invasif ou non (de I à VI).

L'immunohistochimie permet de mettre en évidence l'expression de certaines protéines telles que **CK19**, **CK7** qui marque les cellules épithéliales, **CD20** si le thymome à cellule fusiforme (A et B). Les lymphocytes présents dans les thymomes expriment comme le thymus normal, les marqueurs des lymphocytes T immatures **CD1a**, **CD99**, **Tdt**.

Les carcinomes thymiques expriment le plus souvent l'antigène **CD5** (marqueur des lymphocytes T) et l'antigène **CD117** et l'antigène épithéliales **CK7**.

Ces tumeurs sont caractérisées par leurs complexités architecturales et leurs diversités morphologiques ceux qui rend leur étude difficile.

La technique d'immunohistochimie a été utilisée pour éliminer le diagnostic différentiel.

L'objectif de notre étude laquelle a intéressé une série hospitalière de 48 cas de TET colligés dans le Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Mustapha est de préciser :

- Les caractères anatomocliniques
- Les caractères immunohistochimique.

Chapitre I : Données bibliographiques

I-1-Rappels

I-1-1Thymus

Le thymus est un organe lympho-épithélial volumineux, situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur. Il est constitué de deux lobes, chaque lobe thymique est divisé par des septa conjonctifs en lobules qui comprennent une partie périphérique, le cortex et une partie centrale la médullaire.

C'est pendant l'enfance qu'il est le plus actif, il subit une involution progressive chez l'adulte et le sujet âgé qu'il peut être difficile à différencier macroscopiquement du tissu adipeux (Wheater et al., 2000).

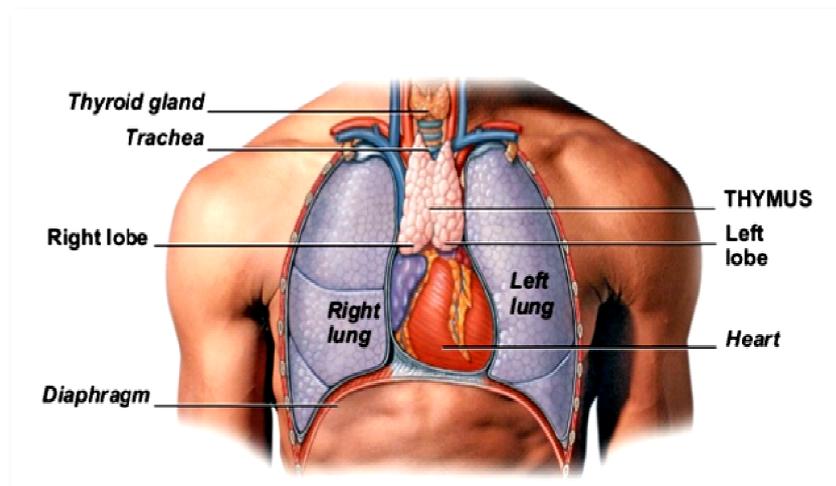


Figure 1: Thymus anatomic organisation (2012 Pearson Education, Inc).

I-1-2- Embryologie

Il existe deux ébauches thymiques paires qui donnent naissance aux deux lobes du thymus et qui fusionnent sur la ligne médiane. L'épithélium réticulaire thymique dérive à la fois de l'endoderme ventral de la 3^{ème} poche pharyngée et de l'ectoderme de la 3^{ème} fente. Les ébauches thymiques sont à l'origine purement épithéliales (Lullman., 2008).

A douze semaines, chaque lobule thymique a un diamètre de 0,5 à 2 mm et une subdivision bien apparente entre le cortex et la médullaire (William., 2003).

I-1-3-Localisation du thymus

Le médiastin est une structure anatomique virtuelle de la portion centrale de la cavité thoracique et est défini par ses frontières anatomiques qui sont l'ouverture du thorax osseux en supérieur, le diaphragme en inférieur, le sternum en antérieur, les corps vertébraux de la colonne thoracique en postérieur et les plèvres médiastinales en latérales. Le médiastin est divisé en trois compartiments : antérieur, moyen et postérieur (**Jean-François et al ., 2011**).

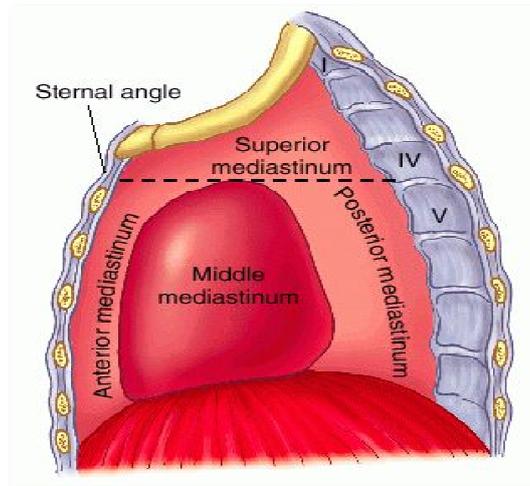


Figure 2 : Subdivision du mediastion .

I-1-4-Histologie du thymus

I-1-4-1-Organisation générale d'un lobule thymique

Le thymus est constitué de plusieurs lobules incomplets. Chaque lobule contient une région corticale externe indépendante, mais la région médullaire centrale est commune aux lobules adjacents. Des travées correspondant à des extensions de la capsule dans la profondeur de la région cortico- médullaire, constituent les limites de chaque lobule (**Abraham ., 2006**).

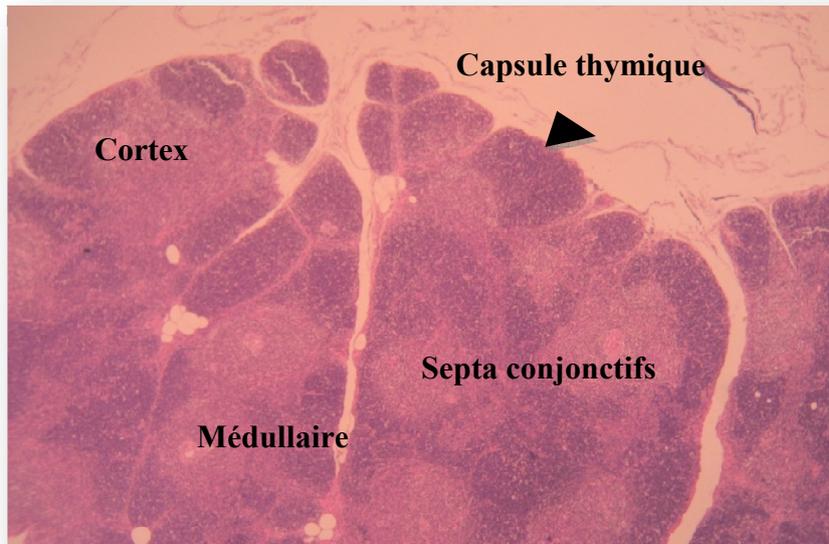


Figure 3:Organisation histologique du thymus HE :Gx10 (Originale).

- **Cortex thymique**

Le cortex thymique est peuplé à la fois de lymphocyte T immatures et de cellules en cours de maturation, appelées « **thymocytes** ». Dans la partie externe du cortex, de grands lymphocytes se divisent par mitose pour produire des clones de cellules T plus petites, celles-ci subissent ensuite une maturation et gagnent la profondeur du cortex vers la médullaire.

C'est au cours de ce processus qu'intervient le réarrangement des gènes du **TCR (T Cell Receptor)** et que les cellules acquièrent les récepteurs de surface des lymphocytes T matures et cytotoxiques.

Plusieurs mitoses peuvent être observées au niveau de la partie externe du cortex, certaines cellules meurent par apoptose et sont éliminées par des macrophages.

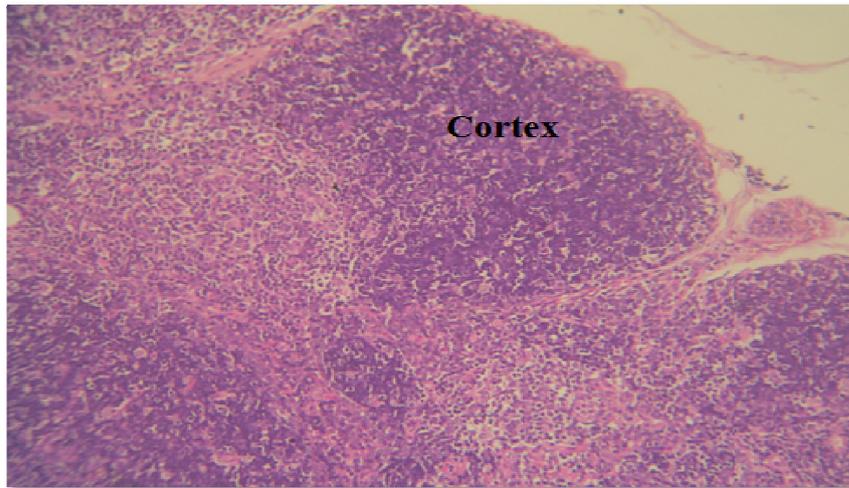


Figure 4: Cortex thymique HE :Gx10 (Originale).

- **Médullaire thymique**

La caractéristique principale de la médullaire est son composant épithélial représenté par des cellules au noyau volumineux et pâle avec un cytoplasme éosinophile. Un aspect particulier est dominé par la présence de **corpuscules de Hassal** constitués de lamelles concentriques correspondant à des empilements des cellules épithéliales kératinisées du fait d'un phénomène dégénératif.

D'autres types de cellules sont observées dans la médullaire, appelées cellules thymiques interdigitées exprimant le **Complexe Majeur d'Histocompatibilité I et II (CMH)**.

Ces cellules présentent les antigènes du soi aux cellules T en maturation. Toutes les cellules T exprimant leur activation par une auto-réaction sont détruites par apoptose, selon un processus appelé « **Délétion clonale** ».

A la fin de leur séjour à l'intérieur du thymus, les cellules T matures gagnent les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour rejoindre le pool circulant des lymphocytes T (**Wheater et al ., 2000**).

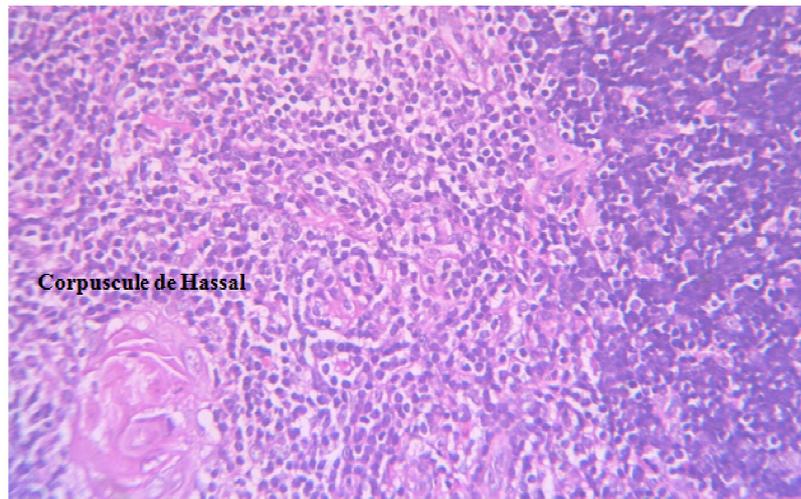


Figure 5 :Médullaire thymique HE :Gx 40 (Originale).

I-1-5-Rôle physiologique du thymus

Le thymus est un organe essentiel dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire par la maturation des lymphocytes T et par la sécrétion des facteurs thymiques hormonaux de nature peptidique, **Thymosine**, **Thymuline** et **Thymopoïétine**.

I-1-5-1 Maturation des lymphocytes T

Les lymphocytes B et T sont issus 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.

Les lymphocytes pré-T, venant de la moelle osseuse, sont attirés dans le thymus par un facteur chimiotactique, **la thymotaxine**. Ils semblent pénétrer au niveau de la jonction cortico-médullaire et n'expriment ni le récepteur membranaire CD3, ni les co-récepteurs CD4 et CD8 « **Thymocytes double négatifs** ». C'est dans le cortex que les lymphocytes acquièrent les marqueurs CD4 et CD8 «**Thymocytes doubles positifs**».

Les lymphocytes doubles positifs traversent alors le cortex, où se trouvent les macrophages qui expriment à leur surface les molécules du CMH du soi, et qui vont éliminer selon un processus de **sélection positive** les thymocytes qui ne reconnaissent pas ces molécules. Les lymphocytes qui possèdent des récepteurs pour la molécule HLA spécifique vont proliférer et pourront désormais reconnaître tout antigène étranger. Les autres mourront par **apoptose** et seront détruits par les macrophages.

Dans le cortex, va également avoir lieu à la **sélection négative**, qui va éliminer les cellules T qui réagissent trop fortement avec le CMH . Ce deuxième processus crée un répertoire de cellules T auto tolérantes.

Chapitre I : Données bibliographiques

Les lymphocytes T se répartissent en deux sous populations T4 et T8, les lymphocytes T4 reconnaissables à leurs marqueurs CD4 jouent un rôle important dans les réponses immunitaires, par l'intermédiaire des interleukines (IL-1). Les lymphocytes T8 sont reconnaissables à leur marqueur **CD8** et reconnaissent les molécules de classe I du CMH.

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

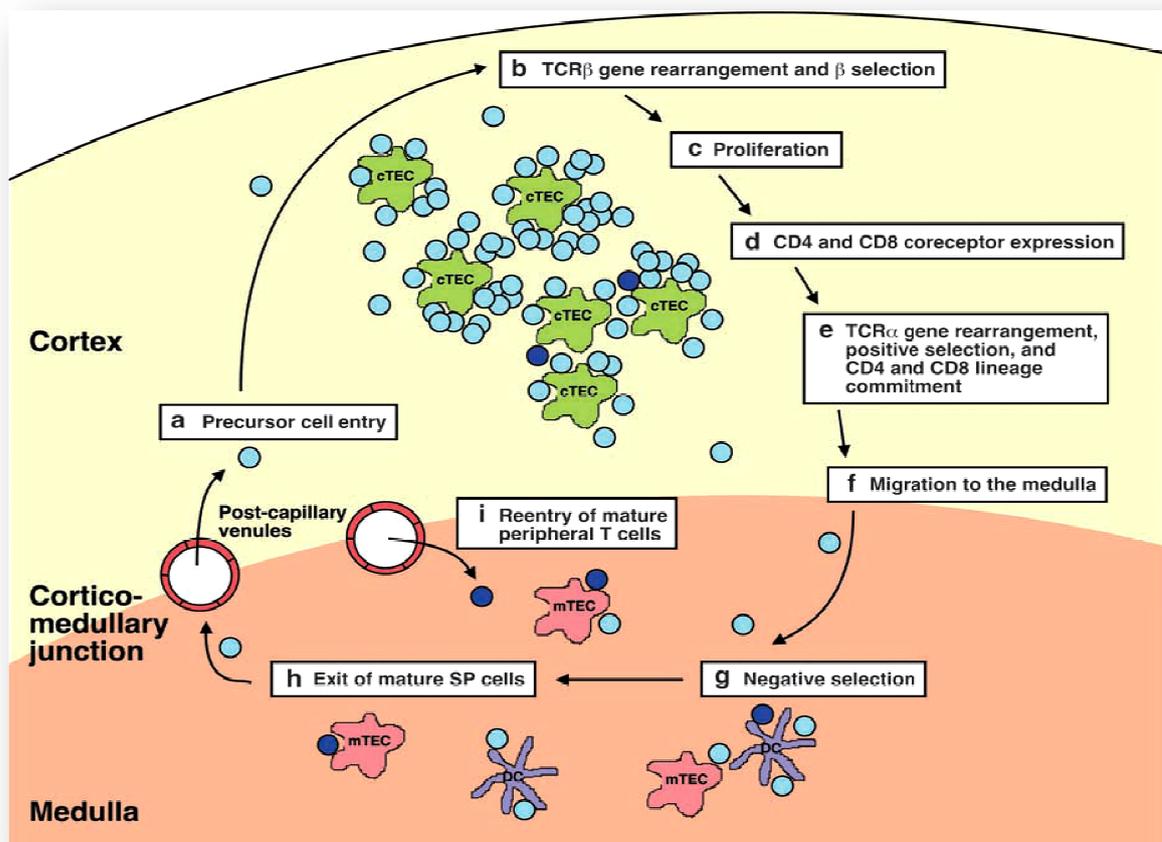


Figure 6 : Rôle physiologique du thymus dans la différenciation lymphocytaire
(Hale *et al.* , 2009).

1-2-Tumeurs Epithéliales Thymiques

Les tumeurs épithéliales du thymus (TET) représentant environ **20%** de l'ensemble des tumeurs médiastinales et plus de la moitié des tumeurs du médiastin antérieur (Morgenthaler *et al.* ,1993). Ce sont des tumeurs rares, à développement très lent, associées

Chapitre I : Données bibliographiques

dans près de 50% des cas à des syndromes paranéoplasiques ou à des maladies auto-immunes (MAI), dont la plus fréquente est la myasthénie (**Ruffié et al ., 1999**).

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont dérivées des cellules épithéliales thymiques classées en thymomes et carcinomes thymiques, sur la base des constatations anatomopathologiques, corroborées par une agressivité locale et générale plus importante de ces derniers (**Jacot et al ., 2006**).

I-3- Classification des Tumeurs Epithéliales Thymiques

De nombreuses classifications ont été proposées afin de corréler l'aspect anatomopathologique de la tumeurs et de son pronostic. La première classification est celle de Levine et Rosai de 1978 basée sur la proportion relative des cellules épithéliales et lymphocytaires.

La classification proposée par **Marino** et **Muller-Hermelink** basée sur la ressemblance morphologique des thymomes et des différentes zones du thymus normal.

Le carcinome thymique bien différencié a été ajouté à cette classification en 1992 par **Kirchner** (**Bretel et al .,1989**).

En 1999 une nouvelle classification regroupant l'ensemble des tumeurs du thymus a été proposée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (**Rosai et al., 1999**). (**Voir Tableau 1, Annexe 1**).

La classification histologique de l'OMS 2004 (**Travis et al ., 2004**) est actuellement recommandée et utilisée, elle remplace les classifications traditionnelle de Bernatz et al (**Bernatz et al., 1961**) et de Levine et Rosai (**Rosai et al .,1976**) et celle histofonctionnelle de Kirschner et Müller-Hermelink.

Elle a été établie dans un but de simplification et de standardisation et utilise un système de lettres et de chiffres.

Les lettres sont basées sur l'aspect des cellules épithéliales : dans le **type A** pour « Atrophie », les cellules rappelant celles de la zone sous-capsulaire des reliquats thymiques de l'adulte, dans le **type B** pour « Bioactive », les cellules rappellent celles de la zone corticale d'un thymus actif.

Les chiffres 1, 2, 3 sont en relation avec le degré croissant d'atypies des cellules épithéliales tumorales et du nombre de ces cellules par rapport à la composante lymphocytaire non tumorale.

Chapitre I : Données bibliographiques

Sur le plan histologique, la classification OMS (2004) distingue parmi les tumeurs épithéliales thymiques les thymomes et les carcinomes thymiques. Les thymomes sont subdivisés en différents types (type A, AB, B1, B2, B3).

Tableau I : Classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2004) des TET.

<p>Epithelial tumors</p> <p>1-Thymoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Type A (spindle cell; medullary)• Type AB (mixed)• Type B1(lymphocyte-rich; lymphocytic ; predominantly cortical;organoide)• Type B2(cortical)• Type B3(epithelial ;atypical ;squamoid; well-differentiated thymic carcinoma)• Micronodular thymoma• Metaplastic thymoma• Microscopic thymoma• Sclerosing thymoma• Lipofibroadenoma <p>2-Thymic carcinoma (including neuroendocrine epithelial tumors of the thymus)</p>
--

I-4-Stadification des Tumeurs Épithéliales Thymiques

La stadification anatomoclinique des thymomes à été identifiée pour la première fois par **Bergh** et ses collaborateurs en 1978, modifiée ultérieurement par **Wilkins** et **Castleman**, confirmée par la suite par **Masaoka** en 1981.

Cette stadification de Masaoka prend en compte le degré d'extension de la tumeur et non plus les caractéristiques histologiques (**Masaoka et al., 1981**), elle comporte 4 stades de I à IV et reste la référence actuelle pour la stadification des thymomes dans un but de classer les **TET** en fonction de leur caractère invasif ou non. (**Voir figure 7 ,Annexe 2**).

Tableau II : Stadification des tumeurs épithéliales thymique selon Masaoka.

Stade I : Tumeur encapsulée sans envahissement de la graisse
Stade IIa : Atteinte de la graisse médiastinale et ou de la plèvre médiastine
Stade IIb : Atteinte de la capsule
Stade III : Atteinte des organes de voisinages : péricarde le gros vaisseau, poumon
Stade IVa : Dissémination pleurale et ou péricardique
Stade VB : Dissémination lymphatique ou hématogène.

I-5-Thymomes

I-5-1-Descriptions macroscopique

Les thymomes sont des tumeurs généralement bien limitées, représentés par une masse homogène de coloration rose ou grise, développés aux dépens de l'un ou l'autre lobe du thymus. La taille des thymomes varie entre **1,7** et **20 cm** et ont une capsule fibreuse.

Ces tumeurs peuvent comporter des zones kystiques et des remaniements nécrotico-hémorragiques.

Il existe parfois de véritables kystes au sein de la tumeur, qui sont toujours bénins. Ces kystes ont une paroi mince et contiennent un liquide clair. Les thymomes perdent leurs caractères bien limités et lisses quand ils deviennent invasifs.



Figure 8 : Thymome encapsulé (Originale).

I-6- Carcinomes thymiques

Les carcinomes thymiques sont des proliférations épithéliales malignes. Elles ont été considérées comme un groupe distinct des thymomes dans la classification de l'OMS 2004 (Travis et al., 2004).

Les carcinomes thymiques se divisent en :

- **Tumeurs de bas grade** : Carcinome mucoépidermoïde, épidermoïdes et basaloïde.
- **Tumeurs de haut grade** : à différenciation lymphoépithéliale, sarcomatoïde, à cellules claires, papillaire et indifférenciés (Suster et al., 1991).

I-6-1-Description macroscopique

Il s'agit de tumeurs non encapsulées dont le contour est irrégulier et de consistance ferme. Les tranches de section montrent un aspect blanchâtre sans architecture lobulée associée à des zones nécrotico-hémorragiques (Parrens, 2002).

I-6-2- Description histologique

Les carcinomes thymiques se distinguent à l'examen histologique par l'absence de lobulation, le caractère plus atypique des cellules épithéliales, la présence d'un stroma fibreux plus ou moins inflammatoire, pouvant englober des lymphocytes matures non intriqués à la prolifération tumorale (Thomas et al., 2010).

Les carcinomes thymiques regroupent un ensemble de tumeurs le plus souvent invasives. L'histologie des carcinomes thymiques est différente de celles des thymomes, par le fait que les cellules épithéliales apparaissent histologiquement malignes.

Pour les carcinomes thymiques, la recommandation est d'utiliser la classification TNM proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Travis et al., 2004).

I-7-Etiopathogenie

Peu de données sur la biologie des tumeurs épithéliales du thymus sont disponibles chez l'homme.

La plupart des études sur les caractéristiques moléculaires des tumeurs épithéliales thymiques ont été conduites à l'université de Würzburg/Mannheim, avec la description dans les cellules tumorales de multiples anomalies cytogénétiques focales et récurrentes. Ces anomalies observées sur le génome sont en particulier des délétions des régions chromosomiques 3p, 6p, 17p, et 16q ainsi que des amplifications des régions 1q, 17q, et 18p. Ces altérations s'observent de façon progressive dans les thymomes de type A et les

Chapitre I : Données bibliographiques

thymomes de type B(B1,B2,B3) de meme que dans les carcinomes thymiques (**Penzel et al., 2003 ; Zettl et al., 2000**).

Aucune étude n'a cependant étudié le rôle biologique des gènes localisés au sein de ces altérations dans la carcinogenèse thymique.

L'expression du gène suppresseur de tumeur P53 est altérée dans 40% à 50% des thymomes et 75% à 100% des carcinomes thymiques (**Puglisi, 1996 ; Pich et al., 1996**). Dans les études rapportées, le niveau d'expression de P53 semble être corrélé au niveau d'invasion tumorale.

Des mutations de P53 ont rarement été observées, des études se sont intéressées à la voie de signalisation Rb (gène de rétinoblastome) lequel la transition G1-S du cycle cellulaire.

D'autres études ont rapporté une méthylation aberrante de gènes suppresseurs de tumeur plus fréquente en cas de carcinome thymique (**Suzuki et al., 2005**), et l'implication de Bcl-2(oncogène inhibiteur de l'apoptose) (**Sogawa et al., 2003 ; Chen et al., 1996**).

➤ Voie de signalisation de l'EGFR

Les résultats issus d'une série laquelle a intéressé 45 cas de tumeurs thymiques (étude intégrative génomique effectuée au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (**Girard et al., 2010**)) ont confirmé les données selon lesquelles l'EGFR est fréquemment surexprimé et non muté dans les TET, alors que des mutations somatiques de RAS étaient identifiées dans d'autres cas.

L'EGFR principal récepteur membranaire, est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille HER, à activité tyrosine-kinase.

Au niveau de la membrane, l'EGFR est présent en tant que monomère inactif et la formation de dimères conduit à l'activation de la tyrosine kinase. Cette activation entraîne l'autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine cytoplasmique C-terminal de l'EGFR.

Une cascade de signaux intracellulaires est ainsi initiée, les voies de transduction du signal de l'EGFR font intervenir les voies biochimiques de RAS /MAPKinase, de la PI3K, d'AKT. Les réponses biologiques de l'EGFR incluent la mitose, la survie cellulaire, l'altération, la sécrétion protéique, prolifération, l'angiogénèse, la migration.

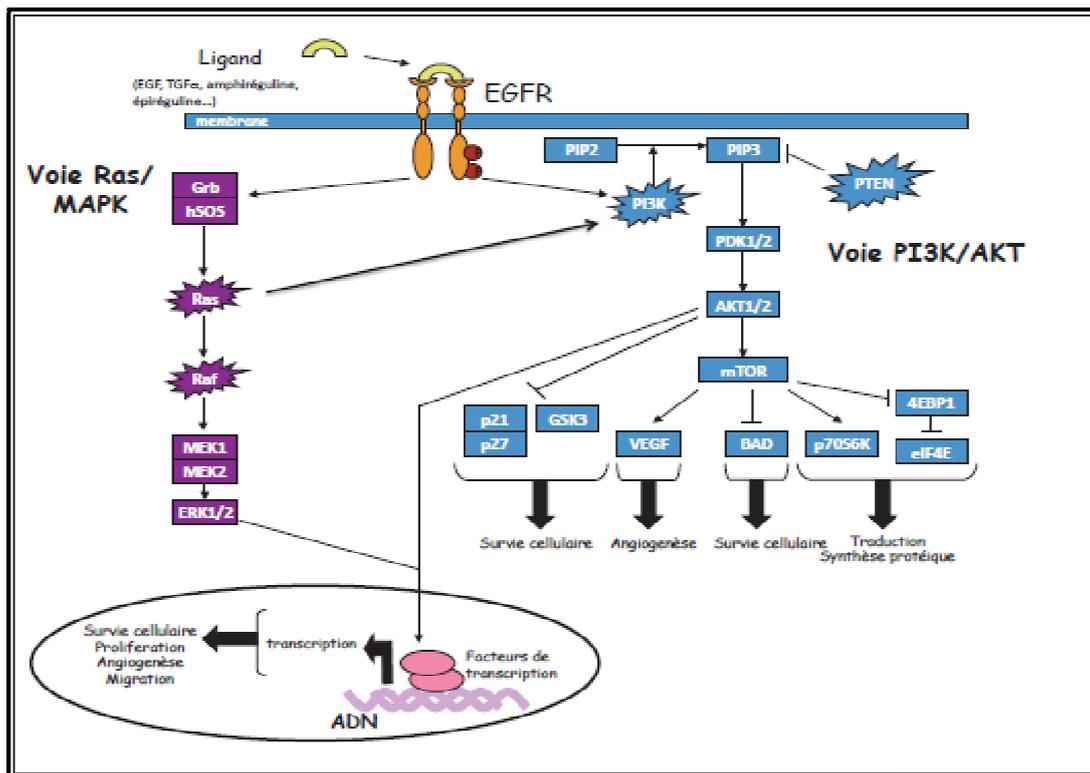


Figure 9 : Schéma général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT.

(Lièvre et al., 2010).

➤ Voie de signalisation de C-Kit

Le récepteur **C-Kit** est souvent surexprimé dans les cancers thymiques et rarement muté dans les thymomes.

Le récepteur **Kit** est un récepteur à tyrosine kinase (RTK) exprimé par de nombreux types cellulaires. Il a pour ligand le facteur de croissance des cellules-souches (SCF) dont la liaison au domaine extracellulaire de Kit induit une dimérisation du récepteur. Cette dimérisation active les voies de signalisation en aval : la voie **PI3K-AKT-mTOR**, la voie **RAS-RAF-MEK-ERK** et la voie **STAT3**, toutes impliquées dans la prolifération et la survie des cellules.

Les mutations de Kit dans les carcinomes thymiques concernent principalement le domaine juxta-membranaire et le domaine kinase du récepteur. Les mutations sont associées à une dimérisation du récepteur indépendante du ligand, une activité kinase autonome, et une transformation maligne (Duensing et al., 2004 ; Hirota et al., 2001). (Voir Tableau III Annexe 3).

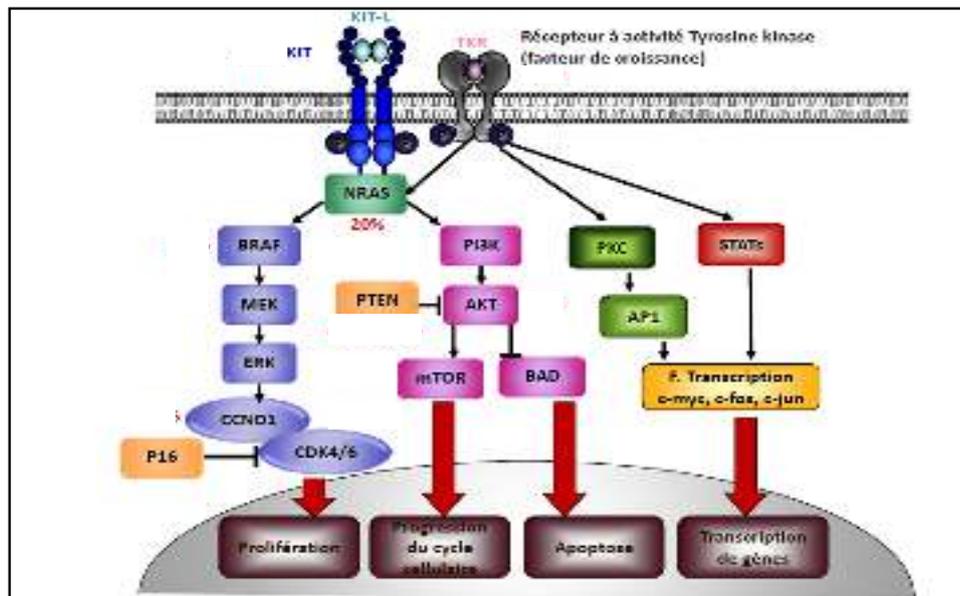


Figure 10: La voie de signalisation de C-Kit.

➤ Tumeurs Epithéliales Thymiques et angiogénèse

Les données sur le rôle de l'angiogénèse dans les tumeurs thymiques sont encore parcellaires et rétrospectives. Il existe une augmentation significative des taux de **VEGF** circulants chez les patients atteints de carcinome thymique, par rapport aux patients atteints de thymome et aux volontaires sains (**Saski et al., 2001**). Par ailleurs, la densité en microvaisseaux augmente avec l'augmentation de l'agressivité histologique (plus importante dans les carcinomes thymiques) et avec le stade selon la stadification de Masaoka (**Tomita et al., 2002**).

I-8-Présentation clinique

Le diagnostic est le plus souvent fortuit et évoqué dans les deux tiers des cas sur la découverte d'une masse du médiastin antéro-supérieur à la radiographie thoracique, ou en cas de symptômes locaux ou systémiques.

➤ Signes cliniques

Chez les patients symptomatiques les signes cliniques médiastinaux sont non spécifiques représentés par des douleurs thoraciques rétro-sternales, une dyspnée ou une toux (**Ruffié et al., 1999**).

En cas de maladie auto-immune associée le diagnostic est plus précoce, la maladie auto-immune la plus fréquente est la myasthénie.

Chapitre I : Données bibliographiques

➤ Myasthénie

La myasthénie grave (MG) est une maladie de la transmission neuromusculaire avec perte des récepteurs nicotinerigiques à l'Acétylcholine (AChRs) de la membrane post-synaptique, qui résulte en faiblesse et épuisement de la musculature striée (**Hadoux et al., 2012**).

Les cellules épithéliales tumorales expriment des antigènes reconnus par des anticorps dirigés contre des composants du muscle strié, La réaction auto-immune pourrait se développer au contact des cellules épithéliales tumorales. Les lymphocytes T activés pourraient coopérer avec des cellules B pour la production d'auto-anticorps.

Une autre éventualité est la défaillance des processus de maturation et de sélection des thymocytes conduisant à la génération des cellules auto réactives capables de quitter le thymus.

La profonde désorganisation architecturale du thymome, mais également la réduction d'expression des antigènes par le **CMHII** par les cellules épithéliales tumorales pourraient contribuer à perturber la maturation lymphocytaire.

Outre la myasthénie, parmi ces maladies auto immunes les plus fréquentes sont l'hypogammaglobulinémie, l'anémie érythroblastopénique et le lupus érythémateux disséminé. Ces syndromes auto-immuns sont souvent associés entre eux et peuvent être responsables du décès du patient (**Voir Tableau IV, Annexe 4**).

➤ Diagnostic biologique

En cas de myasthénie le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'Acétylcholine dans le sérum est positive (**Hadoux et al., 2012**).

➤ Diagnostic radiologique

La radiographie thoracique objective une masse aux contours bien limités du médiastin antérosupérieur, avec parfois des calcifications.

Sur le cliché de profil, il existe un comblement de l'espace clair rétrosternal ; la tomodensitométrie (TDM) thoracique reste l'imagerie de référence, qui permet de préciser la tumeur (taille, densité, rapport avec les structures de voisinage). Elle permet de mettre en évidence une atteinte extrathymique.

Chapitre I : Données bibliographiques

Elle retrouve une masse solide unique située dans la loge thymique, polylobée, développée aux dépens d'une des cornes thymiques.

Dans de rares circonstances, l'IRM peut être indiqué pour préciser le diagnostic et l'extension tumorale (Perrotin et al., 2005).

➤ Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de certitude anatomopathologique est réalisé sur un matériel biopsique, parfois par ponction percutanée, le plus souvent chirurgical, qu'il s'agisse de biopsies diagnostiques obtenues par une courte incision de médiastinotomie antérieure en cas de tumeur volumineuse et invasive. Ou de la pièce d'exérèse dans sa totalité en cas de tumeur encapsulée initialement extirpable.

Le diagnostic histologique sur biopsies transthoraciques, telles que celles réalisées par guidage échographique, exposerait à un taux plus important d'erreurs diagnostiques, notamment vis-à-vis du diagnostic différentiel des lymphomes (Jocot et al., 2006).

I-9-Facteurs pronostiques

Les deux facteurs pronostiques majeurs sont l'invasion et la qualité de l'exérèse chirurgicale, ainsi le pronostic est bien plus lié au caractère invasif de la lésion qu'à ses caractéristiques histologiques (Le Péchoux et al., 2005).

I-10-Traitement

I-10-1-Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence, elle permet de faire un bilan intra thoracique précis, indispensable dans le cadre d'une prise en charge optimale des tumeurs épithéliales thymiques (Le Pechoux et al., 2005).

Elle est rarement réalisable d'emblée pour les thymomes invasifs (stade III et IV de la stadification de Masaoka) ainsi que pour les carcinomes thymiques (Boubrin et al., 2007).

Chapitre I : Données bibliographiques

I-10-2-Radiothérapie

Elle est largement réalisée en cas de résection incomplète, le thymome est assez radiosensible, la radiothérapie constitue un excellent traitement adjuvant à la chirurgie mais peut également être exclusive dans les formes localisées inopérables (**Bernard ,1995**).

La radiothérapie postopératoire est classiquement recommandée, compte tenu de la fréquence des récurrences, mais n'a pas fait la preuve de son efficacité (**Perrotin et al., 2005**).

I-10-3-Chimiothérapie

La chimiosensibilité des TET à des stades avancés est connue depuis les années 1970. La chimiothérapie à tout d'abord été réservée aux malades souffrant de récurrences ou métastases hors des possibilités chirurgicales ou radiothérapeutiques (**Jacot et al ., 2005**).

I-4- Thérapies ciblées

Enfin, la place des thérapies ciblées mérite d'être évaluée dans la prise en charge des TET ; un faisceau d'arguments immunohistochimique (**Hayashi et al., 1995**), génomique (**Ionescu et al., 2005**) et sérique indiquent un fort taux d'expression du récepteur de l' EGFR à la surface des cellules tumorales de TET, notamment dans les stades avancés.

Ces données plaident pour l'étude de thérapeutiques ciblant l'EGFR telles que l'érlotinib, le gefitinib et le cetuximab dans le contexte des TET de stade avancé (**Jacot et al., 2005**).

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II-1-Matériel d'études

Ce travail a été effectué durant une période de neuf mois (9mois) allant de Novembre 2014 à Juillet 2015 au sein du service d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU Mustapha.

Notre matériel d'étude est représenté par 48 cas de TET colligés dans le service d'ACP sur une durée de 6 ans (2009-2014) en collaboration avec le service de la chirurgie thoracique.

Les prélèvements consistent en :

- 36 pièces opératoires
- 7 Biopsies transpariétales
- 2 blocs communiqués (un avis du diagnostic ou pour l'immunohistochimie)

II-2-Méthodes en anatomie pathologie (Voire Annexe 5)

Les méthodes en anatomie pathologie consistent en plusieurs étapes :

• Examen macroscopique

L'examen macroscopique est une partie essentielle de l'étude des prélèvements tissulaires (pièce opératoire, biopsies), au cours de laquelle le médecin pathologiste doit mesurer et peser la tumeur, préciser l'aspect, la consistance, la couleur, les limites de résection, et la taille.

La réalisation des prélèvements se fait dans les zones anormales macroscopiquement, et en zone macroscopiquement saine. Les tissus doivent être découpés proprement sans les écraser pour maintenir l'architecture tissulaire.

• Fixation

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Grâce à un agent fixateur le formol aldéhyde à 10%. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible.

Les effets de la fixation :

- Immobilisation des cellules et des tissus
- Inhibition de l'autolyse tissulaire
- Inhibition de la putréfaction des tissus
- Durcissement des tissus

Chapitre II : Matériel et Méthodes

✿ Déshydratation

La déshydratation consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Idéalement un agent déshydratant être miscible en même temps à l'eau et à la paraffine.

La déshydratation se fait grâce à un automate, qui comporte 12 bains disposés en cercle qui permet un transfert automatique toutes les 2h, d'un bain à un autre, avec agitation constante du panier contenant les cassettes de prélèvements.

Les cassettes sont plongées tout d'abord dans 6 bains d'alcool de concentration croissante de 70° à 100°, ils sont ensuite immergés dans 2 bains de xylène pour l'éclaircissement.

Enfin, les prélèvements sont trempés dans 2 derniers bains de paraffine chauffés à 60°C (point de fusion), Les prélèvements sont alors imprégnés par la paraffine liquide.



Figure 11 : Appareil de déshydratation (Originale).

✿ Inclusion en paraffine

Cette étape est réalisée grâce à le consol thermo-réfrigérant, on utilisant des moules en métal et des cassettes en plastique sur lesquelles sont inscrites les indications de l'échantillon.

Chapitre II : Matériel et Méthodes



Figure 12: Différents moules d'inclusion (Originale).

Le moule placé sur la plaque chauffante est rempli de paraffine chaude. Ceci permet le placement optimal de l'échantillon sans que la paraffine se solidifie. La cassette est disposée sur le moule. L'ensemble est placé sur la plaque froide afin de durcir la paraffine.



Figure 13 : Appareil d'inclusion (Originale).

Au bout de 15mn, le bloc de paraffine peut être démoulé détaché du moule, le bloc est prêt à être débité au microtome.



Figure 14 : Blocs de paraffine (Originale).

Chapitre II : Matériel et Méthodes

• Microtomie

La confection des coupes est réalisée grâce à un microtome rotatif. Après l'installation du bloc sur le microtome, le rabotage commence en ajustant l'échelle à 20 μm . Cela permet d'enlever l'excès de paraffine qui recouvre le tissu. Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupe, on ramène l'échelle à 3 μm pour obtenir des coupes fines sous forme de rubans dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire.

Chaque coupe est déposée sur une lame et placée sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement, les lames ainsi préparées sont ensuite placées dans une étuve à 60°C pendant 20mn, afin d'assurer une bonne adhérence des coupes sur les lames.



Figure 15: Microtome rotatif (Originale).

• Coloration à l'Hématoxyline Éosine

La coloration **HE** est une coloration universelle de routine permettant l'identification des caractères histologiques de tissus en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Harris (colorant basique) colore le noyau en bleu, tandis que l'éosine (colorant acide) colore le cytoplasme en rose.

Elle a pour but d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires. Avant toute coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine et réhydratées.

- Le xylène est utilisé pour le déparaffinage pendant 15 min.
- Le passage dans les alcools de degré décroissant permet la réhydratation

Chapitre II : Matériel et Méthodes

- Rinçage à l' H_2O_2

Cette technique de coloration est réalisée selon les étapes suivantes :

- Coloration de noyau se fait par plonger les lames dans un bac d'hémalun pendant 5min.
- Rinçage à l'eau courant pendant 5min.
- Passage rapide dans HCl (5ml d'acide chlorhydrique concentré dans 1000ml d'eau distillée).
- Passage rapide dans l'acide ammoniacal (2ml d'ammoniacal dans 1000 ml d'eau distillée).
- Coloration de cytoplasme avec l'Éosine (100ml de solution aqueuse à 3% d'éosine, 125 ml d'alcool à 95% et 2 gouttes d'acide acétique glacial dans 375ml d'eau distillée).
- Rinçage à l'eau
- Enfin, les lames sont séchées à l'aire libre.
- Le montage est l'opération qui consiste à fixer à l'aide d'une colle synthétique (Eukitt) au colorant utilisé, une lamelle de verre sur l'échantillon histologique.



Figure 16 : Coloration histochimique (Originale).

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II-2-Étude immunohistochimique

✿ Principe

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui repose sur le principe de la réaction immunologique de type antigène-anticorps (Ag-Ac) permet de localiser les antigènes (Ag) membranaire, cytoplasmique, nucléaire, ou des protéines de la matrice extracellulaire, grâce à des anticorps spécifiques dirigés contre eux qui consiste à une amplification du marquage par un système de révélation dont l'avantage de fixer les molécules de chromogènes permettant de mieux visualiser le complexe Ag-AC.

Les AC utilisées au cours de notre étude sont : CK19, CD99, Tdt

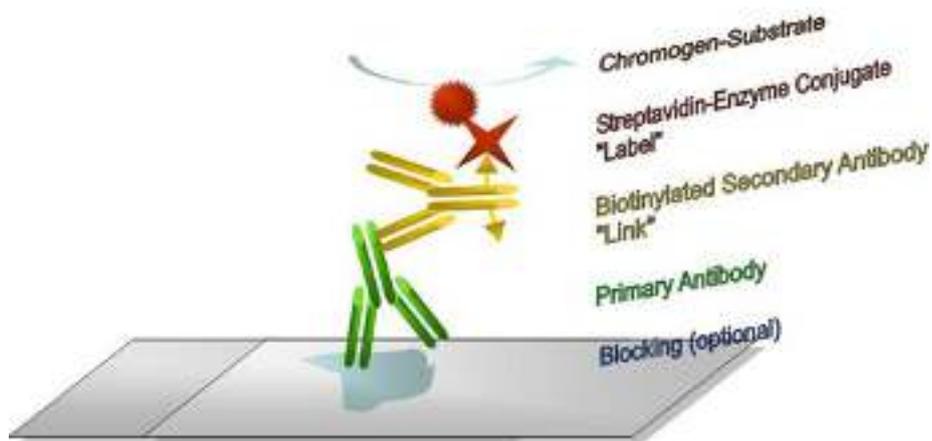


Figure 17: Le principe de la technique d'immunohistochimie.

Le marquage immunohistochimique est effectué par plusieurs étapes :

II-2-1-Préparation des lames

- **Déparaffinage** des lames par passage dans 4 bains de xylène (5 mn pour chacun).
- **Réhydratation** dans 3 bains d'alcool 100°-95°-70° (5 mn pour chacun).
- **Rinçage** dans l'eau distillé pendant 5 mn.
- **Démasquage antigénique**, les lames sont immergées dans du tampon Tris-EDTA buffer, PH= 6.0 et incubé dans un bain marie pendant 40 mn.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

- **Refroidissement** sur paillasse pendant 20 mn.
- Transfère du portoir dans un bac d'eau distillé (5mn) puis on effectue un deuxième rinçage par le PBS (5mn).

II-2-2-Immunomarquage

- Les fragments déposés sur les lames ont été encerclés par un gel hydrophobe (Dako pen) pour empêcher les anticorps de diffuser sur toute la lame.
- Le blocage des peroxydases endogènes par incubation dans du peroxyde d'hydrogène dans un plateau humide (éviter le séchage des lames) pendant 10 mn.

H_2O_2 : consiste à empêcher l'éclatement des cellules

- Lavage au PBS pendant 5mn.
- Application de l'AC primaire pendant 40 mn dans un plateau humide.



Figure 18 : Application de l'AC primaire (Originale).

- Immersion ensuite dans deux bains de PBS pendant 5 mn.
- Application de l'AC secondaire pendant 40mn.
- Lavage dans du PBS pendant 5mn.
- Révélation par du substrat chromogène DAB (3,3 diamino-benzidine).
- Après le virage de la couleur brune entre 3 et 5mn, la réaction a été stoppée par immersion des lames dans un bac contenant de l'eau distillé pendant 5mn, afin d'éliminer le maximum du substrat chromogène.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II-2-3-Contre coloration à l'hématoxyline de Mayer

- Les lames ont été incubées dans une solution d'hématoxyline de Mayer pendant 5 mn, puis elles ont été rincées dans un bain d'eau distillée.
- Passage dans l'alcool.
- Montage entre lames et lamelles se fait avec le milieu de montage identique à celui de la technique histologique de routine (Eukitt).



Figure 19 : Coloration par l'Hématoxyline de Mayer (Originale).



Figure 20 : Lames d'immunohistochimie (Originale).

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-1-Données anatomocliniques

Nous constatons les données suivantes :

III-1-1-Répartition des cas en fonction du sexe

Les résultats de répartition des cas en fonction du sexe sont regroupés dans la figure 21.

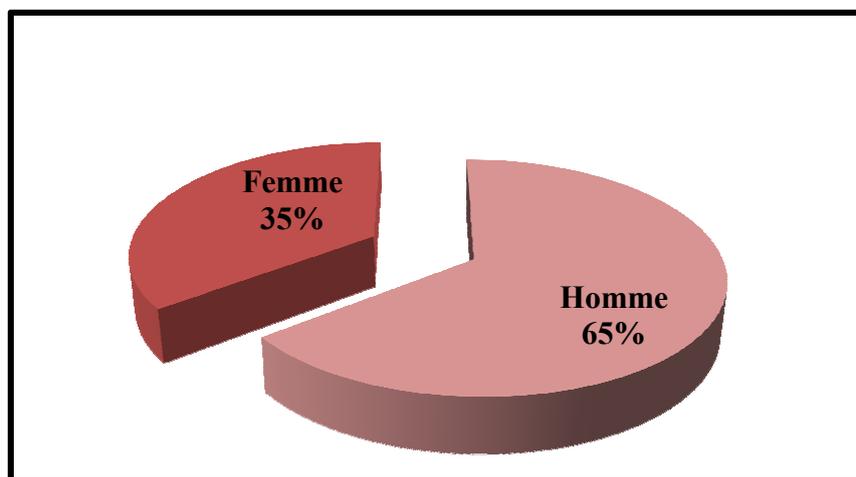


Figure 21 : Répartition des TET en fonction du sexe.

Dans notre série on a révélé une nette prédominance masculine avec 31 hommes et 17 femmes soit un sex-ratio H/F de 1,82.

III-1-2-Répartition des cas en fonction de l'âge

Les résultats de répartition des cas en fonction d'âge sont représentés dans la figure 22.

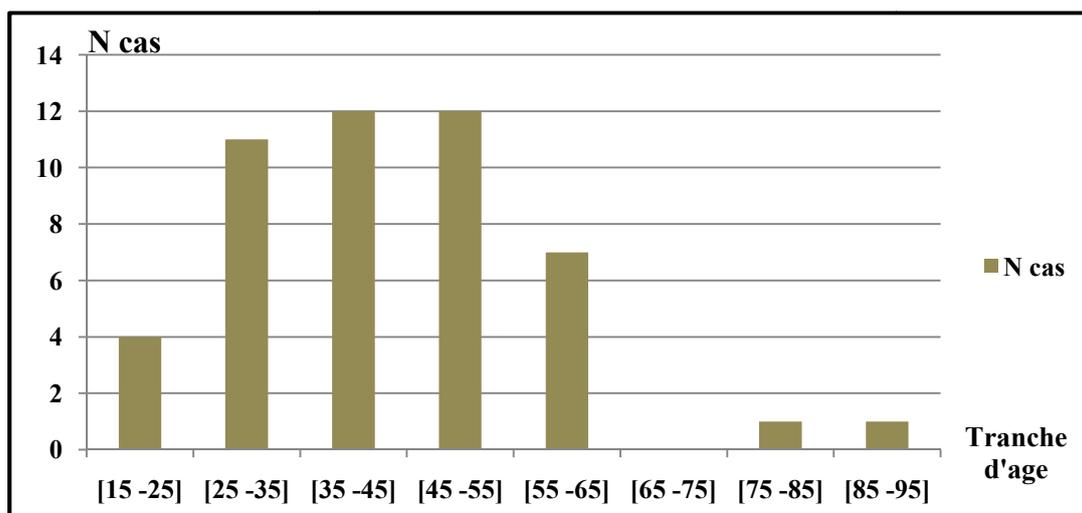


Figure 22 : Répartition des cas en fonction de l'âge.

L'âge des cas de notre série varie entre 15 et 86 ans. La tranche d'âge comprise entre 35 et 55 ans est celle la plus intéressée.

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-1-3-Les circonstances de découverte

Les résultats de répartition des cas selon les circonstances de découverte sont représentés dans la figure 23.

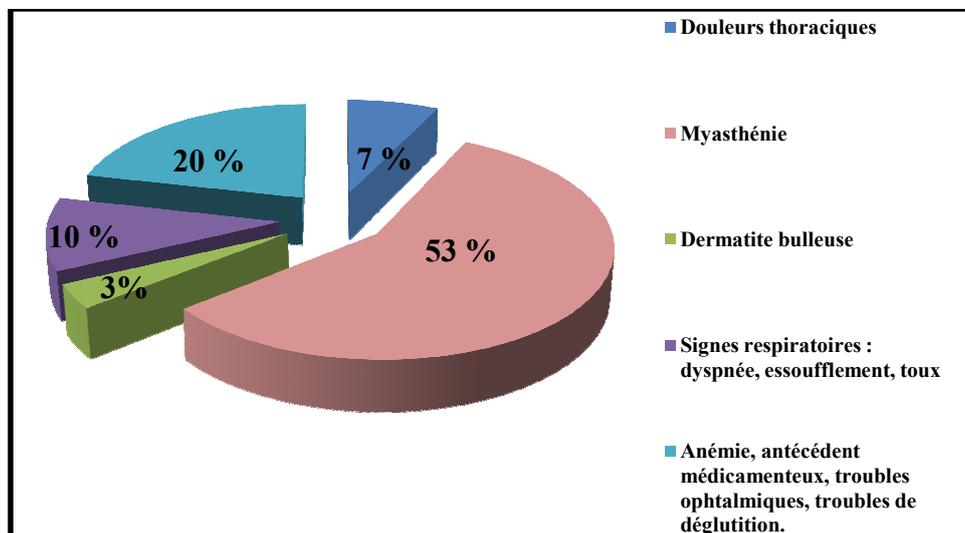


Figure 23 : Circonstances de découverte.

Dans notre série les circonstances de découverte des TET étaient diverses représentées par des douleurs thoraciques 7%, ainsi que des signes respiratoire observés dans 3 cas, la myasthénie présente dans 53% des cas.

D'autre circonstance ont été observées dans 21 %.

Pour 23 cas la découverte des TET était fortuite à l'occasion d'une radiographie thoracique (Tel thorax, IRM) réalisée pour une autre raison.

III-1-4- La localisation médiastinal des TET

Les résultats de répartition des cas selon la localisation médiastinal des TET sont représentés dans la figure 24.

Chapitre III : Résultats et Discussion

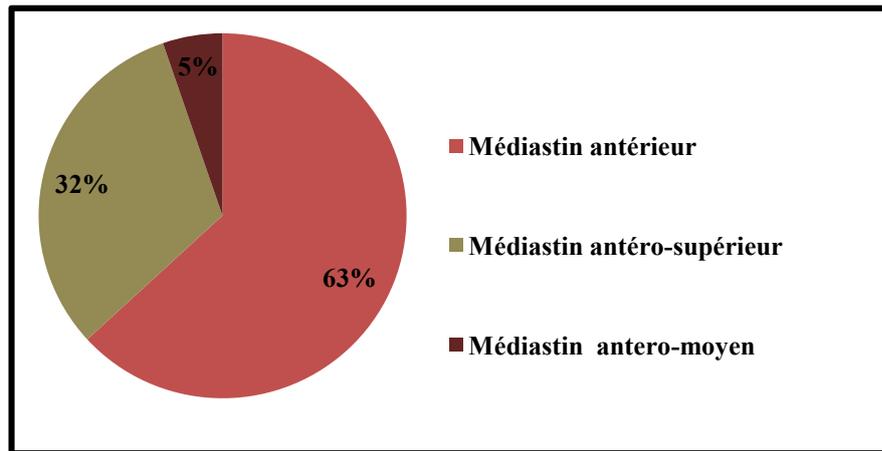


Figure 24: Localisation médiastinale des TET.

III-2-Étude anatomopathologique

III-2-1-Étude macroscopique

Les pièces de thymectomie présentent un aspect bien ou mal limité, de coloration rose, blanche ou grise, polylobé ou multi nodulaire à la coupe. La taille des pièces de thymectomie varie entre **2cm** à **24cm**.

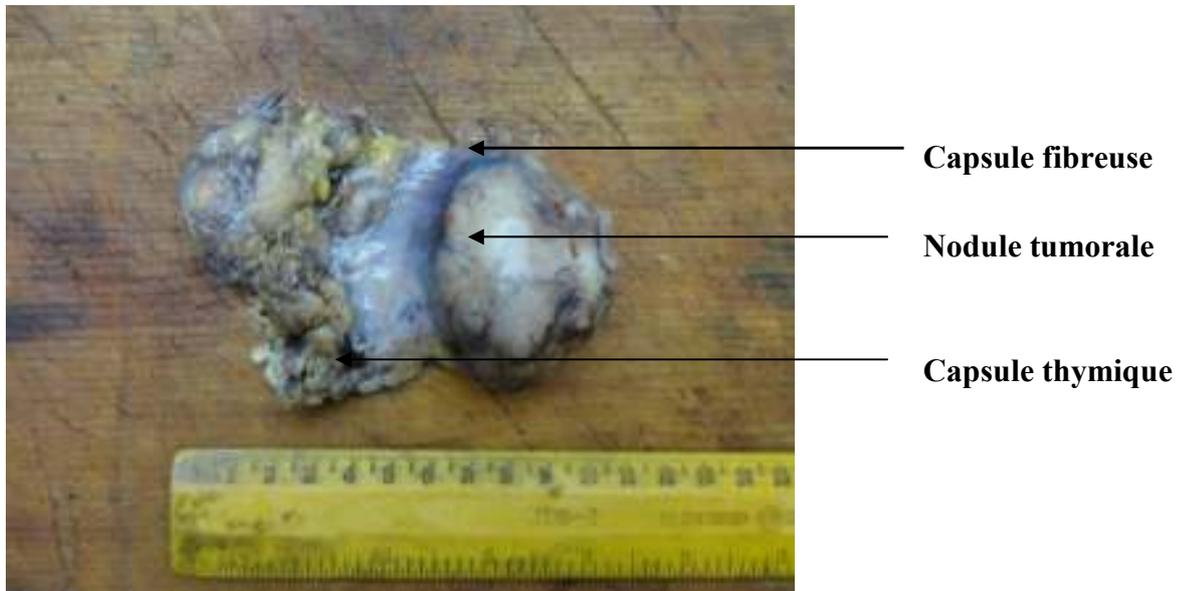


Figure 26 : Aspect macroscopique de la pièce de thymectomie (Originale).

Chapitre III : Résultats et Discussion

La taille des thymomes de notre série varie entre 2 a 24 cm selon le temps de développement .Ils présentent un aspect bien ou mal limité, de coloration rose, blanche ou gris, polylobé ou multi nodulaire a la coupe.

III-2-2-Répartition des cas selon le type histologique : OMS 2004

La répartition des cas selon le type histologique à été établie en fonction de la classification de l’OMS 2004

Dans notre série la répartition est faite selon la figure suivante :

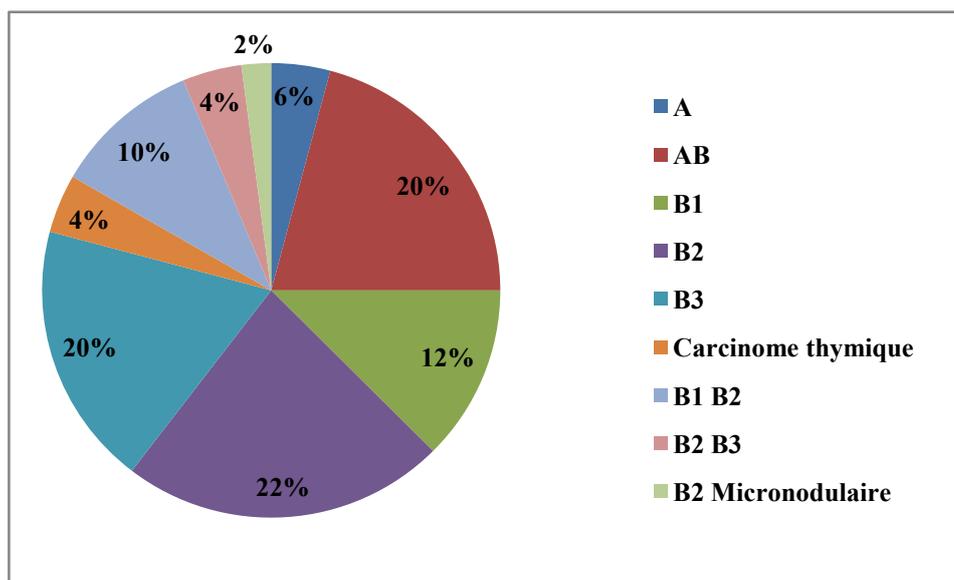


Figure 27 : Répartition histologique des tumeurs épithéliales thymiques.

Dans notre série de 48 cas les thymomes représentent des pourcentages variables en fonction de la classification d’OMS 2004 avec une prédominance de thymome B2.

Des types rares de thymomes sont présentent, on parle alors de thymome de type combiné qui ne sont pas intégré dans la classification d’OMS.

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-2-3-Répartition des cas selon la stadification de Masaoka

La stadification de référence est celle de Masaoka. Elle comporte 4 stades, étroitement corrélés avec le pronostic, celui-ci se dégradant avec l'augmentation du stade (de I à IV)

Principalement établie à partir des données per opératoires, elle se base sur le franchissement ou non de la capsule et sur l'envahissement des organes de voisinage. Selon cette stadification on a trouvé les résultats regroupés dans la figure 28

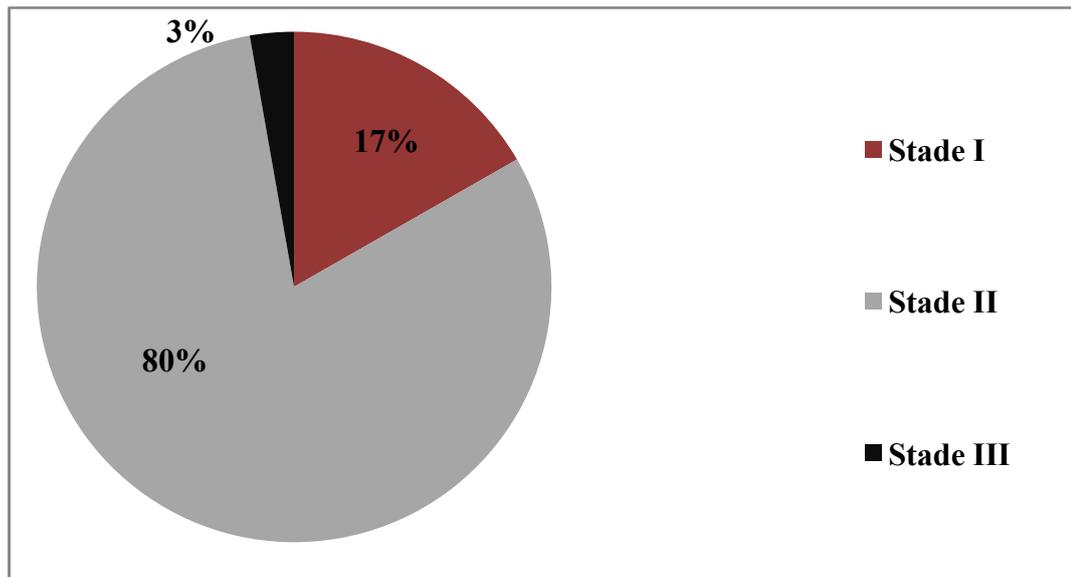


Figure 28 : Répartition des cas selon la stadification de Masaoka.

Seuls 36 cas des TET on peu être gradés selon la stadification de Masaoka, parmi ces 36 cas .17% été au stade I.80% au stade II, 3% au stade III.

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-3-Étude histologique

1-Thymome A

Les thymomes de type **A** sont toujours reconnus comme bénins (Thomas *et al.*, 2010), ils sont encapsulés et composés essentiellement de cellules épithéliales thymiques fusiformes sans atypie nucléaire et accompagnées d'un contingent lymphocytaire rare et mature. Ils possèdent une architecture storiforme, des pseudo-rosettes et des structures pseudo-glandulaires. Il est remarquer l'absence de corpuscule de Hassal, la lettre A a été choisie en raison de l'aspect similaire des cellules tumorales et des cellules épithéliales sous capsulaires des reliquats thymiques de l'adulte.

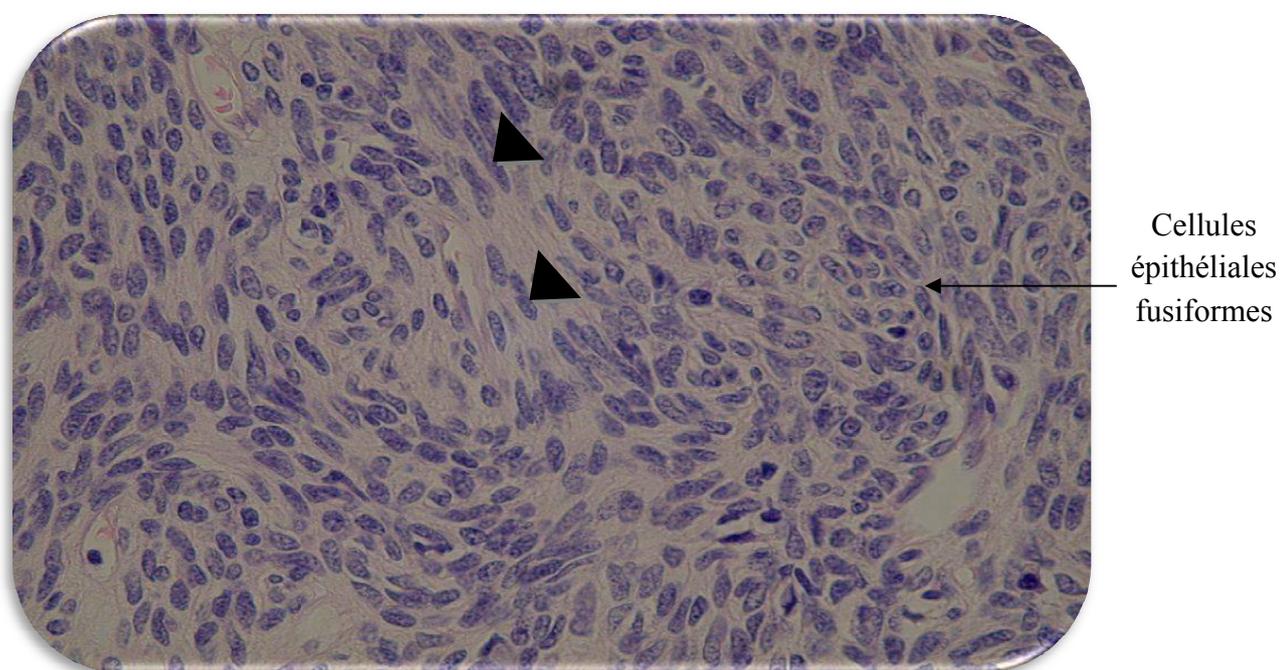


Figure 28 : Coupe histologique d'un thymome A (HEX60) (Originale)

2-Thymome AB

Les thymomes AB associent des zones de type **A** et des zones de type **B** riches en lymphocytes représentant plus de 50% des cellules. Les cellules épithéliales sont petites et polygonales, et dotées d'un petit noyau pâle et un nucléole peu apparent. Ces zones peuvent être intriquées ou séparées, en proportion très variable .

Chapitre III : Résultats et Discussion

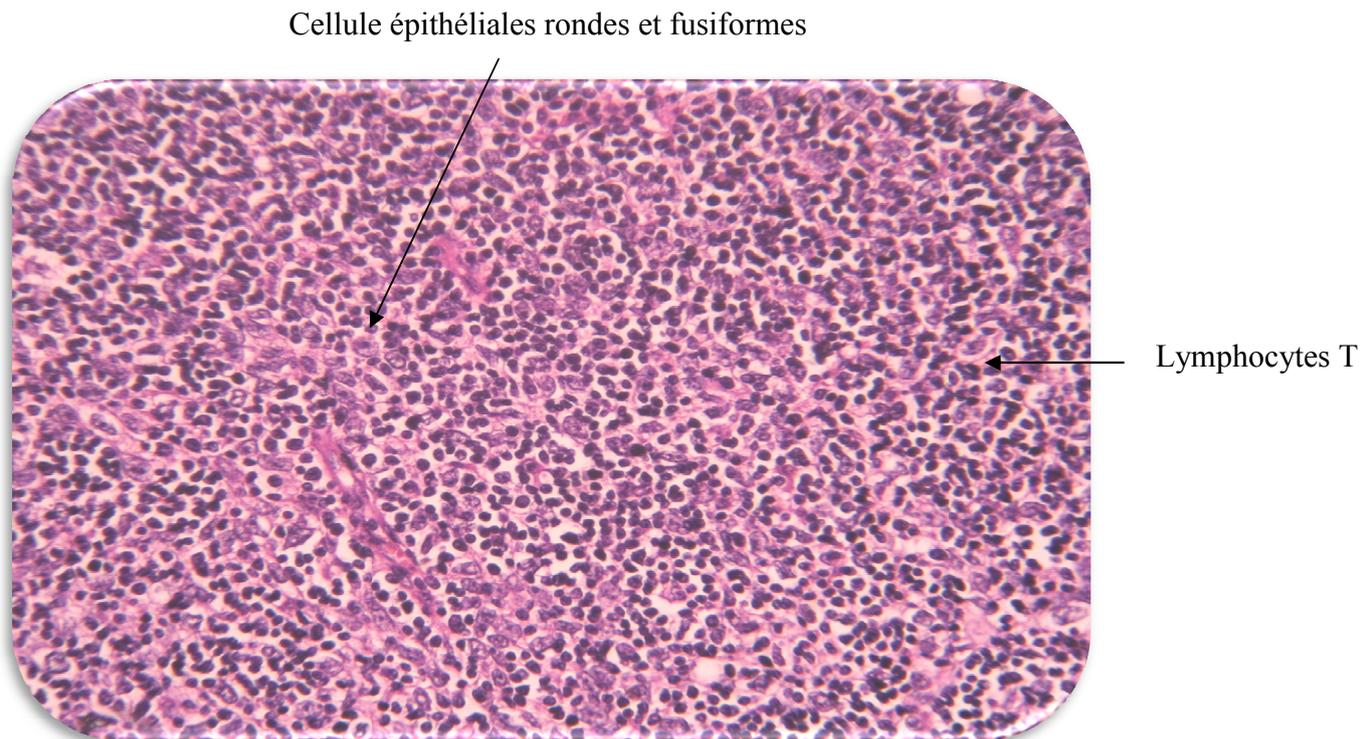


Figure 29: Coupe histologique d'un thymome AB (HE X40) (Originale)

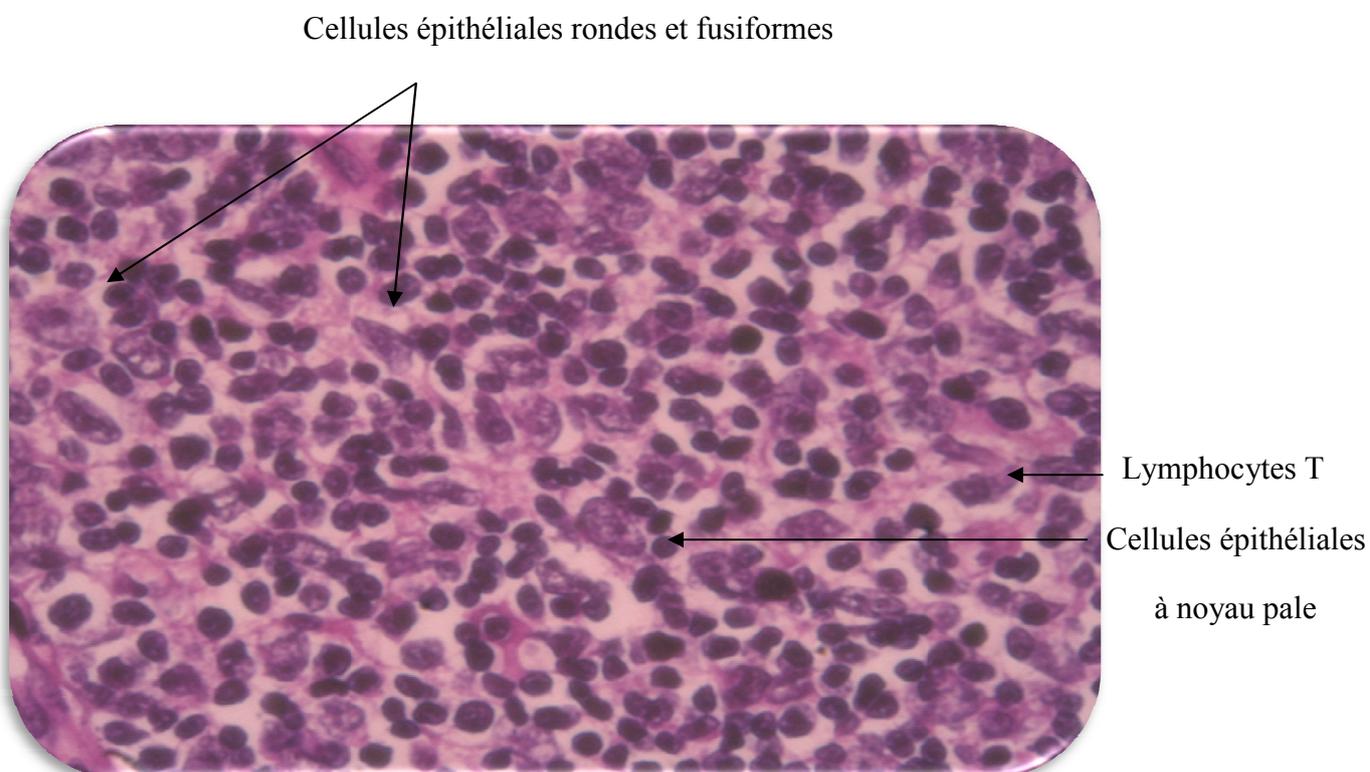


Figure 30 : Coupe histologique d'un thymome AB (HEX100) (Originale)

Chapitre III : Résultats et Discussion

3-Thymome B1

Ils ont une architecture organoïde associant une zone corticale semblable à un thymus normal et les cellules épithéliales sont rares entourées de lymphocytes non tumoraux et une zone médullaire avec possible corpuscule de Hassal.

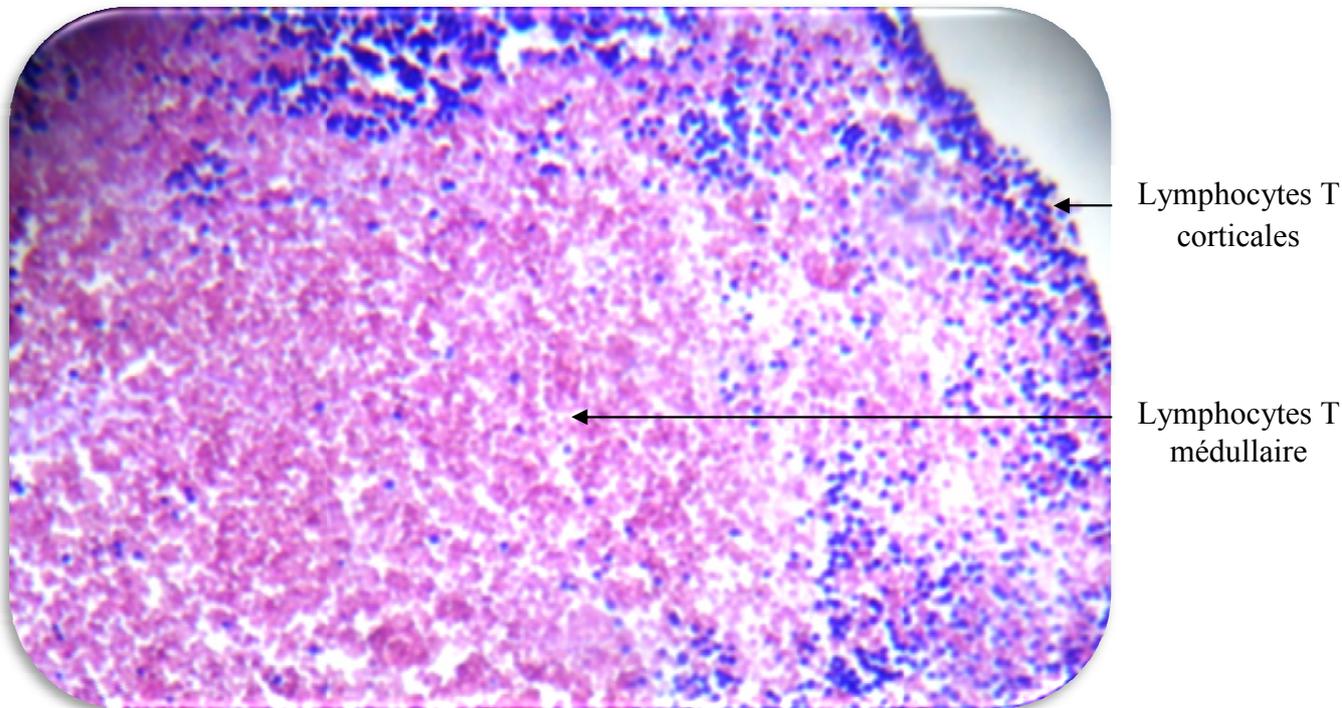
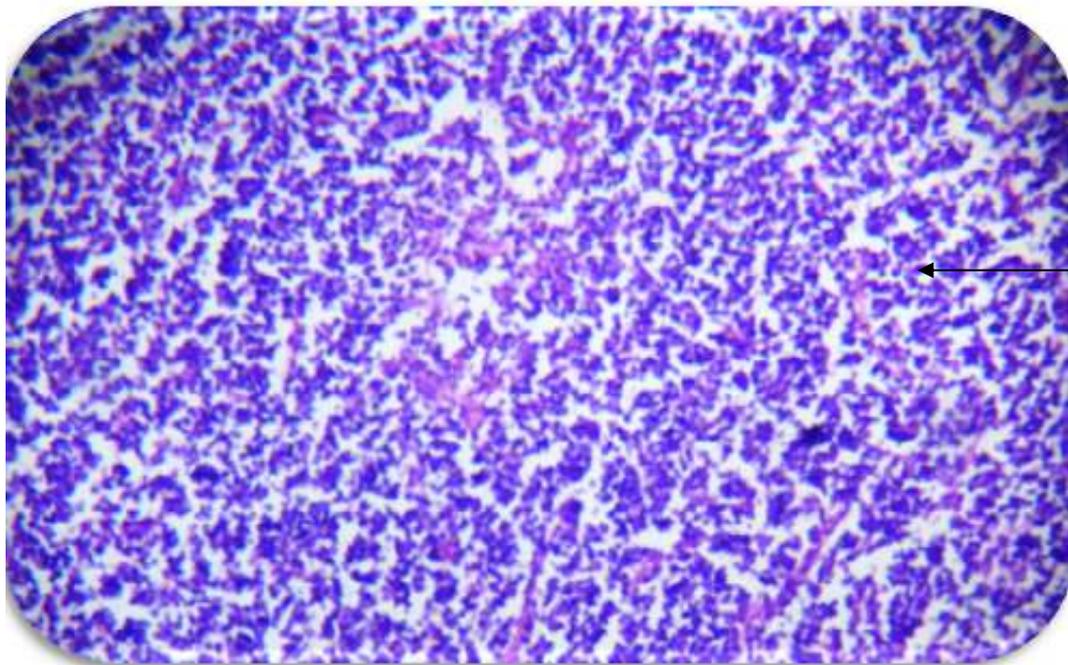


Figure 31 : Coupe histologique d'un thymome B1 (HEx10) (Originale)

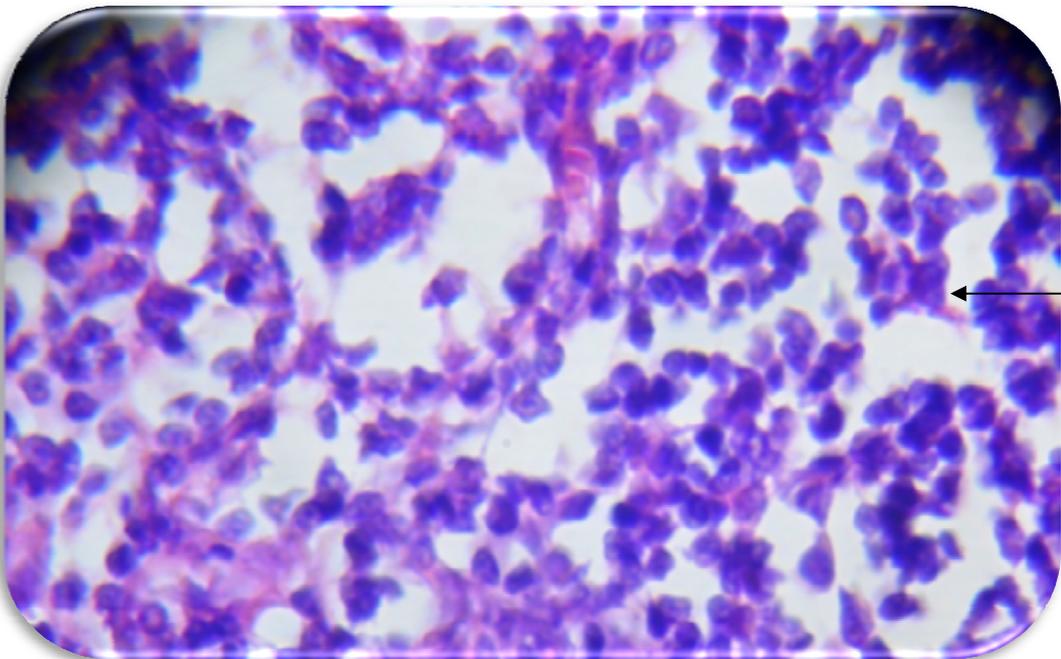
4-Thymome B2

Ils sont caractérisés par une prédominance lymphocytaire et constitués de cellules épithéliales de grande taille, polygonales, à gros noyaux à chromatine vésiculeuse et un nucléole proéminent. Ces cellules épithéliales sont dispersées dans une population lymphocytaire immature abondante, agencées en un réseau lâche, plus rarement en massifs confluents ou d'architecture plus organoïde. Ils comportent souvent des espaces péri vasculaires .



← Prédominance lymphocytaire

Figure 32: Coupe histologique d'un thymome B2 (HEX10) (Originale)



← Prédominance lymphocytaire

Figure 33: Coupe histologique d'un thymome B2 (HEX40) (Originale)

Chapitre III : Résultats et Discussion

5-Thymome B3

Ils sont formés de lobules séparés par des bandes fibrohyalines épaisses et sont essentiellement constitués de massifs de cellules épithéliales rondes ou polygonales modérément atypiques, à limite cytoplasmique assez nette et aux noyaux aux contours irréguliers, encochés, nucléolés. Comme dans le type B2, les espaces péri vasculaires sont fréquents. Des foyers de différenciation épidermoïde peuvent s'observer et les lymphocytes sont rares et immatures .

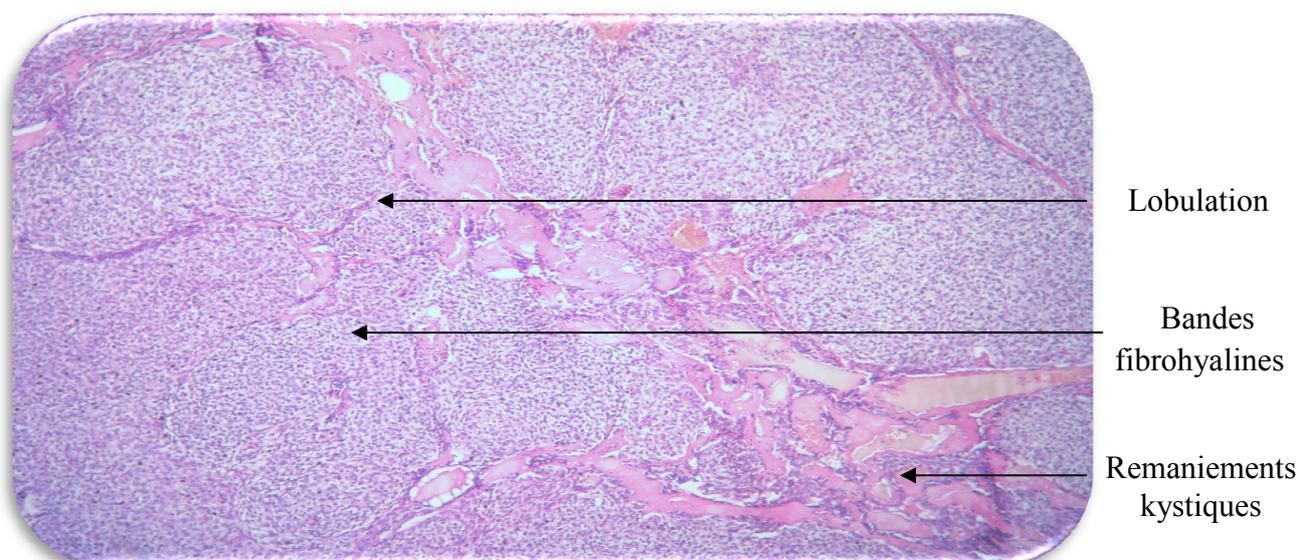


Figure 34 : Coupe histologique d'un thymome B3 (HE X60) (Originale)

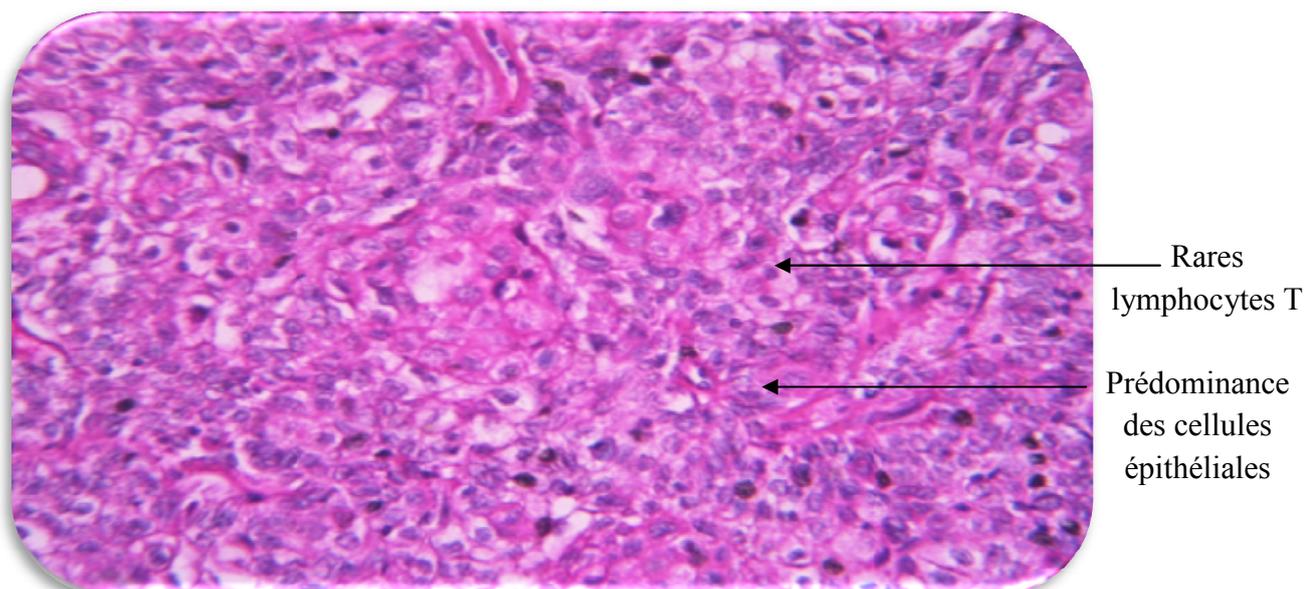


Figure 35 : Coupe histologique d'un thymome B3 (HE x100) (Originale)

Chapitre III : Résultats et Discussion

6-Thymome combiné B2/B3 à prédominance B3

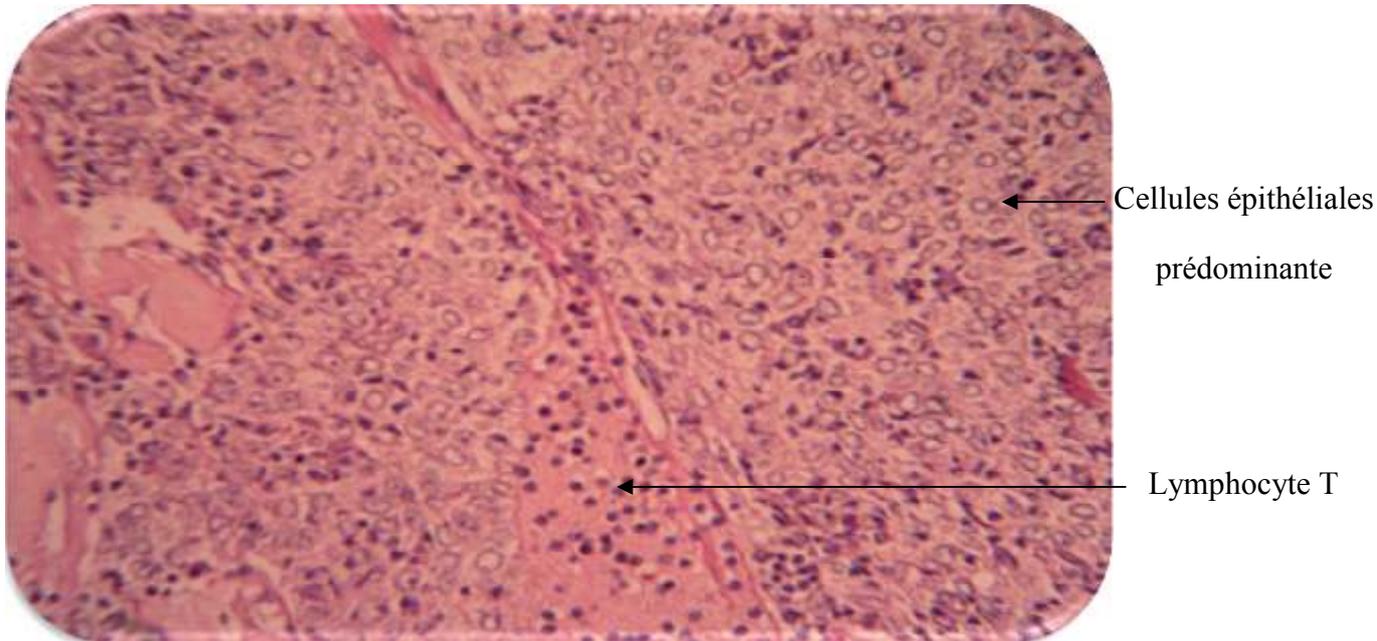


Figure 36: Coupe histologique d'un thymome B2/B3 à prédominance B3 (HEx60)
(Originale)

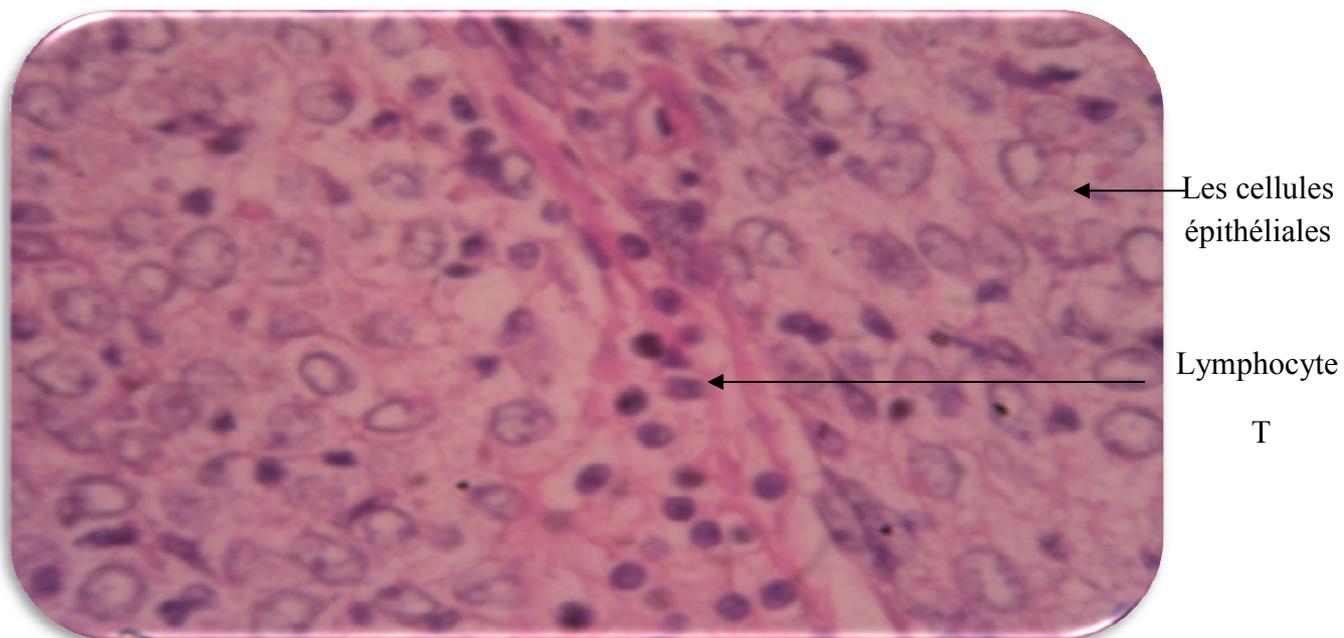


Figure 37: Coupe histologique d'un thymome B2/B3 a prédominance B3
(HEx100) (Originale)

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-4-Étude immunohistochimique

L'immunohistochimie peut contribuer au diagnostic des tumeurs épithéliales thymique. Quelques marqueurs ont été utilisés sur trois types des thymomes à savoir : **CK19**, **CD99**, **Tdt**.

Tableau VI: L'expression des marqueurs tumoraux

Marqueurs	Réactivité
CK19	Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires
CD99	Lymphocytes T immatures
Tdt	Lymphocytes T immatures

Tableau VII: Représentant les AC utilisés dans l'étude immunohistochimique des TET.

Type d'AC anti	PH	Dilution
CK19	9	1 /50
CD99	7,2	1 /50 1 /75
Tdt	9	1 /10

Chapitre III : Résultats et Discussion

1-Thymome A

● Immunomarquage par le CK19

CK19 : fait partie des filaments intermédiaires, sont constituées d'une famille multigénique hautement complexe, marque les cellules épithéliales, polypeptides dont les poids moléculaires varient entre 40 et 68 kDa.

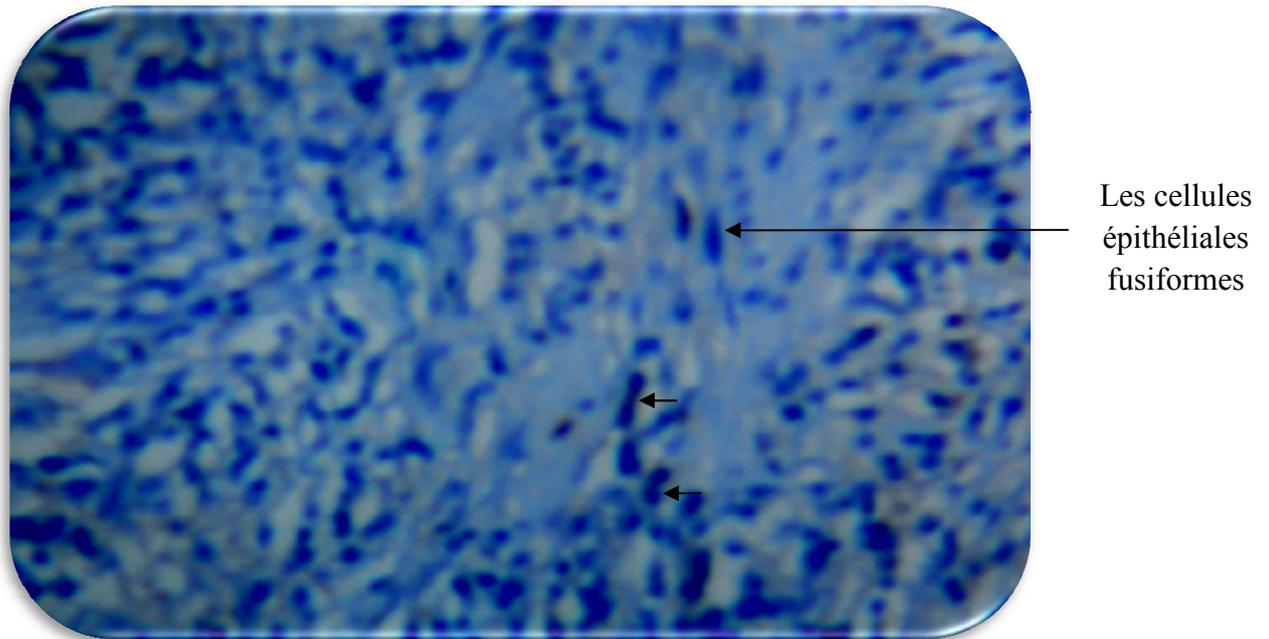


Figure 38: Expression membranaire de CK19 (Thymome A) (Grx10) (Originale).

2-Thymome AB

● Immunomarquage par le Tdt

Tdt : une enzyme nucléaire qui catalyse la polymérisation indépendante de la matrice des désoxynucléotidyl triphosphates de l'extrémité 3' de l'ADN à simple brin, impliquée dans la génération du récepteur des lymphocytes T et dans la diversité des anticorps, se trouve principalement dans les thymocytes corticaux et dans les cellules primitives de la moelle osseuse.

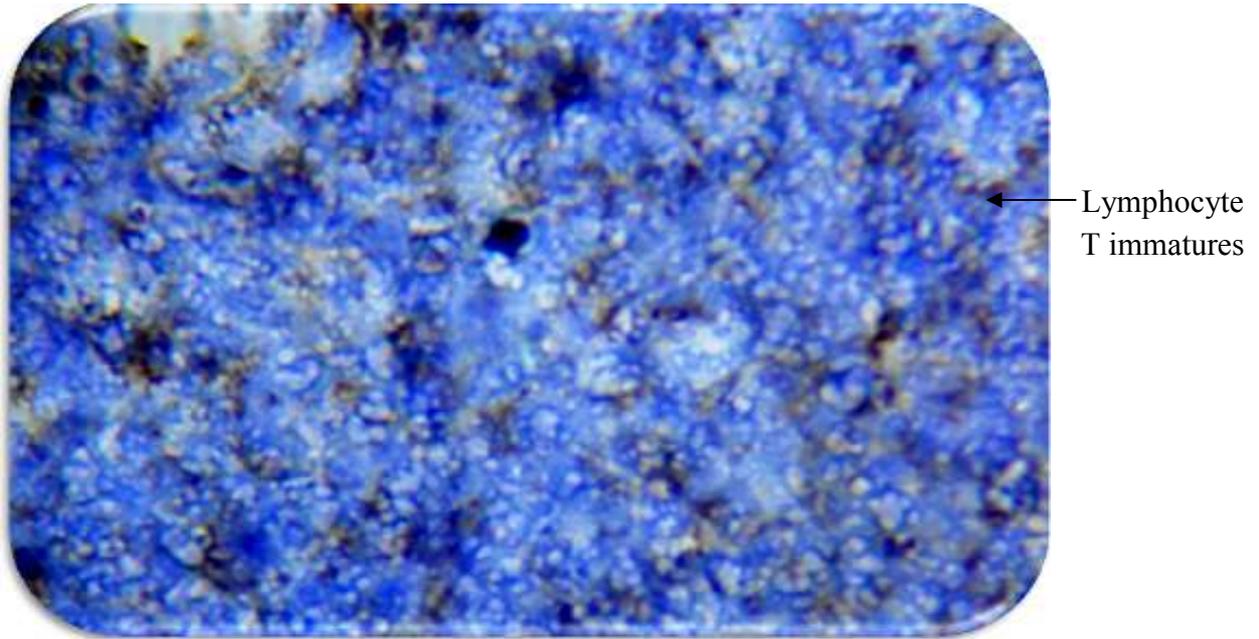


Figure 39: Expression nucléaire de Tdt (Thymome AB) (Grx40) (Originale).

● Immunomarquage par le CD99

CD99 : Le gène MIC2 est un gène pseudo-autosomique situé dans les bras courts des chromosomes X et Y. Les produits du gène sont des glycoprotéines de même poids moléculaire appelées p30 et p32.4-6 Les protéines encodées par le gène MIC2 sont sensibles à la neuraminidase et à la protéase.

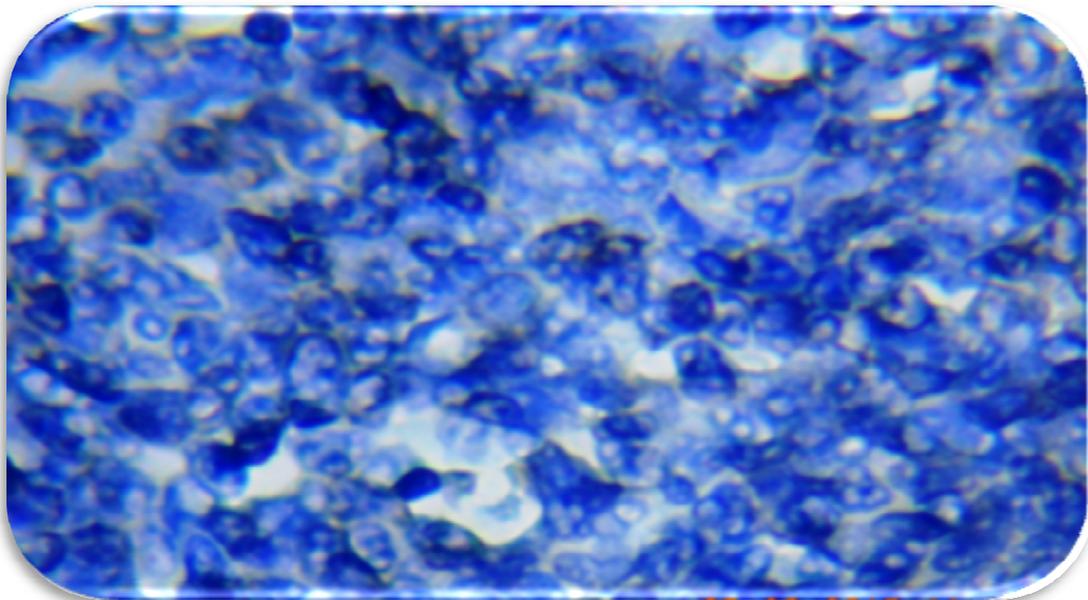
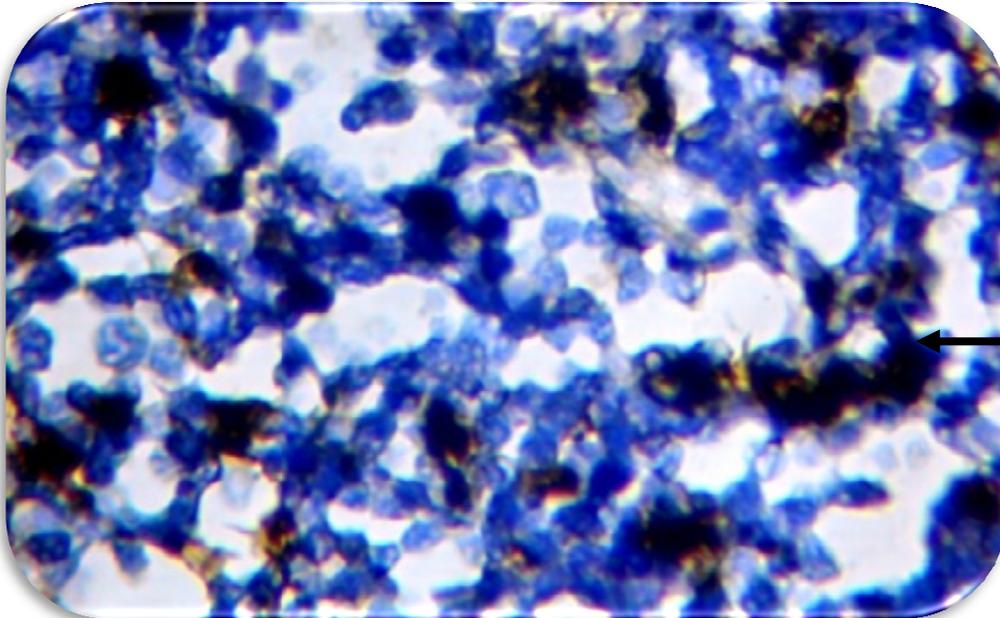


Figure 40 : Expression cellulaire de CD99 par les lymphocytes T immatures (Thymome AB) (Grx10) (Originale).

Chapitre III : Résultats et Discussion

3-Thymome B2

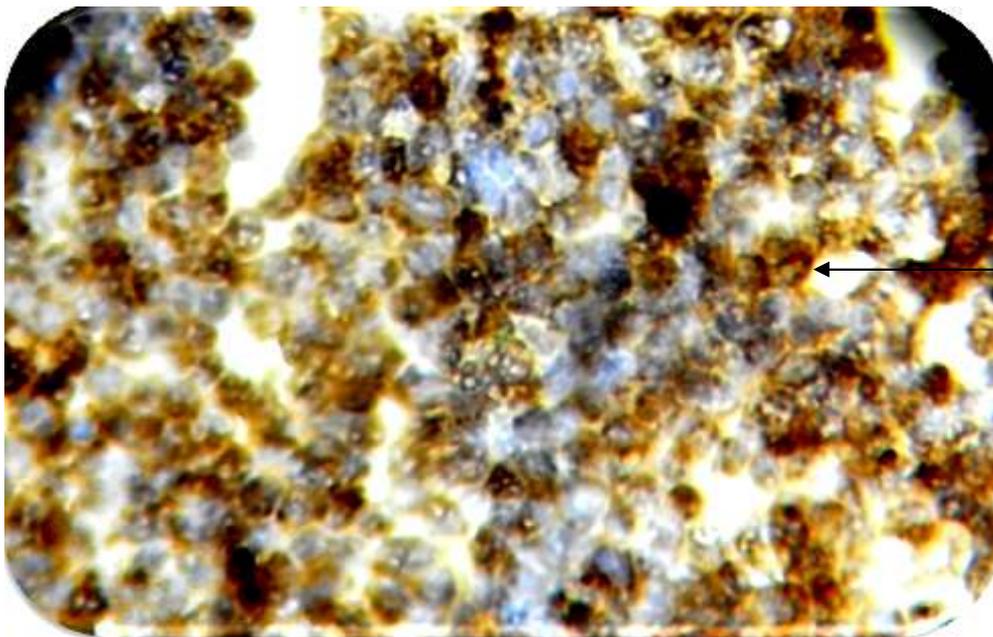
● Immunomarquage par le CK19



Cellules épithéliales

Figure 41 : Expression membranaire de CK19 (Thymome B2) (Grx40) (Originale).

● Immunomarquage par le Tdt



Lymphocyte T immatures

Figure 42 : Expression nucléaire de Tdt (Thymome B2) (Grx40) (Originale).

Chapitre III : Résultats et Discussion

Discussion

Les tumeurs épithéliales thymiques représentent **20 %** de l'ensemble des tumeurs médiastinales et plus de la moitié des tumeurs du médiastin antérieur. Elles regroupent les thymomes et les carcinomes thymiques. Les thymomes sont associés dans près de **50 %** des cas à des syndromes paranéoplasiques ou à des maladies auto-immunes dont la plus fréquente est la myasthénie (**Lemarié, 2006**).

Dans notre étude rétrospective une nette prédominance masculine est observée dans 31 cas 65% avec une sex-ratio (H/F) de **1,82**. L'âge moyen est de **42 ans** avec une médiane d'âge de **42 ans**.

Les données de la littérature ne montrent pas de différence entre les deux sexes **Varley et al., 1985 ;Blumberg et al., 1995 ;Tomaszek et al., (2009)**.

Dans une étude récente de **Vaideeswar et al., (2004)** laquelle a intéressé 50 cas des TET, l'incidence chez les hommes a été plus importante 66% contre 33% chez les sujets de sexe féminin. Ceci est en accord avec les données recueillies dans notre étude.

L'âge des patients variait entre 15-86 ans avec une tranche plus intéressée se situant entre 35-55ans. Ces résultats sont en corrélation avec ceux de **Detterbeck et al., (2008)**, dont l'étude sur 100 patients atteints de thymome avait montré une variation entre 35-70 ans.

Dans notre série les circonstances de découverte des TET étaient diverses représentées par des douleurs thoraciques dans 2 cas 7%, ainsi que des signes respiratoires observés dans 3 cas 10%.

La myasthénie constituait un facteur de révélation de la masse médiastinale dans 16 cas 53%. D'autres circonstances (trouble de la déglutition, antécédent médicamenteux, troubles ophtalmiques, anémie) ont été observées dans 6 cas **21%** ; dans 1 cas 3% il s'agissait d'une association avec une dermatite bulleuse. La découverte fortuite d'une masse médiastinale fut observée dans 23 cas à l'occasion d'une radiographie thoracique réalisée pour d'autres motifs.

Dans la littérature, **Barisien et al.,(2014)** rapportent sensiblement les mêmes pourcentages à travers une série de 66 cas avec 25 cas de découverte fortuite 37,5%, 5 cas avec des douleurs thoraciques 7,5%, 5 cas présentant des signes respiratoires 7,5%, et 19 cas associés à une myasthénie 28,7%.

Chapitre III : Résultats et Discussion

Ces symptômes sont variables selon la nature, le siège, la rapidité d'évolution, le caractère bénin ou malin de la tumeur.

Dans notre série la localisation des tumeurs épithéliales thymiques était variable intéressant surtout les étages antérieurs du médiastin 63%, antéro-supérieur 32% et antéro-moyen 5%.

L'aspect macroscopique des thymomes est peu spécifique et l'on ne peut les différencier des autres tumeurs du thymus de façon certaine. La taille des thymomes de notre série varie de 2cm à 24cm selon le temps de développement. Ils présentent un aspect bien ou mal limité, de coloration rose, blanche ou grise, polylobé ou multinodulaire à la coupe.

Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par **Thomas et al., 2010 ;Vaideeswar et al., (2004) ;Travis et al.,(2004), Barisien et al., (2014)** qui ont décrit que les thymomes sont de taille variable de 2 à 20 cm, est une tumeur généralement bien limitée, encapsulée, pouvant comporter des zones kystiques ou hémorragiques.

Dans notre série de 48 cas les thymomes représentent les pourcentages suivants; les thymomes A 6%, les thymomes AB 20%, les thymomes B1 12%, les thymomes B2 22%, les thymomes B3 20% et les carcinomes thymiques 4% avec une prédominance de thymome B2.

Des types rares de thymomes sont présentent, on parle alors de thymome combiné, B1-B2 10%, B2-B3 4%, B2 micronodulaire 2%, qui ne sont pas intégrés dans la classification OMS.

Ces résultats sont en accord à ceux rapportés dans la série de **Barisien et al., (2014)** dont les pourcentages sont équivalents à ceux de notre série avec 6,5% de thymomes A, 33,5% de thymomes AB, 9% de thymomes B1, 30% de thymomes B2 et 21% de thymome B3. Par contre nos résultats ne sont pas en corrélation à ceux retrouvés dans la série de (**Gang et al., 2002**), qui ont trouvaient les pourcentages suivants : thymome A 4%, thymome AB 34%, thymome B1 8.15%, Thymome B2 19.5%, Thymome B3 13.5% et les Carcinome thymique 13.5%.

Nos résultats se concordent avec celle les résultats rapportés dans les séries de **V.T de Montpreville et al., (2002) ; Ruffini et al., (2011) ; Affane et al., (2014)**, qui ont trouvaient que le thymome B2 était prédominant.

Chapitre III : Résultats et Discussion

Du fait d'un manque de données relatives aux caractéristiques histologiques recueillis dans les fiches de renseignement ainsi que les compte rendus d'histopathologie, seuls 36 cas de tumeurs épithéliales thymiques ont pu être gradés selon la stadification de Masaoka.

Parmi ces 36 cas, 17% ont été au stade I (6 cas), 80% au stade II (30 cas) et 3% au stade III (1 cas).

La technique d'immunohistochimie a été réalisée sur trois types histologiques A, AB, B2, B3 seulement dont on a trouvée tous les marqueurs CD99, CK19, Tdt de façon positive ou négative en fonction de la différenciation des cellules épithéliales, et de la prédominance de ces cellules par rapport au contingent de lymphocytes non tumoraux.

Les cellules épithéliales tumorales expriment la cytokératine CK19, les lymphocytes présentent dans un thymome exprime comme le thymus normal les marqueurs des lymphocytes T immatures CD99, Tdt.

Dans notre série le thymome A exprime la CK19 ce qui explique la richesse de ce thymome par les cellules épithéliales. Le thymome AB exprime le Tdt et le CD99 ce qui explique la présence des lymphocytes T immatures. Le thymome B2 exprime la CK19 et le Tdt ce qui explique la présence des deux contingents lymphocytaire et épithéliales.

Ces marqueurs ont un intérêt pronostic.

Conclusion

Les TET sont des tumeurs rares, elles représentent environ 20% des tumeurs médiastinales et 50% des tumeurs du médiastin antérieur. Ces tumeurs posent des problèmes bien particuliers, de diagnostic surtout anatomopathologique et de stratégie thérapeutique.

L'objectif de notre travail a été de préciser les caractéristiques anatomocliniques et immunohistochimique des tumeurs épithéliales thymiques.

Les TET surviennent essentiellement chez l'adulte entre 35-55ans avec une prédominance masculine. Les circonstances de découverte sont variables motivées par des signes respiratoires parfois associés à une pathologie auto immune (myasthénie) soit révélées de façon fortuite lors d'une radiographie thoracique réalisée dans le cadre d'un bilan.

L'étude anatomopathologique confirme le diagnostic des TET et permet également de les classer en fonction de la classification OMS (2004). La stadification de MASAOKA en fonction du caractère invasif ou non de la tumeur a un intérêt particulier dans le cadre du pronostic.

En pratique, la classification histologique OMS et la stadification de Masaoka conditionnent les stratégies thérapeutiques et permettent d'appréhender le pronostic.

L'étude immunohistochimique à l'aide d'anticorps spécifique (CD99, CK19, Tdt) permet d'affiner le diagnostic posé en morphologie.

Compte tenu du manque de données relatives au suivi des cas inclus dans cette série hospitalière, il nous a été impossible d'apprécier l'évolution clinique ainsi que le devenir des patients. Il aurait été souhaitable de pouvoir disposer des dossiers cliniques lesquels devraient être discutés dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Reference bibliographique

A

- **Abraham LK , 2006** :HISOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE. 1^{er} éd. Bruxelles : De Boeck & Larcier s a ;.286p .
- **Affane M., Elmorjani TL., Elomrani A. et Khouchani M. (2014)** : Les tumeurs épithéliales thymiques : service d'oncologie radiothérapie. CHU mohamed VI. Marrakech. Maroc.

B

- **Barisien J., Lhommet P.et Dumont P. (2014)** : Analyse d'une série de thymome Opérés : intérêt des classifications histologiques et anatomocliniques et d'une prise en charge standardisée .*Chirurgie Thoracique et cardiovasculaire*18 (2), 96-102.
- **Bernard C.,Pasquet F.,Girard N.,Tronc F., Guibert B., Issac S., Devruassouse, M.,Chalabresse L.,BroussolleC., et Seve P. (2014)** :Pahologie thymiques et maladies auto-immunes :à propos d'une série de 104 patients Opérés :A46-A47.
- **Boubrite LH., et Nafti S. (2007)** : Sept cas de tumeurs thymiques observés en 2ans (2004 à 2005).Revue des maladies Respiratoires Vol 24N² HS1(P73).
- **Bertrand D.(1995)** :Tumeurs du thymus, :EMC - Pneumologie:1-0 [Article 6-047-D-10].
- **Bernatz PE., Harrison EG ., et Claggett OT.(1961)** :Thymoma, a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg;42:424-44.
- **Bretel JJ.(1989)**: Staging and Preliminary results of the thymic tumor study group. Basel Kargel.
- **Boubrit L.H.,Nafti S.(janvier 2007)** : Revue des Maladies Respiratoires Vol 24, N^o HS1- p. 73.
- **Blumberg D., Port JL., Weksler B., Delgado R., Rosai J., Bains MS, et al. (1995)**: Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. Ann Thorac Surg ; 6 (4):908-13.

C

- **Chen FF., Yan JJ., Jin YT., et Su IJ.(1996)**: Detection of bcl-2 and p53 in thymoma: expression of bcl-2 as a reliable marker of tumor aggressiveness. Hum Pathol;27:1089-92.

Reference bibliographique

- **Castermans E., Morrhaye G., Marchand S., Martens H., Moutschen M., Baron.F., Y Beguin., et Geenen V.(2007) : ÉVALUATION CLINIQUE DE LA FONCTION DU THYMUS.** Rev Med Liege; 62 : 11 : 675-678

D

- **Dautzenberg B.(1995) :Tumeurs du thymus.** Enc Med Chir (Paris-France), Pneumologie, 6-047-D-10,8p.
- **Duensing A., Heinrich MC., Fletcher CD., et Fletcher JA. (2004):** Biology of gastrointestinal stromal tumors: KIT mutations and beyond. *Cancer invest* 22(1):106-16.
- **Detterbeck F.C., MD., Andrew G., Nicholson MD., Kazuya Kondo MD., PhD, Paul Van Schil MD., PhD., et Cesar Moran MD. (July 2011):** Journal of Thoracic Oncology • Volume 6, Number 7, Supplement 3.

E

- **Exbrayat C., Colonnat M., Menegoz F., Sarrazin R., Vrousos C., et Vincent F.(1989) : Descriptive epidemiology of thymoma.** Karger, 7th Cancer Research Workshop. Basel (Swiss).

G

- **Girard N., Shen R., Guo T., et al,(2010):** Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* ; 15: 6790-9.
- **Gang C., Alexander M., et Chen W.H., (2002):** New WHO Histologic Classification Predicts Prognosis of Thymic Epithelial Tumors: *A Clinicopathologic Study of 200 Thymoma Cases from China.* **CANCER / Volume 95 / Number 2.**

H

- **Hadoux J.,Girard N., et Besse B. (2012) : Tumeurs épithéliales thymiques : actualités dans la prise en charge en France.***Bull Cancer* 99(11).

Reference bibliographique

- **Hirota S., Nishida T., Isozaki K., Taniguchi M., Nakamura J., Okazaki T., et Kitamura Y. (2001 April)** : Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol.* 193(4):505-10.
- **Hayashi Y., Ishii N., Obayashi C., Jinnai K., Hanioka K., Imai Y., et Itoh H. (1995)**: Thymoma Tumor type related to expression of epidermal growth factor (egf), egf-receptors, p53, v-erb and ras p21, *Virchows Arch* ; 426:43-50.
- **Hale J.S., Fink p.j.(2009)** : Back to the thymus , peripheral Tcells come home. *Immunology and Cell Biology* 87, 58-64.

I

- **Ionescu DN., Sasatomi E., Ciplly K., Nola M., et Dacic S. (2005)** : Protein expression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in thymoma ; 103: 630-6.

J

- **Jacot W., Quantin X., et Pujol JL.(2006)** :Traitement des tumeurs épithéliales thymiques vers un prise en charge pluridisplinaires. *Revue des maladies Respiratoires* ; Vol 23, N^o SUP1 (PP.35-46).
- **Jean-François M., Mornéx F., et Soulière D.(2011)** : Thérapeutique du cancer .2^{eme} ed .Springer-Verlag France .277p.

K

- **Kerjouan M., Corre R., Léna H., Choukein N., Chiforeanu D., Latour C., Verhoye B., Desrues JP., et Jouneau B.S. (2014)** : Analyse rétrospective portant sur 50 tumeurs épithéliales thymiques au CHU de Rennes. *Revue des Maladies Respiratoires Vol 31, N^o7* :591-600.
- **Koga K., Matsuno Y., Noguchi M et al. (1994)**: A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non invasive thymoma. *Pathol Int*; 44(5):359-67.

Reference bibliographique

L

- **Lemarié E. (novembre 2006)** : Formes cliniques des cancers thoraciques Tumeurs du médiastin Mediastinal tumors .Revue des Maladies Respiratoires Vol 23, N° 5-C3 - pp. 170-176.
- **Le Péchoux C., Mahé M., Bretel J.J., Roberti E., et Ruffié P. (2005)** : Tumeurs épithéliales thymiques. Cancer/Radiothérapie (9) 351–357.
- **Lullman R.R. (2008)** : Histologie .Allmand: De Boeck; 2008. 338.
- **Lièvre A., Laurent-puing P. (2010)** : La voie de signalisation Ras\MAPK. Cancero dig Vol.2 N°1 pp.38-42.

M

- **Mascarel M., Parrens JF., Goussot H., et Bégueret (2015)** : Tumeurs du médiastin antérieur Tumeurs épithéliales thymiques. Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR); [Mis à jour le 17/05/2005, Créé le 26/04/2002] .Disponible <http://www.respir.com/doc/abonne/base/Thymome.asp>
- **Morgenthaler TI., Brown LR., Colby TV., Harper CM Jr., et Coles DT., (1993 nov)**: Thymoma. Mayo Clin Proc ;68(11):1110-23.
- **Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., et Tanioka T. (1981 Dec)**: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1;48(11):2485-92.

P

- **Penzel R., Hoegel J., Schmitz W., et al, (2003)**: Clusters of chromosomal imbalances in thymic epithelial tumours are associated with the WHO classification and the staging system according to Masaoka. Int J Cancer ;105:494-8.
- **Perrotin C., Régnard JF. (2005)**: Tumeurs du thymus. EMC-Pneumologie (2)33-48.
- **Puglisi F. (1996)**: p53 protein expression and p53 mutation in thymic epithelial tumors. Am J Clin Pathol;105:657-8274
- **Pich A., Chiarle R., Chiusa L., et al. (1996)**: p53 expression and proliferative activity predict survival in non-invasive thymomas. Int J Cancer ;69:180-3.

Reference bibliographique

- **Puissant B.(2004)** :Fonction thymique et auto-immunité, La revue de médecine interne (25)562–572.
- **Parrens M. (2015)** : Carcinome thymique bien différencié. Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR) ; [Mis à jour le 02/05/2002 , Créé le 29/04/2002] .Disponible <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/cancer-bronchique/CarcinomeThymiqueBienDifferentie.asp>

R

- **Ruffié P., Gory-Delabaere G., Fervers B., Lehmann M., Regnard JF., et Resbeut M. (1999)**:Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. Groupe de travail SOR. Bull Cancer;86: 365—84.
- **Rosai J. (1999)**: Histological typing of tumors of the thymus. In: WHO classification of tumors, nd edition. Berlin: Springer-Verlag.
- **Ruffini E., Van Raemdonck D., Detterbeck F et al, (2011)**: Management of thymic tumors: A survey of current practice among Members of the European Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Oncol ;6:614-23.

S

- **Sasaki H., Yuki H., Kobayashi Y., et al, (2011)**: Elevated serum vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor levels in patients with thymic epithelial neoplasms. *Surg Today* ; 31 : 1038-40.
- **Sainte- Blancard P.,Guigay J., Natali F., L’Her P.Pons., et Le vagueresse F.R.(2002)** : Une tumeur maligne rare du médiastin :le carcinome thymique .*Pneumo* 22(PP127-129) .
- **Suster S., Rosai J.(1991 Feb)**: Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer*. 15;67(4):1025-32.
- **Suzuki M., Chen H., Shigematsu H., et al, (2005)**: Aberrant methylation: common in thymic carcinomas, rare in thymomas. *Oncol Rep* ;14:1621-4.
- **Sogawa K., Kondo K., Fujino H., et al, (2003)**: Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is correlated with poor prognostic variables in patients with thymic epithelial tumors. *Cancer* ;98:1822-9

Reference bibliographique

T

- **Travis WD., Brambilla E., Muller-Hermelink HK., et Harris CC.(2003):**Pathology and genetics of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon : IARC Press.
- **Tanouh.,KendjaY.,Bakassa F., Ehounoud S., et Kangah H.M.(1999) :**Tumeurs de médiastin Résultats de 22 cas opérés. *Médecine d'Afrique Noire* 46(7) :371.
- **Thomas V., (2010) :** Thymome et carcinome thymique *.Revue des maladies Respiratoire*27(1281-1287).
- **Thomas P.A ., Payan-Defais.(2010):**Tumeurs épithéliales thymiques *.Pneumo* 66(41-51).
- **Tomita M., Matsuzaki Y., Edagawa M., et al. (2002):** Correlation between tumor angiogenesis and invasiveness in thymic epithelial tumors. *JThorac Cardiovasc Surg* ; 124 : 493-8.
- **Thomas de Montepreville V.(2010):** Thymomes et carcinomes thymiques : revues des malades respiratoires

V

- **Verley JM., Hollmann KH.(1985):** Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* ; 55 (5):1074-86.
- **Vaideswar P., Padmanabhan A., Deshpande JR., Pandit SP.(2004) :** Thymoma: A pathological study of 50 cases: *J Postgrad Med* :Vol 50 Issue 2

W

- **William L.(2003):** EMBRYOLOGIE HUMAINE. 2^e éd. France : De Boeck Supérieur ; 377p .
- **Weathers PR., Young B., et Heath JW.(2001) :** histologie fonctionnelle. 4^e éd. Espagne: De Boeck Supérieur .202-204p.

Z

- **Zarza V .,Girard N.(2012) :** Tumeurs épithéliales thymiques : biomarqueurs prédictifs et thérapies ciblée. Doi : 10.1016/S1877-1203(12)70322-1.
- **Zettl A., Ströbel P., Wagner K., et al,(2000):** Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *Am J Pathol* ; 157:257.

Annexe 1

Tableau I : Classification histologique des Tumeurs Épithéliales Thymiques selon l'OMS 2004.

1. Tumeurs épithéliales.
1.1 Thymome.
1.1.1 Type A : médullaire.
1.1.2 Type AB mixte.
1.1.3 Type B1 : organoïde.
1.1.4 Type B2 : cortical.
1.1.5 Type B3 : carcinome thymique bien différencié.
1.2 Carcinome thymique (Type C).
1.2.1 Carcinome épidermoïde Kératinisant.
1.2.2 Carcinome épidermoïde non Kératinisant.
1.2.3 Carcinome à différenciation lymphoépithéliale.
1.2.4 Carcinome sarcomatoïde (carcinosarcome).
1.2.5 Carcinome à cellules claire.
1.2.6 Carcinome basaloïde.
1.2.7 Carcinome mucoépidermoïde.
1.2.8 Carcinome papillaire.
1.2.9 Carcinome indifférencié.
2. Tumeurs neuroendocrines.
2.1 Tumeur carcinoïde (carcinome neuroendocrine bien différencié).
2.1.1 Classique.
2.1.2 A cellules fusiformes.
2.1.3 Pigmentée.
2.1.4 Avec substance amyloïde.
2.1.5 Atypique.
2.2 Carcinome à petites cellules (carcinome neuroendocrine faiblement différencié)
2.2.1 Carcinome à petites cellules combiné avec carcinome épidermoïde Kératinisant.
2.3 Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
3. Tumeurs germinales
3.1 Séminome.
3.2 Carcinome embryonnaire.
3.3 Tumeur de sac vitellin.
3.4 Choriocarcinome
3.5 Tératome
3.5.1 Tératome mature
3.5.2 Tératome immature
3.5.3 Avec composante immature.
3.6 Tumeurs germinales combinées.
4. Tumeurs lymphoïdes.
4.1 Lymphome de hodgkin.
4.1.1 Avec sclérose nodulaire.
4.2 Lymphome à grandes cellules.
4.2.1 Avec sclérose.
4.3 Lymphome lymphoblastique.

4.4 Lymphome anaplasique à grandes cellules.

4.5 Lymphome de type MALT

5. Tumeurs stromales.

5.1 Thymolipome

5.2 Thymoliposarcome.

5.3 Tumeur fibreuse solitaire.

5.4 Tumeur rhabdoïde.

6. Lésion pseudotumorales.

6.1 Hyperplasie thymique vraie.

6.2 Hyperplasie lymphoïde.

6.3 Kyste thymique multiloculaire.

6.4 Histiocytes à cellule de langerhans.

7. Tumeurs cervicales d'origine thymique ou dérivées des arcs branchiaux.

7.1 Thymome hamartomateux ectopique.

7.2 Thymome cervical ectopique.

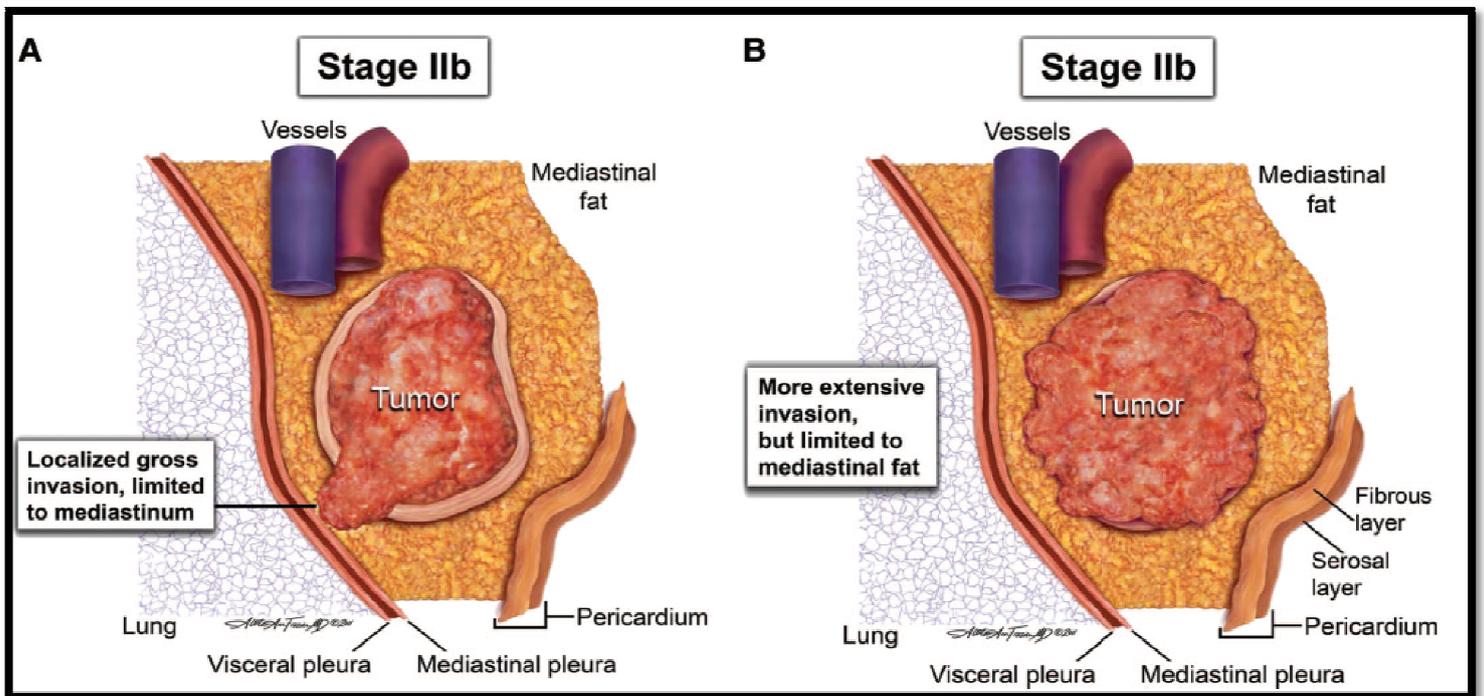
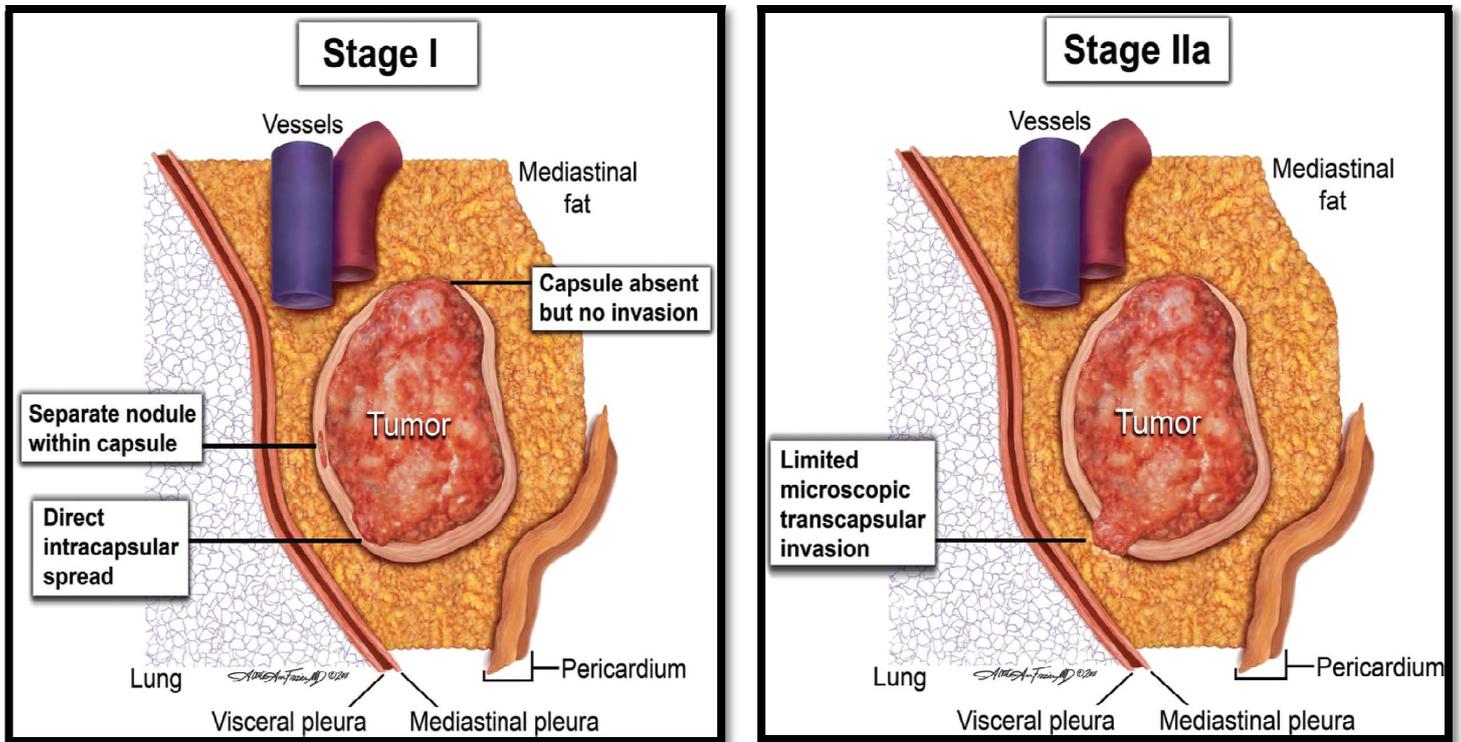
7.3 Tumeur épithéliales fusiforme avec différenciation thymique.

7.4 Carcinome avec différenciation thymique.

8. Tumeurs métastatique.

9. Tumeurs infalsifiables.

Annexe 2



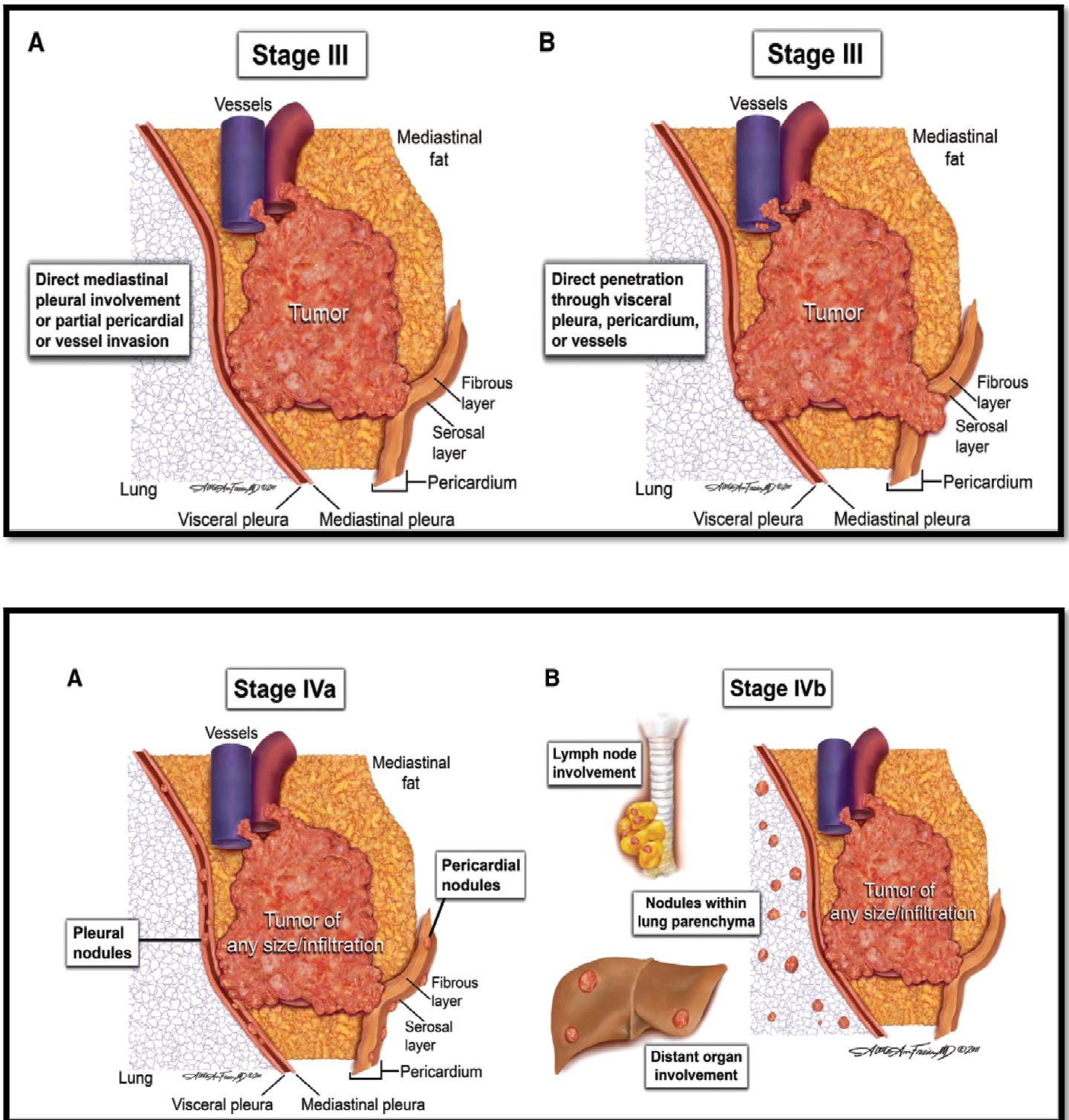


Figure 7: Proposition de la stadification de Masaoka.

Annexes

Annexe 3

Tableau III : Les mutations de Kit dans les carcinomes thymiques

Domaines	Mutations
Domaines Kinase de récepteur Kit au niveau de l'exon 14 et 17	<ul style="list-style-type: none">• Kit D820E (exon 17).• Kit H 697Y (exon 14).
Domaine juxta-membranaire au niveau de l'exon 11	<ul style="list-style-type: none">• Kit P577.• Kit V560.• Kit Y553.

Annexe 4

Tableau IV : Principaux syndromes paranéoplasique et maladies auto-immunes associés aux tumeurs Épithéliales Thymiques

Maladie auto-immunes
Myasthénie Syndrome érythémateux disséminé Syndrome de Goujerot-Sjogren Polymyosites Maladie de Crohn Rectocolite ulcérohémorragique Kératoconjonctivite
Manifestations hémato-immunologiques
Hypogammaglobulinémie Anémie érythroblastopénique Pancytopénie Anémie hémolytique Anémie de Biermer Polyarthrite rhumatoïde Thyroidite d'Hashimoto Syndrome de Raynaud Sclérodermie Sarcoïdose
Maladies endocrines
Hyperthyroïdie Maladie d'Addison Panhypopituitarisme
Autres
Myocardite Pemphigus Candidose chronique cutanéomuqueuse Méga-oesophage

Annexe 5

Tableau V : Matériels et solutions utilisés en histologie et en immunohistochimie

Appareils	Matériels et verreries	Réactifs	Kit d'immunohistochimie
Bain-marie Microtome Agitateur Étuve Appareil d'inclusion	Lame d'étalement Lames silanisées Panier de lames Micropipettes	Formol a 10% Éthanol à 80, 90 et 100 % Eau distillée et eau de robinet Paraffine Hématoxyline Éosine Xylène Eukitt	Solution de PH= 6 Eau oxygénée Solution d'anticorps AC anti CD99, Tdt, CK19. Solution PBS (phosphate buffered saline): chlorure de sodium, phosphate disodique, phosphate monopotassique et un peu de chlorure de potassium. Solution DAB chromogène Hémalin Ammoniaque

Annexes

Tableau XIV : Renseignements des fiches des patients

Annexe 6

Cas	Age (Ans)	sexe	Type de prélèvement	Taille (cm)	Aspect macroscopique	Conclusion	IHC
Cas 1	54	F	Pièce thymectomie	4 à 8 cm	Aspect plein blanchâtre	Thymome B1-B2, stade II de Masaoka.	-
Cas 2	40	F	Pièce thymectomie	5x4x4 cm	Bosselée de consistance ferme.	Thymome B3	-
Cas 3	37	H	Pièce thymectomie	9x6 cm	Aspect multi lobulé, blanchâtre Faible siège de remaniement hémorragique.	Thymome B3stade II de Masaoka.	-
Cas 4	65	F	Pièce thymectomie	10x6x3 cm	Siege d'un nodule tumorale, partiellement encapsulée.	Thymome B2-B3 de stade II de Masaoka.	-
Cas 5	65	F	Pièce thymectomie	12x9x4 cm	Encapsulée, aspect plein lobulé, blanchâtre	Thymome AB, stade I de Masaoka	-
Cas 6	86	F	Pièce thymectomie	14x7x6 cm	Encapsulé	Thymome AB, stade I de Masaoka	-
Cas 7	60	F	Pièce thymectomie	9x6x3 cm	Encapsulé de consistance ferme	Thymome AB, stade II de Masaoka	-
Cas 8	42	H	Biopsie	1.5 cm	Biopsie blanchâtre	Thymome B1-B2	CK19(+) CD 3(+) Tdt (+)
Cas 9	31	H	Pièce thymectomie	19x12x6 cm	Encapsulée.	T thymome B1 avec foyers de B2, stade II de Masaoka	-
Cas 10	42	H	Pièce thymectomie	11x10x8 cm	Un aspect nodulaire plein blanchâtre.	Thymome B2, stade II de Masaoka	CK116(+) Tdt (+) CD20,CD5(-)
Cas 11	45	H	Pièce thymectomie	15x12x6 cm	Thymome AB 58		-

Annexes

Cas 12	30	F	Pièce thymectomie	12x5 cm	Encapsulée Aspect nodulaire	Thymome AB.	-
Cas 13	48	H	Pièce thymectomie	5x3x1 cm	Aspect lobulé, jaunâtre or ganoïde	Thymome B3, stade II de Masaoka.	-
Cas 14	31	H	Pièce thymectomie	15x12x6 cm.	Surface externe lisse bosselée, richement vascularisée, encapsulée, aspect plein blanchâtre.	Thymome AB.	-
Cas 15	58	F	Pièce thymectomie	8x8x3 cm	Encapsulée, consistance molle, aspect plein blanchâtre.	Thymome B1, stade I de Masaoka.	-
Cas 16	76	H	Pièce thymectomie	24 x9x5 cm	Bosselée, encapsulée de consistance ferme, blanchâtre	Thymome de type A, stade II de Masaoka	CD20(+) CD3(+) Tdt (+) AE1\AE3(+) Chromgranine (+)
Cas 17	43	F	Pièce thymectomie	7 x1 cm	Surface bosselée à la coupe, aspect plein blanchâtre	Thymome AB, stade I de Masaoka.	CK19(+)
Cas 18	31	H	Pièce thymectomie	13.5x6x3.5 cm	Surface lisse richement vascularisée	Thymome B2, stade II de Masaoka.	-
Cas 19	40	H	Pièce thymectomie	9x7x4 cm.	Aspect plein beige	Thymome AB, stade I de Masaoka.	CK19(+) CD1a (+)
Cas 20	30	H	-	-	-	Thymome AB.	CK19(+) Tdt (+) CD3/CD5 (+)
Cas 21	50	H	Pièce thymectomie	6x9 cm	Encapsulée bosselée, nodule tumorale plein lobulée, blanchâtre.	Thymome B1-B2, Stade II de Masaoka.	-
Cas 22	38	H	biopsie	1.5 cm	Blanchâtre	Thymome B3	
Cas 23	25	H	Bloc	-	-	Thymome B1	CK19(+)
Cas 24	31	H	biopsie	1.7 cm	Blanchâtre	Thymome B3	-
Cas 25	43	H	Pièce thymectomie	12 cm	Encapsulée.	Thymome B1, stade II de Masaoka	CK19(+)

Annexes

Cas 26	48	H	Bloc de paraffine	-	-	Carcinome peu différenciée	AE1\AE3 (+) TTF1,CD20,CK7(-)
Cas 27	29	F	Pièce thymectomie	9x6x1 cm	Nodule plein blanchâtre, encapsulée.	Thymome B2	CK19(+) Tdt (+)
Cas 28	54	F	biopsie	4x3 cm	-	Thymome B2	-
Cas 29	28	F	Pièce thymectomie	9x8x3 cm	Encapsulée, aspect plein hétérogène	Thymome B2, stade I de Masaoka.	-
Cas 30	46	F	Pièce thymectomie	8x4x2	Aspect plein blanchâtre, lobulée	Thymome B3, stade II de Masaoka.	-
Cas 31	32	H	Pièce thymectomie	9x3x2 cm	Bien encapsulée	Thymome AB, stade II de Masaoka.	CK19(+) Tdt (+) CD3\CD4 (+)
Cas 32	50	H	Pièce thymectomie	15x11x8 cm	Encapsulée richement vascularisée, surface bosselée	Thymome AB, stade II de Masaoka.	-
Cas 33	32	H	Pièce thymectomie	12x9x4 cm	Encapsulée, aspect blanchâtre lobulée	Thymome B3, stade II de Masaoka.	CK19(+) Tdt (+) CD1a (+)
Cas 34	33	H	Biopsie	3x2x1 cm.	Aspect plein jaunâtre	Thymol B3, stade III de Masaka.	CD1 (+) Tdt (+)
Cas 35	39	F	Pièce thymectomie	12x10 cm	Encapsulée à la surface, richement vascularisée d'aspect plein, blanchâtre	Thymome B2, stade I de Masaoka.	AE1\AE2(+)
Cas 36	59	H	Pièce thymectomie	11x9x5 cm	-	Thymome A, stade II de Masaoka.	CD1a et Tdt(+) CD5(+) CK19(+) CD5(-)
Cas 37	51	H	-	-	-	Thymome A, stade II de Masaoka.	-
Cas 38	50	H	Pièce thymectomie	6x4x3 cm	Ferme, entourée d'une atmosphère graisseuse.	Thymome B2, stade II de Masaoka.	-

Annexes

Cas 39	46	H	Pièce thymectomie	5x5x1.5 cm	Encapsulée à surface bosselée.	Thymome B1, stade II de Masaoka.	-
Cas 40	15	H	Pièce thymectomie	8x7x1 cm	Encapsulée, bosselée finement vascularisée de consistance ferme	Thymome B2.	-
Cas 41	59	H	Biopsie	8x6 cm	-	Thymome B2	-
Cas 42	15	H	Pièce thymectomie	7x7 cm	Encapsulée.	Thymome B1	-
Cas 43	56	H	Pièce thymectomie	8x5.5x3 cm	Encapsulée.	Thymome B2-Thymome micronodularisé	CK19(+) CD45Ro(+) CD99(+)
Cas 44	19	F	Pièce thymectomie	12x4x2 cm	Partiellement encapsulée	Thymome B2.	-
Cas 45	51	H	Pièce thymectomie	9.5x6x3 cm	-	Thymome B2-B3, stade II de Masaoka.	-
Cas 46	38	F	Biopsie	Variable de 0.5 à 3.5 cm	Consistance élastique	Thymome B2	-
Cas 47	56	H	-	-	-	Carcinome pléomorphe	CK7(+) TTF1(-)
Cas 48	38	F	Pièce thymectomie	10x6x2 cm	-	Thymome B1-B2, stade II de Masaoka.	-

Conclusion

Les TET sont des tumeurs rares, elles représentent environ 20% des tumeurs médiastinales et 50% des tumeurs du médiastin antérieur. Ces tumeurs posent des problèmes bien particuliers, de diagnostic surtout anatomopathologique et de stratégie thérapeutique.

L'objectif de notre travail a été de préciser les caractéristiques anatomocliniques et immunohistochimique des tumeurs épithéliales thymiques.

Les TET surviennent essentiellement chez l'adulte entre 35-55ans avec une prédominance masculine. Les circonstances de découverte sont variables motivées par des signes respiratoires parfois associés à une pathologie auto immune (myasthénie) soit révélées de façon fortuite lors d'une radiographie thoracique réalisée dans le cadre d'un bilan.

L'étude anatomopathologique confirme le diagnostic des TET et permet également de les classer en fonction de la classification OMS (2004). La stadification de MASAOKA en fonction du caractère invasif ou non de la tumeur a un intérêt particulier dans le cadre du pronostic.

En pratique, la classification histologique OMS et la stadification de Masaoka conditionnent les stratégies thérapeutiques et permettent d'appréhender le pronostic.

L'étude immunohistochimique à l'aide d'anticorps spécifique (CD99, CK19, Tdt) permet d'affiner le diagnostic posé en morphologie.

Compte tenu du manque de données relatives au suivi des cas inclus dans cette série hospitalière, il nous a été impossible d'apprécier l'évolution clinique ainsi que le devenir des patients. Il aurait été souhaitable de pouvoir disposer des dossiers cliniques lesquels devraient être discutés dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Introduction

CHAPITRE I

Données bibliographiques

CHAPITRE II

Matériel et Méthodes

CHAPITRE III

Résultats et Discussions

Conclusion

Annexes