



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



ANNÉE 2023

N°20

***CYTOREDUCTION PLEURALE ET CHIMIOOTHERAPIE
HYPERTHERMIQUE INTRA-THORACIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE
DES METASTASES PLEURALES DE THYMOMES : ETAT DES LIEUX DES
PRATIQUES NATIONALES, BENEFICES POTENTIELS ?***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le ***lundi 27 mars 2023***

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par

Rémi BUZZI

Né le 20 juillet 1994 à Montpellier

**Sous la direction du
Dr Jean-Michel MAURY**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LINA Gérard	Bactériologie,
MION François	Physiologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction,	
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie,
THOMAS Luc	Dermato-Vénérologie,
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie
médicale,	
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETTEAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
CERUSE Philippe	O.R.L,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,

COTTE Eddy	Chirurgie générale
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SANLAVILLE Damien	Génétique,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique,
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CHO Tae-hee	Neurologie,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.

Ghesquieres Hervé
Haumont Thierry
Koppe Laetitia
Lasset Christine
Lega Jean-Christophe
Lopez Jonathan
Marignier Romain
Maucort Boulch Delphine
Milot Laurent
Passot Guillaume
Pialat Jean-Baptiste
Pinkele Caussy Cyrielle
Rasigade J. Philippe
Rolland Benjamin
Rossignol Audrey
Rousset Pascal
Sujobert Pierre
Viste Anthony
Vola Marco
Vuillerot Carole
You Benoît

Hématologie,
Chirurgie Infantile,
Néphrologie
Epidémiologie., éco. Santé,
Thérapeutique – Médecine Interne,
Biochimie Biologie Moléculaire,
Neurologie,
Biostat.Inf. Méd.
Radiologie Imagerie Médicale
Chirurgie Générale,
Radiologie et Imagerie médicale,
Nutrition
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Addictologie
Immunologie
Radiologie imagerie médicale,
Hématologie – Transfusion
Anatomie
Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
Médecine Physique Réadaptation.
Cancérologie,

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy,

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian,
PERDRIX Corinne,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire,
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction,	
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction,	

VAN GANSE Eric

Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques,
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie,
HAFLOM DOMENECH Pierre-Yves	Pédiatrie,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et Addictologie
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PETER DERECH Laure	Physiologie,
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire,
SUBTIL Fabien	Bio statistiques,
VALOUR Florent	Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
CHATRON Nicolas	Génétique,
DANANCHE Cédric	Epidémiologie. Économie de la santé,
KEPENEKIAN Vahan	Chirurgie Viscérale et Digestive,
LE BOSSE Fanny	Gastro-Hépatologie
PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie,
WOZNY Anne-Sophie	Biochimie biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie,
ANNAT Guy	Physiologie,
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
ECOCHARD René	Bio-statistiques,
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
LAVILLE Martine	Nutrition – Endocrinologie,
LAVILLE Maurice	Thérapeutique – Néphrologie,
LLORCA Guy	Thérapeutique,
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé,
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,

MOURIQUAND Pierre
MOYEN Bernard
SAMARUT Jacques
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Chirurgie infantile,
Orthopédiste,
Biochimie et Biologie moléculaire,
Nutrition
Rhumatologie,

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A **Jean-Michel**, merci de m'avoir accompagné dans ce projet. Pour le temps que tu m'as accordé, les nombreux conseils et ta patience au cours de ces 2 dernières années.

Au **Professeur Tronc**, merci pour vos enseignements et votre infinie patience, tant au bloc opératoire que pour me conseiller dans mon parcours. C'est un honneur et un plaisir de vous compter au sein de mon jury de thèse. Je vous en remercie grandement.

Au **Professeur Glehen**, merci pour ce semestre très instructif au sein de votre service et pour vos enseignements. Veuillez recevoir toute ma gratitude pour avoir libéré de votre temps pour juger mon travail et prendre part à ce moment

Au **Professeur Duruisseaux**, merci de vous être rendu disponible pour juger ce travail. Veuillez recevoir toute ma gratitude

Au **Professeur Girard**, merci d'avoir accepté de juger mon travail et pris le temps de descendre sur Lyon pour prendre part à ce moment. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance

À **ma mère**, pour toute la tendresse et l'amour que tu m'as donné. Ta patience et ton oreille toujours attentive quand j'en avais besoin et ton soutien dans mes (très) nombreux projets au cours de toutes ces années.

À **mon père**, pour toutes ses valeurs que tu m'as transmis et ces nombreux conseils. Tu as partagé avec moi tes passions qui sont désormais les miennes.

Mes parents, merci d'avoir tout donné pour faire de moi l'homme comblé que je suis aujourd'hui.

À ma sœur et mon frère, **Marie** (Mounette) et **Pierre** (Bouni). Une relation avec ses hauts et ses bas mais toujours teintée d'une grande affection et beaucoup de bienveillance. Je suis fier d'être votre frère et serai toujours présent pour vous.

À **Lilia**, merci pour tout l'amour que tu m'as donné. A ton soutien illimité sans lequel tout aurait beaucoup plus compliqué. Tu es un rayon de soleil dans la difficulté.

À **Harsha**, pour ces 10 années passées à vadrouiller et s'embarquer dans des aventures toutes plus incroyables les unes que les autres. Merci pour cette amitié indéfectible et sans accros. J'espère pouvoir rempiler pour 10 autres années et plus encore.

À **Francine, Alain, Brigitte, Michel** et tous mes **cousins et cousines**, merci pour votre présence à mes cotés pendant toutes ces années.

À **Éric et Helene**, ma famille de Montpellier, merci pour votre présence et de votre soutien pendant toutes ces années.

À mes Lillois de colocataire **Constantin** et **Matthieu**. Merci pour cette découverte de la bistro-alcoolémie du nord et ces multiples initiations musicales à base de trompette, trombone et hard-basse russe.

À **Thibault, Thomas, Tristan** et tous les réunionnais, compagnons dans ces longues et nombreuses escapades nocturnes de jeunesse. Merci pour ces innombrables fous rires, votre bonne humeur et votre amitié sans faille.

À **Bharath**, merci pour ta bonne humeur, ton enthousiasme et ces supers moments qu'on a pu partager.

À **Thomas**, pour avoir partagé avec moi l'un des semestres les plus mouvementé de mon interne et d'avoir assisté de la meilleure manière à mes premiers pas au bloc en solo.

À **Viviane**, merci pour ta bonne humeur illimitée durant ce semestre valentinois et encore après.

À **Daniel**, merci pour ton soutien et tes nombreux conseils en tant que tuteur durant ces années sur l'hôpital cardiologique.

À **Hugo, Lucie** et mes co-internes de chirurgie cardio-thoracique, merci pour votre présence et votre bonne humeur.

À **Harry** et **Regis**, parmi les plus talentueux et pédagogues des jeunes chirurgiens que je connaisse, merci pour tout ce que vous avez pu me transmettre et pour votre bonne humeur à toute épreuve.

À mes **co-internes de Valence**, pour ces (très) nombreux moments de partages, de joies et de rires. Merci pour ce semestre inoubliable.

À toutes les personnes que j'ai pu oublier dans ces remerciements, amis d'enfance, co-interne, rencontres du bout du monde, merci pour ces moments passés qui ont façonné l'homme que je suis désormais.

Aux médecins du service de **réanimation médicale de l'hôpital Edouard Herriot**, pour votre accueil et votre encadrement pour ce premier semestre d'internat. Malgré que je n'aie pas continué dans cette voie, vous m'avez permis d'acquérir des connaissances essentielles qui feront de moi un meilleur chirurgien, je vous en remercie.

Aux médecins du service de **chirurgie cardiaque de l'hôpital Louis Pradel**, professeur Obadia, Farhat et Vola et Docteur Pozzi et Cosset. Merci pour votre bienveillance et pour m'avoir encadré dans mes premiers pas d'interne de chirurgie.

Aux médecins du service de **chirurgie thoracique de l'hôpital Louis Pradel**, docteurs Grima, Drevet, Soldea et Kovacs. Merci pour votre bonne humeur et votre encadrement pendant ce semestre mémorable.

Aux médecins du service de **chirurgie digestive de l'hôpital Louis Sud**, professeurs Cotte et Passot et docteurs Vaudoyer, Képénékian, François, Bakrin et Béatrix. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et encadré pour me faire découvrir votre spécialité.

Aux médecins du service de **chirurgie vasculaire et thoracique de l'hôpital Bichat**, professeurs Castier et Mordant et Docteur Cerceau, Roussel, Ben-Abdallah et Senemaud. Merci pour votre accueil chaleureux et vos qualités d'enseignements qui m'ont permis de progresser et m'autonomiser au bloc opératoire.

Aux médecins du service de **chirurgie thoracique et vasculaire de l'hôpital d'instruction des armées Saint-Anne**, professeur Avaro et docteurs Meyrat, De Lesquen, Beranger, Natale, Rive et Leclere pour m'avoir accueilli et encadré durant mon dernier semestre d'interne.

の ひ 春
た ん の
り も 海
か す
な の
た
り

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	p.14
INTRODUCTION	p.15
MATERIELS ET METHODES.....	p.21
<i>Recueil de données</i>	p.21
<i>Critères d'inclusion</i>	p.21
<i>Gestion péri-opératoire</i>	p.22
<i>Technique chirurgicale</i>	p.23
<i>Protocole HITHOC</i>	p.24
<i>Analyse statistique</i>	p.25
RESULTATS.....	p.26
<i>Population étudiée</i>	p.26
<i>Caractéristiques chirurgicales</i>	p.29
<i>Suites opératoires</i>	p.31
<i>Résultats à long terme</i>	p.32
DISCUSSION.....	p.40
CONCLUSION.....	p.45
BIBLIOGRAPHIE.....	p.46

ABREVIATIONS

AP-HP : Assistance publique – Hôpitaux de Paris

CAP : Cisplatine-Endoxan-Doxorubicine

CT : Carcinome thymique

CET : Cellules épithéliales thymiques

DN : De novo

DR : Récidive de maladie

EPP : Pneumectomie extra-pleurale

HCL : Hospices civils de Lyon

HITHOC : Chimiothérapies hyperthermiques intra-thoraciques

IMM : Institut mutualiste Montsouris

INCa : Institut national du cancer

MPM : Mésothéliome pleural malin

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCI : Peritoneal carcinomatosis index

PSR : Pleurectomie sub-totale de cytoréduction

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RYTHMIC : Réseau tumeurs thymiques et cancer

SFCTCV : Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

TEP-scan : Tomodensitométrie par émission de positons

TET : Tumeurs épithéliales thymiques

RACH : Anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine

INTRODUCTION

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des néoplasies rares se développant au dépend de la glande thymique. Bien qu'il s'agisse des tumeurs les plus fréquentes du médiastin antérieur, avec une incidence annuelle évaluée à 250 – 350 nouveaux cas/ an, les TETs appartiennent au groupe des maladies orphelines(1). Sur le plan anatomopathologique, les TETs sont composées d'une proportion variable de cellules épithéliales thymiques tumorales (CET) et de lymphocytes normaux, composant ainsi un groupe de tumeurs hétérogènes(2)(3). Au cours des dernières décennies, plusieurs classifications ont été proposées afin de délimiter différentes classes pronostics et de fait, proposer un traitement approprié.

La classification OMS, dont la dernière version date de 2021, a mis en place une stratification immunohistochimique de ces tumeurs(4,5). Elle les sépare en 2 grands groupes que sont les thymomes, qui reproduisent l'architecture normal du thymus et les carcinomes thymiques (CT) plus invasifs. Ce second groupe, reproduisant les caractéristiques des carcinomes d'autres localisations, est plus agressif avec une destruction de l'architecture de la glande et un envahissement loco régional marqué. Les CT présentent également un risque majeur de diffusion hématogène et d'envahissement local, avec au diagnostic, un quart des patients présentant des métastases ganglionnaires et plus de 10% de métastases à distance, principalement osseuses et hépatiques(6). A l'opposé, les thymomes, globalement plus indolents mais très hétérogènes sont classés, entre autres, en fonction de leur proportion de cellules épithéliale tumorales et lymphocytaires et du degré d'atypie épithéliale(5). Ils sont regroupés en 6 sous-groupes : micronodulaire à stroma lymphoïde, le plus souvent associé à un contingent tumoral de type A ; A, purement épithélial ; AB, mixte et B1/B2/B3 présentant une architecture corticale avec une proportion décroissante de cellules lymphocytaires et une augmentation progressive des atypie cellulaires des TETs. Au travers de ces groupes, plusieurs études ont pu mettre en évidence des associations particulières, entre histologie du thymome et de nombreux facteurs tels que l'envahissement local régional au moment du diagnostic, le risque de récurrence et la présence de syndromes paranéoplasiques (myasthénie auto-immune à anticorps anti récepteur de l'acétylcholine (RACH) dans 20 – 30% des cas), tous significativement associé aux histologies « corticales »(7).

Sur le plan anatomique, la classification de Masaoka-Koga, est celle historiquement utilisée depuis sa création en 1981 et sa modification en 1994(8,9) et plus récemment, la 8eme édition de la classification TNM-ITMIG a permis un ajustement sur les dernières données clinico-pronostic(10). Elle offre une information sur le degré d'envahissement tumoral local ainsi que sur la résecabilité du thymome(11).

La découverte d'un thymome est le plus fréquemment fortuite, au décours d'un scanner thoracique mettant en évidence une tumeur du médiastin antérieur. Environ un tiers de ces diagnostics sont fait chez des patients présentant une symptomatologie thoracique non spécifique, telle que toux, dyspnée ou douleurs thoraciques, probablement liée à un effet de masse local. Des symptômes spécifiques liés à un envahissement ou une compression de la veine cave supérieure réalisant un syndrome cave supérieur(12). Selon les études, entre 28 et 60% des patients sont cliniquement asymptomatiques lors de la réalisation du scanner. Un syndrome paranéoplasique présent chez plus d'un tiers des découvertes de thymomes peut également être à l'origine de ces investigations. En chef de file, la myasthénie représente plus de 50% des syndromes paranéoplasiques associés(13,14). Dans une moindre mesure, il est possible de trouver des aplasies érythrocytaires pures, du lichen plan, le syndrome de Good (déficit immunitaire) ou des encéphalites limbiques auto-immunes. A noter, une étude récente, rapportant une augmentation des diagnostics de thymomes durant la période CoViD-19 imputée à l'augmentation de prescription des examens d'imagerie thoracique chez les patients contaminés(15).

L'examen de référence pour le diagnostic et la stadification TNM est le scanner thoracique injecté. Il permet d'évaluer l'aspect densitométrique, la rupture capsulaire et dans certains cas le degré d'envahissement des structures adjacentes. Il permet ainsi d'évaluer le caractère résecable de la tumeur. La tomographie par émissions de positons (TEP scan) donne une information sur l'activité métabolique de la tumeur mais ne présente pas d'intérêt diagnostic dans la découverte d'un thymome. Néanmoins, elle peut permettre d'identifier une diffusion métastatique passée inaperçue, notamment pleurale. Les thymomes ont un potentiel de diffusion hématogène limité avec taux de métastases au diagnostic d'environ 1 à 2%, principalement osseux et hépatique(6).

La chirurgie d'exérèse R₀ est la clé de voute de la prise en charge des TET, permettant d'atteindre une rémission, seule ou associée à une radiothérapie post-opératoire dans les stades localement avancés ou pour certaines histologies connues pour présenter un taux de récurrence plus important (B2/B3 +/-B1)(16). La chimiothérapie trouve sa place principalement en néoadjuvant des formes localement avancées et dans la prise en charge palliative des tumeurs non résécables(17–19). Les bénéfices de la chirurgie sont dépendants de plusieurs facteurs pronostics que sont le stade de Masaoka-Koga, le sous type histologique, la taille de la tumeur et la qualité de la résection(20). Le chirurgien devant dans la mesure du possible réaliser une exérèse complète comprenant des marges de résection macroscopique et microscopique saines définit par l'ITMIG par une distance d'au moins 3mm entre le tissu tumoral et la marge de résection(21).

A l'heure actuelle, une présentation particulière échappe encore aux recommandations de traitement. En effet, les thymomes de stade IVa (caractérisés par une diffusion métastatique pleurale et/ou péricardique) ne se rencontrent que dans moins de 10% au moment du diagnostic initial (IVa de novo : DN) et dans une proportion beaucoup plus rare, à distance (parfois jusqu'à 10 ans) d'un thymome précédemment réséqué (DR).

Dans le premier cas, découverte « De Novo » (DN), des lésions pleurales peuvent être identifiées à l'imagerie (CT-Scan) associé à un possible hypermétabolisme au 18FDG-TEP-Scan. Le diagnostic est confirmé par un examen cytologique ou histologique au cours d'une ponction d'épanchement pleural ou d'une biopsie pleurale chirurgicale vidéo-assistée. L'invasion pleurale est parfois constatée de manière fortuite au décours de constatations per-opératoire et sera confirmée par l'examen anatomopathologique définitif. Dans le second cas (DR), le diagnostic se fait lors du suivi oncologique, à l'occasion d'un examen d'imagerie mettant en évidence l'apparition de lésions pleurales ou d'une pleurésie.

Le bénéfice oncologique de la chirurgie d'exérèse dans les stades IVa comparé à une prise en charge purement médicale n'est pas consensuel malgré un taux de réponse à la chimiothérapie de 30 - 50% et un taux de survie à 5 ans évalué à environ 30%(18,22). Avec une grande hétérogénéité de présentation et la possible complexité des atteintes des structures adjacentes, il est difficile d'uniformiser la prise en charge chirurgicale. En effet, les objectifs de résection visant une exérèse R₀, sont dans certains cas difficilement atteignables. Plusieurs options chirurgicales ont été proposées pour tenter d'atteindre une rémission ou

prolonger l'espérance de vie(23). Elles s'intègrent habituellement au sein d'une prise en charge multimodale, associées à une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platines et classiquement associée à l'endoxan et la doxorubicine (protocole CAP)(18,24). Concernant la chirurgie, plusieurs options ont été envisagées.

Les résections dites de debulking visent une réduction du volume tumoral (au moins 90%) par exérèse de toutes les lésions macroscopiquement visibles ou des zones à doute d'envahissement. Sa définition est variable entre les différentes études mais dans tous les cas il est admis qu'elle est pratiquée chez des patients non résécables pour des raisons anatomiques(25). Le but est la réduction de la masse tumorale pour en limiter la progression. La rémission complète n'est dans ce cas-là pas envisageable et une radiothérapie localisée est classiquement réalisée après la chirurgie. La méta-analyse de *Masatsugu* et al comprenant 13 études comparant la chirurgie de debulking avec la réalisation d'une simple biopsie montrait un bénéfice en faveur de la chirurgie sur la survie globale mais incluait des stade III et IV. Les études analysant uniquement les patients avec atteinte pleurale, peu nombreuse et de petits effectifs ne permettent donc pas de conclure au bénéfice du debulking sur ces tableaux. En somme, cette chirurgie ne pourrait à l'heure actuelle être recommandée dans la prise en charge des thymomes de stade IVa(26).

La pneumonectomie extra pleurale (EPP), initialement décrite pour la prise en charge des tuberculoses pulmonaire avancée et mésothéliomes pleuraux malins (MPM) a plus récemment été évoqué comme traitement curatif des thymomes à dissémination pleurale. Elle permettrait une exérèse plus radicale mais au prix d'une morbi-mortalité non négligeable(27). Techniquement, elle est réalisée sous anesthésie générale avec intubation sélective, via une thoracotomie postéro-latérale ; le contrôle de la résection de la plèvre diaphragmatique est fait avec contrôle abdominal de la qualité de la résection ; la plèvre pariétale est libérée de la paroi thoracique jusqu'au hile pulmonaire avec un contrôle des gros vaisseaux fait en intra-péricardique ; le tout permet une résection dite « en bloc » de la pièce anatomique(28). Selon plusieurs auteurs, il s'agirait de la seule technique chirurgicale permettant d'obtenir une exérèse R₀ en cas d'atteinte pleuro-pulmonaire(29,30). Les résultats publiés comparant les résultats l'EPP dans le cadre du thymome sont très hétérogènes. D'une part, plusieurs études rapportent une procédure permettant d'atteindre une survie sans récurrence à 5 ans de 75% (29–31) mais sur des effectifs très faibles témoignant

d'une population fortement sélectionnée. D'autre part, *Fabre* et al ont mis en évidence sur une série de 17 patients, des taux de complications post-opératoire avoisinant les 50% ainsi qu'une mortalité à 30 jours de 17,6%. En somme, l'EPP, malgré un potentiel curatif séduisant, ne pourrait se positionner en standard de prise en charge des thymomes pleuraux devant la nécessité d'une forte sélection des patients traités pour limiter au la morbi-mortalité associée à la procédure.

Plus récemment, le concept de chimiothérapie hyperthermique intra-cavitaire s'est développé dans de nombreuses études ayant démontré les effets oncotoxiques synergiques de l'hyperthermie et de la chimiothérapie(32). Mise en évidence in vitro puis in vivo, une hyperthermie entre 41 et 43°C induirait une dérégulation de la synthèse protéique, une altération de la réplication de l'ADN et des altérations cytoplasmiques irréversibles sur des cellules malignes(33,34). Cet effet, associé à des molécules de chimiothérapie permettrait d'obtenir une action cytotoxique synergique par induction de l'apoptose cellulaire. Cette association permettraient une pénétration tissulaire accrue de plusieurs millimètres des agents de chimiothérapie à des concentrations cytotoxiques(35). L'utilisation clinique de cette thérapeutique initialement mise en place chez des patients atteints de carcinose péritonéale, puis dans la prise en charge des MPM généralement associée à une pneumonectomie extra-pleurale ou une pleurectomie décortication(36,37)

Sur le plan chirurgical, La pleurectomie subtotale de cytoréduction (PSR) comprenant la résection de l'ensemble de la plèvre pariétale et diaphragmatique dans les stades IVa, critiquée par certains auteurs car ne pouvant théoriquement pas aboutir à une exérèse R_0 satisfaisante mais au mieux à une exérèse R_1 est une alternative qui a été discutée. Cependant, l'hypothèse selon laquelle l'association de la PSR de facto R_1 à un protocole de chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (HITHOC) a permis la théorisation d'une prise en charge innovante reproductible et peu limitante. Cette technique est divisée en deux étapes. Premièrement, via une thoracotomie postéro-latérale, une exérèse la plus complète possible de la plèvre pariétale est réalisée. Une analyse soigneuse permet de repérer les lésions nécessitant une exérèse extensive du diaphragme, du parenchyme pulmonaire ou de la paroi thoracique. Dans un second temps, après fermeture de la thoracotomie, un cycle d'irrigation intra-cavitaire de chimiothérapie hyperthermique entre

41 et 42° à base de sels de platine est mis en place pour une durée de 60-90min(38). Cette technique dont les premiers cas remontent à la fin du 20ème siècle n'a, à l'heure actuelle, pas intégré clairement les recommandations de prise en charge. Ceci est dû au petit effectifs des études publiées sur le sujet et la difficulté de réalisation d'une étude randomisée(39). Parmi les 15 thymomes de stade IV étudiés par *Klotz et al*, la survie sans récurrence (SSR) moyenne était de 72,2 mois avec une mortalité péri-opératoire nulle. *Aprile et al*, dans une étude comprenant 27 patients, a montré une survie globale de 153 mois et une SSR de 88 mois. La survie à 10 ans y était de 70,9 mois et le taux de complication post-opératoire de 33% sans mortalité péri-opératoire. Enfin, la dernière publication de la série Lyonnaise comprenant 40 patients a mis en évidence une SSR de 70 mois et une survie globale de 118 mois pour une survie à 5 ans de 86%. La différence entre les patients DN et DR était soulignée avec un bénéfice significatif en termes de SSR pour les patients DR.

En France, le réseau RYTHMIC, mis en place en 2011 (INCa : Institut National du Cancer) coordonne sur le plan national la prise en charge des TET articulé autour de 15 centres experts régionaux dont deux centres experts nationaux (HCL à Lyon et institut Gustave Roussy à Paris). Les dossiers complexes comprenant les thymomes avec dissémination pleurale sont discutés à l'occasion d'une RCP nationale. Les indications de pleurectomie subtotale + HITHOC sont ainsi discutées et programmées au sein de centres experts. Néanmoins, à l'heure actuelle, et comme souligné par *Aprile et al*, les pratiques sont très hétérogènes en fonction et notamment sur l'association ou non de plusieurs chimiothérapies, la durée d'irrigation ou les doses utilisées(39). Les HCL, centre ressource chirurgical national au sein du réseau RYTHMIC a développé une procédure standardisée, sécurisée et reproductible pour la prise en charge de cette pathologie.

Notre objectif principal était donc de faire l'inventaire et l'évaluation des différentes pratiques sur le plan national dans le but d'une standardisation à la fois par le réseau RYTHMIC et la société Française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (SFCTCV). L'objectif secondaire était de comparer la procédure au traitement médical seul par le biais des bases de données EPITHOR (SFCTCV) et RYTHMIC.

MATERIELS ET METHODES

Recueil de données

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, nationale comprenant 6 centres de chirurgie thoracique dont 5 centres hospitalo-universitaires (Lyon, Paris/hôpital Cochin, Toulouse, Marseille, Dijon) et une clinique privée d'intérêt collectif (Paris/institut Montsouris (IMM)). Ces centres sont tous intégrés dans le réseau national des centres experts dans la prise en charge des tumeurs thymiques (RYTHMIC). Nous avons recueilli les données consécutives de juillet 1997 à juillet 2022 de toutes les procédures de pleurectomie subtotaux associées à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (HITHOC) chez des patients avec un diagnostic de thymomes. Les patients étaient identifiés via la base de recueil de données nationale de chirurgie thoracique EpiThor. Les données manquantes ont été recueillies directement auprès des structures locales aux travers de leurs logiciels de stockage de dossier médicaux ou directement par sortie des archives papiers pour les procédures les plus anciennes.

Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient avoir plus de 18 ans et au maximum 75 ans au diagnostic initial. L'évaluation cardiopulmonaire devait être compatible avec la réalisation d'une résection parenchymateuse pulmonaire type wedge ou lobectomie. Le bilan d'extension devait avoir confirmé la présence de lésions pleurales sans métastases à distance. Ces lésions devaient être considérées résécables par l'équipe chirurgicale (absence d'atteinte du myocarde, aorte, troncs supra-aortiques, tronc artériel pulmonaire, trachée et œsophage). Les dossiers de patients devaient être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comme prévu par le plan Cancer 2009. L'analyse anatomopathologique de la pièce de résection devait avoir confirmé le diagnostic de thymome selon les critères OMS. Cette étude a été soumise à l'approbation du Comité d'Ethique de la Recherche Clinique en Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire le 31 mai 2022 (**IRB00012919 ; CERC-SFCTCV-2022-06-09_21214**)

Gestion péri-opératoire

Chaque patient, après discussion en RCP et décision de prise en charge chirurgicale par pleurectomie subtotale associée à une HITHOC, bénéficiait d'une évaluation préopératoire. Une évaluation pulmonaire par réalisation d'examens fonctionnels respiratoires était réalisée systématiquement. L'échocardiographie trans thoracique permettait une évaluation de la fonction ventriculaire et un dépistage d'insuffisance cardiaque. Cette évaluation était d'autant plus importante chez les patients exposés à une chimiothérapie néo adjuvante (CAP) et à un protocole d'HITHOC comprenant des anthracyclines (doxorubicine) en prévention de ses effets cardiotoxiques à long termes. Les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie post-thymectomie était également susceptibles d'avoir développé des dysfonctions ventriculaires, valvulaires et coronariennes.

Un bilan biologique sanguin standard avec une attention particulière sur la fonction rénale était réalisé. Les propriétés néphrotoxiques des sels de platine utilisés pour l'HITHOC ont amené à la mise en place de protocoles de néphro-protection dans la période péri-opératoire. Deux schémas se distinguent avec d'une part la possibilité d'induction d'une hyperfiltration glomérulaire par perfusion de sérum salé isotonique plus ou moins associée à un traitement diurétique (Toulouse, Dijon, Cochin). L'autre possibilité était l'utilisation d'un protocole comprenant une perfusion intra-veineuse de natrium thiosulfate avant le début de l'irrigation pleurale à la dose de 9mg/m² et une seconde à 6h de la fin de la chirurgie à la dose de 12mg/m² (40) (Lyon, Marseille, IMM).

Les patients avec un diagnostic prouvé de myasthénie, à risque de décompensation (crise aigüe myasthénique) au cours de la période péri-opératoire faisaient l'objet d'une surveillance neurologique et respiratoire accrue en unités de soins critiques. Certains centres prévoyaient l'administration d'immunoglobulines polyvalentes (Tegelin®, LFB Biomedicaments, France) intra-veineuses systématiques avant de débiter la chirurgie (Lyon)(40). Toutes les procédures étaient réalisées sous anesthésie générale. Un monitoring continu de la pression artérielle était systématiquement utilisé. La mise en place systématique d'une voie veineuse centrale permettait également de sécuriser l'administration des drogues d'anesthésies et d'assurer un contrôle volémique continu et l'absence de compression lors de l'instillation du liquide circulant au cours de la procédure

d'HITHOC. Le contrôle de la douleur reposait sur une prise en charge multimodale comprenant la mise en place d'un cathéter péridural gardé en place pour une durée maximale de 6 jours.

Technique chirurgicale

Toutes les procédures prévoyaient une chirurgie en deux temps. Le geste débutait après induction sous anesthésie générale par la mise en décubitus latéral. Réalisation d'une thoracotomie postéro-latérale dans le 5^{ème} ou 6^{ème} espace intercostal sans épargne musculaire (incision du grand dorsal et du dentelé antérieur). Une deuxième thoracotomie au sein de la même incision cutanée pouvait être réalisée pour faciliter le geste d'exérèse (notamment au niveau du diaphragme et des angles costo-diaphragmatiques). Ensuite, la plèvre était soigneusement inspectée pour évaluer le degré d'envahissement et confirmer la faisabilité de la cytoréduction. L'intégralité de la plèvre pariétale était reséquée avec une attention particulière sur les zones macroscopiquement envahies. Certains gestes d'exérèse extensive pouvaient être réalisés parmi lesquels : la résection d'une partie du diaphragme associée à une reconstruction dont la technique dépendait essentiellement du chirurgien et de l'étendue de la résection par sutures simples renforcées ou mise en place de prothèse ; des résections pulmonaires atypiques de type wedge en présence de nodules envahissants la plèvre viscérale. Dans certains cas la réalisation d'une résection pulmonaire anatomique de type lobectomie était nécessaire. Enfin, la résection - reconstruction pariétale était parfois nécessaire.

La thymectomie radicale pouvait être réalisée durant la même procédure dans certains cas de stade IVA de novo dans un unique centre (hôpital Cochin/AP-HP). Dans ce cas, la thymectomie était réalisée via sternotomie en décubitus dorsal dans un premier temps. Après fermeture de l'incision antérieure, le patient était maintenu sous anesthésie générale et installé en décubitus latéral pour la suite de la procédure comme décrite plus haut.

Protocole HITHOC

Un agent à base de sel de platine (Cisplatine ou Oxaliplatine) était systématiquement utilisé. Celui-ci pouvait être associé une anthracycline (Doxorubicine) ou à un agent anti-mitotique (Mitomycine) **Tableau 1**. La chimiothérapie était instillée dans la cavité pleurale soit « à ciel ouvert » (hôpital Cochin/AP-HP) ou après fermeture étanche de la thoracotomie par l'intermédiaire des drains thoraciques laissés en place et via un dispositif médical de perfusion/réchauffement dédiée. La température cible (T°Ci) était $42 < T^{\circ}\text{Ci} < 43^{\circ}\text{C}$. La chimiothérapie intra-thoracique était laissée en place entre 30 et 90 min. Les doses étaient calculées en amont et adaptées à la surface corporelle **Tableau 1**. Durant cette étape, le patient bénéficie d'un contrôle et d'une surveillance rigoureuse de sa volémie via monitoring de la pression veineuse centrale (objectif inférieur à 12mmHg).

	Chimiothérapie	Durée	Dispositif d'irrigation
	(mg/m ²)	d'irrigation (min)	
Lyon	Cisplatine (50) + Mitomycine (25) puis Cisplatine (50) + Doxorubicine (25)	90	Cavitherm (avant 2018) / Sunchip2 (Gamida)
Toulouse	Cisplatine (50) + Doxorubicine (25)	60	Sunchip (Gamida)
Cochin (AP-HP)	Oxaliplatine (100) +/- Cisplatine (50)	30 +/- 30	
Marseille	Cisplatine (50) + Mitomycine (25)	90	Sunchip2 (Gamida)
IMM	Cisplatine (100) + Doxorubicine (25)	90	Sunchip2 (Gamida)
Dijon	Cisplatine (50) + Doxorubicine (25)	60	Sunchip2 (Gamida)

Tableau 1. Protocole d'HITHOC en fonction des centres

Suivi à long terme

Les patients bénéficiaient d'un suivi oncologique dédié en consultation avec la réalisation d'un scanner thoracique entre le 3eme et le 6eme mois, puis en consultation à 1 an et annuellement.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp.). Tous les tests ont été réalisés sur la base d'un seuil de significativité $\alpha = 0.05$. Les moyennes sont présentées avec une déviation standard et leurs bornes inférieure et supérieures. Les valeurs étaient représentées par des moyennes avec déviation standard et amplitude des valeurs. Les différences étaient analysées par un t-test pour échantillons indépendants. Les analyses de survie (SG) et survie sans récurrence (SSR) allaient de la date de réalisation de l'HITHOC à la date de dernier suivi ou au décès du patient et date au diagnostic de récurrence respectivement. Des courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier ont été réalisées pour la survie globale et la survie sans récurrence. Un test de Mantel-Cox (log-rank) avec un intervalle de confiance à 95% était utilisé pour les variables de survie analysées.

RESULTATS

Population étudiée

Durant toute la période d'inclusion, 74 patients ont été identifiés. L'étude était composée à 41,1% de femmes. L'âge moyen au moment de la thymectomie était de 45,8 ans (+/-13,3 ; [12-75]) et de 49,5 ans (+/-13,1 ; [21-79]) lors de la pleurectomie + HITHOC. Parmi les 74 patients, 30 (41%) étaient identifiés comme IVa « de novo » (DN), les 44 (59%) restants étant classés comme rechute carcinologique (DR). Un diagnostic de myasthénie a été posé chez 35 patients, 13 (43,3%) DN et 22 (50%) chez les rechutes. 35 (47,3%) patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, pour la majorité chez les patients DN (N=23 ; 76,7%). A l'inverse, 30 patients (40,5%) ont bénéficié d'une radiothérapie de la loge de thymectomie, dont 52,3% (N=23) des patients DR. Un antécédent de résection pleurale, totale ou partielle, avant la réalisation de la pleurectomie + HITHOC était retrouvé chez 16 patients. **Tableau 2.** La répartition des sous-types histopathologiques est représentée dans la **Figure 1.** Les thymomes de sous-type B2, B2/B3 et B3 représentaient la majorité des formes anatomopathologiques étudiées avec respectivement 35.6, 19.2 et 28.8% des patients.

		DN	DR	Total	P-value
		(N=30)	(N=44)	(N=74)	
Homme/Femme		13/17	18/26	31/43	.836
Age lors de la thymectomie		47,1 [21-65]	44,9 [12-75]	45,8 [12-75]	.306
Age lors de l'HITHOC		47,8 [21-65]	50,7 [21-79]	49,5 [21-79]	.619
Myasthénie		13 (43,3%)	22 (50%)	35 (47,3%)	.573
Chimiothérapie Néoadjuvante		23 (76,7%)	12 (27,3%)	35 (47,3%)	<.001*
Radiothérapie Post-Thymectomie		7 (23,3%)	23 (52,3%)	30 (40,5%)	.013*
Antécédent de pleurectomie		6 (20%)	10 (22,7%)	16 (21,6%)	.780
Présence de 10 nodules pleuraux ou plus		9 (30%)	6 (13,7%)	15 (20,3%)	.086
Centre	<i>Lyon</i>	13	27	40	
	<i>Toulouse</i>	3	7	10	
	<i>Cochin/AP-HP</i>	4	7	11	
	<i>Marseille</i>	7	2	9	
	<i>IMM</i>	0	1	1	
	<i>Dijon</i>	3	0	3	

Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée. Ages exprimés en moyennes avec amplitudes de valeurs. Caractéristiques exprimées en valeurs absolues et moyennes. Répartition par centre exprimée en valeur absolue * : valeur statistiquement significative.

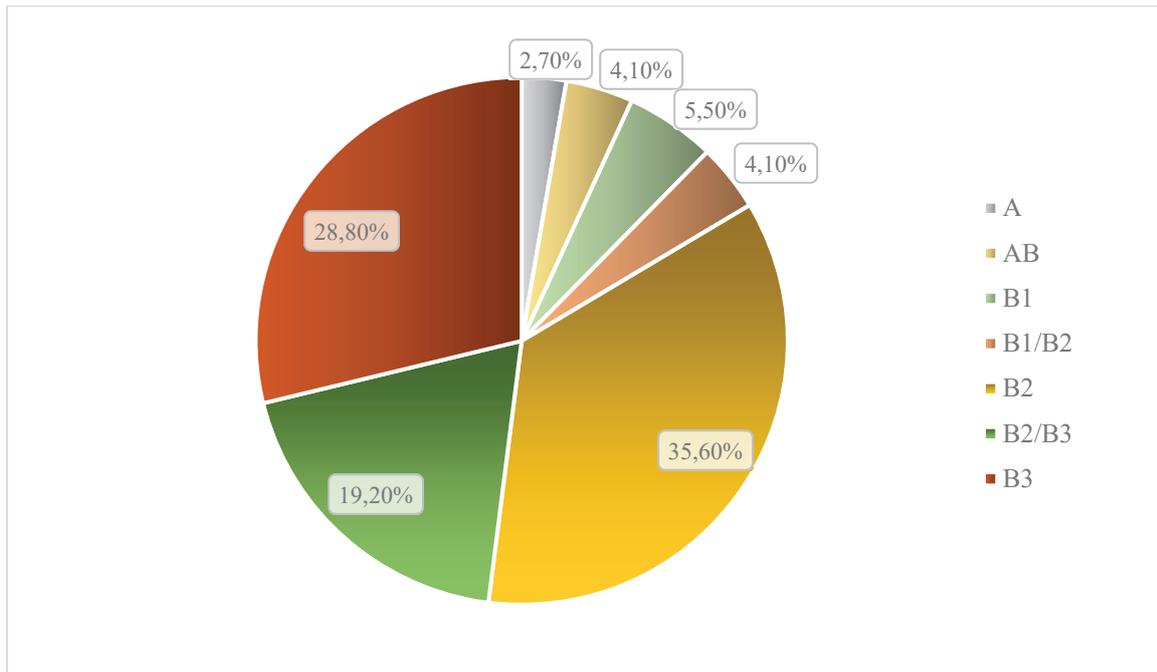


Figure 1. Répartition des stades OMS

		DR (N=44)
Masaoka-	<i>IB</i>	1 (2.3%)
Koga	<i>IIA</i>	3 (6.8%)
	<i>IIB</i>	10 (22.7%)
	<i>III</i>	17 (38.6%)
	<i>IVA</i>	12 (27.2%)
	<i>IVB</i>	1 (2.3%)

Tableau 2. Classification Masaoka-Koga initiale des patients DR exprimées en valeurs absolues et pourcentages

Caractéristiques chirurgicales

Durant la procédure chirurgicale, 6 patients (8,1%) et 36 patients ont nécessité respectivement d'un geste de résection anatomique et de résection atypique. Ces gestes étaient réalisés lorsqu'au cours de la chirurgie, des lésions de la plèvre viscérale avec envahissement avancé du parenchyme pulmonaire étaient mises en évidence. Une résection pariétale s'étendant au moins jusqu'au plan costal était notée chez 3 patients (4,1%). La thymectomie radicale était réalisée durant la même procédure que la pleurectomie + HITHOC chez 3 patients (4,1%), tous au sein du même centre. Dans 42 procédures (56,8%), une résection diaphragmatique suivie d'une reconstruction par points simples ou prothèse était réalisée (**Tableau 3.**). Une seconde thoracotomie a été nécessaire pour compléter le geste chez 17 patients (23%), toutes réalisées par la même incision cutanée.

	DN (N=30)	DR (N=44)	Total (N=74)	P-value
Résection anatomique	2 (6,7%)	4 (9,1%)	6 (8,1%)	.708
Résection pariétale	1 (3,3%)	2 (4,5%)	3 (4,1%)	.795
Thymectomie	3 (10%)	0	3 (4,1%)	.032*
Résection atypique	15 (50%)	21 (47,7%)	36 (48,6%)	.848
Résection diaphragmatique	18 (60%)	24 (54,5%)	42 (56,8%)	.642

Tableau 3. Caractéristiques opératoires exprimées en valeurs absolues et pourcentages. * : valeur statistiquement significative.

Les protocoles d'HITHOC comprenaient tous au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans 62% des cas et 2 centres, celle-ci était associée à de la Mitomycine. Dans 4 centres comprenant 17 patients (23%), le Cisplatine était associé à une anthracycline : Doxorubicine. Un centre n'utilisait que des sels de platines en mono ou bithérapie. Oxaliplatine seul pour 2 patients (3%) et associé à du Cisplatine pour 9 patients (12%). **Figure 2.**

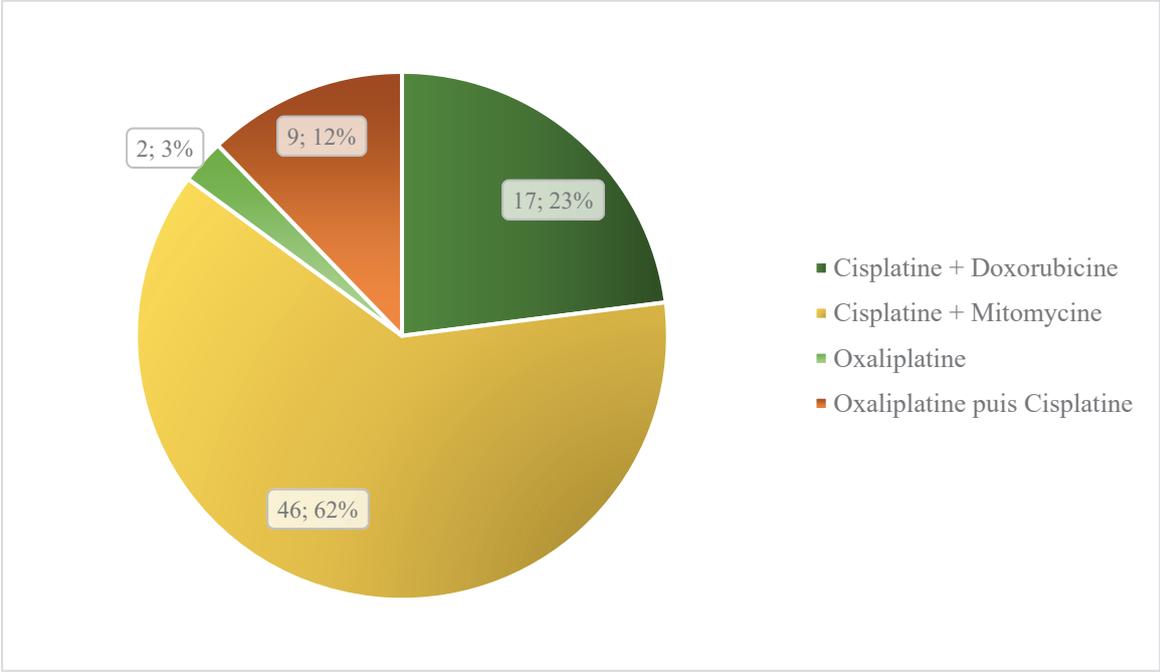


Figure 2. Répartition des chimiothérapies dans les protocoles d’HITHOC

Suites opératoires

Tous les patients bénéficiaient d'au moins une nuit de surveillance en service de soins critiques et avec une moyenne de séjour de 3,1 jours (+/- 3,8 ; [1-26]). Le drainage thoracique était maintenu en moyenne 5,5 jours (+/-4,7 ; [2-32]) avec 5 patients qui ont présenté un bullage prolongé. Parmi les complications opératoires, 4 (14.8%) impliquaient un saignement sans nécessité de reprise chirurgicale et 10 (35.7%) en rapport avec un syndrome infectieux. Des complications neurologiques comprenant une lésion du nerf phrénique ou du nerf récurrent étaient rapportées chez 4 patients. Un patient est décédé durant l'hospitalisation de défaillance multi-viscérale dans les suites de l'intervention. Nous avons relevé une augmentation de la créatinine post-opératoire chez 24 patients mais seulement 4 présentaient une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO sans nécessité d'introduction d'une suppléance rénale extra-corporelle (**Tableau 4**).

	Total (N=74)	DN (N=30)	DR (N=44)	P-value
Durée de drainage	5,5 +/-4,7 ; [2-32]	6.6	4.8	.146
Durée de séjour en réanimation	3,1 +/- 3,8 ; [1-26]	3.8	2.6	.239
Durée d'hospitalisation	11 +/-5,9 ; [4-36]	12.1	10.3	.237
Complication post-opératoire	30 (37,8%)	16	14	.133
<i>Bullage prolongé</i>	5			
<i>Saignement</i>	4			
<i>Infection</i>	10			
<i>Insuffisance rénale</i>	4			
<i>Lésion neurologique périphérique</i>	4			
<i>Autre</i>	3			

Tableau 4. Suites opératoires. Durée d'hospitalisation, durée de séjour en réanimation et durée de drainage exprimées en jours avec les écarts types et les amplitudes de valeurs. Les complications post-opératoires sont exprimées en valeurs absolues et moyenne.

Résultats à long terme

La survie sans récurrence (SSR) moyenne de l'ensemble des patients était de 59.8 mois [IC 95% ; 48.2-71.4] (**Figure 3.**). Les patients DN présentaient une SSR moyenne de 40.5 mois [IC 95% ; 28.6-52.5] contre 70.7 mois [IC 95% ; 55.4-85.9] avec une différence statistiquement significative ($p=0.017$). Pour les patients avec et sans antécédents de résection pleurale un délai moyen de 47.7 mois [CI 95% ; 23.4-71] et 60.7 mois [CI 95% ; 47.9-73.6] était respectivement retrouvé mais n'atteignait pas le seuil de significativité ($p=0.411$). De même pour les patients avec plus et moins de 10 nodules pleuraux (41.8 vs 63.8 mois ; $p=0.169$).

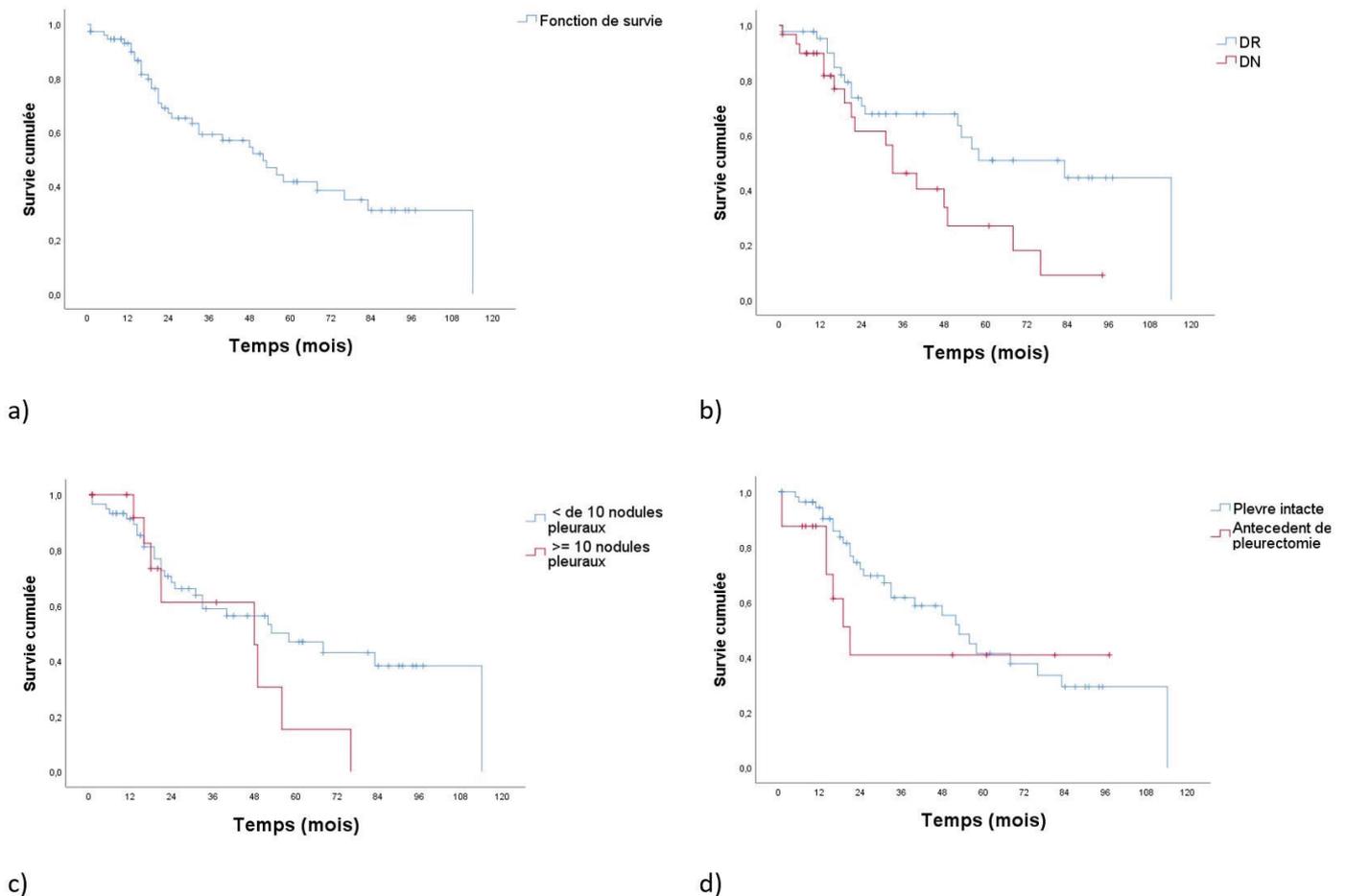


Figure 3. Survie sans récurrence (SSR). a) Courbe de survie sans récurrence à 10 ans. b) Comparaison SSR chez les patients DN et DR. c) Comparaison SSR en fonction du nombre de nodules pleuraux identifiés. d) Comparaison SSR en fonction des antécédents de résection pleurale.

Les récurrences étaient majoritairement localisées au niveau intrathoracique, sur la zone de résection pleurale (n=23 ; 62.2%). Cinq impliquaient des ganglions (13.5%) dont 2 (5.4%) étaient des récurrences isolées (médiastin et musculaire pariéto--thoracique). Enfin, 5 (13.5%) patients se sont vu diagnostiquer une métastase à distance (**Figure 4**).

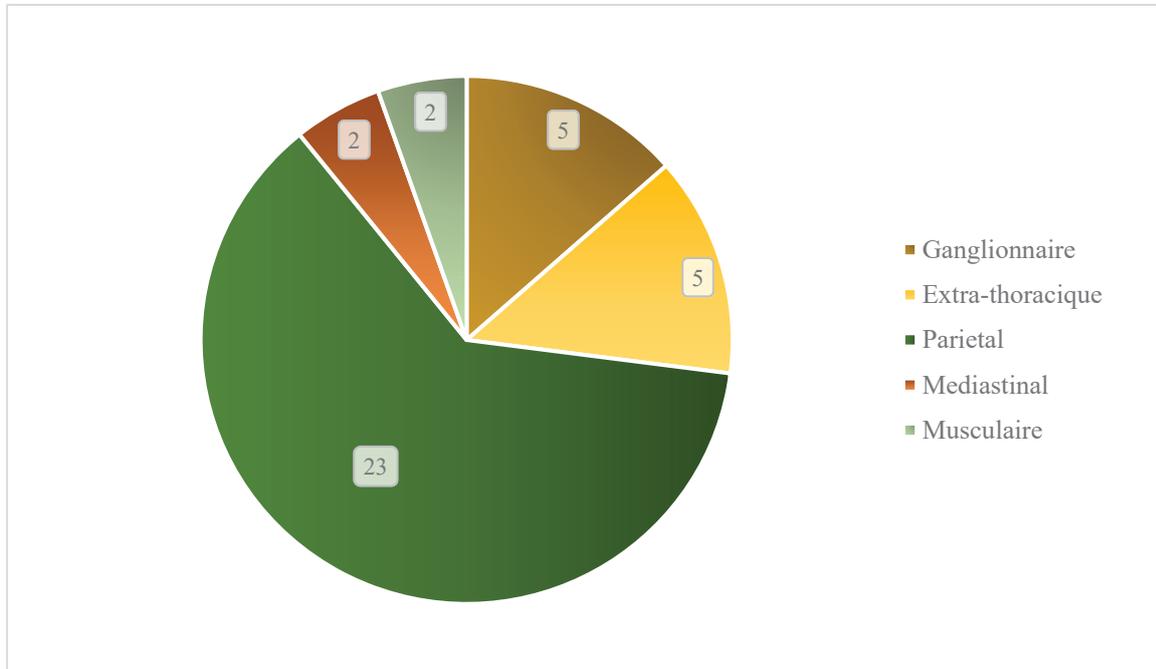
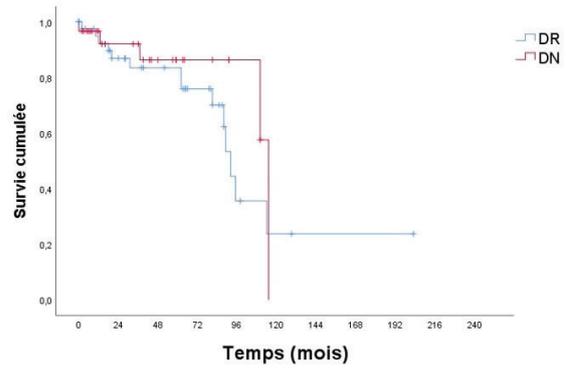
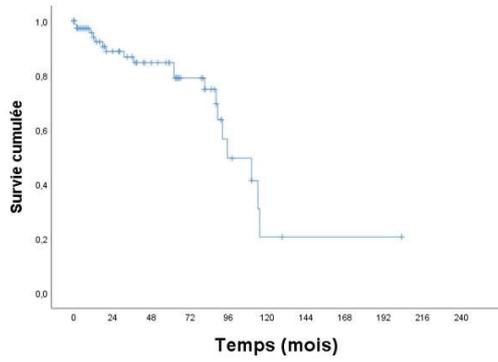


Figure 4. Répartition des sites de récurrences

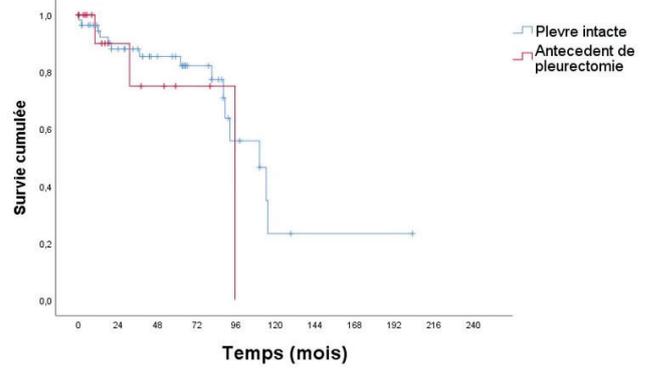
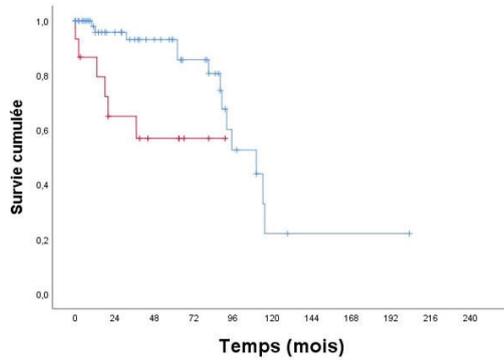
La survie globale moyenne était estimée à 107.2 mois [CI 95% ; 81.6-132.9] (**Figure 4.**) sans différence significative entre les patients DN et DR (100.5 vs 105.2 mois ; p=0.367). La présence de plus de 10 nodules pleuraux influençait de manière significative (p=0.01) la SG avec une moyenne de 114.8 mois [CI 95% ; 88.0-141.7] contre 58.6 mois [CI 95% ; 38.6-78.6]. De manière similaire à la SSR, la différence de SG chez les patients avec et sans antécédent de chirurgie pleurale n'atteignait pas le seuil de significativité (76.9 vs 111.6 mois ; p=0.439).

Tableau 5.



a)

b)

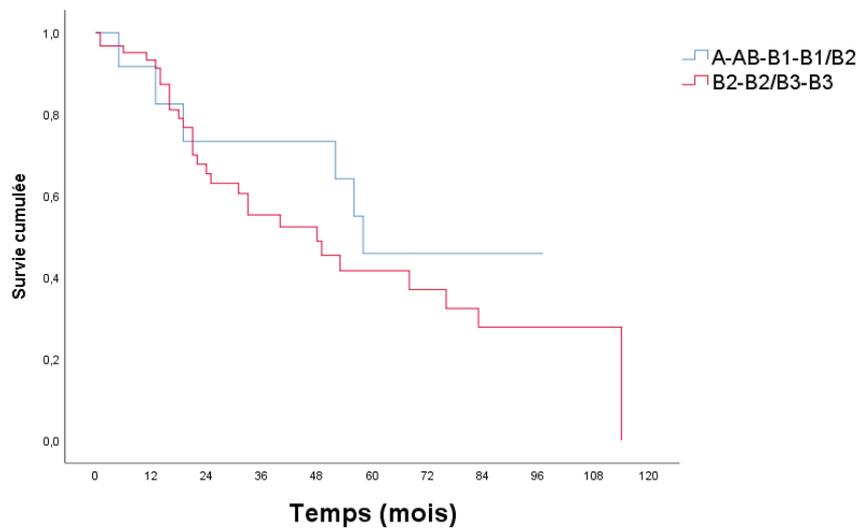


c)

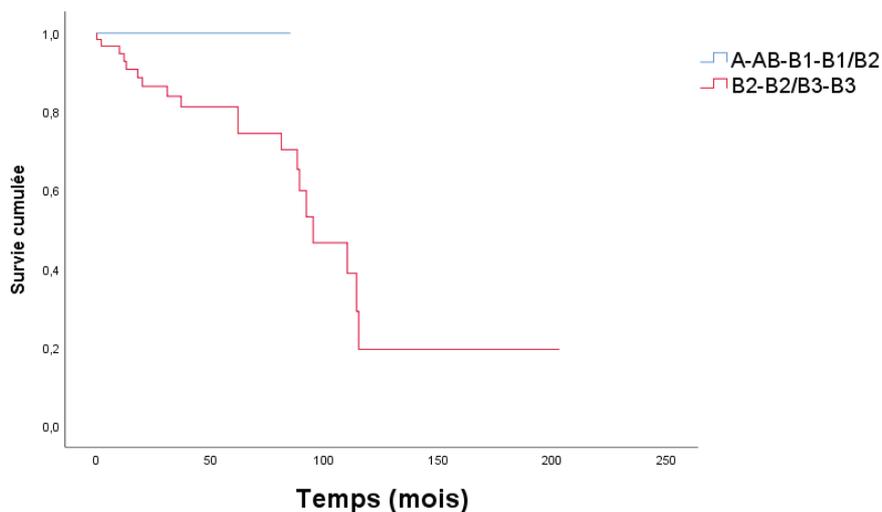
d)

Figure 5. Survie globale (SG). a) Courbe de survie globale à 20 ans. b) Comparaison SG chez les patients DN et DR. c) Comparaison SG en fonction du nombre de nodules pleuraux identifiés. d) Comparaison SG en fonction des antécédents de résection pleurale.

Pour l'analyse en fonction du statut anatomopathologique OMS, les patients étaient regroupés en 2 groupes, les A, AB, B1 et B1/B2 (N=12) et de l'autre, B2-B2/B3-B3 (N=62). Aucune différence significative n'était mise en évidence sur la SSR et la SG. La courbe de SG survie globale affiche une tendance en faveur du premier groupe mais au vu du faible effectif et de la censure précoce, le logiciel n'a pas pu réaliser d'analyse statistique (**Figure 5**).



a)



b)

Figure 5. Stratification de survie en fonction du statut anatomopathologique a) Survie sans récurrence b) Survie globale

Au cours du suivi, 20 patients sont décédés. Une cause oncologique était retrouvée chez 4 patients (20%) parmi lesquels 2 (10%) directement lié à une progression du thymome et 2 à une hémopathie maligne pour lesquelles les séances de chimiothérapies n'ont pu être incriminées à 100%. Les autres causes sont rapportées dans la **Figure 6**.

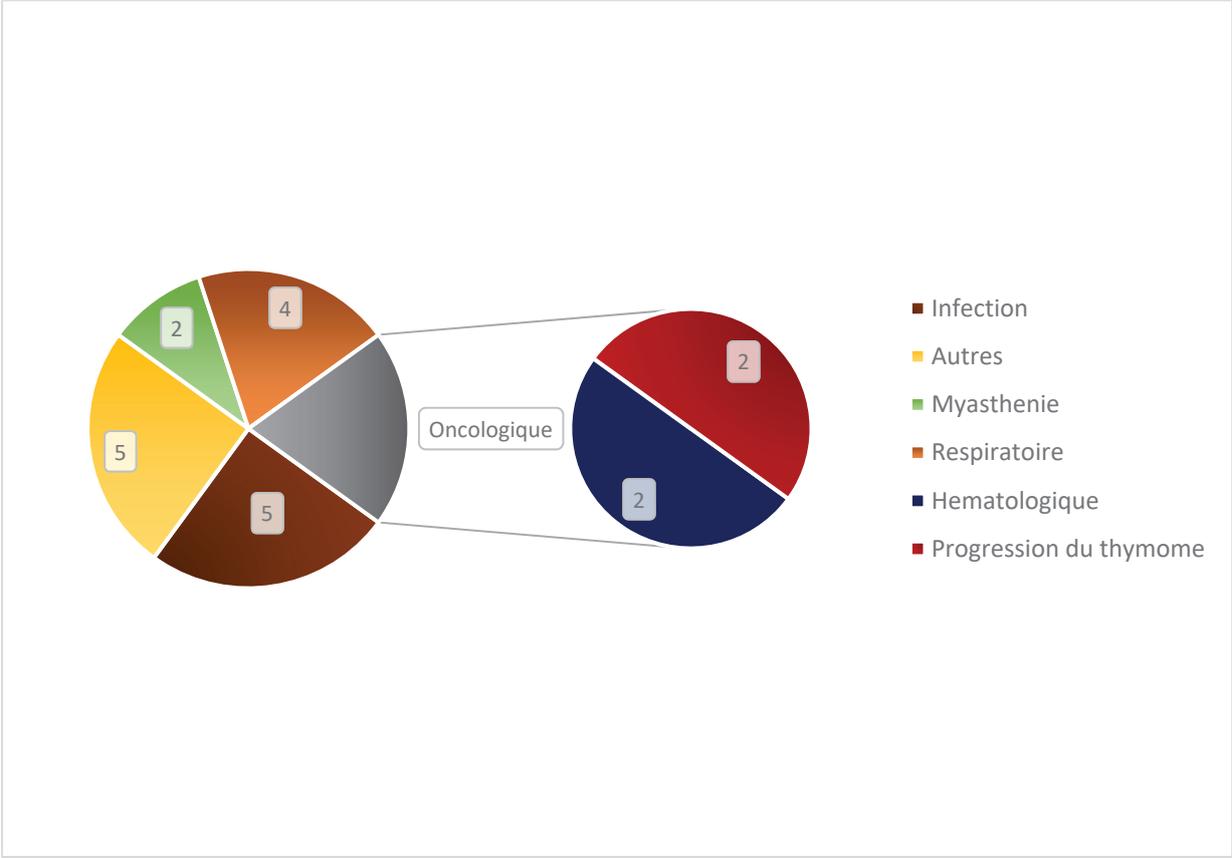
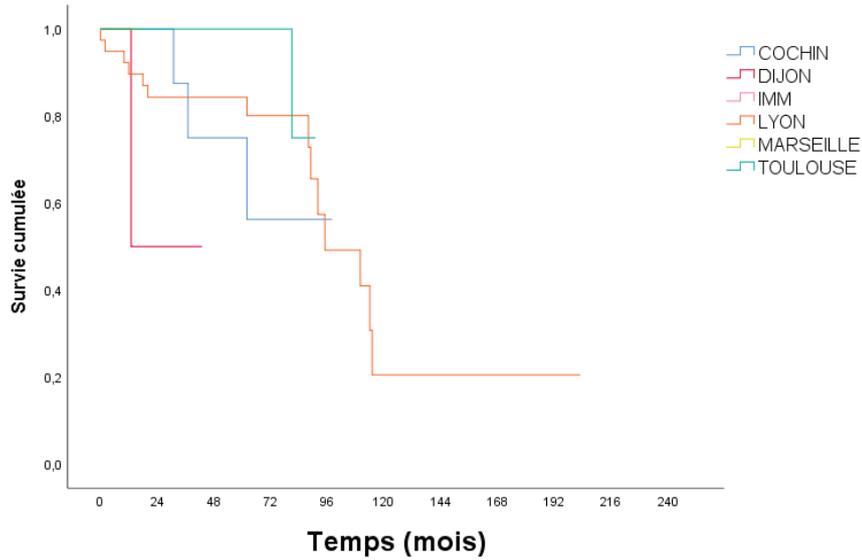


Figure 6. Causes de décès des patients opérés

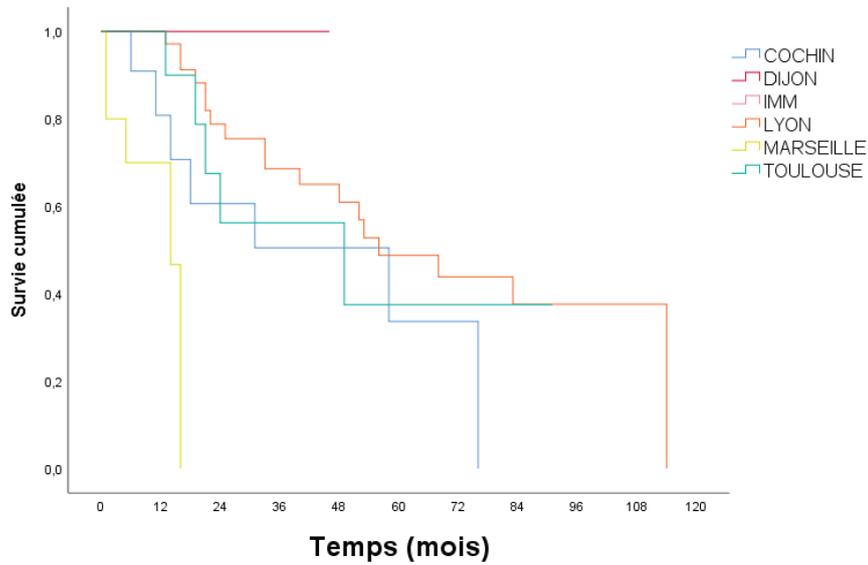
		Survie sans récurrence	P-value	Survie globale	P-value
		[IC 95%]		[IC 95%]	
Totale		59.8 [48.2-71.4]	-	107.2 [81.6-132.9]	-
Statut au diagnostic	<i>DN</i>	40.5 [28.6-52.5]	.017*	100.5 [85.1-115]	.367
	<i>DR</i>	70.7 [55.4-85.9]		105.2 [74.8-135.7]	
Nombre de nodules pleuraux	<i>≥10 nodules</i>	41.8 [26.9-56.6]	.169	58.6 [38.6-78.6]	.010*
	<i><10 nodules</i>	63.8 [50.5-77.1]		114.8 [87-141.7]	
Antécédent de résection pleurale	<i>Oui</i>	47.7 [23.4-71]	.411	76.9 [49.9-103.9]	.439
	<i>Non</i>	60.7 [47.9-73.6]		111.6 [83.3-139]	
Statut anatomopathologique	<i>A-AB-B1-B1/B2</i>	63 [42.4-83.6]	.429		.101
	<i>B2-B2/B3-B3</i>	57.2 [44.2-70.2]			

Tableau 5. Récapitulatif des SSR et SG entre les différents groupes de patients opérés. Valeurs moyennes avec écarts types exprimés en mois. * : valeur statistiquement significative.

Les survie globale et survie sans récurrence stratifiée en fonction du centre sont montrées dans la **Figure 7**.



a)



b)

Figure 7. Stratification de survie en fonction des centres a) Survie sans récurrence b) Survie globale

Discussion

La prise en charge du thymome avec dissémination pleurale ne fait à l'heure actuelle pas consensus. Les difficultés principales dans la prise en charge de cette manifestation rare du thymome et de toutes les pathologies orphelines tiennent de la difficulté de mise en place d'études de grandes puissances d'une part et de la grande diversité de prise en charge inter-centres, s'appuyant sur de longues expériences locales. Néanmoins, la croissante globalisation des connaissances, la mise en place de centres de références et les avancées médico-chirurgicales permettent une levée progressive de ces zones d'ombres thérapeutiques. L'évolution des techniques chirurgicales et des thérapeutiques antinéoplasiques a permis le développement d'une prise en charge innovante alliant ces bénéfices, la résection pleurale sub-totale avec protocole HITHOC. Les volumes de réalisation de cette technique sont encore très faibles et à l'heure actuelle, en France, seule l'équipe Lyonnaise avec son expérience de presque 20 ans a pu publier des résultats avec recul suffisamment pertinent.

La PSR + HITHOC affiche les résultats d'un traitement curatif pour une pathologie métastatique avec une survie sans récurrence moyenne de près de 60 mois. Ces chiffres sont en adéquation avec les études déjà publiées et notamment la méta-analyse de *Vandaele* et al montrant une SST de 68.5 mois parmi 171 PSR + HITHOC pour thymome(41). A noter, une mortalité peri-opératoire nulle et un taux de récurrence plus important pour nos patients (50% vs 31%). Ces chiffres, homogènes avec la série lyonnaise déjà publiées et les autres études vont dans le sens d'une technique aux résultats reproductibles entre les différents centres(11,40,42). Concernant les patients non opérés, les taux réponses à une chimiothérapie intra-veineuse sont entre 30 et 50% avec une survie sans récurrence de moins d'un an chez les patients répondeurs. L'analyse de la base de données RYTHMIC montrait une survie globale à 5 ans de 66% des patients non opérés contre 82% dans cette étude allant dans le sens d'un bénéfice de la prise en charge chirurgicale + HITHOC chez ces patients.

La pneumonectomie extra-pleurale, qui est à l'heure actuelle l'autre option à visée curative chez ces patients, est associée à une morbi-mortalité non négligeable(43). La PSR + HITHOC

permettrait d'élargir la proportion de thymome IVa pouvant bénéficier d'une exérèse complète. En effet, bien que les données concernant les suites des EPP soient discordantes, il apparaît clairement dans la littérature, au vu des faibles effectifs publiés, que cette technique souffre d'une attrition importante de patients(29–31). De plus, l'atteinte d'une résection R0 reste encore sujet à débat pour l'EPP. *Danuzzo* et al ont mis en évidence dans une méta-analyse comparant EPP et PSR dans la prise en charge de MPMs, un bénéfice en termes de mortalité à 30 jours en faveur de la 2eme procédure. De plus, les résections pleurales présentaient significativement moins d'empyème pleuraux, de fibrillation atriale et moins de complications hémorragiques(44). Ces différences doivent néanmoins être pondérées avec les complications attribuables à l'HITHOC non considérées dans cette étude.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que la PSR + HITHOC reste une chirurgie invasive avec des indications à discuter au cas par cas en réunion pluridisciplinaire. Certains critères avec une influence significative sur le pronostic ont pu être mis en évidence et peuvent être utilisés dans la prise de décision initiale. La différence entre les patients « de novo » (DN) et les récives (DR) paraît désormais démontrée avec un bénéfice plus important de la technique en terme de survie sans récive pour la deuxième catégorie(40). Ceci est principalement expliqué par une surveillance rapprochée des patients déjà opérés et une prise en charge plus précoce de la dissémination pleurale. La quantité de nodules pleuraux également mise en évidence comme facteur influençant la survie avait déjà soulignée par d'autres auteurs avec un cut-off classiquement positionné à 10 nodules(23). Un antécédent de résection pleurale n'a pas pu être identifié comme facteur significatif malgré une tendance négative, possiblement dû à une puissance insuffisante. Malgré tout, il semble licite d'intégrer ce paramètre dans une discussion chirurgicale au vu des difficultés techniques que peuvent entraîner ce type d'antécédents pour la réalisation d'une exérèse complète. Nous ne pouvons retenir de différence significative entre les centres. En effet, l'hétérogénéité des expériences locales et l'introduction récente de cette pratique dans certains d'entre eux (<2ans) ne permet pas d'apprécier les résultats avec suffisamment de recul. Cependant, comme toute technique « rare », celles-ci bénéficient d'une centralisation avec pour objectif un entretien et un perfectionnement des compétences péri et per-procédure, qu'elles soient médicales, chirurgicales ou en lien avec le management de l'anesthésie-réanimation.

La résection pleurale sub-totale est une technique chirurgicale standardisée avec peu de variations entre les centres, tenant plus du terrain opératoire que d'habitudes propres à l'équipe chirurgicale. Se discute la réalisation de la thymectomie radicale durant le même temps opératoires comme observé ici pour 3 patients. Ce cas de figure ne se présente que pour les patients DN avec diagnostic établi de thymome et une preuve anatomopathologique de dissémination pleurale (moins de 50% des patients dans ce recueil). A l'heure actuelle la littérature ne rapporte pas de prise en charge similaire. Ces patients présentaient des SSR de 37 et 77 mois décédés à 37 et 82 mois. La durée de séjour était comprise entre 12 et 18 jours (moyenne de l'étude 11 jours) et sans complications post-opératoires rapportées. Il paraît donc difficile de se prononcer en faveur ou non de cette technique. Une diffusion extensive au médiastin de la chimiothérapie hyperthermique est possible ainsi qu'un passage au sein de la cavité thoracique controlatérale en cas d'effraction pleurale passée inaperçue.

Avec plus de la moitié des récurrences après PSR + HITHOC se situant au niveau de la zone de résection pleurale, il paraît licite de rechercher des pistes d'amélioration de la qualité de résection. Les techniques d'imagerie per-opératoire de repérage des lésions peuvent en faire partie. Essentiellement étudié dans la prise en charge de la carcinose péritonéale, ces techniques font appel à un repérage des lésions par fluorescence spontanée sous vert d'indocyanine ou après immuno-marquage avec un traceur fluorescent(45,46). Nous pourrions envisager une application thoracique de cette technique de repérage pour améliorer la qualité de la pleurectomie. Une attention particulière serait donnée à des zones tel que la plèvre médiastinale péricardique, la plèvre diaphragmatique ou l'apex. Elle pourrait également permettre d'identifier des implantations précoces sur la plèvre viscérale pouvant bénéficier d'une résection atypique. Pour envisager cette technique, il faudrait réaliser des études pilotes pour évaluer la fluorescence spontanée des nodules pleuraux de thymome ou comparer les différents marqueurs immunohistochimiques permettant de différencier les cellules thymiques des cellules pleurales. En termes de planification préopératoire, l'IRM de haute sensibilité est un examen à l'étude pour le repérage des lésions de carcinoses. Néanmoins celle-ci est à l'heure actuelle principalement étudiée dans le cadre des pathologies digestives avec des tentatives de corrélation avec le péritonéal

carcinomatosis index (PCI) calculé avant chaque cytoréduction péritonéale. Il s'agirait donc d'une autre voie d'étude extrapolable à la pathologie pleurale.

Avec près de 50% des patients étudiés présentant une myasthénie, la gestion péri-opératoire de cette pathologie requiert une attention particulière et notamment la prévention de la crise aiguë myasthénique (CAM ; myasthenia gravis)(47). Dans une méta-analyse, *Reis* et al n'ont pas montré de bénéfice net à la réalisation d'une plasmaphérèse pré-opératoire dans le cadre d'une thymectomie(48). Certains centres étudiés ont mis en place un protocole d'injection d'immunoglobuline polyvalente mais sans données analysables étant donné l'absence de CAM rapportée dans la série. Néanmoins, il s'agit d'un des traitements de références dans la prise en charge des manifestations cliniques de myasthénie et pourrait à l'avenir faire l'objet d'une étude plus spécifique.

Le choix des molécules cytotoxiques reste encore sujet à débat comme le montre l'inventaire des différents protocoles d'HITHOC français et comme rapporté par *Aprile* et al(39). Les chimiothérapies à base de sel de platine semblent avoir ancré leur place dans la pratique, reposant de nombreuses études avec un recul maintenant ancien(49–51). Les posologies intraveineuses, habituellement comprises entre 50 et 100mg/m² ont été initialement extrapolées à une utilisation intra-cavitaire, puis augmentées jusqu'à une dose de 200mg/m² sans majoration significative des effets secondaires. Rappelons que les premières études pharmacocinétiques in vivo avaient permis de mettre en évidence des concentrations locales de chimiothérapies 3 à 5 fois plus élevées qu'à des posologies intraveineuses équivalentes avec une diffusion systémique limitée(52,53). Le choix d'une autre molécule en association reste à débattre. On note ici la large utilisation de la Mitomycine, chimiothérapie historique ayant également fait la preuve de sa capacité de diffusion locale en environnement hyperthermique. Néanmoins cette molécule n'a été que peu étudiée dans la prise en charge des TETs et aucun protocole intra-veineux ne saurait valider son efficacité intra-pleurale(18). Il paraît donc licite de ne pas considérer son utilisation comme premier choix en vue d'une standardisation des protocoles d'HITHOC. La présence d'une anthracycline (Doxorubicine et Etoposide) est également fréquemment retrouvée, expliquée par la validation de cette classe dans les protocoles intra-veineux et notamment la large utilisation de l'association CAP (Cisplatine, Doxorubicine et Ciclophosphamide). Elle semble

tout indiquée en association aux sels de platine mais ne bénéficie pas d'une base d'étude pharmacocinétique intra-pleurale solide.

L'évolution de la PSR + HITHOC en France s'axe donc autour de 2 points. D'une part la standardisation d'une technique et de son environnement médico-technique, pouvant s'appuyer sur des données de la littérature pour les choix des différents paramètres. Ensuite autour d'une centralisation diagnostic, décisionnelle et thérapeutique autour de centre expert, nécessaire dans le cadre de pathologies rares comme les thymomes. Avec la création du réseau RYTHMIC et la mise en place d'une RCP nationale, les indications de PSR + HITHOC dans les thymomes de stade IVa tendent à se standardiser. Néanmoins cette étude souligne la grande disparité des pratiques entre les différents centres experts français. Ces protocoles sont habituellement hérités d'anciennes pratiques dont l'efficacité n'a jamais été réellement démontrée.

La force principale de cette étude est son caractère systémique multicentrique et national. Elle a permis de faire l'inventaire exhaustif de la totalité des PSR + HITHOC réalisées en France au cours des 30 dernières années pour le traitement des métastases pleurales de thymome. Elle représente pour l'heure l'unique étude multicentrique à ce sujet et forte d'un effectif de 74 patients, la plus fournie à l'heure actuelle. De plus, avec une expérience de plusieurs décennies pour certains centres, elle bénéficie d'un recul important en termes de suivi.

Les faiblesses comprennent d'une part, l'aspect descriptif et non interventionnel vis-à-vis des prises en charge uniquement médicales ou chirurgicale sans protocole HITHOC. La réalisation d'une étude prospective paraît difficilement envisageable pour une pathologie à présentation très hétérogène et pour laquelle les effectifs de prise en charge sont faibles. En effet, après exclusion des patients considérés comme non résécables à l'imagerie et ceux ne pouvant tolérer une prise en charge chirurgicale, une étude randomisée se retrouverait probablement face à un défaut d'inclusion de patients. La solution pourrait être la centralisation auprès d'une poignée d'hôpitaux de référence de ces patients complexes. D'autre part, comme l'avait déjà montré *Aprile* et al dans leur méta-analyse, on retrouve ici encore une forte disparité des pratiques(39). Particulièrement marquée dans l'application des protocoles de chimiothérapie hyperthermique avec une absence de consensus sur la molécule à utiliser et le mode d'application.

Conclusion

Ce travail a donc permis de colliger sur le plan national, l'ensemble des pratiques de pleurectomie subtotale de cytoréduction (PSR) associées à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (HITHOC) chez les patients atteints de thymomes à dissémination pleurale. D'autre part, il s'inscrit dans la succession des précédents travaux sur le sujet avec une analyse montrant une procédure à faible morbi-mortalité permettant d'atteindre une rémission. Avec des survies globales et sans récives respectivement de 107 et 59 mois, les résultats sont similaires aux autres études monocentriques déjà publiées. De plus, ce travail est à notre connaissance le premier recueil multicentrique/national sur le sujet. Nous pouvons donc espérer venir étoffer les connaissances et servir de base à une standardisation de la prise en charge des thymomes de stade 4A et dans la réalisation de la procédure de PSR + HITHOC. Ce recueil descriptif servira également de base à la réalisation d'une étude comparative comprenant les patients traités médicalement et/ou les patients n'ayant bénéficié que d'une pleurectomie ou pneumonectomie extra-pleurale sans HITHOC.

Bibliographie

1. Girard N, Merveilleux Du Vignaux C, Molina T, Besse B, Rythmic R. [Thymic tumors]. *Rev Prat.* avr 2017;67(4):430-4.
2. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* oct 2010;5(10 Suppl 4):S260-5.
3. Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* mars 2016;99:332-50.
4. Marx A, Chan JKC, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol.* oct 2015;10(10):1383-95.
5. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *Journal of Thoracic Oncology.* 1 févr 2022;17(2):200-13.
6. Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* déc 2003;76(6):1859-64; discussion 1864-1865.
7. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1 sept 2014;46(3):361-8.
8. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1 déc 1981;48(11):2485-92.
9. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathology International.* 1994;44(5):359-67.
10. Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. Classification and staging of thymoma. *J Thorac Dis.* déc 2020;12(12):7607-12.
11. Ried M, Eicher MM, Neu R, Kraus D, Inderhees S, Marx A, et al. [Comparison of the Masaoka-Koga Classification with the New TNM Staging of the IASLC/ITMIG for Thymoma and Thymic Carcinoma]. *Zentralbl Chir.* août 2018;143(S 01):S44-50.
12. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol.* juill 1999;17(7):2280-9.
13. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol.* sept 2014;9(9 Suppl 2):S143-147.
14. Zhao J, Bhatnagar V, Ding L, Atay SM, David EA, McFadden PM, et al. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2020;160(1):306-314.e14.

15. Benitez JC, Florez-Arango J, Boucher M, Dansin E, Kerjouan M, Bigay-Game L, et al. Increased incidence of Thymic Epithelial Tumors during COVID19 pandemic: A retrospective analysis from the French RYTHMIC network.
16. Willmann J, Rimner A. The expanding role of radiation therapy for thymic malignancies. *J Thorac Dis.* août 2018;10(Suppl 21):S2555-64.
17. Attaran S, McCormack D, Pilling J, Harrison-Phipps K. Which stages of thymoma benefit from adjuvant chemotherapy post-thymectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* août 2012;15(2):273-5.
18. Schmitt J, Loehrer PJ. The Role of Chemotherapy in Advanced Thymoma. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 oct 2010;5(10, Supplement 4):S357-60.
19. Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, et al. Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg.* mai 2014;97(5):1743-8.
20. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol.* juill 2011;6(7 Suppl 3):S1698-1704.
21. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 juill 2011;6(7):S1730-8.
22. Bott MJ, Wang H, Travis W, Riely GJ, Bains M, Downey R, et al. Management and Outcomes of Relapse After Treatment for Thymoma and Thymic Carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1 déc 2011;92(6):1984-92.
23. Moser B, Fadel E, Fabre D, Keshavjee S, de Perrot M, Thomas P, et al. Surgical therapy of thymic tumours with pleural involvement: an ESTS Thymic Working Group Project. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 août 2017;52(2):346-55.
24. Nakamura S, Kawaguchi K, Fukui T, Hakiri S, Ozeki N, Mori S, et al. Multimodality therapy for thymoma patients with pleural dissemination. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2019;67(6):524-9.
25. Hamaji M, Kojima F, Omasa M, Sozu T, Sato T, Chen F, et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* avr 2015;47(4):602-7.
26. Attaran S, Acharya M, Anderson JR, Punjabi PP. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* sept 2012;15(3):494-7.
27. Turna A, Sarbay İ. Multimodality approach in treatment of thymic tumors. *J Thorac Dis.* déc 2020;12(12):7626-34.
28. DaValle MJ, Faber LP, Kittle CF, Jensik RJ. Extrapleural Pneumonectomy for Diffuse, Malignant Mesothelioma. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1 déc 1986;42(6):612-8.
29. Yang HC, Yoon YS, Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, et al. En bloc extended total thymectomy and extrapleural pneumonectomy in Masaoka stage IVA thymomas. *J Cardiothorac Surg.* 12 mars 2011;6:28.

30. Ishikawa Y, Matsuguma H, Nakahara R, Suzuki H, Ui A, Kondo T, et al. Multimodality therapy for patients with invasive thymoma disseminated into the pleural cavity: the potential role of extrapleural pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* sept 2009;88(3):952-7.
31. Murakawa T, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Nitadori J ichi, Anraku M, et al. Invasive thymoma disseminated into the pleural cavity: mid-term results of surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* mars 2015;47(3):567-72.
32. Chang MY, Sugarbaker DJ. Innovative therapies: intraoperative intracavitary chemotherapy. *Thorac Surg Clin.* nov 2004;14(4):549-56.
33. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer.* juin 1977;39(6):2637-46.
34. Luk KH, Hulse RM, Phillips TL. Hyperthermia in cancer therapy. *West J Med.* mars 1980;132(3):179-85.
35. Aprile V, Lenzini A, Lococo F, Bacchin D, Korasidis S, Mastromarino MG, et al. Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: The Forefront of Surgery-Based Multimodality Treatment. *J Clin Med.* 25 août 2021;10(17):3801.
36. Flores RM. Surgical options in malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21(2):149-53.
37. Sugarbaker PH. Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2018;7(5):599-608.
38. Maury JM, Girard N, Tabutin M, Grima R, Chalabreysse L, Pavlakovic I, et al. Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymoma. *Lung Cancer.* juin 2017;108:1-6.
39. Aprile V, Bacchin D, Korasidis S, Ricciardi R, Petrini I, Ambrogi MC, et al. Hypertermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) for thymoma: a narrative review on indications and results. *Ann Transl Med.* juin 2021;9(11):957.
40. Chappuy B, Drevet G, Clermidy H, Rosamel P, Duruisseaux M, Couraud S, et al. Subtotal Pleurectomy with Intrathoracic Chemo Hyperthermia (HITHOC) for IVa Thymomas: De Novo Versus Recurrent Pleural Disease. *Cancers (Basel).* 14 oct 2022;14(20):5035.
41. Vandaele T, Van Slambrouck J, Proesmans V, Clement P, Lambrecht M, Nafteux P, et al. Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) for Pleural Disseminated Thymoma: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol.* janv 2023;30(1):543-60.
42. Aprile V, Bacchin D, Korasidis S, Nesti A, Marrama E, Ricciardi R, et al. Surgical treatment of pleural recurrence of thymoma: is hyperthermic intrathoracic chemotherapy worthwhile? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 1 mai 2020;30(5):765-72.
43. Fabre D, Fadel E, Mussot S, Mercier O, Petkova B, Besse B, et al. Long-term outcome of pleuropneumonectomy for Masaoka stage IVa thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* mai 2011;39(5):e133-138.
44. Danuzzo F, Maiorca S, Bonitta G, Nosotti M. Systematic Review and Meta-Analysis of Pleurectomy/Decortication versus Extrapleural Pneumonectomy in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Med.* 22 sept 2022;11(19):5544.

45. Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ, van Leeuwen BL, Hemmer PH, Kruijff S, et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* déc 2016;1(4):283-90.
46. Liberale G, Vankerckhove S, Caldon MG, Ahmed B, Moreau M, Nakadi IE, et al. Fluorescence Imaging After Indocyanine Green Injection for Detection of Peritoneal Metastases in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Ann Surg.* déc 2016;264(6):1110-5.
47. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* janv 2012;56(1):17-22.
48. Reis TA, Cataneo DC, Cataneo AJM. Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 déc 2019;29(6):867-75.
49. Loehrer PJ, Kim K, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* juin 1994;12(6):1164-8.
50. Loehrer PJ, Perez CA, Roth LM, Greco A, Livingston RB, Einhorn LH. Chemotherapy for advanced thymoma. Preliminary results of an intergroup study. *Ann Intern Med.* 1 oct 1990;113(7):520-4.
51. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest.* févr 2008;55(1-2):17-28.
52. Rusch VW, Niedzwiecki D, Tao Y, Menendez-Botet C, Dnistrian A, Kelsen D, et al. Intrapleural cisplatin and mitomycin for malignant mesothelioma following pleurectomy: pharmacokinetic studies. *J Clin Oncol.* juin 1992;10(6):1001-6.
53. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer.* 15 oct 2001;92(8):2197-203.



Nom, prénom du candidat : BUZZI Rémi

CONCLUSIONS

Ce travail a donc permis de colliger sur le plan national, l'ensemble des pratiques de pleurectomie subtotale de cytoréduction (PSR) associées à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (HITHOC) chez les patients atteints de thymomes à dissémination pleurale. D'autre part, il s'inscrit dans la succession des précédents travaux sur le sujet avec une analyse montrant une procédure à faible morbi-mortalité permettant d'atteindre une rémission. Avec des survies globales et sans récurrences respectivement de 107 et 59 mois, les résultats sont similaires aux autres études monocentriques déjà publiées. De plus, ce travail est à notre connaissance le premier recueil multicentrique/national sur le sujet. Nous pouvons donc espérer venir étoffer les connaissances et servir de base à une standardisation de la prise en charge des thymomes de stade 4A et dans la réalisation de la procédure de PSR + HITHOC. Ce recueil descriptif servira également de base à la réalisation d'une étude comparative comprenant les patients traités médicalement et/ou les patients n'ayant bénéficié que d'une pleurectomie ou pneumonectomie extra-pleurale sans HITHOC.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

Thomas François


VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux


Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 20/02/2023

BUZZI Rémi

Cytoréduction pleurale et chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique dans la prise en charge des métastases pleurales de thymomes : état des lieux des pratiques nationales, bénéfices potentiels ?

Thèse de médecine : Lyon 2023 ; n°20

Les tumeurs épithéliales thymiques sont les néoplasies les plus fréquentes du médiastin antérieur. Il s'agit de tumeurs rares qui dans certains cas vont diffuser localement à la plèvre. Cette forme appelée thymome de stade Iva ne bénéficie pas à l'heure actuelle de recommandations claires pour sa prise en charge. Plusieurs stratégies sont proposées incluant chimiothérapie conventionnelle, radiothérapie, chirurgie radicale ou non et protocole de chimiothérapie hyperthermique intra-cavitaire. Nous avons fait la synthèse nationale des pratiques de cytoréduction pleurale + chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique.

Ce recueil permis de mettre en évidence la grande hétérogénéité des pratiques et la nécessité d'une standardisation de la technique pour une meilleure reproductibilité des résultats. Avec une SSR et une SG à 59.8 et 107.2 mois respectivement, ces résultats sont en accords avec la littérature existante qu'elle vient renforcer. Plusieurs facteurs pronostics ont pu être identifiés tel que le statut au diagnostic et le nombre de nodules pleuraux. Avec une mortalité peri-opératoire de 1.3% et une moyenne de durée de séjour à 11 jours, il s'agit d'une procédure sûre et reproductible entre les patients.

Nos effectifs sont à l'heure actuelle parmi les plus importants publiés. Ce recueil ouvre la voie à des études comparatives pouvant valider la valeur ajoutée de la technique face à une prise en charge médicale ou à la pneumonectomie extra-pleurale.

Mots clés : Thymome ; Carcinose pleurale ; Pleurectomie sub-totale ; Chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique

JURY : Président : Monsieur le Professeur François TRONC
Membres : Monsieur le Professeur Olivier GLEHEN
Monsieur le Professeur Michael DURUISSEAUX
Monsieur le Professeur Nicolas GIRARD

DATE DE SOUTENANCE : 27 mars 2023