

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 94

TUMEURS STROMALES (GIST)
DE L'ŒSOPHAGE THORACIQUE
(A PROPOS DE 02 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Manal BOUGGAR

Née le 25 Mars 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : GIST – Œsophage – TDM – Chirurgie – Imatinib.

JURY

Mr. A. BENKIRANE

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mr. E. H. KABIRI

Professeur de Chirurgie Thoracique

Mr. A. AIT ALI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

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

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

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



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

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

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

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

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

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

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



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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



Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

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



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

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

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie



Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERS**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHD Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

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



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

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



Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED
 EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie



HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
 Tahri latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

Chirurgie Générale



EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

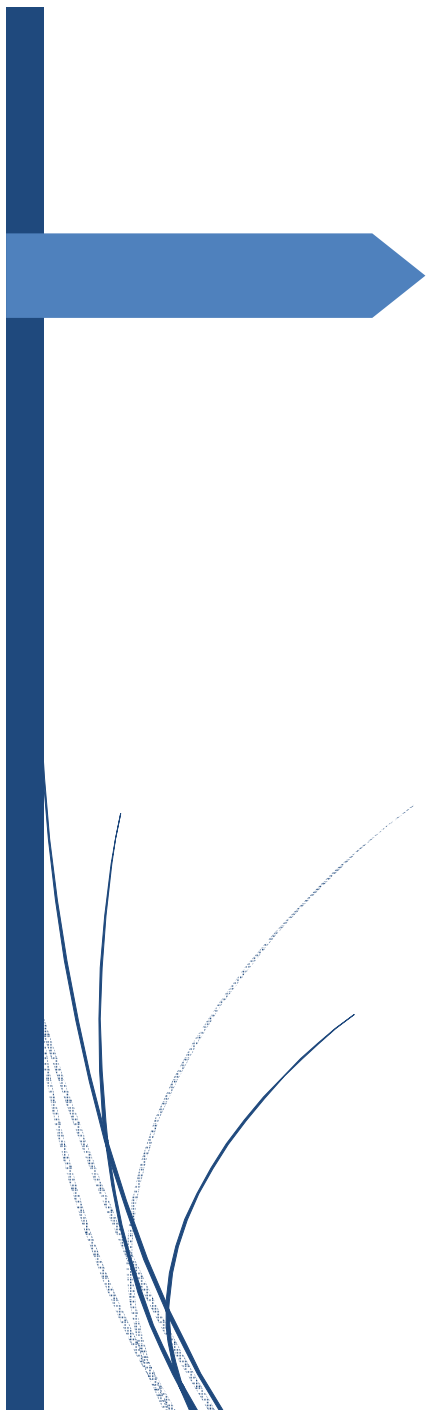
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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





Dédicaces

*Je commence par remercier Dieu d'avoir été si clément
à mon égard, de m'avoir donné la force pour aboutir
à bout du chemin, d'avoir eu la bonté de m'entourer
de personnes formidables qui ont, chacune à sa façon, et ce, à
différentes étapes de mon cheminement, contribué, d'une manière ou
d'une autre, à la réalisation de cette thèse de doctorat en médecine.*

*A la mémoire de mes défunts grands pères paternel et maternel,
mes très regrettés, j'aurais tant aimé que vous soyez parmi nous en ce
jour mémorable, que vos âmes reposent en paix.*

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

*J'adresse mes remerciements à cette honorable dame,
Mme ASRI Soumaya, qui m'a élevée avec ce grand
goût de dépassement, m'incitant toujours à ressortir
ce qu'il ya de meilleur en moi, d'être au petit soin des patients
et à l'écoute des âmes souffrantes et me mettant constamment
en garde de devenir un médecin sans cœur.*

*A la plus merveilleuse de toutes les mamans, tu m'as tout donné
sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste
valeur ; l'amour que je porte pour toi. Si je suis là aujourd'hui, à
quelques pas de réaliser mon rêve d'enfant, c'est grâce à toi.
J'implore Dieu qu'il te procure santé et longue vie, qu'il m'aide à te
compenser tous tes efforts et qu'il me permette de toujours percevoir
cette fierté dans tes yeux. Je te dédie ce travail qui, sans toi,
n'aurait pas pu voir le jour.*

A MONTRÉS CHER PÈRE,

Les mots me manquent pour remercier, à sa juste valeur, mon cher père, Mr BOUGGAR Samir, pour son soutien moral et psychologique indispensables pour maintenir ce projet à flot à travers les aléas de la vie et pour avoir toujours cru en mes capacités intellectuelles et en mon sens de l'organisation pour le réaliser. Papa, tu as toujours été présent pour ta famille, un père merveilleux qui ne nous a fait manquer de rien et nous a inculqué les vraies valeurs morales. Tu crois en la valeur du « savoir », la preuve, tu viens toi-même de présenter ta thèse de doctorat en sciences politiques, et ceci tu me l'as transmis et je t'en suis reconnaissante.

A MON CHER FRÈRE,

C'est également le moment d'exprimer ma gratitude à mon petit frère BOUGGAR Tashefine, nul n'ignore le tant d'amour et d'affection que je porte pour toi ; à ta façon, et même sans t'en rendre compte, tu as pu me soutenir tout au long de ce cursus. Sache que je suis très fière de toi, je te souhaite réussite et succès dans tes études ainsi que tout ce que tu entreprends. Je te remercie pour la part certaine que tu as eu dans la réalisation de cette thèse.

A MA GRANDE SŒUR,

*On dit toujours que les liens du sang sont les plus forts, je me permets d'infirmier ceci, mon argument c'est ton amitié Salma, datant de plus de 15 ans, et qui je l'espère persistera toute la vie. Tu es la sœur que j'ai toujours rêvé d'avoir, je le répète sans cesse mais je trouve que je ne te le dirai jamais assez, je t'aime très fort. Je te remercie d'avoir toujours été là pour moi aussi bien dans les moments difficiles que dans les instants de bonheur. Nous avons traversé tant de choses ensemble, par ta sagesse, ta tendresse et ton bon sens tu as su me porter conseil et me guider vers le droit chemin ;
merci mon ange gardien.*

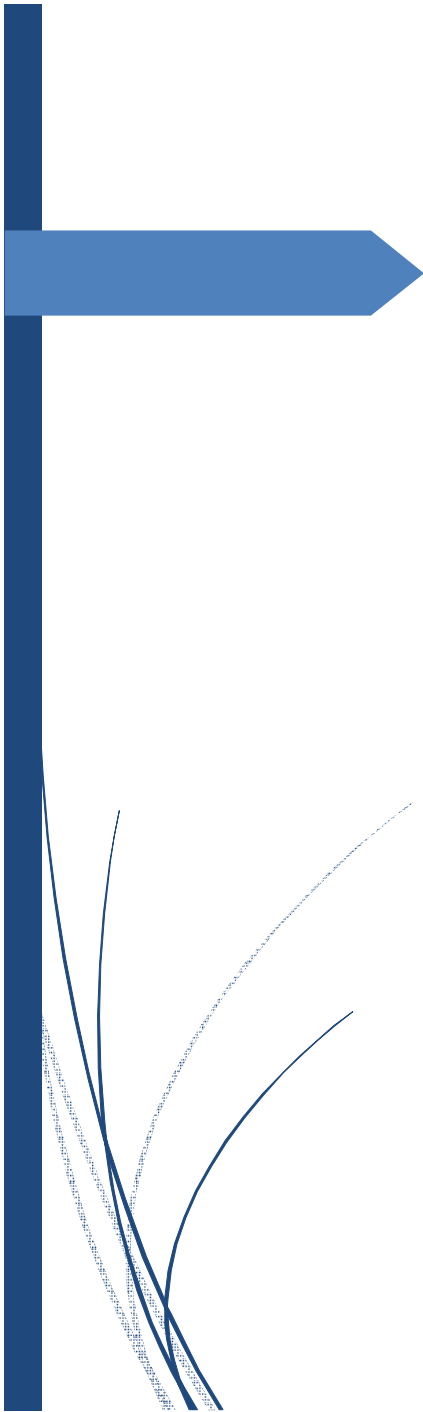
A MES AMIES

*J'adresse toute ma gratitude à toi Safae,
pour tes encouragements ton soutien, je remercie
les études de médecine pour nous avoir réunis.*

*A tous mes ami(e)s, mes collègues et à toutes les personnes
qui m'ont impactées, je vous adresse tous mes remerciements.*

A MA FAMILLE

*A mes grands mères, mes tantes mes oncles, à mes cousins et cousines,
Vous avez tous contribué d'une façon ou d'une autre à ce que ce
travail puisse voir le jour. En gage de tout l'amour et l'estime que
j'ai pour vous, je vous dédie cette thèse.*



Remerciements

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BENKIRANE
Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
Médecin chef du service de Gastro-entérologie II Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V Rabat*

*Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury; veuillez trouver ici
l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour
m'avoir permis de venir à bout de ce travail; votre disponibilité
malgré vos hautes fonctions et vos nombreuses occupations n'est que
signe de votre grand dévouement pour vos étudiants.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR le PROFESSEUR El Hassane KABIRI
Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
Médecin chef du service de chirurgie thoracique-
Hôpital Militaire d'Instruction mohammed V -Rabat*

Je remercie très chaleureusement mon directeur de thèse, Monsieur le professeur E.H KABIRI, qui, malgré ses nombreuses occupations, a accepté de prendre la direction de cette thèse, transformant ainsi les difficultés rencontrées en une expérience enrichissante. Je lui suis également reconnaissante de m'avoir assuré un encadrement rigoureux tout au long de ce travail, tout en me donnant la possibilité de trouver par moi-même mon cheminement personnel. Monsieur le professeur KABIRI a su diriger mon travail avec beaucoup de disponibilité, de tact et d'intérêt. Il m'a toujours accordé généreusement le temps nécessaire pour partager avec moi ses idées et sa grande expérience. De même, tout au long de cette thèse, il n'a ménagé ni ses commentaires, toujours judicieux et rigoureux, ni ses encouragements. Je lui suis grandement reconnaissante pour son analyse soignée et ses commentaires judicieux, lesquels m'ont permis de raffiner davantage certains points de l'analyse et de l'interprétation de mes données. J'ai particulièrement apprécié sa très grande ouverture face à mes circonstances et la confiance qu'il a su garder en ma capacité à rendre ce projet à terme. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude. Je remercie également le service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de m'avoir accueilli et de m'avoir permis de travailler dans d'aussi bonnes conditions.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR A. AIT ALI, Professeur à la faculté de médecine et
de pharmacie de rabat. Service de chirurgie viscérale I - Hopital
Militaire d'Instruction mohammed V- Rabat*

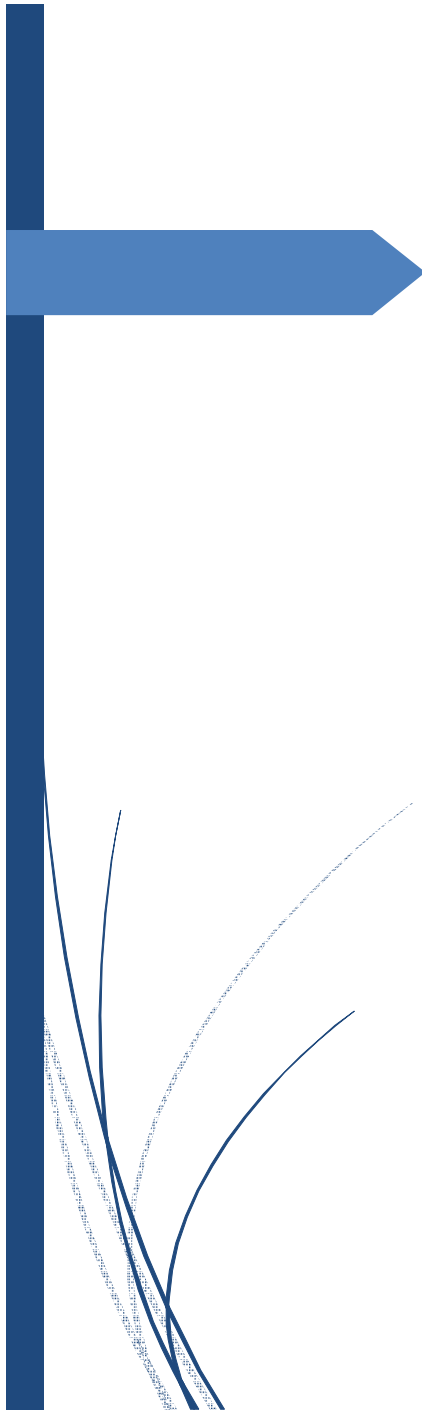
*Votre dévouement et votre disponibilité pour vos étudiants malgré
vos fonctions sont admirables. Je vous remercie d'avoir accepté de
siéger dans ce jury, c'est un honneur que vous me faites.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MSSROURI,
Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de rabat.
Service de chirurgie digestive viscérale et générale ;
coelio-chirurgie ; CHU Ibn Sina Rabat*

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail,
veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et de mon profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR M. OUKABLI, Professeur à la faculté de médecine
et de pharmacie de rabat. Chef du Service d'anatomopathologie -
Hopital Militaire d'Instruction mohammed V- Rabat*

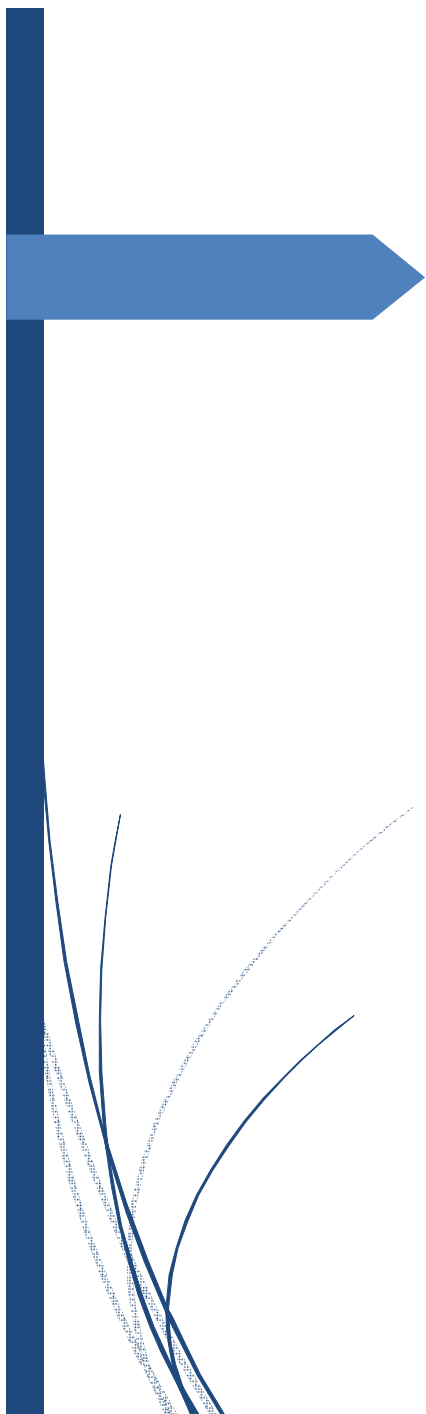
*Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez
accueilli ainsi que pour avoir accepté de juger ce travail. Pour cet
honneur, je vous témoigne de ma plus grande reconnaissance.*



Abréviations

ADN	: Acide DesoxyriboNucléique
AFIP	: Armed Forces Institute of Pathology
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ATP	: Adénosine tri phosphate
CD 117	: Cluster de Différentiation 117
dHPLC	: La Chromatographie liquide à haute performance sur gel dénaturant (Denaturing High Performance Liquid Chromatography)
DOG-1	: Discovered On GIST-1
EMA	: endomysial antibody
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FDG	: fluorodéoxyglucose
FOGD	: Fibroscopie OesoGastroDuodénale
GANT	: Gastrointestinal Autonomous Nerve Tumors
GIPAC	: Gastrointestinal Interstitiel Pacemaker Cell Tumors
GIST	: Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
HER	: Human Epidermal Receptor
HPF	: High Power Fields
ICC	: cellules interstitielles de Cajal
INCa	: Institut National du Cancer

IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
NIH	: National Institutes of Health
PCR	: Réaction de Polymérisation en Chaîne
PDGFR	: Platelet-Derived Growth Factor Receptors
PET- scan	: Tomographie par émission de positrons
PKC	: Proteine kinase C
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SDH	: succinate déshydrogénase
TDM	: Tomodensitométrie
TSD	: Tumeurs Stromales Digestives
UH	: Unité Hounsfield
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WT	: Wild Type



Liste des illustrations

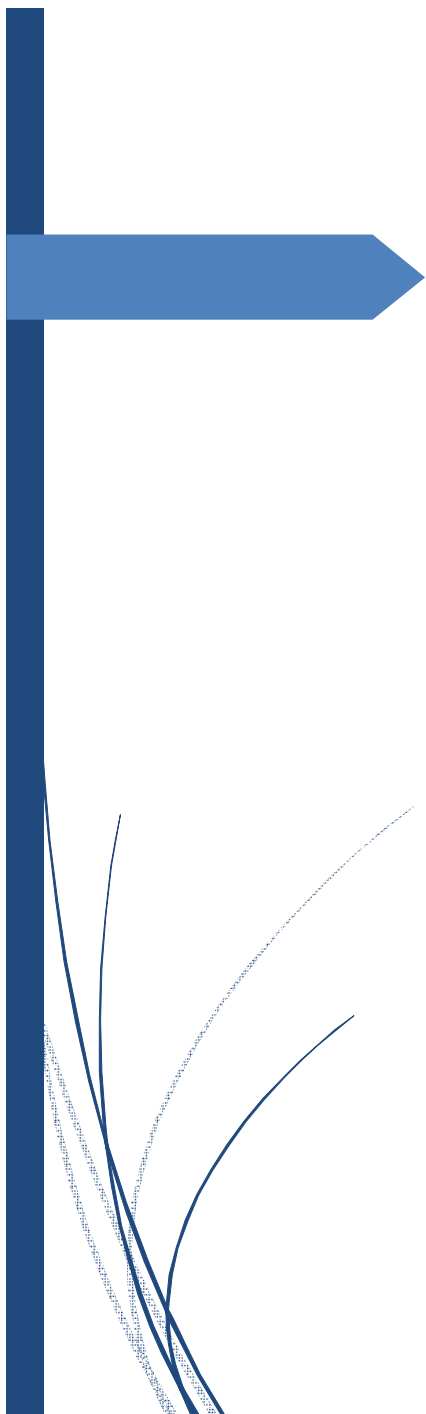
LISTE DES FIGURES

Figure1 : schéma illustrant la division du médiastin	12
Figure 2 : trajet de l'œsophage	14
Figure3 : Vascularisation et innervation de l'œsophage.....	15
Figure 4 : Les différentes portions de l'œsophage	16
Figure 5 :connexions établies entre cellules de Cajal et musculature lisse et cellules de Cajal et plexus nerveux	20
Figure 6 : Radiographie pulmonaire de face montrant un élargissement médiastinal (médiastin inférieur).....	23
Figure7 : Radiographie pulmonaire de profil montrant une opacité rétrocardiaque gauche.....	24
Figure 8 : Coupe de scanner thoracique montrant une masse de densité tissulaire à contours bien limités du médiastin moyen et inférieur contractant des rapports étroits avec la lumière œsophagienne.....	25
Figure 9 : Masse du médiastin postérieur sans envahissement aortique ou rachidien .	26
Figure10 : Aspect macroscopique d'une tumeur médiastinale (service de chirurgie thoracique HMIMV)	27
Figure 11 : Dissection de l'œsophage tumoral et mise sur lac (service de chirurgie thoracique HMIMV)	28
Figure 12 : résection tumorale et anastomose oesogastrique (service de chirurgie thoracique HMIMV)	29
Figure 13 : Aspect de la pièce opératoire (service de chirurgie thoracique HMIMV)	30
Figure 14 : Aspect macroscopique sur pièce ouverte (service de chirurgie thoracique HMIMV)	31
Figure15 : opacité médiastinale supérieure droite.....	33
Figure16 : coupe scannographique montrant une tumeur médiastinale droite	34
Figure 17 : vue sous thoracoscopie de la tumeur œsophagienne	35
Figure18 : Abord chirurgical par voie thoracique avec dissection et mise sur lac de l'œsophage (service de chirurgie thoracique HMIMV).....	36

Figure19 :vue per-opératoire de la tumeur (service de chirurgie thoracique HMIMV)	37
Figure20 : Aspect macroscopique de la pièce opératoire (service de chirurgie thoracique HMIMV)	38
Figure 21 : a : aspect endoscopique b :aspect échoendoscopique d'une GIST oesophagienne	52
Figure 22 : aspect scannographique d'une GIST oesophagienne.....	55
Figure 23 : Aspect microscopique de GIST : cellules allongées (fusiformes), organisées en faisceaux (54).....	61
Figure 24 : Aspect microscopique de GIST : cellules épithélioïdes	62
Figure 25 : Immunomarquage de c-kit (CD117) positif sur les cellules tumorales (X = vaisseau sans marquage)	66
Figure 26 : Marquage immunohistochimique avec anti-DOG1 serum (S284) et KIT sur 2 GISTs [TMA 822 (A) and 3688 (B)] et un sarcome synovial [TMA 856 (C)].	67
Figure 27 : mutations de KIT et PDGFRA au cours des GIST.....	73
Figure28 : Enucléation oesophagienne (D'après Triboulet JP. Masson. 2007).....	83
Figure 29 : Algorithme de la prise en charge des GIST	93
Figure30 : Conduite à tenir en cas de GIST non résécable ou de résécabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante 'évitable'	94
Figure31 : GIST métastatique ou inextirpable : prise en charge.....	95
Figure 32 : Aspect comparatif au scanner et au PET-scan d'une GIST oesophagienne avant et après un traitement de 3 mois.....	104
Figure 33 : GIST localisées : prise en charge et surveillance	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: tableau récapitulatif de l'évolution de la terminologie des tumeurs stromales digestives	10
Tableau II : Répartition des GIST sur les différentes localisations	42
Tableau III : Les différents marqueurs des GISTs	68
Tableau IV: Les diagnostics différentiels des GIST et leurs profils immunohistochimiques	77
Tableau V : Echelle de Fletcher pour la classification des GIST en fonction de leur degré de malignité	97
Tableau VI : Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH. (Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation)	97
Tableau VII : Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen) . Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology)	98
Tableau VIII: grades des GIST	99

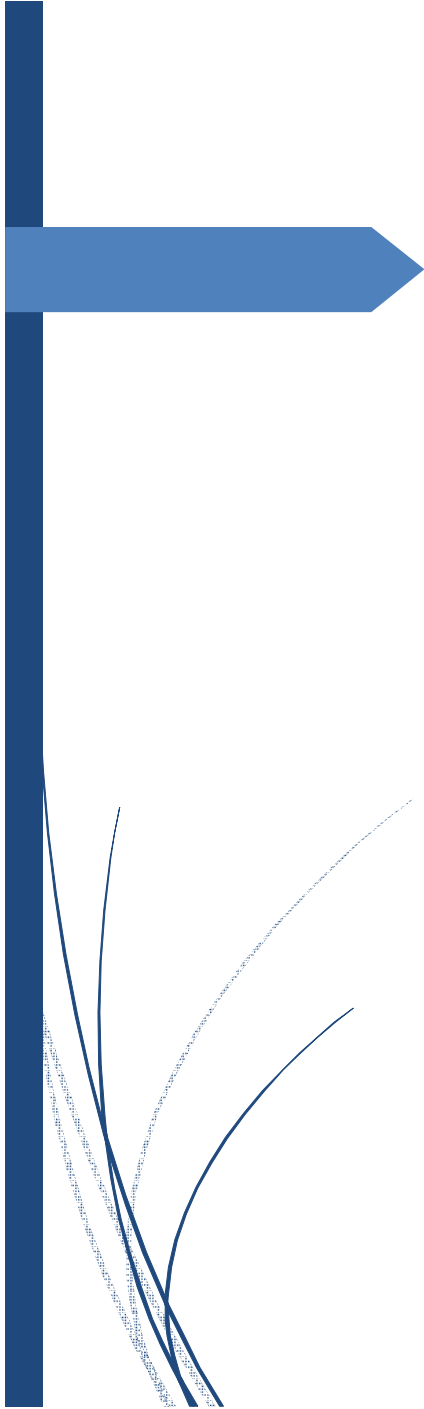


Sommaire

INTRODUCTION	1
DEFINITION	3
RAPPELS	6
1. HISTOIRE	7
2. RAPPELS ANATOMIQUES	11
3. RAPPEL HISTOLOGIQUE	17
4. ETIOPATHOGENIE	18
1. Les cellules de Cajal	18
2. Aspect génétique	21
PATIENTS ET METHODES	22
OBSERVATION N°1	23
OBSERVATION N°2	33
DISCUSSION	40
I. EPIDEMIOLOGIE	41
1. Age de survenue et sexe:	41
2. Incidence:	41
3. Race :	42
4. Localisations :	42
II .ETUDE CLINIQUE	44
1. Circonstances de découverte	44
2. Formes cliniques :	45
a. Selon la localisation :	45
b. Formes compliquées	47
c. Associations syndromiques	47

d. Formes familiales :	48
e. Formes de l'enfant :	49
III .ETUDE PARACLINIQUE.....	50
1 .Biologie	50
2. FOGD	50
3. Echoendoscopie	51
4. Echographie	53
5. Tomodensitométrie thoraco-abdominale :	53
6. IRM	56
7. Pet- scan.....	56
IV .ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	58
1. Place de la ponction-biopsie :	58
2. Aspect macroscopique.....	59
3. Aspect microscopique	60
4. Immunohistochimie.....	64
V. BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CYTOGENETIQUE.....	69
VI .DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	74
VII. STRATEGIE PRETHERAPEUTIQUE	78
1. Bilan d'extension :	78
2 .Bilan d'opérabilité	79
VIII. TRAITEMENT	80
1. Moyens	80
a) Chirurgie.....	80
b) Chimiothérapie, radiothérapie	84
c) Biothérapie ciblée :	85

2. Indications:	90
IX. EVALUATION DU PRONOSTIC	96
X. EVOLUTION ET SUIVI POST THERAPEUTIQUE :	102
CONCLUSION	107
RESUMES.....	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	114



Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) sont les tumeurs d'origine mésenchymateuse les plus fréquentes du tube digestif.

Dérivées des cellules de Cajal ou de leurs précurseurs, ces tumeurs ont récemment été individualisées grâce à l'immunohistochimie.

Elles se caractérisent dans la grande majorité des cas par un intense marquage aux anticorps anti CD-117 et CD-34.

Cette caractéristique permet de les différencier des autres tumeurs sous-muqueuses que sont les léiomyomes, léiomyoblastomes et léiomyosarcomes.

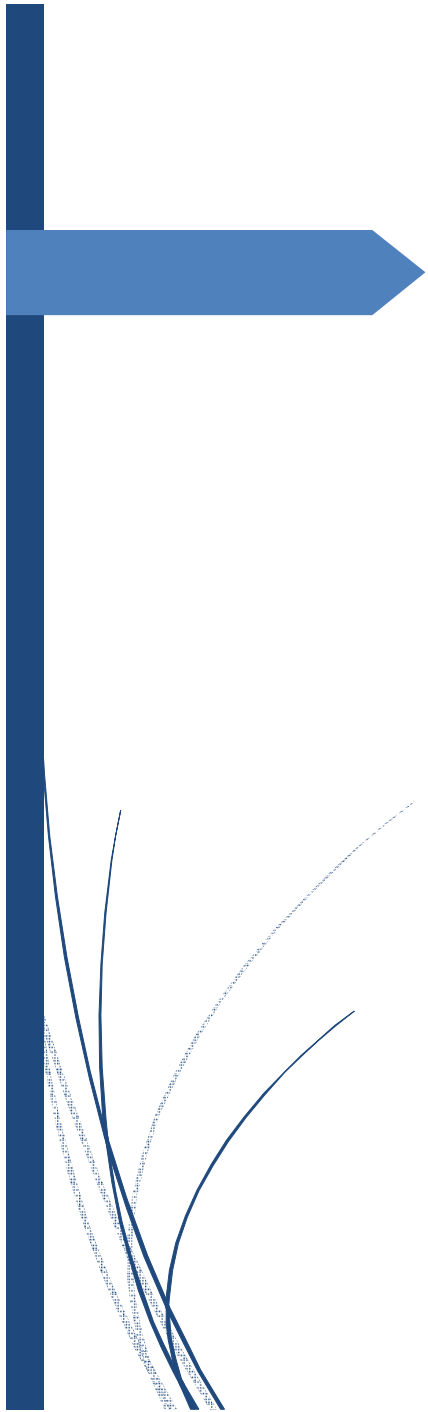
Les GIST siègent préférentiellement dans l'estomac et l'intestin grêle; les GISTs de l'œsophage sont exceptionnelles, ne représentant qu'une faible fraction de l'ensemble des GIST.

Du fait de leur rareté ; leur mode de présentation, leur potentiel évolutif et leur pronostic restent mal connus avec pour conséquence une stratégie diagnostique et thérapeutique mal codifiée.

Le diagnostic histologique a été amélioré par la mise en évidence de l'expression du c-Kit. Cependant, le pronostic n'est pas facile à évaluer.

Le traitement de ces tumeurs est chirurgical. Un nouveau traitement, le STI 571 (Imatinib mesylate), pourrait être prometteur dans la prise en charge.

Dans ce travail, nous présentons 2 cas de GIST à localisation œsophagienne (œsophage thoracique) colligés au service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, tout en identifiant les particularités de cette localisation assez rare.



Définition

« GIST » est l'acronyme anglais de « Gastro Intestinal Stromal Tumour », il est couramment utilisé pour désigner les « Tumeurs Stromales Gastro Intestinales » ou « TSGI ».

Le GIST est un cancer digestif très rare appartenant à une famille de tumeurs appelées « tumeurs mésenchymateuses » autrement « sarcomes » et survenant le plus souvent au niveau des tissus conjonctifs. (1) Précisément, les GIST appartiennent à la famille des « sarcomes des tissus mous ».

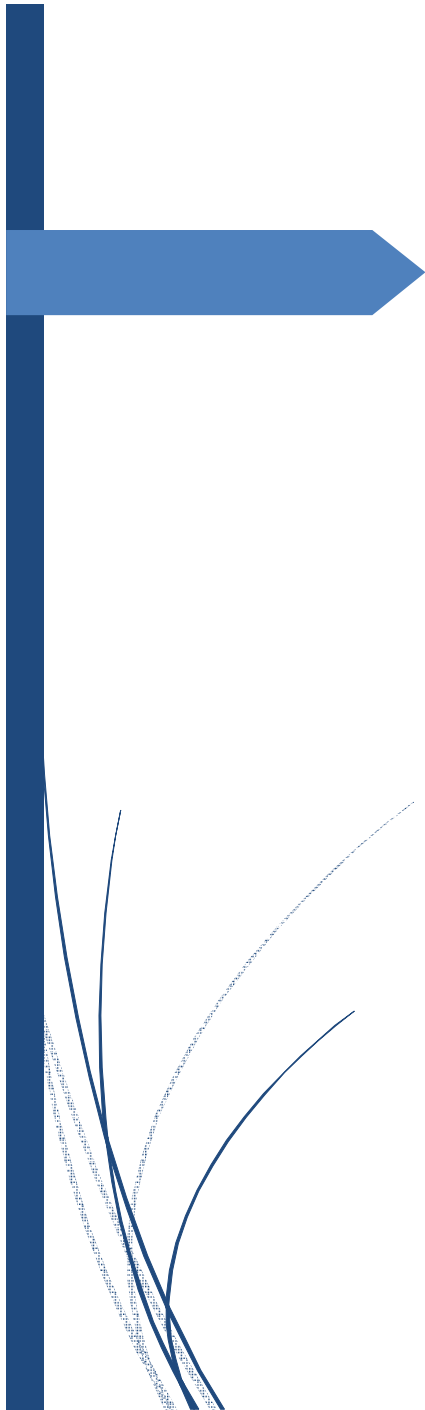
A elles seules, ces tumeurs ne représentent que 10 % des sarcomes et moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs digestives malignes. (2)

Les GIST peuvent survenir à n'importe quel niveau du tube digestif, elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95%) et DOG-1+ (95%).

Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine-kinase KIT ou PDGFRA.

Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan de la biologie moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement. (3)

Il est donc difficile de donner une définition à la fois simple, complète des GIST. Cette difficulté illustre le fait que leur diagnostic repose sur la confrontation des données histologiques -qui constituent un élément d'orientation déterminant- et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments cytogénétiques.



Rappels

1. HISTOIRE

Bien que décrites depuis plus de 20 ans (Mazur 1983), les tumeurs stromales digestives (GIST) étaient jusqu'à dernièrement largement méconnues et rarement diagnostiquées. (4)

La découverte en 1998 du rôle oncogénique majeur du récepteur tyrosine kinase KIT dans ces tumeurs (Hirota 1998), puis en 2001 des effets spectaculaires d'un inhibiteur de tyrosine kinase chez une patiente atteinte de GIST métastatique (Joensuu 2001) ; a suscité un intérêt particulier pour ces tumeurs.

On a constaté qu'il existait une forte corrélation entre la réponse clinique à l'Imatinib et la présence de mutation et son type dans les GIST (Heinrich 2003).

Auparavant on distinguait principalement deux catégories de tumeurs mésenchymateuses du tube digestif : les schwannomes et les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), en se basant sur des critères morphologiques notamment leur ressemblance avec les gaines nerveuses et les cellules musculaires lisses.

Les applications immunohistochimiques et les données de la biologie moléculaire ont permis l'individualisation des tumeurs stromales, qui sont maintenant reconnues comme une entité distincte parmi les tumeurs mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal.

Au fil des années, le concept de « tumeurs conjonctives » a connu une importante évolution:

- En **1941** : Golden et Stout révèlent l'évolution inhabituelle d'une série de tumeurs musculaires lisses du tube digestif (5)

- En **1960** : Martin et al. décrivent des tumeurs myoïdes (6)
- En **1962** : Stout propose la nomenclature « léiomyomes à cellules bizarres», pour désigner des tumeurs gastriques à pronostic incertain, puis leiomyoblastomes,. (7)
- En **1977** : Appelman utilise « léiomyome cellulaire de l'estomac » pour évoquer une entité cellulaire stromale multipotente capable de différenciation musculaire lisse. (8)
- Dans **les années 80**, le recours extensif à l'immunohistochimie a permis d'identifier les tumeurs stromales digestives sans préciser leur différenciation exacte.
- En **1983** : Mazur et Clark ont utilisé la nomenclature « tumeurs stromales » pour désigner les tumeurs conjonctives CD34+ mais qui sont négatives pour les marqueurs de la lignée musculaire lisse ou nerveuse (9).
- En **1984** : Herrera et al. rapportent le concept de « plexosarcome » (10).
- En **1986** : Walker et Dvorak rapportent la notion de « GANT » (gastrointestinal autonomous nerve tumors) à la place de plexome et plexosarcome (11).
- En **1992** : Min.Kw et al. rapportent une nouvelle entité ultrastructurale : des tumeurs avec fibres en écheveau ou fibres skénoïdes (12).
- En **1994** : on a constaté qu'une importante proportion de GANTs étaient CD34 positives, l'hypothèse que les GIST pourraient dériver des cellules de Cajal a été formulée.

- En **1998** : Hirota et ses collègues découvrent c-kit, un nouveau marqueur immunohistochimique des tumeurs stromales digestives (TSD) (13), ainsi que la présence d'une mutation dans le domaine intracellulaire de ce marqueur en cas de GIST.
- Dans la même année, Kindbloom a proposé la nomenclature GIPACT (Gastrointestinal interstitiel Pacemaker cell Tumors) en se basant sur la similitude ultra structurale et immunohistochimique entre ces tumeurs et les cellules interstitielles de Cajal ICC (interstitiel cell of Cajal) (14).

Actuellement, on utilise l'expression générique de TSD ou GIST en se référant à la définition immunohistochimique basée sur la positivité de ces tumeurs au CD117.

Année	Dénomination	Auteur	Acronyme
Avant 1960	Léiomyomes/léiomyosarcomes		
1960	Tumeurs myoïdes.	Martin et al	
1962	Léiomyomes à cellules bizarres/léiomyoblastomes	Stout et al.	
1977	Léiomyomes cellulaires	Appelman et al	
1983	Tumeurs stromales du tube digestif	Mazur et Clark	GIST
1984	Plexomes/plexosarcomes	Herrera et al.	GIANT
1986	Tumeurs du système nerveux autonome	Walker	
1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux « Skeinoid fibers »	Min et al.	
1998	Tumeurs des cellules interstitielles pace maker	Kindblom et al.	GIPACT

Tableau I: tableau récapitulatif de l'évolution de la terminologie des tumeurs stromales digestives (15)

2. RAPPELS ANATOMIQUES

➤ Anatomie du médiastin

Le médiastin est la région anatomique située au milieu (média) de la cage thoracique, entre les deux poumons.

Il est divisé en neuf quadrants virtuels selon deux axes verticaux et horizontaux.

❖ LIMITES :

- En ventral : sternum et cartilages costaux
- En dorsal : colonne vertébrale, de D1 jusqu'à D12
- En latéral : les 2 plèvres, droite et gauche
- En bas : le diaphragme et ses orifices de communication avec l'abdomen
- En haut : orifice supérieur du thorax

❖ TOPOGRAPHIE :

On distingue au médiastin 3 parties,

• Médiastin antérieur :

- portion inférieure ou cardiaque, qui comme son nom l'indique, contient le cœur
- portion supérieure ou supra cardiaque qui contient les gros vaisseaux nés du cœur (l'aorte et l'artère pulmonaire), ainsi que le thymus

- **Médiastin moyen :**

- Trachée
- bifurcation trachéale
- pédicules pulmonaires
- éléments de passage :
 - crosse de l'aorte
 - crosse de la veine azygos

- **Médiastin postérieur :**

- œsophage
- aorte thoracique descendante
- système veineux azygos
- conduit thoracique
- Chaîne sympathique et nerf vague

Division de médiastin

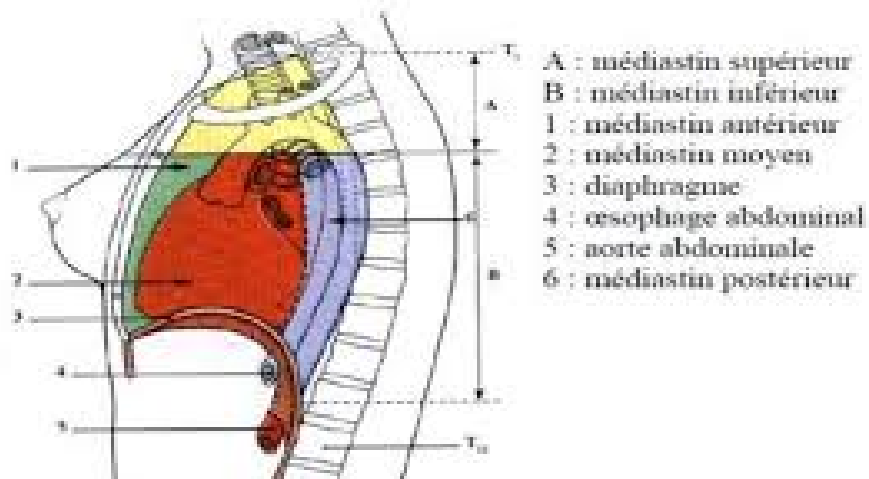


Figure1 : schéma illustrant la division du médiastin (16)

➤ Anatomie de l'œsophage

L'œsophage est la partie initiale du tube digestif tendue entre le pharynx et l'estomac.

Ce conduit musculo-membraneux à direction longitudinale transporte les aliments de la cavité pharyngienne à la cavité gastrique au cours du troisième temps de la déglutition.

Il traverse successivement la région cervicale, le médiastin postérieur, le diaphragme pour se terminer dans la région cœliaque.

L'œsophage thoracique est l'organe principal du médiastin postérieur, il fait suite à l'œsophage cervical au niveau de l'orifice cranial du thorax et se termine au niveau du diaphragme.

L'œsophage appartient à la région médiane de l'orifice. Il en est l'élément le plus postérieur et dévie vers la gauche, en avant de lui, la trachée reste médiane.

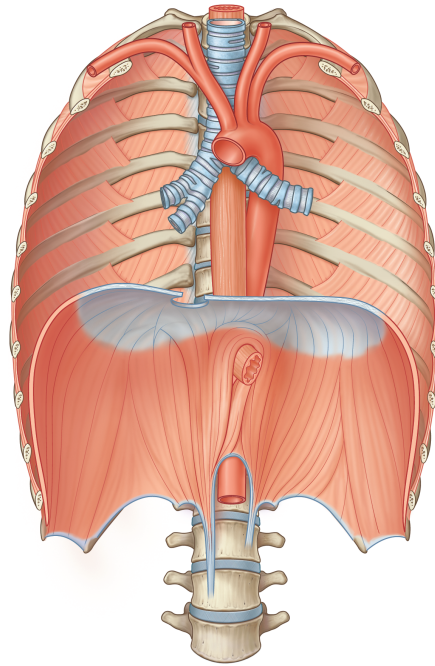


Figure 2 : trajet de l'œsophage (17)

Le plan artériel encadre latéralement la trachée : à droite le tronc artériel brachiocéphalique et à gauche la carotide primitive.

Le plan veineux, constitué par les troncs veineux brachiocéphaliques, est situé en avant du plan artériel.

Le canal thoracique émerge du thorax en arrière de la sous-clavière gauche, et se porte en avant vers le confluent jugulo-sous-clavier gauche, en croisant le bord gauche de l'oesophage.

Le nerf vague droit croise obliquement le tronc artériel brachiocéphalique après avoir donné naissance au récurrent autour de la sous-clavière, puis s'accole à la face latérale de la trachée.

Le nerf vague gauche est satellite de l'artère carotide primitive et va rejoindre l'arc aortique où il donne naissance au nerf récurrent gauche qui monte dans l'angle dièdre trachéo-oesophagien.

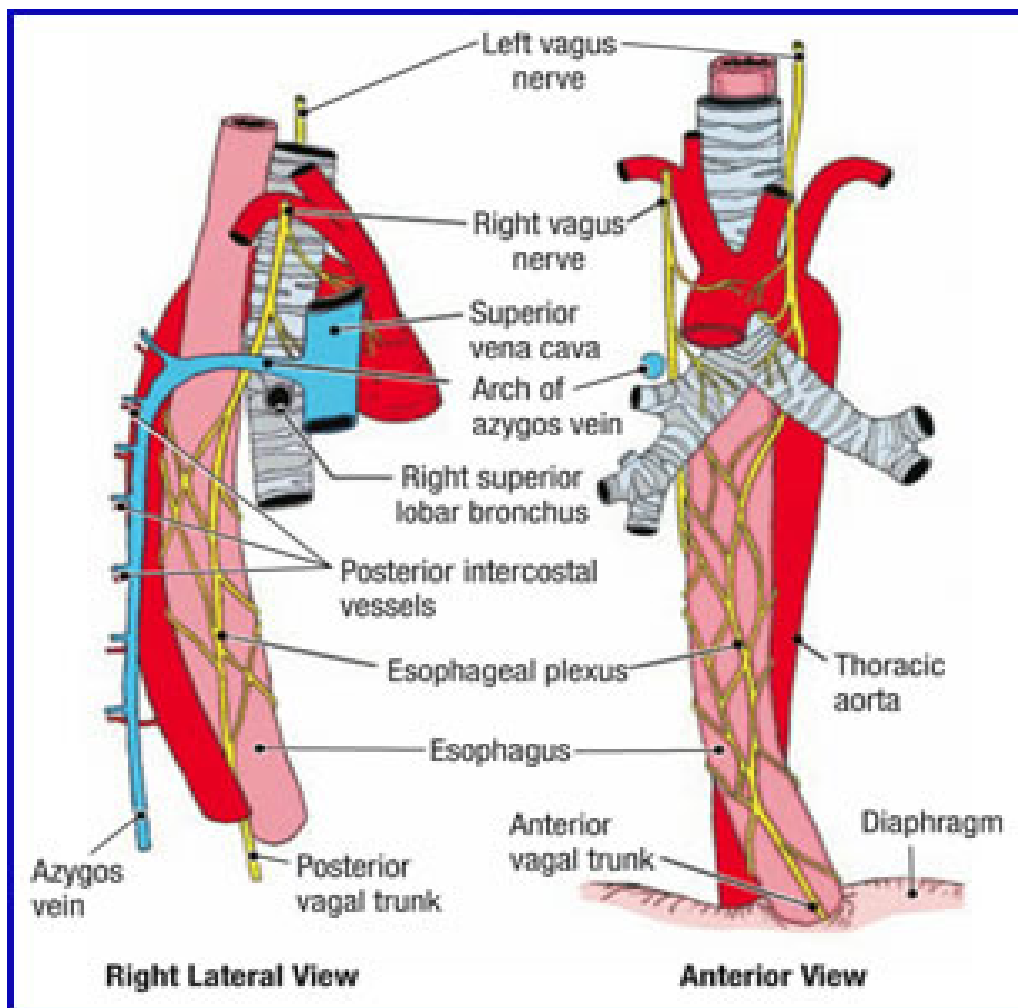


Figure3 : Vascularisation et innervation de l'œsophage (18)

Le croisement de l'oesophage avec la crosse de l'azygos et l'arc aortique permet d'individualiser trois étages :

- + Étage supérieur ou sus-azygo-aortique (T3)
- + Étage moyen ou inter-azygo-aortique (T4)
- + Étage inférieur ou sous-azygo-aortique (T9)

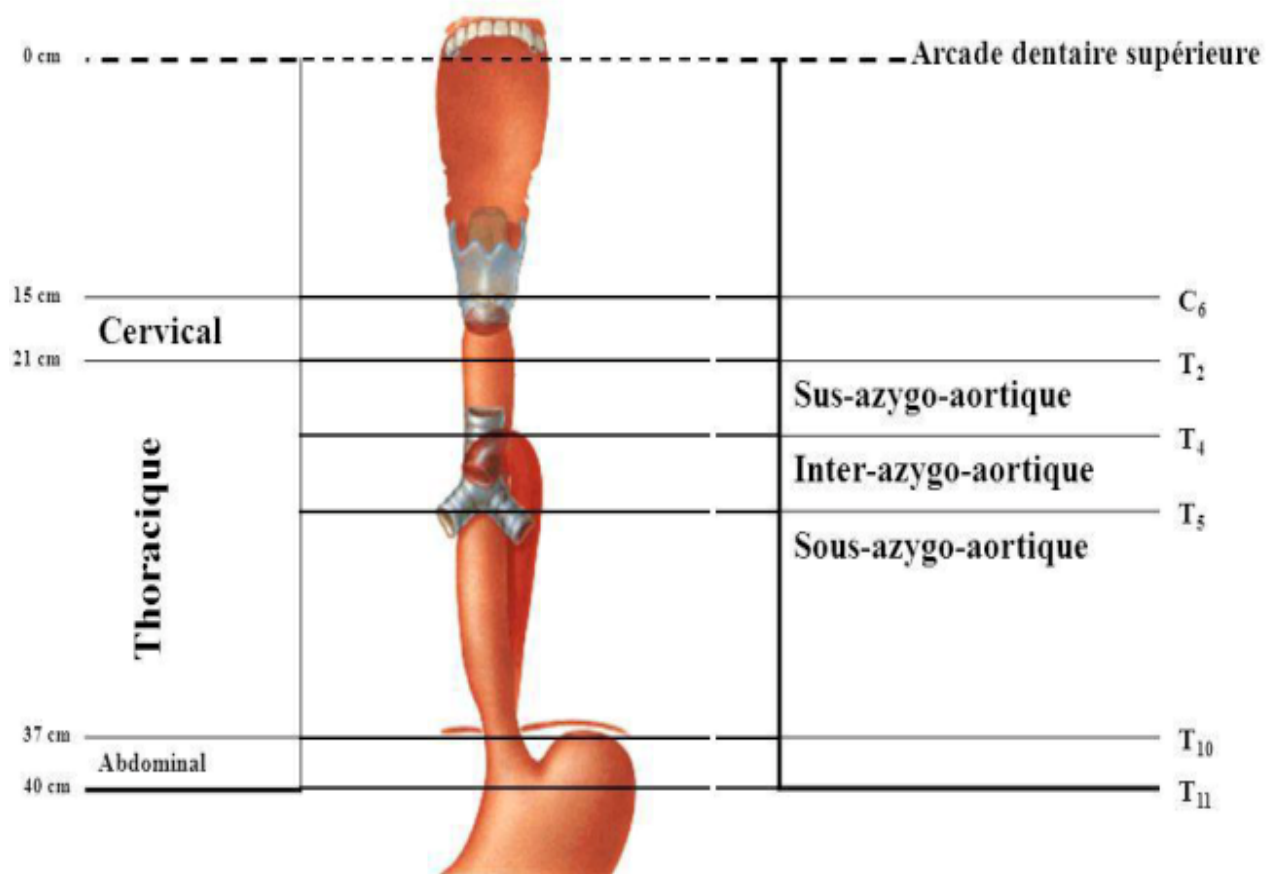


Figure 4 : Les différentes portions de l'œsophage (19)

3. RAPPEL HISTOLOGIQUE

En partant de la lumière (du dedans au dehors), les différentes couches constituant la paroi du tube digestif sont :

La muqueuse comportant l'épithélium, le chorion(ou lamina propria) et la musculaire muqueuse (ou muscularis mucosæ). L'épithélium est un épithélium de revêtement constitué de cellules juxtaposées et jointives. À l'interface entre l'épithélium et le chorion, il y a la membrane basale. Le chorion correspond à du tissu conjonctif lâche. La musculaire muqueuse est constituée des cellules musculaires lisses.

La sous-muqueuse, tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; dans la sous-muqueuse se trouve le plexus nerveux de Meissner.

La musculeuse, constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses. Le plus souvent, il y a deux couches épaisses avec une orientation différente des cellules musculaires lisses (couche circulaire interne et couche longitudinale externe) ; entre ces deux couches de la musculeuse se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et les cellules de Cajal (cellules « pacemaker » qui contrôlent le rythme du péristaltisme) ;

L'adventice (ou sous-séreuse pour le tube digestif situé dans le péritoine). Il s'agit aussi de tissu conjonctif souvent riche en adipocytes (aspect grasseux).

4. ETIOPATHOGENIE

1. Les cellules de Cajal

Les cellules interstitielles de Cajal ou ICC furent originellement décrites dans le tube digestif, il y a plus de 100 ans, par Santiago Ramon y Cajal qui réussit à les mettre en évidence par la coloration au bleu de méthylène (20).

Il décrivit des cellules fusiformes voire étoilées, avec de longs prolongements cytoplasmiques ramifiés, un gros noyau ovale et une quantité modérée de cytoplasme périnucléaire. Cajal considéra ces cellules comme des « neurones interstitiels », intercalés entre les neurones entériques et les cellules musculaires lisses. L'identité de ces cellules resta longtemps mystérieuse, leur nature nerveuse fut contestée vu l'absence des aspects ultrastructuraux caractéristiques.

La microscopie électronique à transmission a mis en évidence certains critères ultrastructuraux qui ont permis de caractériser et d'identifier les ICC.

Les ICC possèdent un corps cellulaire assez allongé, plusieurs fins prolongements cytoplasmiques, de section ronde et non aplatie, reposant sur une lame basale. Deux à cinq prolongements primaires donnent naissance à des processus secondaires et tertiaires. Le noyau ovoïde est délimité par une chromatine marginée et il est entouré par une fine couronne cytoplasmique qui s'élargit dans les prolongements.

Le cytoplasme des ICC présente des caractéristiques ultrastructurales déterminées : de nombreuses mitochondries, de gros faisceaux de filaments intermédiaires (10 nm) et de moindres filaments fins (5 nm, actine) en l'absence de filaments épais (myosine), un abondant système de citernes interconnectées de réticulum endoplasmique lisse et des cavéoles.

Des connexions cellulaires sont établies entre les ICC par de larges zones de contact entre leurs processus cytoplasmiques, entre les ICC et les cellules musculaires lisses par des contacts étroits de type gap-jonction, et entre les ICC et les structures nerveuses par des contacts intimes ressemblant occasionnellement à des jonctions de type synaptique.

Il est possible actuellement d'identifier aisément et en routine les ICC, grâce à leur expression du c-Kit. Des anticorps dirigés contre la protéine KIT (récepteur à activité tyrosine kinase localisé sur la membrane cellulaire) permettent de mettre en évidence ces cellules à la surface du tube digestif(21).

Les ICC assurent différentes fonctions dans le tube digestif :

- cellules « pacemaker » du tube digestif, elles génèrent une activité électrique spontanée de type onde lente et sont responsables de la coordination et de la propagation active de ce signal électrique, qui est transmis aux cellules musculaires lisses ;
- elles expriment Kit, dont dépend l'activité pacemaker de certaines ICC;
- certaines ICC intègrent les informations cholinergiques et noradrénergiques provenant des neurones entériques ;
- certaines ICC, notamment de l'estomac, répondent directement à l'étirement des muscles lisses du tractus gastrointestinal, par une dépolarisation membranaire et une augmentation proportionnelle de la fréquence des ondes lentes.

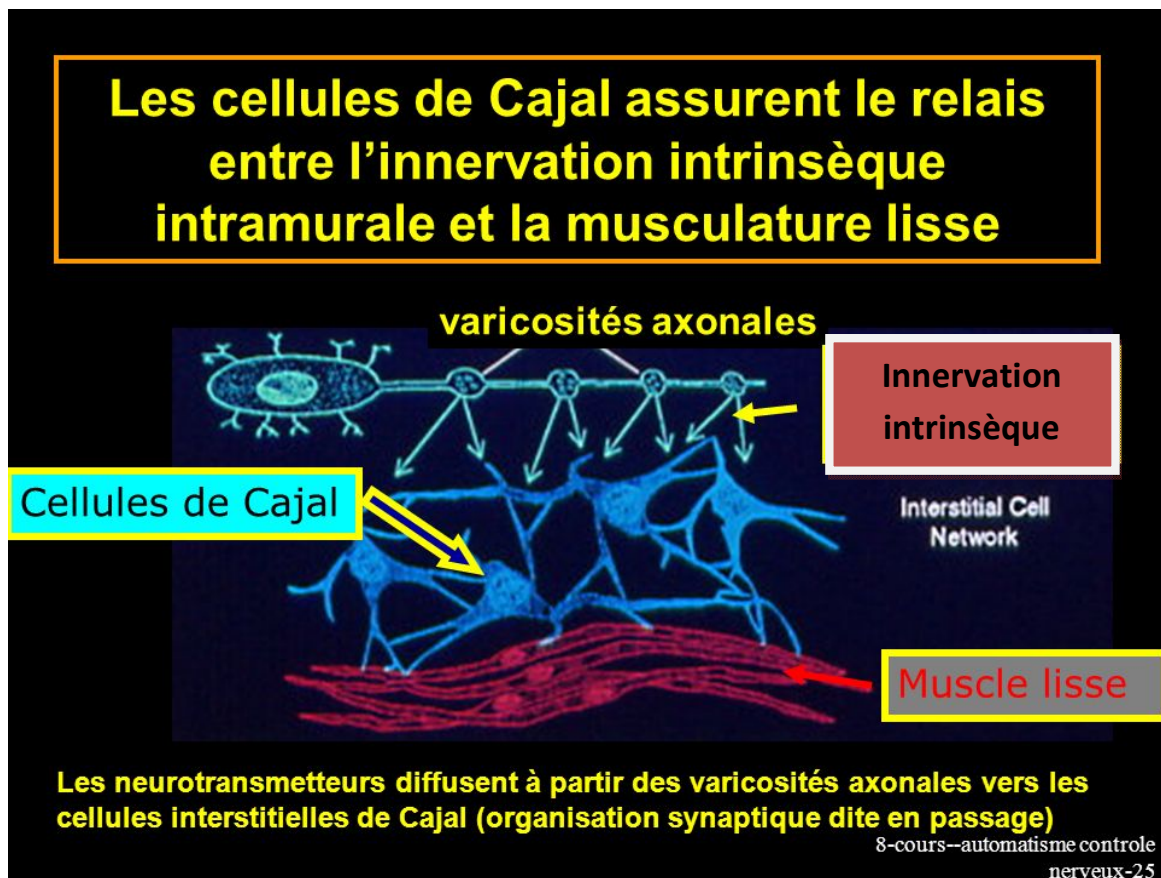


Figure 5:connexions établies entre cellules de Cajal et musculature lisse et cellules de Cajal et plexus nerveux(22)

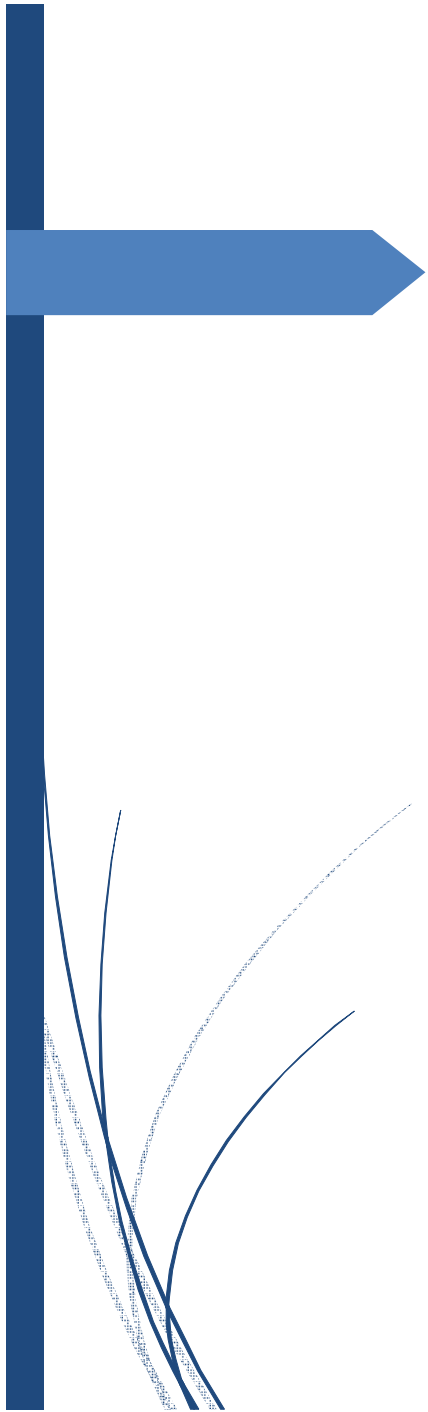
L'identification des ICC par l'anticorps dirigé contre KIT, a permis d'émettre l'hypothèse que les GIST dérivent des ICC ; en effet, ces tumeurs sont caractérisées par une forte expression de KIT dans la majorité des cellules tumorales.

2. Aspect génétique

D'un point de vue génétique, les GIST sont caractérisées par des mutations gain de fonction de Kit (21). Chez l'homme, celles-ci sont essentiellement observées dans l'exon 11, mais peuvent survenir dans l'exon 9, 13 ou 17.

Presque un tiers des GIST sans mutation de Kit ont une mutation gain de fonction dans un gène proche de Kit et codant pour un autre récepteur tyrosine kinase, le PDGF récepteur alpha. (23)

Ces mutations dans Kit ou PDGFRA seraient à l'origine de la transformation des ICC en cellules tumorales.



Patients et méthodes

L'étude repose sur l'analyse de 2 cas cliniques de tumeurs stromales localisées au niveau de l'œsophage thoracique opérés au service de chirurgie thoracique à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V -Rabat-.

OBSERVATION N°1

Patient âgé de 35 ans, sans antécédents particuliers, chez qui une radiographie pulmonaire, faite à l'occasion d'un syndrome grippal, avait montré une opacité rétrocardiaque gauche.



Figure 6 : Radiographie pulmonaire de face montrant un élargissement médiastinal (médiastin inférieur)

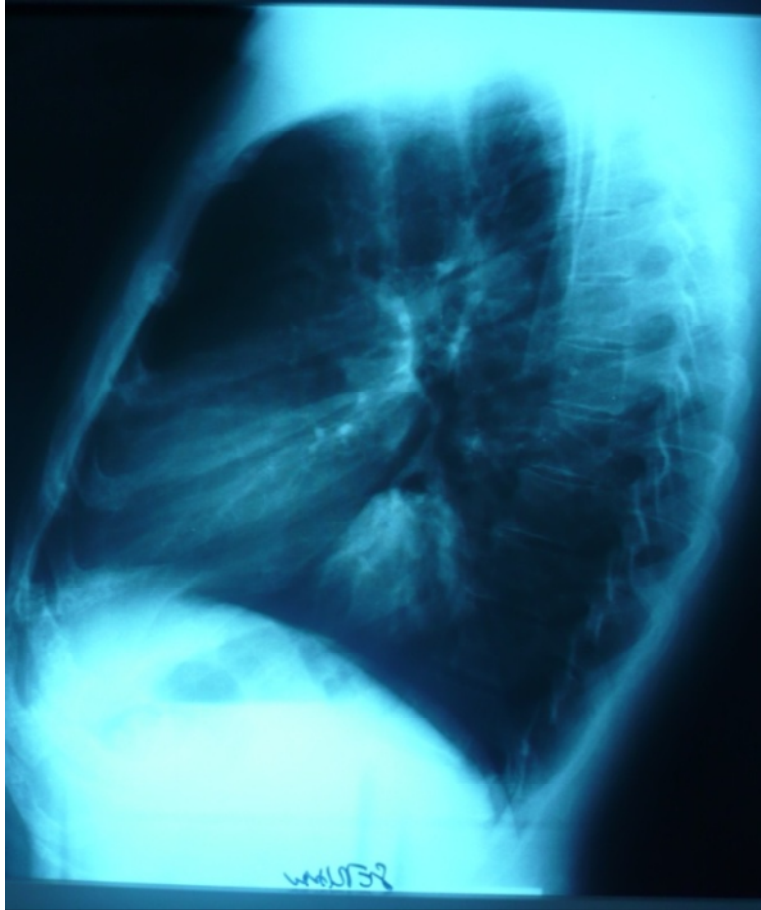


Figure7 : Radiographie pulmonaire de profil montrant une opacité rétrocardiaque gauche

Le patient n'accuse aucun signe thoracique ou extrathoracique. L'examen somatique était normal.

- **Examens complémentaires réalisés :**

La tomодensitométrie thoracique a objectivé la présence d'une masse de densité tissulaire, bilobée, homogène, à contours bien limités, du médiastin moyen et inférieur, contractant des rapports étroits avec la lumière œsophagienne qu'elle comprime et refoule, avec l'aorte en arrière et les cavités cardiaques en avant. La lumière œsophagienne est dilatée en amont de la lésion.

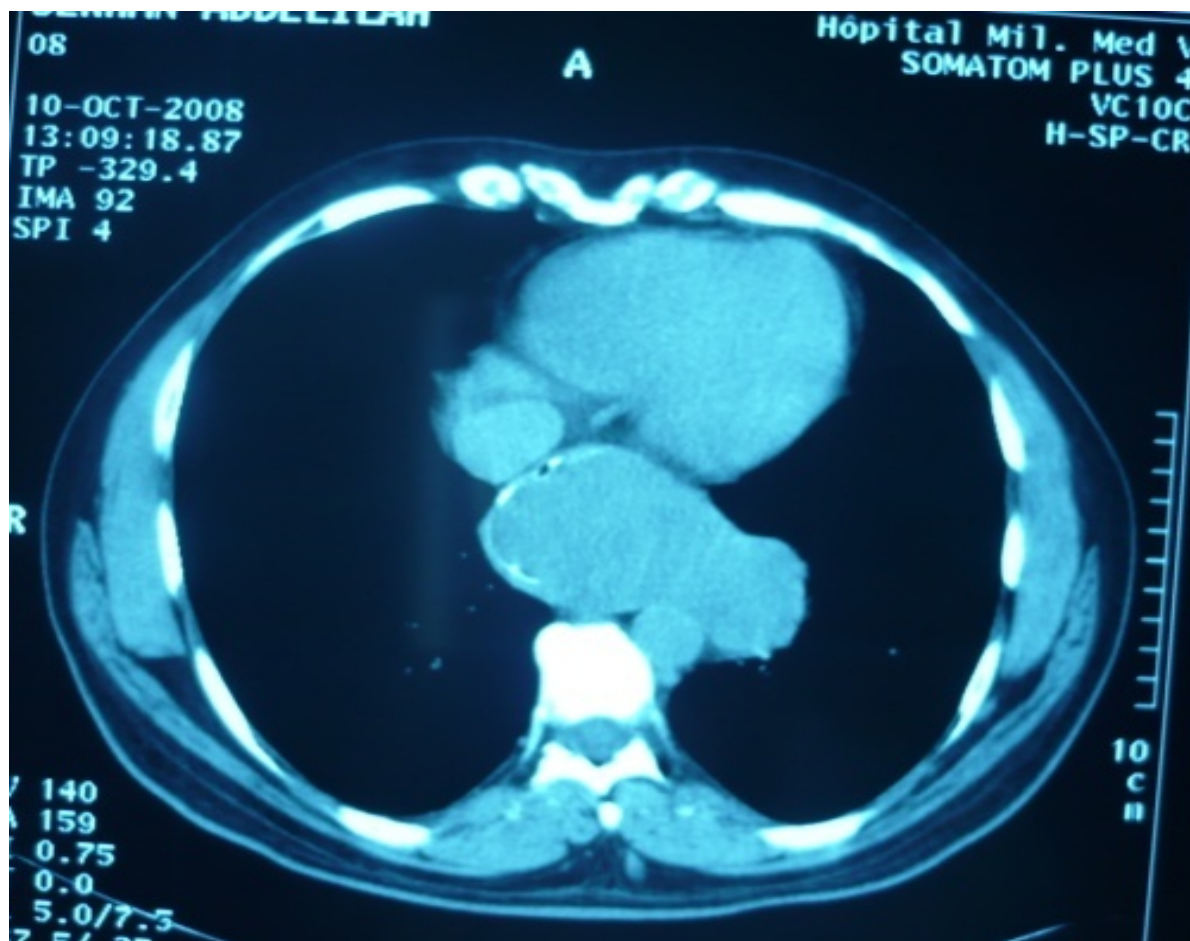


Figure 8 : Coupe de scanner thoracique montrant une masse de densité tissulaire à contours bien limités du médiastin moyen et inférieur contractant des rapports étroits avec la lumière œsophagienne.

➤ **L'IRM :**

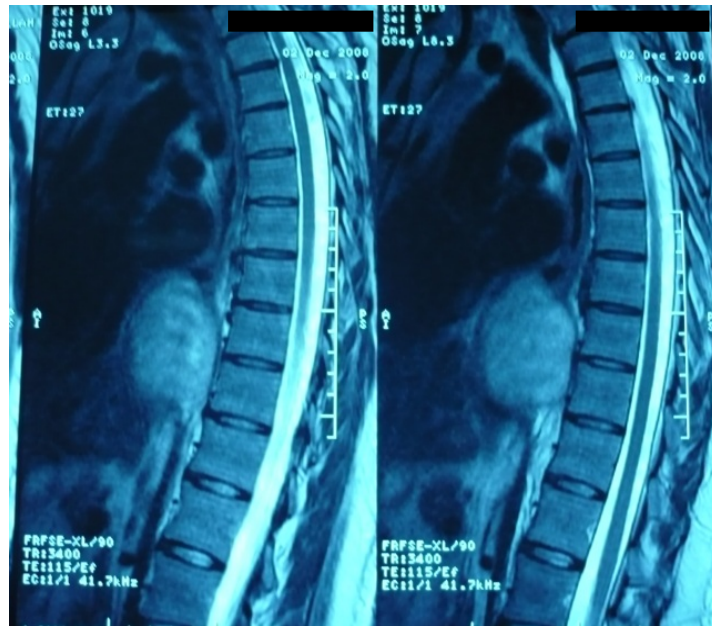


Figure 9 : Masse du médiastin postérieur sans envahissement aortique ou rachidien

➤ **La fibroscopie œsogastroduodénale**

Avait montré un processus sous-muqueux du tiers inférieur de l'œsophage avec une compression extrinsèque de la grande courbure gastrique. Des biopsies réalisées sont revenues non concluantes.

➤ **L'écho-endoscopie**, a montrée une masse médiastinale en faveur d'une tumeur médiastinale neurogène (schwannome).

Devant le doute diagnostique et le volume de la tumeur, une thoracotomie postérolatérale gauche passant par le sixième espace intercostal a été réalisée à visée diagnostique et thérapeutique. Macroscopiquement, il s'agissait d'une masse médiastinale soulevant la plèvre médiastinale entre le péricarde et l'aorte descendante. Après incision de la plèvre, la masse paraissait ferme, solide, bilobée et semblait dépendre de la paroi œsophagienne à laquelle elle était très adhérente.

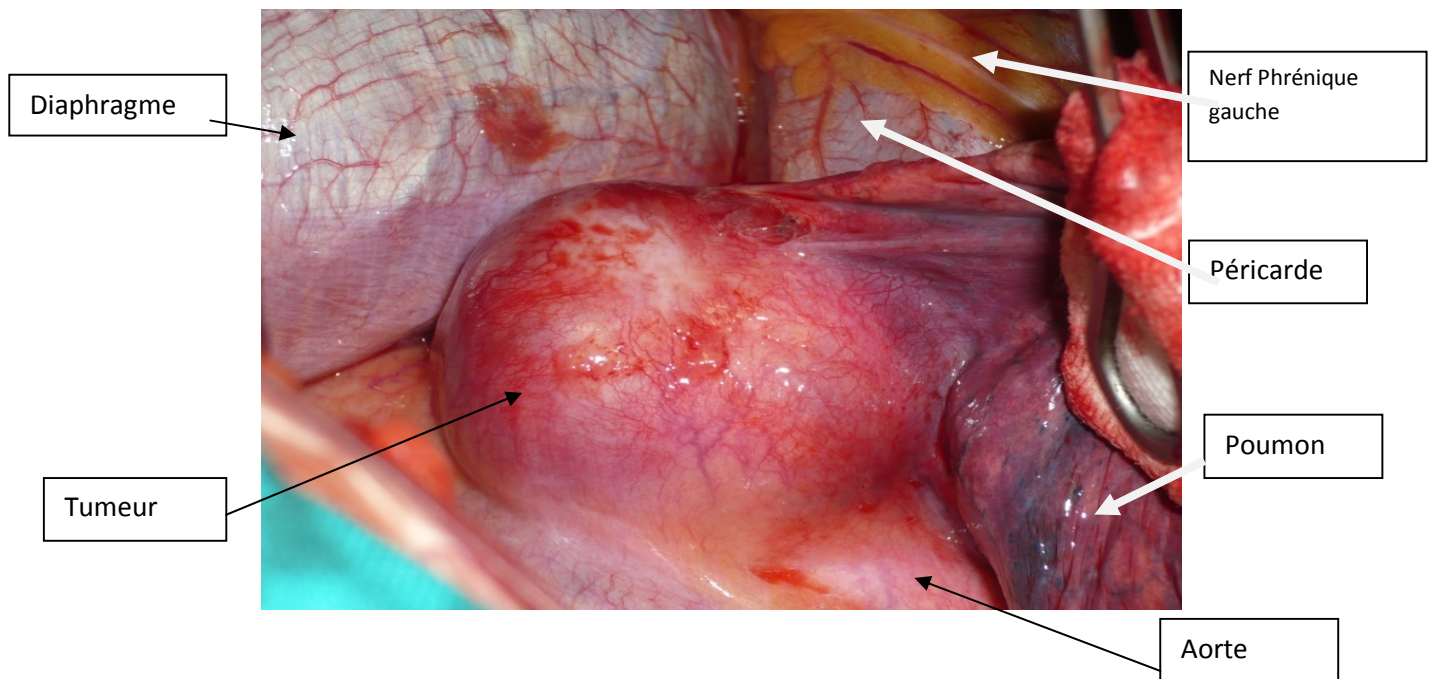


Figure10 : Aspect macroscopique d'une tumeur médiastinale
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

Dans un 1^{er} temps opératoire, on a procédé à une dissection de l'œsophage sus tumoral et mise sur lac, le pôle inférieur de la tumeur n'était pas dissécable par voie thoracique. Dans un 2^{ème} temps, on a procédé à une laparotomie médiane sus-ombilicale avec dissection de l'estomac et du cardia permettant de réaliser une gastrectomie polaire supérieure avec dissection de la tumeur en monobloc emportant la tumeur, le tiers inférieur de l'œsophage et le cardia ; ensuite la tubulisation de l'estomac et fermeture de la laparotomie. Dans un 3^{ème} temps, reprise de la thoracotomie et réalisation d'une anastomose oesogastrique en intra-thoracique qu'on a protégée par de la plèvre et le muscle intercostal. Enfin, réalisation d'une hémostase soignée, mise en place d'un drain thoracique CH28 et fermeture de la thoracotomie plan par plan.

Au total, le geste chirurgical réalisé était la résection d'une tumeur œsophagienne avec anastomose œsogastrique intra-thoracique gauche.

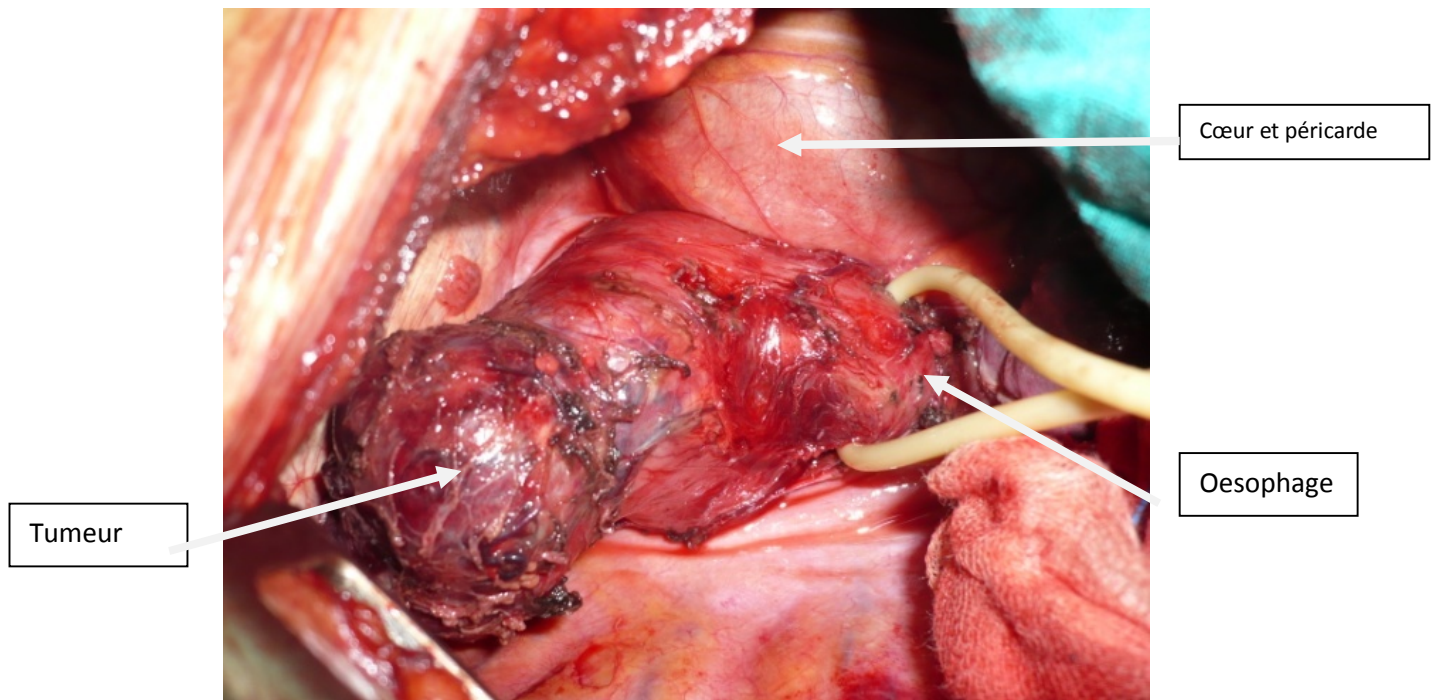


Figure 11 : Dissection de l'œsophage tumoral et mise sur lac
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

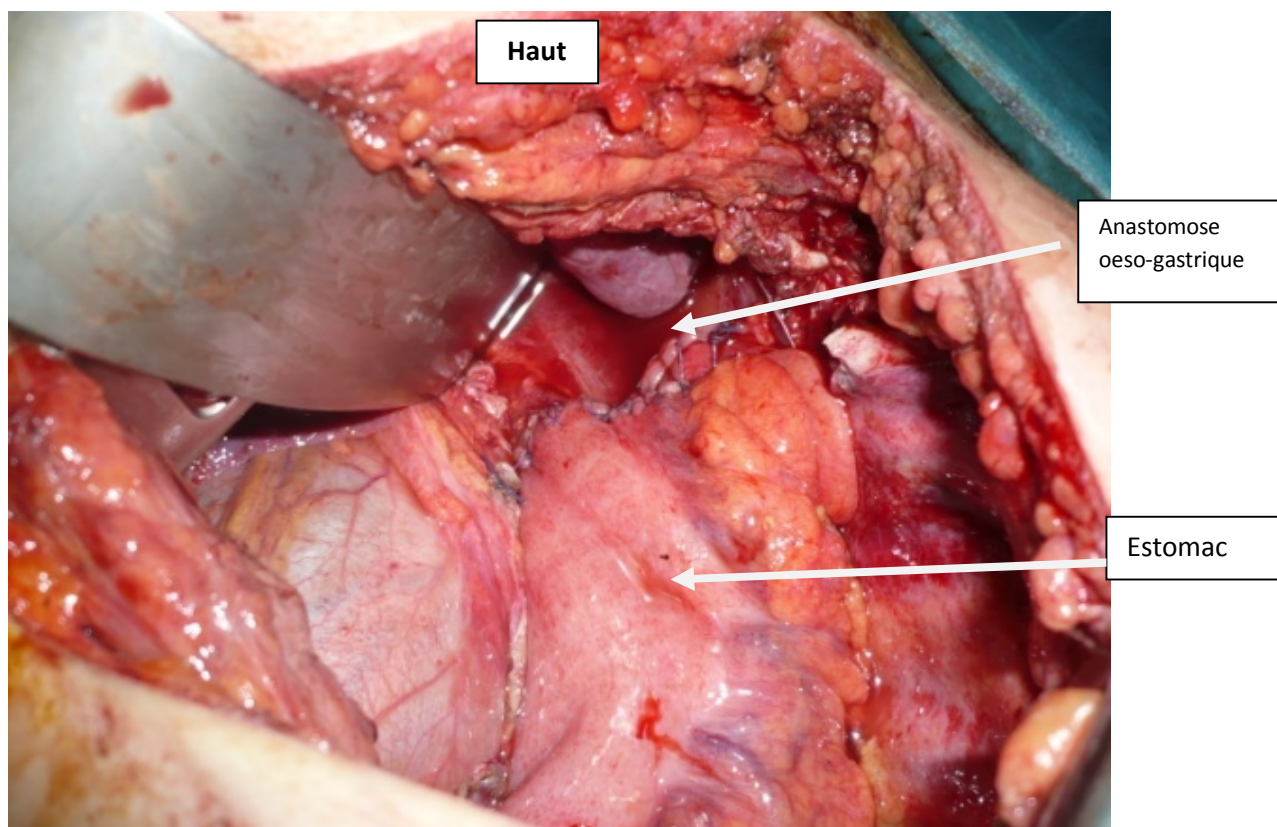


Figure 12 : résection tumorale et anastomose oesogastrique
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

•**Etude anatomopathologique :**

L'étude histologique a mis en évidence une prolifération de cellules fusiformes dont l'index mitotique était estimé à 2 mitoses/50 champs et qui expriment le CD117, le CD34 et la PS 100. Le diagnostic d'une tumeur stromale œsophagienne a été retenu.

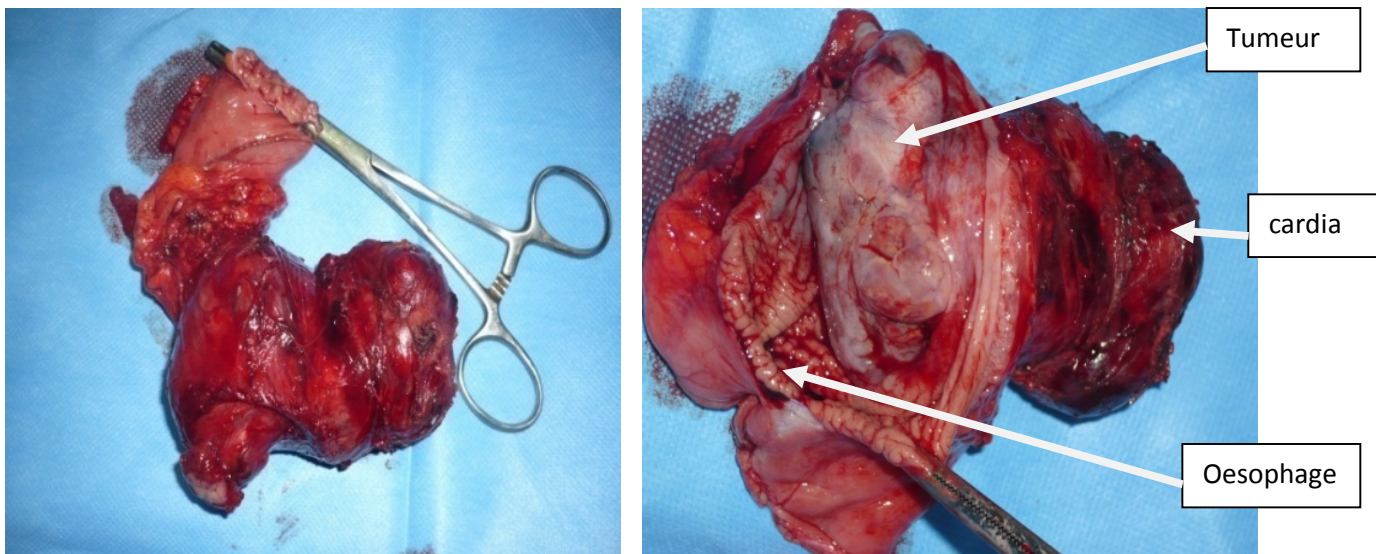


Figure 13 : Aspect de la pièce opératoire
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

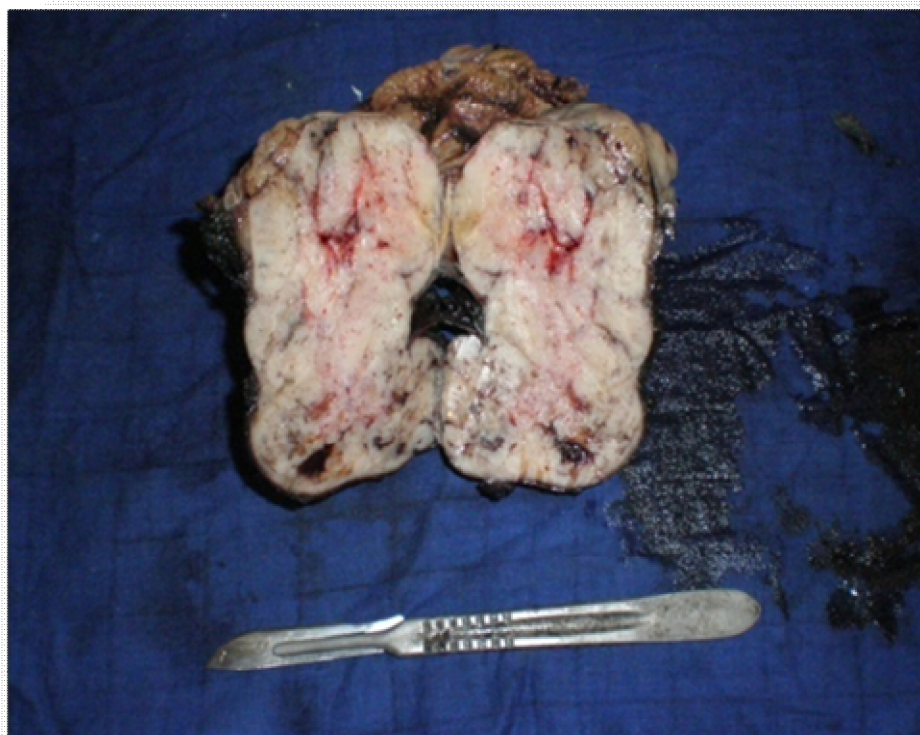


Figure 14 : Aspect macroscopique sur pièce ouverte
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

•Evolution

Les suites opératoires étaient simples avec ablation de la sonde nasogastrique et reprise de l'alimentation orale après un contrôle par un transit à la gastrographine qui était satisfaisant.

Le contrôle à 1 mois était satisfaisant. Le dossier du patient a été présenté en RCP avec décision de mettre ce dernier sous traitement à base d'Imatinib 400mg/j, traitement poursuivi pendant 2 ans, avec des contrôles TDM tous les 6 mois sans récurrence locale.

Par la suite, le patient a été revu tous les ans avec contrôle TDM annuel puis après 2 ans une TDM chaque 3 ans.

Le patient est toujours en vie, sans anomalies radiologiques ni symptomatologie clinique avec 10 ans de survie.

OBSERVATION N°2

Patient âgé de 30 ans, tabagique non sevré, ayant présenté une dyspnée d'effort, des douleurs thoraciques atypiques pendant 8 mois et une dysphagie aux solides évoluant depuis 1 an. L'examen clinique était normal.

•Les examens complémentaires réalisés :

La radiographie thoracique avait mis en évidence un élargissement médiastinal.



Figure15 : opacité médiastinale supérieure droite

La TDM thoracique : une première TDM a objectivé une masse volumineuse étalée sur tous les compartiments du médiastin. Une deuxième TDM avait montré une masse médiastinale postéro supérieure circonscrivant l'œsophage thoracique.

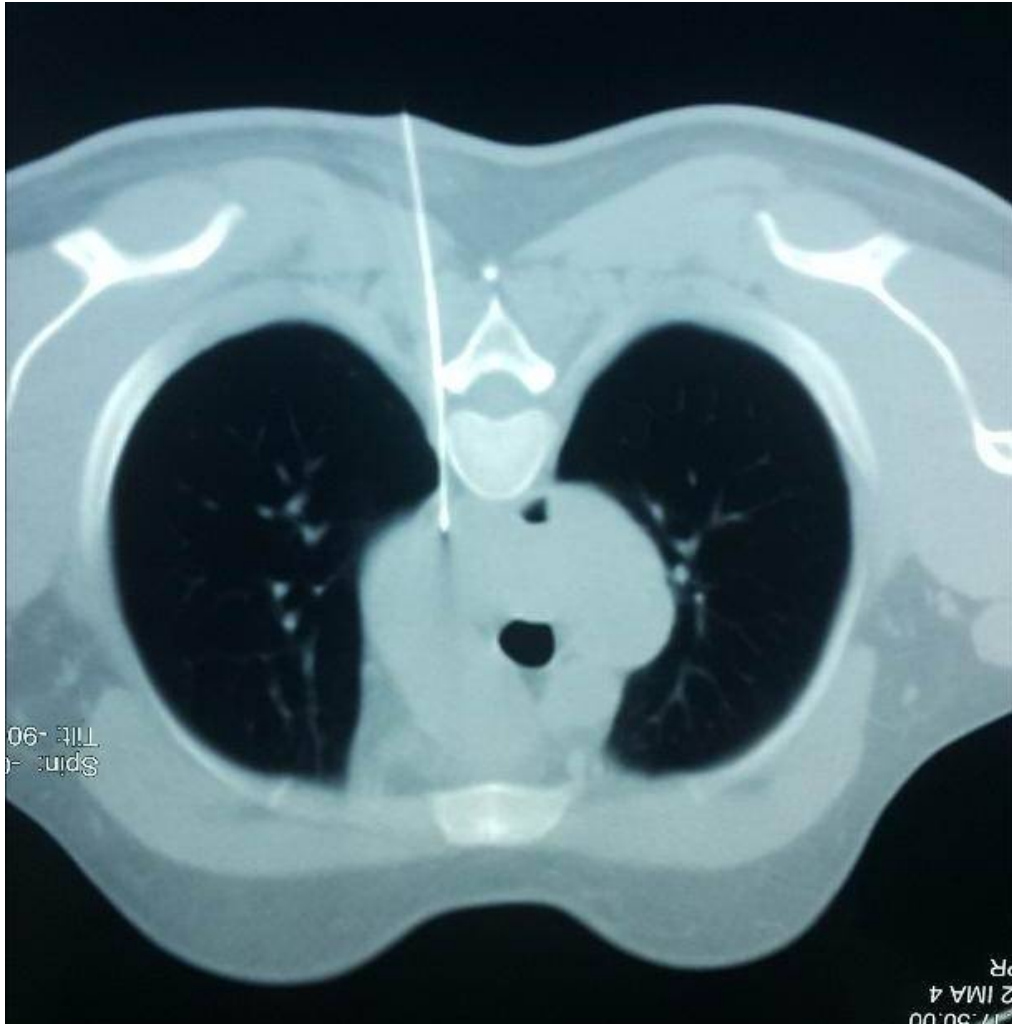


Figure16 : coupe scannographique montrant une tumeur médiastinale droite

La fibroscopie oesogastroduodénale : avait montré un processus sous muqueux de l'œsophage, les biopsies réalisées étaient non concluantes.

L'échoendoscopie œsophagienne avait mis en évidence une masse au dépend de la paroi œsophagienne avec compression extrinsèque de la muqueuse œsophagienne.

La biopsie scannoguidée, non concluante.

La biopsie par vidéothoroscopie droite: réalisée sous anesthésie générale, avec intubation sélective gauche. La technique avait consisté à la mise en place de 3 thoracoports en triangulation avec exploration mettant en évidence une masse médiastinale beaucoup plus proéminente au niveau du médiastin postérieur. Ensuite on a introduit un 4^e thoracoport avec mobilisation du poumon droit ce qui a permis d'exposer la masse au dessus de la crosse de la veine azygos; après on a ouvert la plèvre médiastinale recouvrant la tumeur et on a réalisé plusieurs biopsies avec des fragments de bonne qualité. Enfin on a procédé à une hémostase soigneuse avec mise en place d'un drain thoracique CH28 et fermeture des autres orifices. Le matériel de biopsie a été adressé à l'anatomopathologiste dont l'étude anatomopathologique avait retrouvé à priori un léiomyome œsophagien.



Figure 17 : vue sous thoracoscopie de la tumeur œsophagienne

- **La résection chirurgicale :**

Dans un 1^{ER} temps, l'exploration facilitée par l'exclusion de la ventilation pulmonaire a mis en évidence une masse du médiastin postérieur accolée aux poumons au niveau des sites biopsiques, ensuite une pneumolyse totale avec

section du ligament triangulaire donnant accès au hiatus oesophagien, puis ouverture de la plèvre médiastinale postérieure au dessus de la masse et de la crosse de l'azygos , libération du poumon et exposition de la masse au dessus de la crosse de l'azygos, le tour du conduit oesophagien fait et mise sur lac, ligature section de la crosse de l'azygos, dissection prudente autour de la masse ligature des vaisseaux oesophagiens , poursuite de la libération oesophagienne en bas et en haut sur 2cm au dessus du pole supérieur de la masse avec préservation d'un moignon de 5cm d'œsophage thoracique dans son lit d'implantation médiastinal et enfin hémostase et fermeture cutanée .

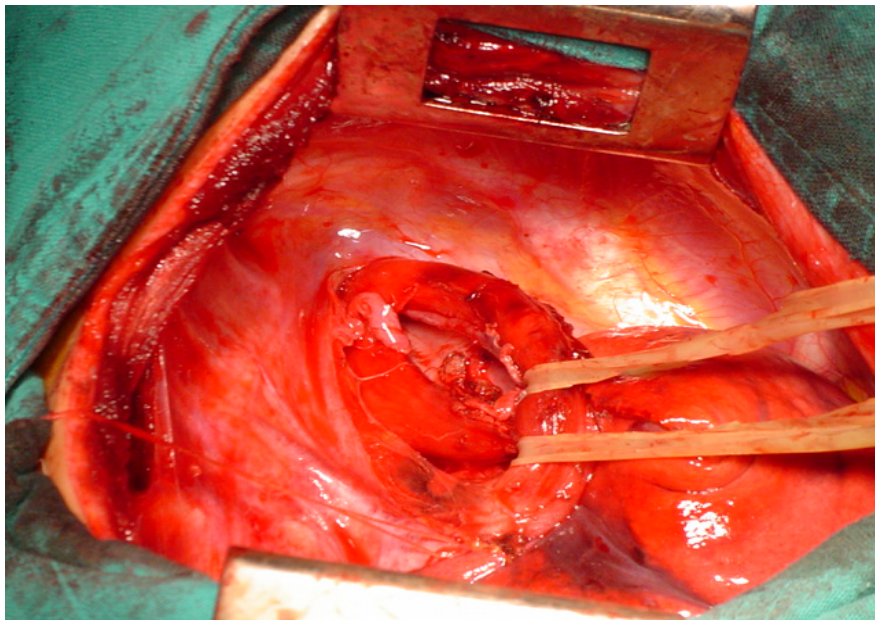


Figure18 : Abord chirurgical par voie thoracique avec dissection et mise sur lac de l'œsophage (service de chirurgie thoracique HMIMV)

Dans un 2^e temps, réalisation d'une laparotomie sus ombilicale élargie vers le bas et ouverture de la cavité abdominale puis section du ligament triangulaire et réclinaison du lobe hépatique gauche ensuite la préparation du transplant

gastrique et enfin réalisation d'une pyloroplastie avec mise en place d'une jéjunostomie d'alimentation et d'un drain de redon, hémostase et fermeture.

Dans un 3^e temps, section de l'œsophage à 1 cm au dessus du pôle supérieur de la tumeur, traction sur le moignon œsophagien à l'aide de fils repères, montée en intrathoracique du transplant gastrique, déconnexion œsogastrique puis anastomose et vérification de la perméabilité œsogastrique, hémostase, placement du néo-œsophage au niveau du lit œsophagien et mise en place de 2 drains thoraciques, enfin reventilation pulmonaire et fermeture de la thoracotomie.

Au total, le geste chirurgical réalisé était une oesophagectomie subtotale et oesophagoplastie gastrique par double abord thoracique et abdominal.

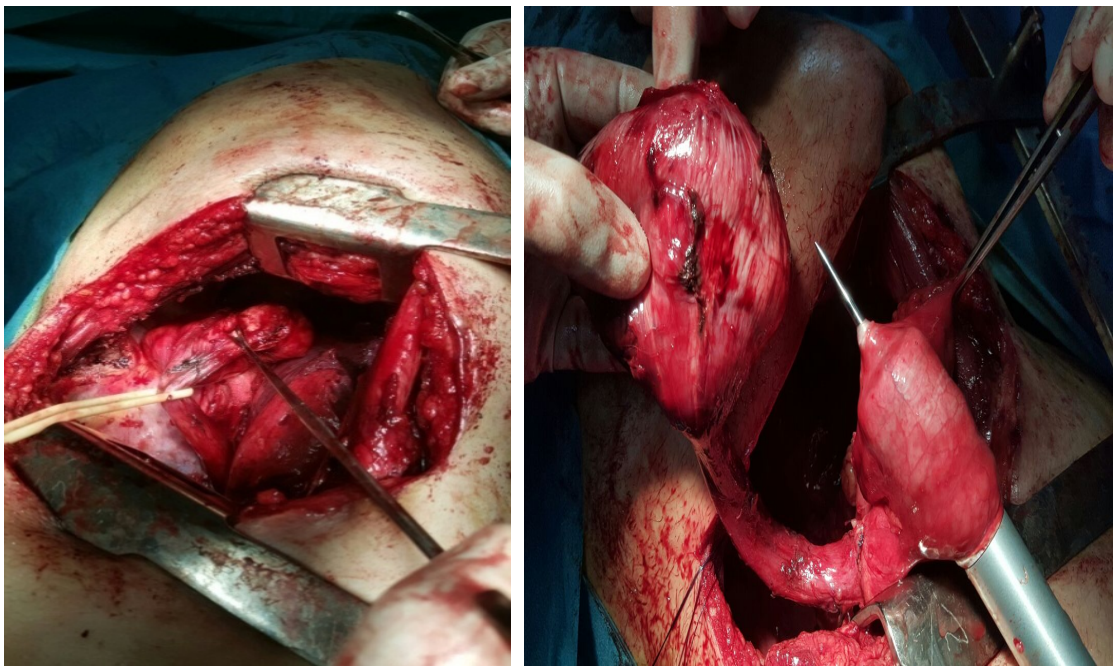


Figure19 :vue per-opératoire de la tumeur
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

- **Etude anatomopathologique :**

La résection segmentaire oesophagienne ; mesurant 10cm de long à laquelle était collée une masse de 2x6X8cm ; ayant un aspect blanchâtre fasciculé à la coupe ; la masse était entourée d'une capsule mesurant 2cm.

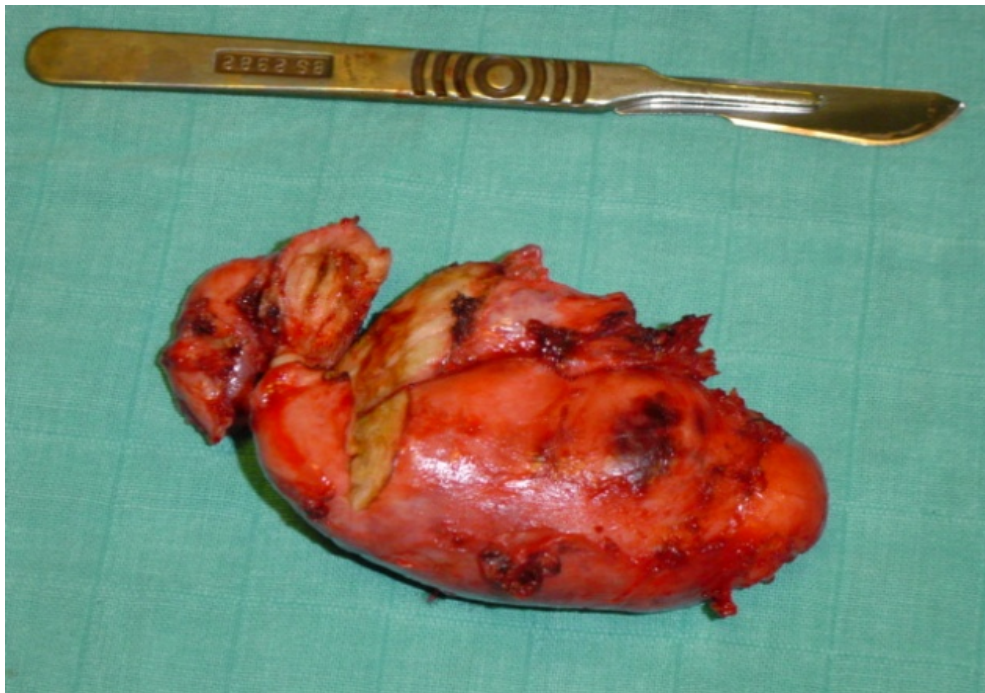


Figure20 : Aspect macroscopique de la pièce opératoire
(service de chirurgie thoracique HMIMV)

L'examen histologique montre une paroi oesophagienne infiltrée au niveau de la sous séreuse par une prolifération tumorale fusocellulaire, avec la présence de fibres skénoides. Les mitoses sont peu nombreuses (5/50champs de fort grossissement), pas de nécrose observée.

L'étude immunohistochimique a objectivé un marquage partiel des cellules tumorales par le CD117 et le CD34 aussi, un marquage positif par l'AML et la Desmine.

Au total, l'aspect morphologique était en faveur d'une tumeur stromale de bas grade de malignité.

Les tranches de section oesophagienne (1,5x1cm) et gastrique (2,2x1x0,5cm) étaient indemnes de toute prolifération tumorale .

Pour la crosse de la veine azygos (2,2x1x0,5cm), l'étude microscopique avait trouvé une structure vasculaire indemne de toute infiltration tumorale.

Enfin, pour le grand épiploon (fragment de 45x15cm), l'examen histologique avait montré un tissu adipeux indemne de toute infiltration tumorale.

•L'évolution

L'évolution a été favorable avec contrôle clinique et radiologique après 1 mois.

Le dossier a été présenté en RCP avec décision de mise du patient sous Imatinib 400mg/j pendant 2 ans. Après un suivi de 3 ans, on note l'absence de récurrence locale.



I. EPIDEMIOLOGIE

1. Age de survenue et sexe:

Les GIST peuvent survenir à tout âge avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans (24). L'âge médian de la survenue d'une GIST de l'oesophage est de 63 ans. (25)

Certains auteurs ne rapportent pas de différence significative entre les deux sexes alors que d'autres, en revanche, signalent une légère prédominance masculine notamment pour la localisation œsophagienne pour laquelle on note un sexe ratio de 1,9/1.(25)

2. Incidence:

Les GIST représentant classiquement 10 % environ de l'ensemble des sarcomes, leur incidence reste vraisemblablement sous-estimée. (26)

Pour la localisation œsophagienne, on rapporte une incidence annuelle de 0,1 à 0,3 par million d'habitants, comparée à une incidence de 10 à 15/million d'habitants /an pour l'ensemble des GIST. (25)

Les GIST sont les tumeurs mésenchymateuses digestives les plus fréquentes (80 %) ; le développement d'études testant l'efficacité des nouveaux traitements va certainement permettre de mieux connaître l'incidence de ces tumeurs relativement rares.

3. Race :

La plupart des séries étudiées ne rapportent aucune prédominance raciale.

4. Localisations :

Les GIST peuvent se développer à n'importe quel niveau du tube digestif de l'œsophage au rectum avec comme siège de prédilection l'estomac.

LOCALISATION INITIALE DES TUMEURS	POURCENTAGE DE PATIENTS
Estomac	60 à 70 %
Intestin grêle	20 à 30 %
Gros intestin	10 %
Œsophage	5%
Région rectale et péri-anale	Moins de 5 %
Tumeurs multi-focales	Moins de 5 %
mésentère, appendice	Moins de 1 %

Tableau II : Répartition des GIST sur les différentes localisations (27)

Pour les GIST œsophagiennes, la localisation la plus fréquente est l'œsophage abdominal suivi de l'œsophage thoracique, les GIST de l'œsophage cervical sont très rares. Ceci concorde avec la répartition des cellules de Cajal le long de l'œsophage, en effet celles-ci sont abondantes au niveau de l'œsophage abdominal, le sont moins au niveau de l'œsophage thoracique et sont rares à l'œsophage cervical. (28)

II .ETUDE CLINIQUE

1. Circonstances de découverte

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont longtemps asymptomatiques rendant leur découverte fortuite fréquente. Les GIST sont le plus souvent révélées par des complications.

Dans environ 20% des cas, le diagnostic est posé après la réalisation d'une endoscopie ou d'un examen d'imagerie pour une autre indication. Dans 15 à 25%des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique (29).

Les tumeurs stromales peuvent se manifester par des signes généraux ou digestifs :

- Une hémorragie digestive, aiguë (hématémèse et/ou méléna) ou occulte, se traduisant par une anémie microcytaire, hyposidérémique. Les saignements sont souvent, secondaires à une ulcération muqueuse en regard de la lésion.
- Des douleurs abdominales de siège varié (24, 30),
- des nausées, une dyspepsie une dysphagie, une perte de poids;
- Un syndrome occlusif d'apparition progressive (30) ;
- Une perforation ou une invagination (30)
- Une masse abdominale à l'examen

La symptomatologie est souvent en rapport avec la taille de la tumeur et sa localisation ; plus la tumeur est proximale, plus ses manifestations seront importantes (24).

2. Formes cliniques :

a. Selon la localisation :

➤ Œsophage :

Généralement, au cours des stades précoces de la maladie, les patients ne rapportent pas de symptômes cliniques patents ; au fur et à mesure que la tumeur s'accroît, ils peuvent présenter des signes tels qu'une dysphagie progressive qui représente le maître symptôme (51%), un amaigrissement important (20%), des hématomèses (10%) un reflux, une simple gêne voire douleur thoracique ou une dyspnée (31).

Par ailleurs la notion d'hippocratisme digital a été rapportée au cours d'une étude chinoise (32)

Des complications propres à la localisation œsophagienne peuvent être notées notamment un hémomédiastin ou une hernie hiatale.

Pour finir, les GIST de l'œsophage sont connues pour leur comportement agressif.

➤ Estomac :

C'est le siège de prédilection des tumeurs stromales ; 50% dans le fundus, 25% dans l'antre et 20% dans la région pylorique (33).

L'hémorragie digestive (hématomèses, plus rarement mélénas) est le principal symptôme révélateur. (34)

Dans une étude rétrospective portant sur 1765 cas de GIST gastriques, la révélation s'est faite dans 54% des cas par l'hémorragie digestive, dans les autres cas les symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %) ; 18 % des patients étaient asymptomatiques (35).

➤ **Intestin grêle :**

La fréquence des tumeurs stromales du grêle est plus élevée au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis le duodénum. Pour cette localisation le diagnostic est souvent fait au stade de métastases. (33)

Le symptôme révélateur est principalement un saignement occulte ou des mélénas on peut aussi avoir des douleurs abdominales, sinon des troubles du transit (diarrhée, constipation) ou alors la palpation d'une masse abdominale.

Dans une étude, parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, occulte est le mode de révélation le plus fréquent (41 %) ; la découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %) par occlusion, perforation avec hémopéritoine, ou syndrome pseudoappendiculaire, était plus fréquente comparé aux GIST gastriques. (36)

➤ **Colon et rectum :**

Les GIST sont plus fréquentes au niveau du rectum que du colon, les symptômes révélateurs sont : des rectorragies, un syndrome rectal, ou d'emblée une complication (occlusion ou perforation) (37).

➤ **Epiploon et mésentère :**

Les GIST de cette localisation se présentent comme des masses intra-abdominales, les symptômes révélateurs sont les douleurs abdominales ou la masse palpable. (38)

b. Formes compliquées

Les complications surviennent en général lorsque la taille de la tumeur est importante (8-10cm pour les GIST de l'estomac et environ 11cm pour les GIST du grêle) et nécessitent une prise en charge en urgence.

➤ Rupture tumorale :

Peut se manifester par une hémorragie digestive massive responsable d'un état de choc.

➤ Forme nécrosée :

Cette forme est pourvoyeuse d'hémorragie digestive et de surinfection tumorale.

➤ Syndrome obstructif :

La localisation cardiaque est responsable d'une dysphagie basse. Les localisations juxta-pyloriques peuvent s'accompagner de sténoses pyloriques. Les localisations grêliques et colorectales peuvent réaliser des occlusions aiguës.
(39)

c. Associations syndromiques

• Triade de Carney

C'est un syndrome tumoral rare qui associe : tumeurs stromales gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extrasurrénalien.

L'association la plus fréquente est la diade de Stratakis Carney faite de GISTS gastriques multiples et paragangliome extra surrénalien. (40)

- **La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :**

C'est une maladie héréditaire autosomique dominante caractérisée principalement par des manifestations cutanées (tumeurs cutanées, taches pigmentaires café au lait) et des manifestations neurologiques (gliomes, neurofibromes, macrocéphalie). (41)

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives telles que des tumeurs endocrines duodénales et ampullaires et des tumeurs stromales digestives.

Les GIST survenant dans le cadre de cette maladie sont souvent multiples découvertes chez des adultes déjà porteurs des lésions cutanées ; pour cela, la recherche d'une neurofibromatose chez le malade et sa famille et une consultation de conseil génétique sont à préconiser en cas de découverte de GIST multiples.

d. Formes familiales :

Les formes familiales de GIST sont rares, on estime que 50 à 100 familles sont touchées dans le monde.

Les GIST familiales ont la caractéristique d'être souvent multiples, de se développer avant l'âge de 50 ans; elles surviennent souvent dans un cadre de mastocytose, d'urticaire pigmentaire et d'une hyperplasie diffuse des cellules de Cajal. Sur le plan étiopathogénique, elles sont le plus souvent liées à une mutation germinale de l'exon 13 du gène Kit (42).

e. Formes de l'enfant :

Les GIST sont rares chez l'enfant, avec 116 cas rapportés dans la littérature. Une étude française a été menée sur trois enfants (dix, 9,5 et 7,5 ans) porteurs d'une GIST gastrique (deux cas) et duodénale, aucun n'avait d'histoire familiale, ni d'éléments de la triade de Carney. Le diagnostic était posé dans un contexte d'anémie (deux cas) et de douleur abdominale. Un seul diagnostic était posé en préopératoire par l'échoendoscopie plus ponction de la lésion. Concernant les caractéristiques immuno-histochimiques et pronostiques, aucun des patients n'avait de mutation de Kit ou PDGFRA.

Même si les GIST sont des tumeurs rares chez l'enfant, il convient de connaître leur existence afin de réaliser un diagnostic précoce, pour prévenir les complications et l'apparition de métastases. Si la présentation de la maladie, la localisation de la tumeur, l'aspect immuno-histochimique sont similaires chez l'enfant et l'adulte, il existe des différences qui ne sont pas clairement comprises, notamment sur les aspects moléculaires. (43)

III .ETUDE PARACLINIQUE

1 .Biologie

En général sans particularités ; par ailleurs, on peut noter un syndrome inflammatoire ou une anémie en rapport avec le saignement digestif.

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques à cette tumeur.

2. FOGD

L'endoscopie fait partie du bilan systématique, mais elle ne permet pas toujours de déterminer l'origine de la tumeur, surtout si son développement se produit vers l'extérieur de la paroi digestive.

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse car recouvert d'une muqueuse normale. Il n'est pas spécifique, mais fait évoquer au niveau de l'œsophage le diagnostic de GIST parmi d'autres diagnostics différentiel notamment le léiomyome. La tumeur peut être ulcérée à son sommet, notamment dans les cas se révélant par un saignement digestif.

Aussi, la FOGD permet de pratiquer des biopsies de la lésion et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic des GIST est peu fiable car elles sont souvent trop superficielles. En effet, un tiers seulement des biopsies endoscopiques comportent de la sous-muqueuse ; elles sont donc le plus souvent négatives, étant donné que les GIST se développent à partir de la musculature du tube digestif. Les biopsies peuvent être positives quand elles sont réalisées au niveau d'une ulcération. La réalisation de biopsies dans une ulcération doit être prudente notamment en cas d'hémorragie récente. Les biopsies en puits dans un même orifice peuvent parfois permettre le diagnostic histologique.

En cas de suspicion de GIST, il est contre-indiqué de réaliser une résection endoscopique pour le diagnostic histologique (anse diathermique, mucosectomie, résection sous-muqueuse) car le risque de perforation est majeur pour les lésions qui siègent dans la musculature.

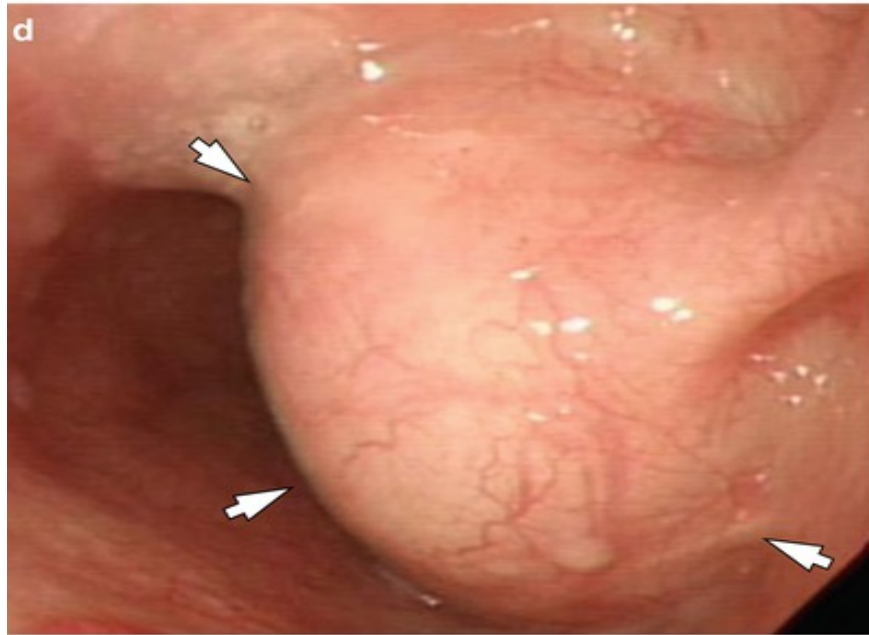


Figure 21a : aspect endoscopique d'une GIST oesophagienne (44)

3. Echoendoscopie

Cet examen précise la localisation intra-pariétale de la tumeur et sa taille ; de plus, il permet de distinguer une tumeur sous muqueuse d'une compression extrinsèque ; enfin, il peut mettre en évidence une éventuelle infiltration des organes de voisinage et des métastases ganglionnaires (très rares). Ces signes indirects permettent d'évoquer la malignité de la lésion (45).

L'aspect échoendoscopique des GIST est souvent typique de tumeur mésenchymateuse se développant dans le muscle lisse ; c'est celui d'une lésion hypoéchogène, ovalaire, souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène (correspondant à la musculuse). Cependant, quand les tumeurs sont volumineuses ou à développement exophytique, l'aspect écho-endoscopique n'est pas toujours parlant ; les tumeurs sont alors volontiers hétérogènes et leur développement à partir de la musculuse difficile ou impossible à préciser.

Le diagnostic présomptif de GIST est délicat à porter sur l'aspect échographique dès lors que la couche d'origine de la lésion ne peut être précisée, c'est le cas des lésions œsophagiennes pour lesquelles la couche d'origine est plus difficile à préciser que dans l'estomac. De rares cas de GIST semblant se développer à partir de couches plus superficielles de la paroi (deuxième et troisième couche) ont été rapportés dans la littérature. Cela reste difficile à expliquer, du fait de l'origine présumée de ces tumeurs, les cellules de Cajal siégeant dans la musculuse.

Peu d'études de qualité ont cependant évalué précisément les performances de l'échoendoscopie pour différencier les GIST des autres tumeurs sous-muqueuses ; dans une série de 44 patients, cette exploration a permis de porter le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % mais une spécificité de 72 % (46).

Les zones de dégénérescence kystique (sensibilité de 26%), les spots échogènes (sensibilité de 26%) ou les calcifications (sensibilité de 16%) sont des aspects plus spécifiques des GIST, mais leur prévalence est limitée ; de plus, la détection échographique de ces anomalies est opérateur dépendante (47).

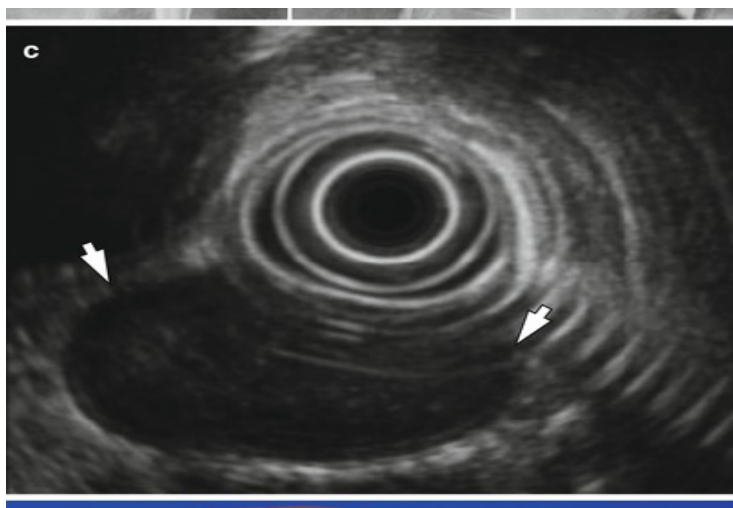


Figure 21b : aspect échographique d'une GIST œsophagienne(44)

4. Echographie

Cet examen morphologique présente trois avantages : Il permet de guider des biopsies à l'aiguille fine, aussi il peut être utilisé pendant une intervention chirurgicale, enfin il est très sensible pour la détection des métastases hépatiques.

5. Tomodensitométrie thoraco-abdominale :

Elle est systématiquement réalisée avant et après injection intraveineuse d'un produit de contraste hydrosoluble, non ionique, de faible osmolalité.

Une opacification digestive par du sulfate de baryum peut également être réalisée vingt minutes avant le début de l'examen augmentant ainsi la sensibilité de cette exploration.

L'image scannographique est généralement assez typique pour permettre le diagnostic présomptif: les GIST se présentent sous la forme d'une masse bien circonscrite à croissance extraluminale, ou intraluminale semblant être attachée à la paroi digestive. Des calcifications ou des hémorragies intra-tumorales peuvent être recherchées avant toute injection de produit de contraste grâce à leur caractère hyperdense spontané. La prise de contraste est souvent intense, après injection du produit de contraste, témoignant du caractère hypervascularisé des tumeurs stromales.

Lorsqu'elles sont de petite taille, les lésions tumorales se caractérisent habituellement par un rehaussement homogène du signal ; à l'inverse, lorsque la tumeur est de plus grande taille, il est fréquent d'observer des plages de nécrose intra-tumorale plus ou moins importantes, qui se traduisent en tomодensitométrie par des zones hypodenses après injection du produit de contraste. Pour des tumeurs très volumineuses, l'organe d'origine peut être difficile à repérer (45).

La tomодensitométrie est surtout intéressante pour les tumeurs stromales à développement extra-luminal, souvent méconnues ou sous estimées par les explorations endoscopiques digestives. Les lésions de petite taille peuvent, en revanche, passer inaperçues.

Au total, l'exploration tomодensitométrique permet habituellement de préciser la taille de la tumeur, ses contours, son homogénéité et enfin son extension aux organes de voisinage. Elle a un rôle dans le diagnostic présomptif, le bilan d'extension et le suivi des GIST.

- Les différents aspects scannographiques en fonction de la localisation tumorale :

GISTs de l'œsophage : apparaissent sur la TDM sous forme de masses tissulaires intramurales, et modérément rehaussées après l'administration du produit de contraste; lorsque les tumeurs sont de grande taille, il est courant de retrouver des zones de dégénérescence kystiques. Les calcifications sont en général de qualité grossière. Les études d'imagerie transversales permettent de mettre en évidence des adénopathies médiastinales -quoique rares- ou des métastases. (48)

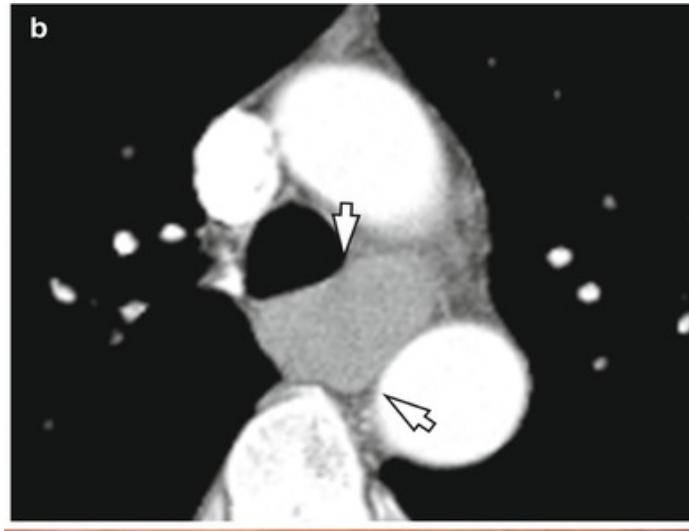


Figure 22 : aspect scannographique d'une GIST oesophagienne(44)

GISTs de l'estomac : apparaissent classiquement comme un effet de masse se développant à partir de la paroi gastrique avec une extension extra-gastrique prédominante. Lorsque la tumeur est de grande taille, des plages hypodenses (nécrose) peuvent être visibles à l'intérieur des effets de masse.

GISTs de l'intestin grêle: se caractérisent également par un effet de masse pariétal avec une importante composante extra-luminale. Si le développement tumoral est important, on peut observer des masses cavitaires, des segments intestinaux dilatés, et la formation de fistules. Parfois, l'aspect des GISTs peut être similaire aux lymphomes, la présence d'adénopathies peut orienter le diagnostic.

Les GISTs de l'intestin peuvent également se présenter comme un effet de masse intraluminal (aspect de polype).

GISTs du côlon : ont une croissance extraluminale (exophytique).

6. IRM

Ne fait pas partie du bilan de routine des tumeurs stromales, elle permet une analyse plus sensible –comparée à la TDM -des rapports entre la lésion et les tuniques des parois digestives.

Elle est en général réservée au bilan local pré-chirurgical des lésions pelviennes (par exemple GIST rectale).

7. Pet- scan

Après une période durant laquelle cet examen a porté de grands espoirs pour le diagnostic et le suivi des patients avec GIST, le scanner a repris la place d'examen de choix. Cet examen n'est pas de pratique courante, son indication chez les malades porteurs de tumeurs stromales gastro-intestinales doit être portée lors d'une approche pluridisciplinaire oncologique.

Un examen au PET-scan nécessite l'injection d'un produit légèrement radio-actif, notamment composé d'une solution de glucose : le Fluoro-Deoxy-Glucose (FDG), favorisant le marquage des cellules tumorales actives dont l'avidité au FDG est importante, d'où sa sensibilité élevée dans la détection des GISTs (tumeurs à forte captation de contraste : 18 FDG) mais ne permet pas d'éliminer les autres tumeurs mésenchymateuses qui présentent aussi une grande avidité pour le FDG.

La TEP peut être utile en cas de problèmes d'interprétation de la TDM tels que des images équivoques suspectes de métastases, ou de doute sur une réponse au traitement ou au contraire une progression en TDM, notamment lorsqu'il existe une discordance avec les données cliniques. (49)

Dans le cadre de la recherche scientifique, la TEP pourrait être proposée comme méthode d'imagerie d'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans toute étude prospective utilisant l'Imatinib ou de nouvelles molécules.

IV .ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Place de la ponction-biopsie :

Une preuve histologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de GIST. Le diagnostic de certitude préopératoire est possible grâce à la ponction-biopsie. Un tel geste comporte un risque hémorragique, un risque d'effraction capsulaire et de dissémination tumorale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique, de plus, elle rend difficile la réalisation d'une potentielle énucléation ultérieure (28). Par conséquent, l'indication d'une ponction-biopsie doit être posée au cas par cas. Il est à noter que les biopsies endoscopiques sont généralement négatives.

➤ Indications :

Si la tumeur paraît résécable et que le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ; elle est recommandée mais non indispensable en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie limitée et non mutilante est possible ; elle devient indispensable si le choix du traitement est conditionné par un diagnostic histologique certain comme dans les situations suivantes : (50)

- ❖ Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première ou une chirurgie différente, par exemple lymphome ou autres sarcomes.
- ❖ Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par Imatinib.
- ❖ Tumeur non résécable (localement avancée) et/ou métastatique.
- ❖ Chirurgie importante ou mutilante.

➤ Techniques

La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou les métastases. Si la lésion n'est pas résécable, du fait d'un envahissement loco-régional ou de métastases, une biopsie de la lésion la plus accessible est réalisée : biopsie hépatique à l'aiguille fine ou biopsie de la tumeur primitive, sous contrôle écho-endoscopique ou radiologique.

La ponction sous écho-endoscopie doit être privilégiée par rapport à la voie transpariétale dans les GIST non métastatiques ; la biopsie doit être réalisée en centre spécialisé quand le risque de complication est important (GIST kystiques ou hémorragiques).

La biopsie doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de KIT ou PDGFRA ; elle doit être fixée dans du formol à 4 % et non dans du liquide de Bouin qui ne permet pas le génotypage. Ce dernier peut être réalisé sur les fragments fixés au formol, ou sur un fragment congelé donnant une rentabilité supérieure.

2. Aspect macroscopique

La taille des tumeurs stromales peut varier de 0,3 cm à plus de 30 cm de diamètre ; leur surface est lisse ou bosselée, elles ont un aspect encéphaloïde très caractéristique ; sont parfois ponctuée de plages de nécrose, d'hémorragies ou de remaniements kystiques ; leur coloration est le plus souvent blanc-grisâtre.

Ces tumeurs sont généralement bien circonscrites encapsulées, leur tranche de section est ferme (51, 52).

Les GIST se présentent typiquement sous forme de lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux et/ou muqueux en obstruant parfois la lumière du tube digestif lorsqu'elles sont volumineuses (53).

Elles peuvent avoir une croissance endophytique vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse, ou exophytique vers la cavité abdominale, ou mixte réalisant un aspect en «sablier».

3. Aspect microscopique

Les aspects histologiques des GIST sont hétérogènes. Les GIST sont constituées de deux types de cellules : soit des cellules fusiformes d'allure conjonctive soit des cellules arrondies d'allure épithéliale appelées « cellules épithélioïdes », des cellules ayant un aspect intermédiaire sont aussi présentes.

D'autres types cellulaires sont plus rarement observés: cellules plasmocytoïdes, cellules en « bague à chaton », cellules granuleuses et des cellules multinuclées.

➤ *Les cellules fusiformes:*

Ce type cellulaire est présent dans environ 75 % des tumeurs stromales (53). C'est le type le plus fréquent dans les GIST de l'œsophage ; les cellules sont allongées, pourvues d'un noyau central qui est arrondi ou allongé, à bouts émoussés.

La chromatine est fine, dispersée et le nucléole peu visible. Le cytoplasme est éosinophile, peu abondant.

Les cellules s'agencent en faisceaux entrecroisés, adoptant parfois une disposition storiforme ou palissadique.

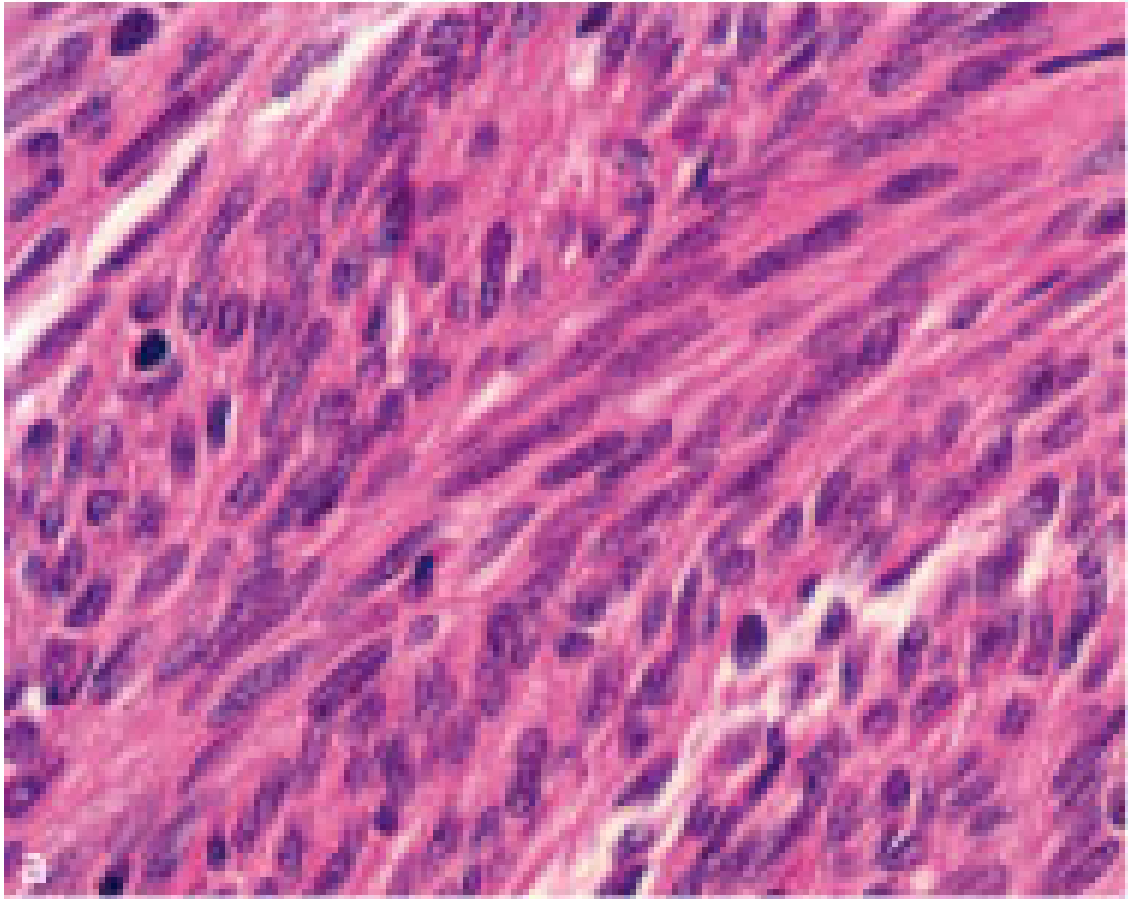


Figure 23: Aspect microscopique de GIST : cellules allongées (fusiformes), organisées en faisceaux (54)

➤ ***Les cellules épithélioïdes :***

Présentes dans environ 20 % des tumeurs stromales (52) ; elles sont rondes ou polygonales avec un cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à limites nettes. Le noyau peut parfois être déplacé vers la périphérie par une vacuole claire dépourvue d'affinité tinctoriale pour les graisses, le mucus et le glycogène. Cette vacuole correspond à un artéfact due à la fixation formolée (53).

Les cellules s'agencent en lobules ou en amas séparés par un fin stroma fibrovasculaire.

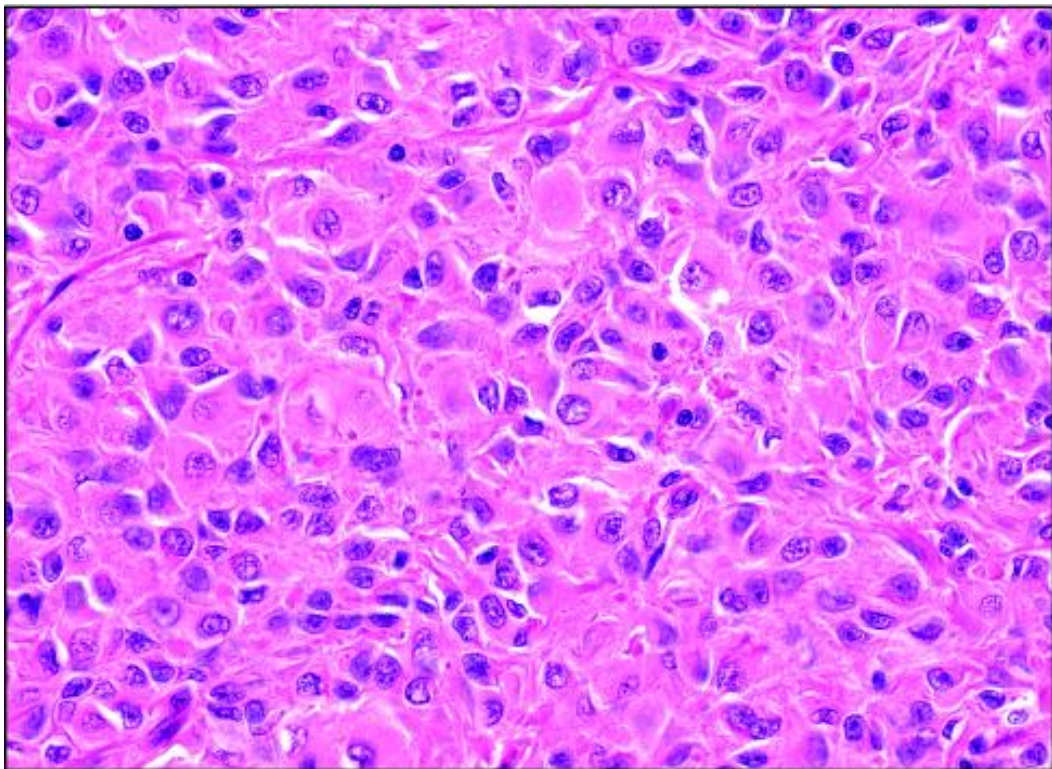


Figure 24: Aspect microscopique de GIST : cellules épithélioïdes (54)

• *L'association de cellules fusiformes et épithélioïdes :*

Cette association est présente dans environ 4 à 6 % des tumeurs stromales ; l'agencement des cellules fusiformes et épithélioïdes se fait de façon variable ; le plus souvent, les faisceaux de cellules fusiformes sont enchevêtrés avec des amas de cellules épithélioïdes.

L'architecture microscopique des GIST est souvent storiforme; parfois palissadique rappelant l'aspect des tumeurs nerveuses, parfois alvéolaire rappelant l'aspect des paragangliomes ou solide lorsque les cellules tumorales sont épithélioïdes.

Le stroma est d'abondance variable, fait de vaisseaux entourés de lymphocytes.

Parfois, surtout dans les tumeurs intestinales, apparaissent des dépôts de matériel éosinophile appelés fibres en écheveau.

Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont observés dans les tumeurs agressives ainsi que des remaniements de dégénérescence myxoïde.

Dans environ 40 % des cas, on observe des aspects de différenciation musculaire lisse qui sont : des amas de microfilaments très fins intracytoplasmiques parfois réunis par des plaques denses de type actine, des vésicules de pinocytose, un appareil de Golgi proéminent, un réticulum endoplasmique granuleux dilaté et une membrane basale discontinue ou continue (51, 52). Dans certaines tumeurs à cellules fusiformes, les cellules peuvent avoir de longs prolongements cytoplasmiques entremêlés évoquant des cellules de Schwann et des granules intracytoplasmiques denses aux électrons (51) ; dans d'autres cas, les cellules sont indifférenciées rappelant les cellules mésenchymateuses primitives.

En conclusion, les aspects ultrastructuraux des GIST suggèrent que les cellules tumorales possèdent une différenciation musculaire ou schwannienne incomplète ou sont totalement indifférenciées.

4. Immunohistochimie

Recommandations générales :

- Il est nécessaire de hiérarchiser les examens surtout dans le cadre d'un prélèvement exigü afin de ne pas épuiser le matériel qui fera alors défaut pour les techniques complémentaires de biologie moléculaire.
- Il ne faut pas inclure la totalité du matériel dans un seul bloc s'il existe plusieurs fragments.
- Il faut opter pour un seul plan de coupe par lame.
- Il est souhaitable de réserver quelques lames blanches en premier si les microbiopsies sont peu nombreuses ou de petite taille en vue d'éventuelles études moléculaires.
- Il est nécessaire d'avoir un panel d'anticorps suffisamment étendu pour vérifier la cohérence du profil immunohistochimique et assurer un diagnostic précis.
- La double lecture des lames d'anatomo-pathologie en centre de référence est recommandée pour tous les sarcomes, dont les GIST. Elle permet de limiter les erreurs diagnostiques et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Elle a en outre l'avantage de favoriser le génotypage des GIST.

➤ La collection de tissu congelé doit être encouragée, de nouvelles évaluations moléculaires pouvant être utiles au cours de l'évolution de la maladie, et dans le cadre de la recherche.

Actuellement, la société européenne d'oncologie (ESMO) recommande l'utilisation du CD117 et la protéine DOG1 comme marqueurs diagnostique des GIST. (3)

•C- kit

L'immunohistochimie est nécessaire au diagnostic ; le marqueur indispensable est c-KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST ; cependant, l'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST.

Techniquement, l'immunodétection de KIT sur coupes tissulaires se fait avec ou sans démasquage antigénique; les recommandations françaises consiste à utiliser du A5402 (Dako) ensuite effectuer une dilution au titre de 1/300 après restauration antigénique (tampon citrate pH6), sinon effectuer une dilution au titre de 1/50 sans restauration antigénique. (3)

Il n'y a pas de consensus sur le nombre de cellules c-kit positives pour l'établissement d'un immunomarquage positif, cependant une positivité focale inférieure à 10% doit faire porter le diagnostic avec une grande prudence (55).

Le marquage des cellules tumorales est généralement intense et diffus ; dans quelques cas, le marquage peut être hétérogène, localisé sur la membrane cellulaire ou l'appareil de Golgi. L'expression au niveau de l'appareil de Golgi est fortement corrélée à la présence de mutations, ce qui est probablement dû à la faible expression membranaire des formes mutées de c- KIT (56).

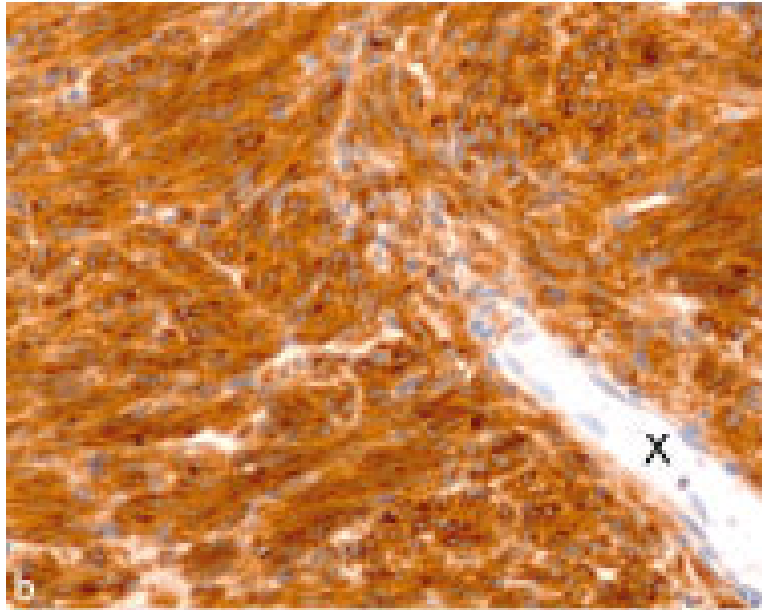


Figure 25 : Immunomarquage de c-kit (CD117) positif sur les cellules tumorales (X = vaisseau sans marquage) (54)

Environ 5 % des GIST sont négatives pour c-KIT, la confirmation du diagnostic nécessite alors de rechercher la présence de mutation de KIT ou de PDGFRA par des techniques de biologie moléculaire. En France le réseau national de relecture des sarcomes, soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa) recommande de confirmer le diagnostic de GIST par la mise en évidence de l'expression d'un second marqueur : DOG-1.

• **DOG-1** (**D**iscovered **O**n **G**IST)

Ce marqueur a été découvert grâce à l'analyse du transcriptome des GIST, il présente une grande sensibilité et spécificité. Il est positif dans 95 % des GIST.

Il s'agit d'une protéine exerçant la fonction de canal chlorure; il a un intérêt important lorsque la tumeur est KIT négative.

En situation normale, DOG-1 est retrouvé au niveau de l'épithélium gastrique, des cellules de Cajal, et des cellules du pancréas endocrine; ce marqueur se manifeste dans certaines situations pathologiques telles que les GISTs, les tumeurs pancréatiques solides pseudo papillaires, les carcinomes gastriques et œsophagiens, les léiomyomes utérins et les sarcomes synoviaux. (57)

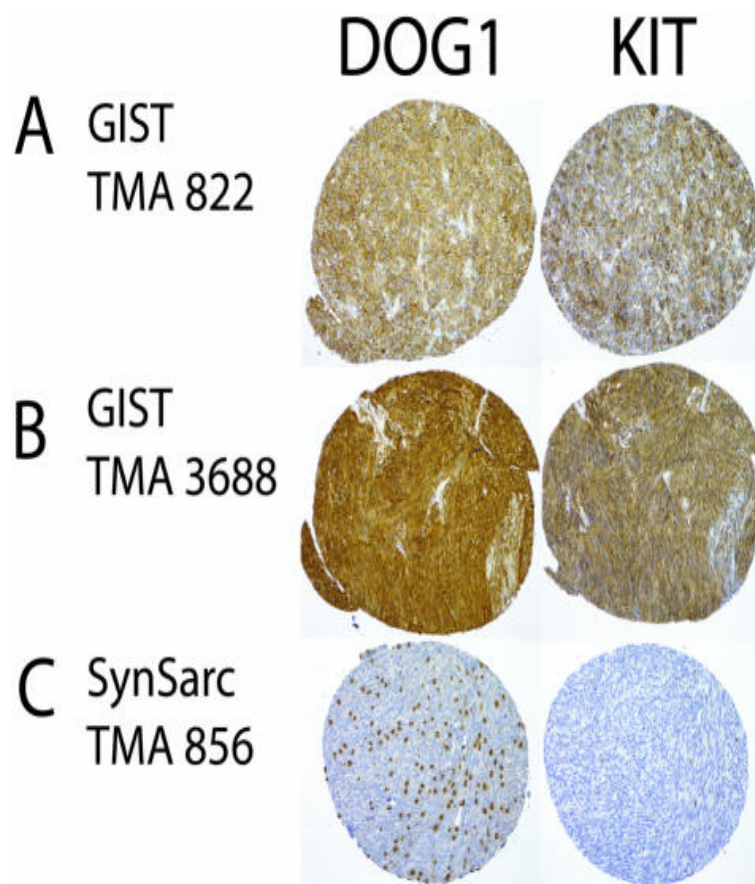


Figure 26: Marquage immunohistochimique avec anti-DOG1 serum (S284) et KIT sur 2 GISTs [TMA 822 (A) and 3688 (B)] et un sarcome synovial [TMA 856 (C)]. (58)

Plus de 90 % des GIST sont positives pour KIT et DOG-1 et seulement 2 % sont négatives pour ces deux marqueurs ; d'autres marqueurs sont recommandés pour poser le diagnostic en cas de négativité de ces 2 derniers (CD34, Desmine, H-caldesmone, Protéine S100).

Il existe actuellement des nouveaux marqueurs dont l'intérêt s'avère dans les tumeurs KIT négatives :

- PDGF-R : récepteur transmembranaire à activité protéine kinase du facteur plaquette-dérivé.
- Protéine kinase C thêta (PKC thêta) : il s'agit d'une protéine de signalisation intracellulaire mise en œuvre lors de l'activation des récepteurs c kit ou PDGFR, surexprimée en cas de GIST même celles c kit négatives.

Marqueurs	Positivité
c-kit/CD117	95% des cas
CD34	70% des cas
H-caldesmone	80% des cas
SMA	30-40%
Desmine	<5%
Protéine S100	5%

Tableau III : Les différents marqueurs des GISTs (59)

V. BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CYTOGENETIQUE

➤ Les récepteurs tyrosines kinases :

Cette famille de glycoprotéines regroupe des récepteurs transmembranaires possédant un domaine extracellulaire, qui comporte le site de fixation du ligand (facteur de croissance) et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase, permettant la phosphorylation des résidus tyrosines. Ces deux domaines sont reliés par une région transmembranaire. (55)

La stimulation par des ligands spécifiques entraîne une dimérisation, une phosphorylation, puis une activation des diverses voies de signalisation intracellulaire.

Beaucoup de ces récepteurs, finement régulés dans les cellules normales, se sont avérés être des proto-oncogènes dont la dérégulation est à l'origine de la croissance de nombreux types tumoraux (60) ; des thérapies ciblées sur certains de ces récepteurs, tels notamment HER1, HER2 ou KIT, ont prouvé leur efficacité pour le traitement de ces tumeurs.

➤ Aspects cytogénétiques

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la dérégulation des récepteurs tyrosines kinases : une amplification peut-être la cause d'une surexpression; la survenue de mutation activatrice responsable de l'activation du récepteur en l'absence de son ligand spécifique, est également un mécanisme fréquent.

Les deux gènes KIT et PDGFRA sont situés à proximité sur le chromosome 4 (région 4q12) et présentent une forte homologie. Dans environ 85 % des GIST, l'un des deux gènes est muté, le récepteur est alors spontanément activé, y compris en l'absence de son ligand spécifique ; il s'agit d'une mutation dite "gain de fonction".

Les mutations de ces deux gènes sont mutuellement exclusives. Leurs localisations et leurs types (délétion, duplication, substitution) sont de nature très variable (61,62). Plus de 150 mutations différentes ont été décrites ; les plus fréquentes sont localisées sur les exons 11 et 9 de KIT et 18 de PDGFRA.

En termes de pourcentage, la mutation de KIT touche l'exon 11 dans 70 % des cas, l'exon 9 dans 10 %, l'exon 13 dans 1 %, et l'exon 17 dans 1 % des cas. La mutation de PDGFR alpha touche l'exon 18 dans 6% des cas, exon 12 dans 0,7% et exon 14 dans 0,2 % des cas.

La mutation p.D842V du PDGFRA est la plus fréquente (9,5 %) dans les GIST analysées de façon systématique et à large échelle, alors qu'elle ne concerne que 1,2 % des GIST métastatiques. (60)

Le type de mutation peut varier suivant la localisation des GIST. En particulier les mutations sur l'exon 9 de KIT sont toujours extra gastrique, alors que les mutations touchant le PDGFRA sont beaucoup plus fréquentes dans l'estomac et quasi absentes dans les localisations œsophagiennes.

Enfin, il existe des formes familiales de GIST liées à une mutation activatrice de KIT ou de PDGFRA. (63)

➤ **Technique**

Repose sur la recherche des mutations KIT et PDGFR-A qui se fait en laboratoire spécialisé par extraction d'ADN et amplification par PCR et analyse par « dHPLC ».

L'objectif pour tout pathologiste est de préserver la faisabilité des techniques d'analyse moléculaire qui sont: la Congélation de fragments tumoraux et la Fixation en formol tamponné (éviter le liquide de Bouin). (64)

La détection des mutations peut se faire sur des blocs de tumeurs fixés en formol et inclus en paraffine ou, de préférence, sur des prélèvements congelés.

Après contrôle histologique, l'ADN tumoral est extrait puis amplifié par PCR (polymerase chain reaction) ; le séquençage peut être précédé d'une étape de screening.

➤ **indications**

La recherche de mutations de KIT ou de PDGFRA est, depuis quelques années, considérée comme indispensable pour le diagnostic de GIST négatives pour c-KIT en immunohistochimie ; elle est d'autant plus importante vu le fait que ces dernières peuvent répondre au traitement médical.

Aussi, dans les exceptionnels cas de GIST familiales, une recherche de mutations peut être proposée dans le cadre d'un conseil génétique.

Il est également recommandé par les groupes d'experts internationaux, de rechercher des mutations de KIT ou de PDGFRA pour tous les patients susceptibles de recevoir un traitement par des inhibiteurs de récepteur tyrosine kinase ; en effet, il existe une forte corrélation entre la présence de mutations de l'exon 11 et la réponse au traitement par l'Imatinib, d'autre part, une étude récente a montré que les patients présentant une mutation de l'exon 9 ont une survie nettement supérieure lorsqu'ils reçoivent initialement une dose plus importante d'Imatinib (65).

La recherche de mutations de KIT et de PDGFRA est donc un élément crucial, tant pour la confirmation du diagnostic des cas difficiles que pour la prédiction de la réponse au traitement et le choix des posologies.

Enfin, rappelons le, les GIST ne sont diagnostiquées en routine que depuis le début de ce millénaire, et que l'on ne dispose que de très peu de données épidémiologiques sur ces tumeurs ; afin de combler ce vide, l'étude «MolecGIST » propose de réaliser une analyse systématique du phénotype et des mutations de l'ensemble des GIST dont le diagnostic a été effectué en France entre juin 2006 et juin 2008. (66)

➤ **GIST « wild type »**

Il est à signaler que dans 15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de KIT ou de PDGFRA ; ces GIST regroupées sous le terme « *wild type* » (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes NF1, et mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la succinate déshydrogénase (SDH). Une immunohistochimie pour la recherche d'expression de la SDH-B est systématiquement recommandée en cas de GIST sans mutation de KIT ou de PDGFRA mise en évidence. (3)

Les GIST « wild type » sont fréquentes dans la localisation œsophagienne avec un pourcentage de 42,9% de l'ensemble des localisations. (67)

Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostic, et ne répondent pas aux mêmes traitements.

KIT and PDGFRA Mutations in GIST

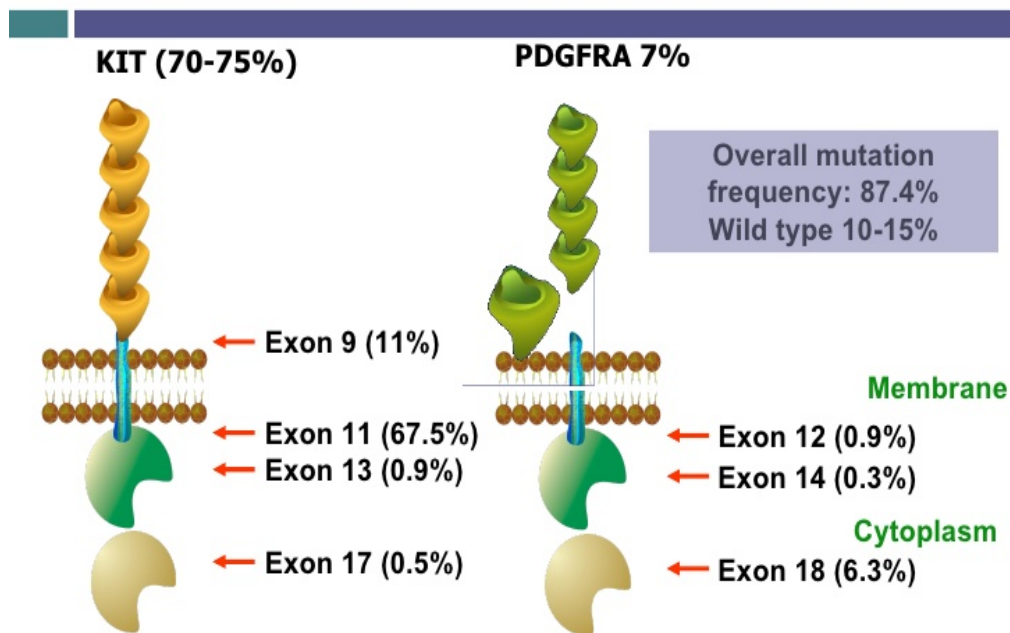


Figure 27 : mutations de KIT et PDGFRA au cours des GIST (68)

➤ Autres aberrations :

Des études cytogénétiques ont rapporté des anomalies récurrentes qui pourraient être impliquées dans la tumorigenèse des GIST ; on en cite des pertes de matériel génétique au niveau de 1p, 13q, 14q, 15q et 22q ainsi que des anomalies de nombre. Au niveau de l'ADN mitochondrial, des instabilités des microsatellites ont été rapportées.

Ceci semblerait avoir des conséquences sur les premières étapes de la tumorigenèse, sur la progression tumorale des formes malignes, sur le risque de récurrences, sur la survenue de métastases, ainsi que sur la réponse au traitement médical. (69)

VI .DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Depuis la découverte du marqueur c-KIT et l'évolution de l'immunohistochimie, le diagnostic de GIST est de plus en plus certain. Le problème de diagnostic différentiel se pose principalement avec les tumeurs du muscle lisse, comme le léiomyome et le léiomyosarcome ; et en 2^e rang avec les tumeurs d'origine neurale, comme les schwannomes, les neurofibromes et les tumeurs malignes du tissu nerveux périphérique.

➤ Le léiomyome digestif

Le plus fréquemment observé au niveau de l'œsophage, précisément à la jonction oesogastrique. Dans l'estomac, le siège de prédilection est le cardia. Le colon et le rectum sont rarement atteints.

Les léiomyomes digestifs sont le plus souvent asymptomatiques, découverts fortuitement au cours d'une endoscopie ou d'un examen radiologique.

La plupart sont de petite taille ; cependant, dans certains cas, ils peuvent atteindre plusieurs dizaines de centimètres de diamètre.

Ils se développent en intra-mural ou endoluminal réalisant un aspect polypoïde ; souvent uniques, mais peuvent être multiples.

La tumeur est bien circonscrite, fasciculée, de coloration rose ou blanche et de consistance ferme à la coupe.

Sur le plan histologique, la lésion est constituée de cellules musculaires lisses matures disposées en faisceaux, les noyaux allongés, le cytoplasme éosinophile abondant.

Les figures de mitoses sont rares. Des remaniements fibro-hyalins et des calcifications sont souvent observés.

Les cellules des léiomyomes expriment très fréquemment la Desmine et l'actine. En revanche, elles sont anti CD34 et c-KIT négatives.

➤ **Le léiomyosarcome digestif**

Touche les personnes jeunes ; la symptomatologie clinique n'est pas spécifique (masse abdominale, douleurs, perte de poids, nausées, vomissements...). Le pronostic de ces tumeurs reste en général défavorable d'autant plus qu'une chirurgie curatrice est souvent difficilement réalisable. Les récurrences locales ainsi que les métastases sont fréquentes.

Ce sont des tumeurs de grande taille, souvent mal limitées, plurilobulées ayant la particularité d'infiltrer les organes de voisinage (70, 71).

A la coupe, elles sont fermes, fasciculées, de couleur blanchâtre et sont souvent le siège de remaniements hémorragiques.

Sur le plan histologique, la tumeur est très dense, constituée de cellules disposées en longs faisceaux qui s'entrecroisent et se coupent à angle droit ; le cytoplasme est éosinophile abondant, souvent fibrillaire, contenant parfois une vacuole encochant le noyau ; ce dernier en position centrale, a des extrémités arrondies «en bouts de cigare». On retrouve fréquemment quelques zones de hyalinisation focale, des plages myxoïdes, hémorragiques et des foyers de nécrose.

L'indice mitotique constitue le meilleur critère de malignité de ces tumeurs: 1 à 4 mitoses pour 10 champs à fort grossissement indiquent un potentiel malin; plus de 4 mitoses pour le même nombre de champs confirme la malignité.

La majorité des cellules de ces tumeurs expriment l'actine musculaire lisse, plus rarement la Desmine. Quelques rares cas sont marqués par les anticorps anti EMA et anti PS100.

➤ **Le schwannome digestif**

Il s'agit d'une lésion rare qui se développe préférentiellement dans l'estomac et l'intestin grêle. Il représente de 2 à 6 % des tumeurs non épithéliales du tube digestif et touche plutôt les femmes d'âge moyen. (72)

L'association avec la maladie de de Von Recklinghausen, le syndrome de Gorlin (dysmorphie marfanoïde, ganglioneuromatose, carcinome médullaire de la thyroïde et phéochromocytome) ou avec les adénomes multiples est fréquente.

Ces tumeurs mesurant de 0,5 à 9 cm de diamètre apparaissent bien limitées, de consistance ferme avec parfois des remaniements kystiques.

Sur le plan histologique, ces tumeurs sont bien limitées, entourées en périphérie par des amas de lymphocytes ou des follicules lymphoïdes ; les cellules sont fusiformes, s'arrangeant en faisceaux courts avec des aspects de palissades et localement des enroulements concentriques ; le cytoplasme peu abondant, des limites floues et les noyaux en forme de bâtonnet.

Le pléomorphisme nucléaire est en général modéré et les figures de mitoses sont rares voire absentes.

Les cellules tumorales expriment les marqueurs des cellules neurogliales qui sont : PS 100, CD54, protéine fibrillaire glial acide ou GFAP et le PGP 9.5 ; elles sont également marquées par l'anticorps anti Laminine (une glycoprotéine de la lame basale) ; elles sont Desmine, Actine, CD34 ainsi que c-KIT négatives (73).

Tumeurs				
	stromales	Léiomyome	Léiomyosarcome	Schwannome
	digestives			
Actine	+/-	+	+	-
Desmine	-	+	+/-	-
NSE	+/-	-	-	+
PS100	-	-	-	+
Vimentine	+	-	+/-	-
CD34	+	-	-	-
CD117	+	-	-	-

Tableau IV: Les diagnostics différentiels des GIST
et leurs profils immunohistochimiques (74)

VII. STRATEGIE PRETHERAPEUTIQUE

1. Bilan d'extension :

Il est basé sur la réalisation d'un scanner spiralé abdomino-pelvien trois temps avec un passage thoracique.

L'évolution métastatique est hématogène et se fait préférentiellement vers le foie et le péritoine et plus rarement vers le poumon et l'os.

Les métastases hépatiques se présentent comme les lésions initiales, elles sont hypodenses, parfois siège d'hémorragie, ou kystisées surtout après traitement par Imatinib. L'atteinte mésentérique se traduit par des nodules de petite taille à contours nets souvent homogènes. L'atteinte ganglionnaire est exceptionnelle.

Optionnellement, on peut réaliser dans le cadre du bilan d'extension :

- une échographie abdominale : examen de débrouillage, peut mettre en évidence des métastases hépatiques ou des nodules de carcinose péritonéale ;
- une échoendoscopie: généralement réalisée dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum ;
- une IRM : notamment en cas de GIST du rectum ;
- un PET-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) : en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM ou IRM ; toutefois, l'intérêt d'un examen corps entier de TEP au FDG dans le cadre du bilan d'extension apparaît limité en raison de la rareté des lésions extra-abdominales et de sa sensibilité inférieure à celle de la TDM. (3)

2 .Bilan d'opérabilité

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie ; il consiste à apprécier :

- l'état nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie et albuminémie) ;
- l'âge physiologique avec une éventuelle évaluation cardiologique (ECG, échocardiographie) et pulmonaire (EFR) en fonction du terrain du patient.

VIII. TRAITEMENT

En cas de tumeurs stromales, compte tenu de la rareté de cette pathologie cancéreuse, il est utile d'être suivi dans un centre de référence de lutte contre le cancer.

C'est une commission pluridisciplinaire (RCP) qui va établir le programme de soins du patient ; elle regroupe des spécialistes de domaines complémentaires: des oncologues, des radiologues, des radiothérapeutes, des chirurgiens, des pharmaciens hospitaliers.

Ces thérapies contre la tumeur stromale sont déterminées en fonction de la nature de la tumeur, de sa localisation, ses caractéristiques (son grade, son stade) et de l'état général du patient.

Des essais cliniques et notamment des thérapies ciblées sont en cours d'élaboration pour combattre les tumeurs stromales malignes.

1. Moyens

a) Chirurgie

La chirurgie des GIST primitives reste une résection macroscopiquement complète, sans effraction tumorale ; le curage lymphatique n'est pas réalisé de manière systématique car les GISTs sont peu lymphophiles (le taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10 % et le risque de récurrence ganglionnaire inférieur à 5 %).

Les berges d'exérèse doivent être indemnes d'infiltration tumorale, mais il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. (75)

❖ Chirurgie coelioscopique pour la résection des GIST

De manière générale, la chirurgie coelioscopique ne doit être proposée que pour les tumeurs <4 cm, intra murales, lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction et par un opérateur entraîné.

Une étude visant à comparer la résection par voie laparoscopique à celle par laparotomie pour les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) à localisation gastrique a objectivé que les deux techniques étaient faisables et sûres sur le plan oncologique ; cependant, la laparoscopie était associée à une réhabilitation plus rapide. (76)

Comme les lésions de petite taille ont une très bonne survie globale, on peut toujours discuter des méthodes d'exérèse moins invasives ; il faut néanmoins assurer un suivi régulier.

❖ Techniques chirurgicales

Dans une étude rétrospective comparant les différentes techniques chirurgicales pour les GIST, la médiane de survie sans récurrence locale était de l'ordre de cinq ans chez les patients ayant bénéficié d'une résection segmentaire, versus un an chez ceux qui avaient eu une simple énucléation (77) ; pour les lésions gastriques, une résection atypique “ wedge resection ” peut être effectuée dans le cas d'une lésion sous cardiale.

❖ Particularités de la localisation oesophagienne :

La rareté des GIST de l'œsophage fait que les recommandations chirurgicales ne sont pas très claires.

Les GIST oesophagiennes représentent un véritable challenge chirurgical puisque les phénomènes de rétraction survenant lors de la section de cet organe

ne permettent ni les résections segmentaires courtes sans utilisation d'un organe de remplacement, ni les résections n'interrompant pas la continuité (wedge resection). Le chirurgien est donc confronté au choix entre une oesophagectomie, intervention associée à un risque de morbidité élevé (78), et la réalisation d'une énucléation chirurgicale.

Le but d'une étude menée en France était d'évaluer la faisabilité de l'enucléation pour une GIST oesophagienne et ses résultats oncologiques afin d'essayer de mieux définir la place de cette technique dans la prise en charge de ces tumeurs rares. (79)

Par le biais d'une large enquête rétrospective, incluant les 29 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et centres de lutte contre le cancer (CLCC) de France participant au réseau FREGAT (French EsoGastric Tumors working group), tous les patients pris en charge entre 2001 et 2010 pour une GIST oesophagienne confirmée à l'examen anatomopathologique ont été inclus ; on a pu retenir que l'enucléation était faisable pour des GIST oesophagiennes de moins de 65mm alors que l'oesophagectomie est à réserver aux tumeurs plus volumineuses, notamment en cas d'ulcération muqueuse ; aussi, l'enucléation n'était nullement associée à une surmorbidity ou à un risque de récurrence plus important.

L'enucléation peut être réalisée par abord cervical, thoracique ou abdominale par voie ouverte ou coelioscopique (thoracoscopie ou laparoscopie) en fonction de la topographie de la lésion et de l'expérience de l'opérateur. La technique habituelle consiste en une ouverture de la musculature oesophagienne, puis en une mobilisation de la tumeur dans le plan avasculaire au contact de la sous muqueuse. La musculature est ensuite suturée après une éventuelle vérification de l'étanchéité du plan muqueux-sous-muqueux.

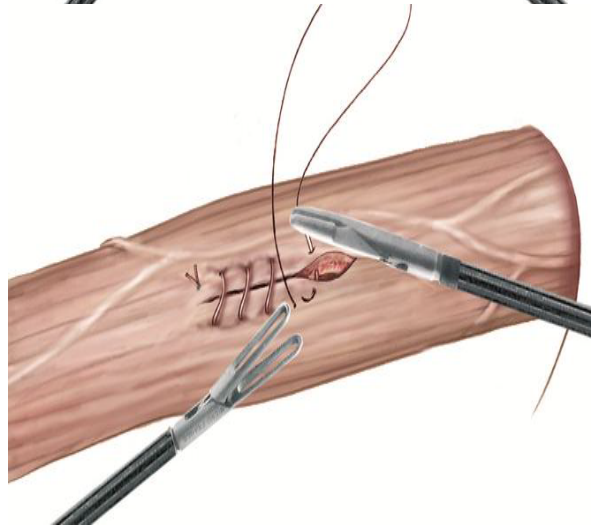
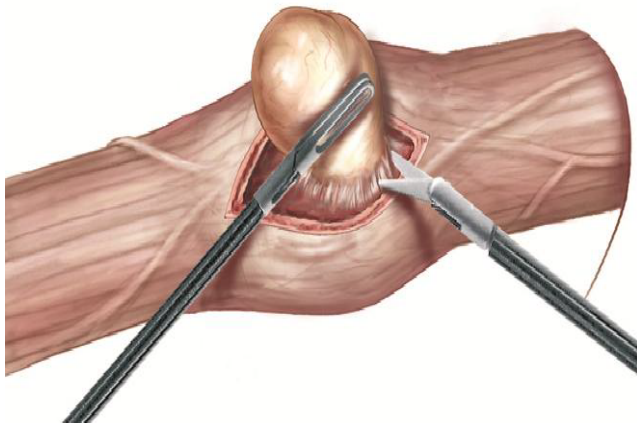
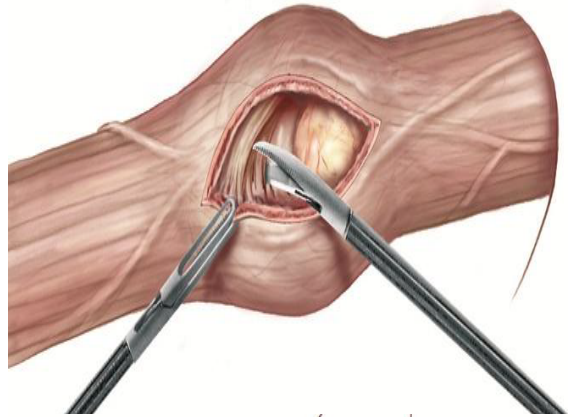
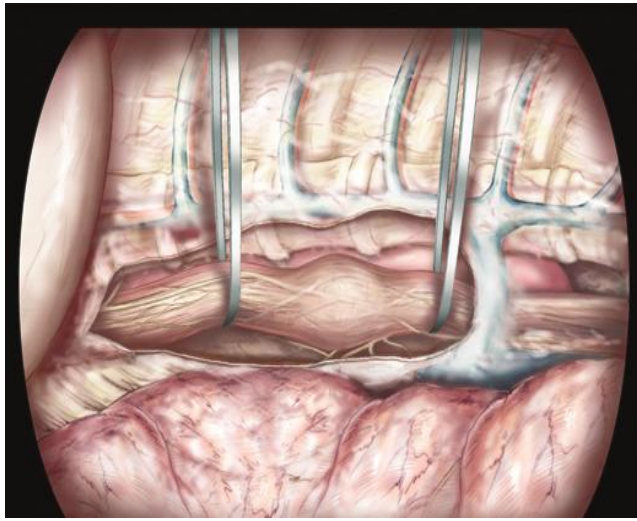


Figure28 : Enucléation oesophagienne (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

L'oesophagectomie consiste généralement à faire une oesogastrectomie polaire supérieure avec gastroplastie (tubulisation de l'estomac) selon la technique de Lewis-Santý, menée par laparotomie médiane, puis par thoracotomie postéro-latérale droite. Une approche thoraco-abdominale gauche est préconisée pour les tumeurs plus grandes localisées à la jonction gastro-oesophagienne ; l'oesophagectomie transhiatale est non recommandée.

Les principales complications de la chirurgie oesophagienne sont: les fistules anastomotiques, la nécrose de plastie, la sténose anastomotique (favorisée par les sutures mécaniques), le chylothorax ainsi que les complications pulmonaires : atélectasies, pneumopathies, défaillances respiratoires voire un syndrome de détresse respiratoire aigue SDRA.

La chirurgie de l'œsophage reste donc une chirurgie à risque associée à un taux de morbi-mortalité élevé (jusqu'à 24%), d'où l'intérêt de promouvoir le traitement médical permettant ainsi de réaliser un geste chirurgical moins invasif et/ou moins étendu. (28)

b) Chimiothérapie, radiothérapie

L'efficacité de la chimiothérapie dans les GIST est très faible, avec 0 à 10% de réponse. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, à visée symptomatique, pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données disponibles limitées suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. (80)

La radiothérapie n'a été utilisée en adjuvant que dans des séries limitées de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt ne soit démontré. Il n'existe pas d'éléments en faveur de la chimiothérapie adjuvante autres que ceux des études sur les sarcomes en général.

c) Biothérapie ciblée :

✓ Imatinib Mesylate :

L'Imatinib (Glivec®, initialement appelé STI571) est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases c-KIT et PDGFR mais aussi c-abl, bcr-abl ; interagissant avec la protéine au niveau du site de fixation de l'ATP. (81)

Synthétisé en 1992, l'Imatinib a été proposé la première fois à une patiente finlandaise présentant une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) c-kit + en Mars 2000, sur une idée de « George Demetri » du « Dana Farber Hospital de Boston », basée conjointement sur la découverte de la protéine c-kit à la surface des GIST et l'efficacité in vitro du Glivec sur la protéine kit (26). Ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en Juin 2002 dans les GIST localement avancés inopérables et/ou métastatique.

La dose d'Imatinib est de 1 comprimé de 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas, alors qu'en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9 de KIT la posologie de 800 mg/j est recommandée d'emblée (80). Par ailleurs, des données rétrospectives suggèrent que l'Imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V (82).

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Une augmentation de dose d'Imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru.

Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité de la poursuite de l'Imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs: la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'Imatinib.(80)

La tolérance de l'Imatinib est dose dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs. L'observance du traitement doit être contrôlée à chaque consultation.

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) dans 10% des cas, ou secondaire (après 6 mois); avant de conclure à une résistance, il faut éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'Imatinib. Dans le cas de résistance secondaire, on distingue les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité de métastases) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), elles surviennent avec une fréquence similaire ; à ce moment l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'Imatinib à 800 mg (qui permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40 % des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont alors proposés .

L'arrêt de l'Imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en amélioration, avec un risque de progression plus rapide et intense.

❖ **Imatinib en néoadjuvant**

Il existe peu de documentation sur l'administration néoadjuvante d'Imatinib chez les patients atteints de GIST de l'œsophage, cependant son utilité a été rapportée.

En théorie, l'administration préopératoire d'Imatinib semble intéressante pour réduire l'étendue de la résection, car une résection large peut entraîner une perte de fonction et affecter grandement la qualité de vie postopératoire chez ces patients. Le traitement par Imatinib néoadjuvant peut être envisagé chez les patients présentant des taux mitotiques élevés et / ou des tumeurs de plus grande taille pour obtenir des marges microscopiques négatives (résection R0) et pour réduire le risque de complications peropératoires, y compris la rupture tumorale.

La durée optimale du traitement est de 6 à 12 mois permettant une réponse tumorale maximale avant le geste opératoire ; une surveillance durant cette période est toutefois nécessaire.

❖ **Imatinib en situation métastatique**

Le taux de réponses des GIST métastatiques à l'Imatinib mésylate est de 60% à 70% avec une survie médiane des patients de plus de deux ans. (80)

❖ Imatinib en situation adjuvante

Selon une étude américaine, 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédant l'inclusion ; les patients étaient randomisés entre Imatinib 400 mg/j et placebo pendant un an. La survie à un an sans récurrence était de 97,7 % dans le bras Imatinib versus 82,3% dans le bras placebo. (83)

L'AMM a été attribuée à l'Imatinib en adjuvant en 2009 en tant que traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

La durée du traitement adjuvant par Imatinib recommandée est d'au moins 3 ans dans les GIST à haut risque ou perforées ; il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace, mais actuellement il n'existe pas assez d'arguments pour l'affirmer.

La détermination du génotype de la tumeur est recommandée avant la mise en route d'un traitement adjuvant (3). Les patients ayant une mutation de l'exon 11 (environ 60 % des patients) de KIT sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par Imatinib ; ceux porteur d'une mutation de PDGFRA de type D842V de l'exon 18 (environ 20% des GIST de l'estomac) -mutation de résistance à l'Imatinib- ne tirent aucun bénéfice du traitement adjuvant.

✓ **Autres thérapeutiques ciblées :**

Sunitinib (Sutent®)

Le Sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) (84) ; son efficacité a été démontrée par une étude menée chez 312 patients avec GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'Imatinib (85).

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6 ; un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable.

Regorafenib (Stivarga®)

C'est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du Sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) ; son efficacité a été démontrée chez les patients avec une GIST métastatique ou non résécable résistants ou intolérants à l'Imatinib et au Sunitinib. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois.

La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

Il s'agit du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'Imatinib et du Sunitinib. (86).

Le Sorafénib (Nexavar®)

C'est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique.

Le Masitinib (AB10-10)

C'est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases.

2. Indications:

1/ GIST résécable non métastatique, résection R0

- Chirurgie d'exérèse R0
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence. (80)

2/ GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2

- Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie. Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, une reprise d'exérèse n'est pas utile ; en revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (sérieuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion à risque faible ou intermédiaire de récurrence). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.
- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par Imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1, et sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

3 /GIST de résectabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage en particulier)

- Discuter un traitement néo-adjuvant par Imatinib 400 mg/j (en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'Imatinib).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'Imatinib.
- Imatinib en adjuvant si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence

4/ GIST non résectable, non métastatique

- Traitement néoadjuvant par Imatinib 400 mg/j
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'Imatinib.

5 /GIST métastatique

- Traitement par Imatinib 400 mg/j (800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9)
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.

6/Traitement GIST particulières <2 cm

Le risque d'évolution maligne des GIST de moins de deux centimètres paraît très faible ; le choix entre surveillance ou résection est donc licite en tenant compte du terrain et de la localisation de la lésion rendant simple ou complexe son exérèse. (78)

7 / GIST résécable, mais survenant dans un contexte particulier

- Contexte de Neurofibromatose de type 1 : les tumeurs sont souvent multiples, à ne pas confondre avec des métastases ; le traitement adjuvant par Imatinib n'a pas d'intérêt (3)
- Contexte de syndrome de Carney : Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.
- Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT (GIST familiales): un traitement prolongé par Imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide.

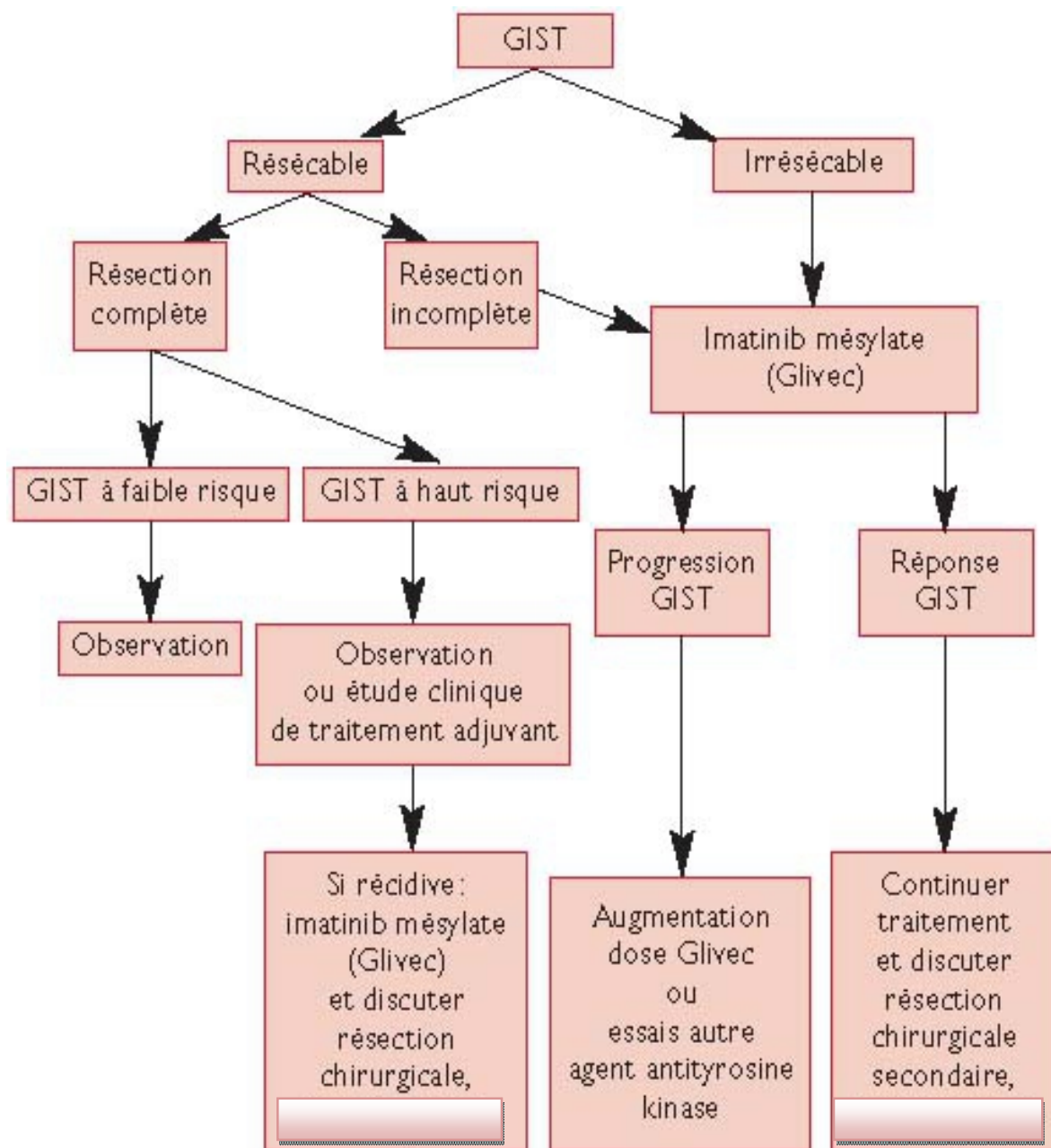


Figure 29 : Algorithme de la prise en charge des GIST (87)

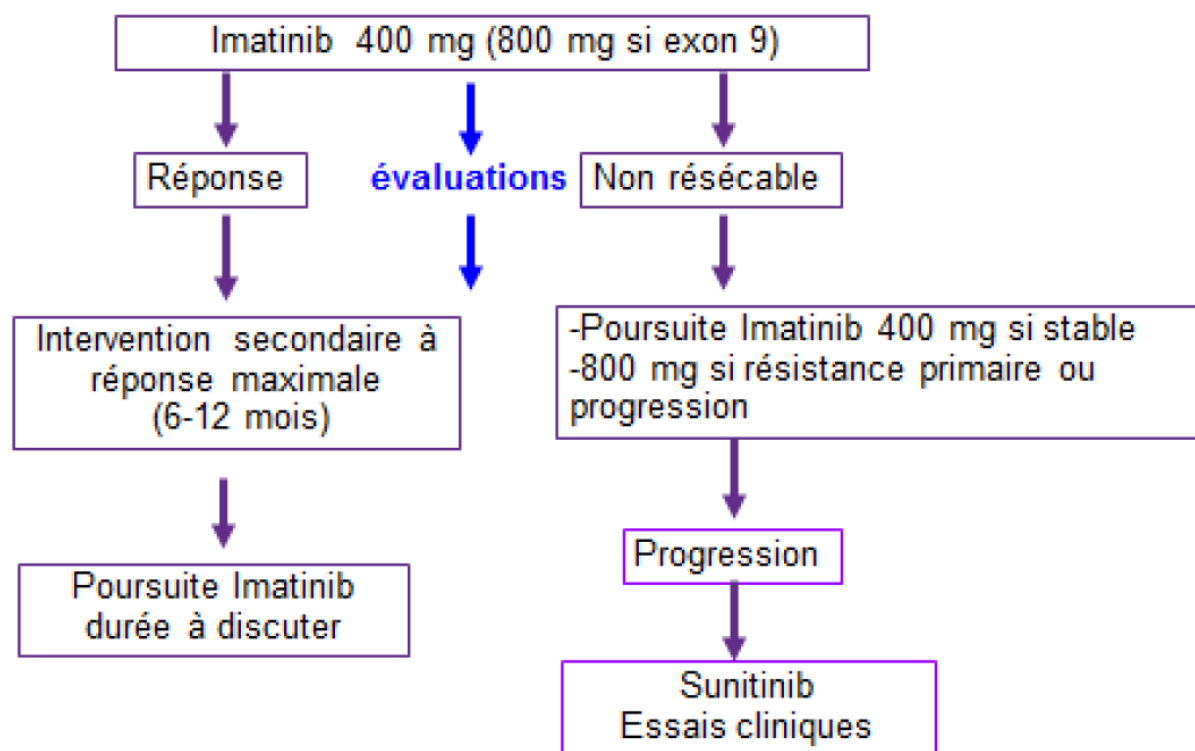
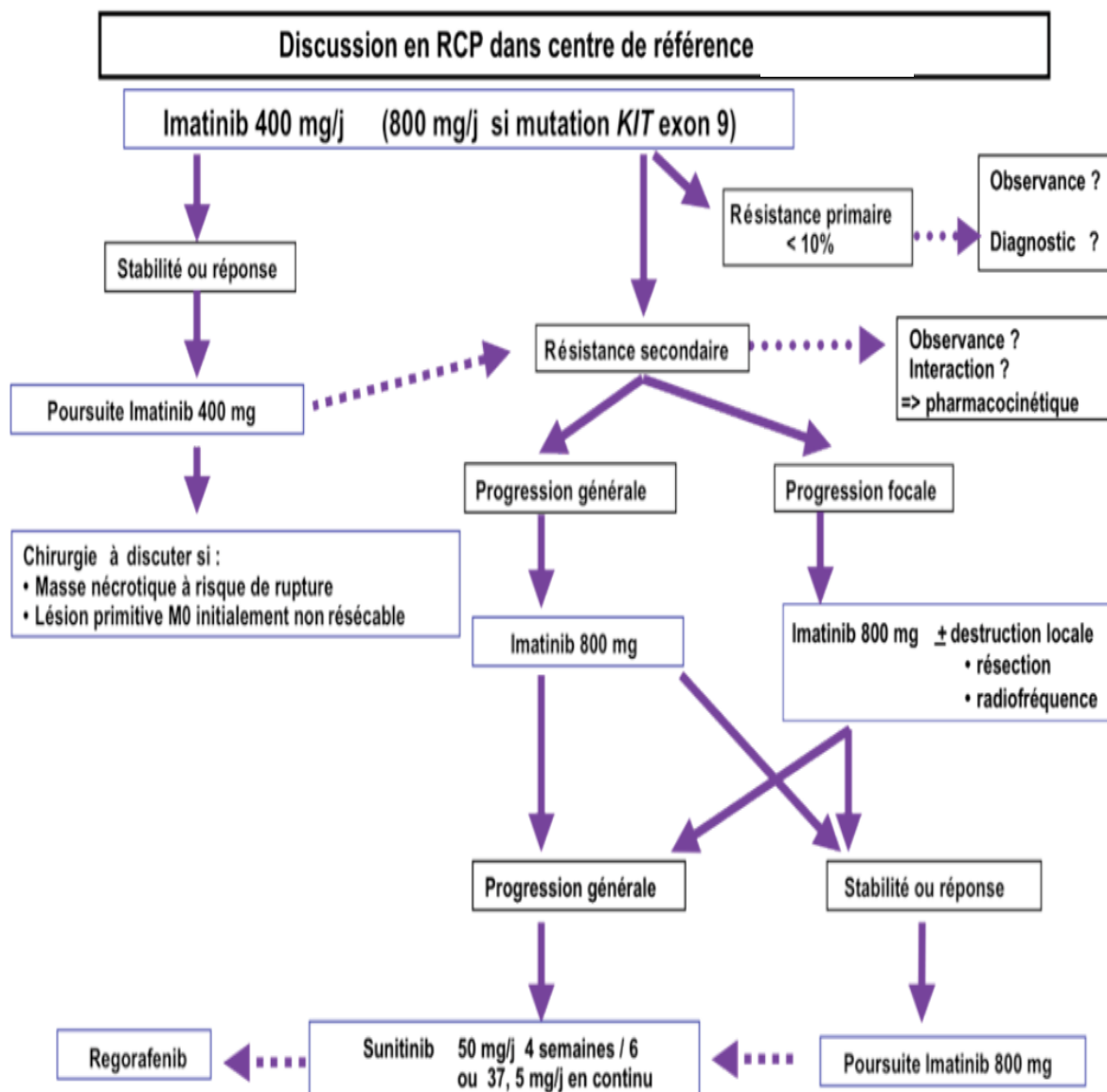


Figure30 : Conduite à tenir en cas de GIST non résécable ou de résécabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante 'évitable' (88)

Annexe 4. GIST métastatique ou inextirpable : prise en charge



Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

Figure31 : GIST métastatique ou inextirpable : prise en charge (88)

IX. EVALUATION DU PRONOSTIC

Les GIST ont la particularité de montrer différents degrés de malignité. L'évaluation du pronostic des GIST de l'œsophage reste un sujet de débat. (28) De façon générale, les facteurs pronostiques les plus reconnus: le taux de mitoses intra-tumorales et la taille de la tumeur.

Compte de mitoses

Le compte des mitoses constitue pour les tumeurs stromales un des critères prédictifs les plus souvent rapportés dans la littérature, il est souvent utilisé en anatomopathologie pour le «grading» des tumeurs.

Le nombre de mitoses et le nombre de champs à examiner est cependant variable selon les auteurs : pour certains il suffit de 10 champs au grossissement 400, pour d'autres 50 champs au même grossissement sont nécessaires. (24,52)

Le seuil critique au delà duquel ces tumeurs sont considérées comme malignes est, pour certains, de 2 mitoses pour 10 champs au grossissement 400 (21,47) et de 5 mitoses au même grossissement, pour d'autres (89 ,90).

Le compte des mitoses reste un critère imparfait et doit être corrélé à d'autres critères tels que la taille tumorale.

Taille tumorale

En effet, de nombreuses études ont démontré que la taille tumorale était un facteur pronostique pour les tumeurs stromales ; la valeur critique au delà de laquelle les tumeurs sont potentiellement malignes varie entre 4 et 6 cm.

Le compte des mitoses et la taille tumorale sont à la base de l'échelle pronostique utilisée pour les GIST ; afin de déterminer le risque de récurrence, le National Institute of Health (NIH) a proposé en 2002 une classification pronostique se basant sur deux critères histologiques: la taille de la tumeur dans son plus grand diamètre et l'index mitotique pour 50 champs à fort grossissement. (91)

	Taille tumeur	Compte mitotique
Très faible risque	< 2 cm	< 5/50 HPF
Faible risque	2-5 cm	< 5/50 HPF
Risque intermédiaire	< 5 cm 5-10 cm	6-10/50 HPF < 5/50 HPF
Haut risque	> 5 cm > 10 cm toutes tailles	> 5/50 HPF tous taux de mitose > 10/50 HPF

Tableau V : Echelle de Fletcher pour la classification des GIST en fonction de leur degré de malignité (92)

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	Localisation
Très faible	≤ 2 cm	≤ 5	Indifférente
Faible	> 2 – 5 cm	≤ 5	Indifférente
Intermédiaire	≤ 5 cm	6-10	Gastrique
	> 5 – 10 cm	≤ 5	Gastrique
Élevé	Indifférente	Indifférent	Rupture tumorale
	> 10 cm	Indifférent	Indifférente
	Indifférente	> 10	Indifférente
	> 5 cm	> 5	Indifférente
	≤ 5 cm	> 5	Non gastrique
	> 5 – 10 cm	≤ 5	Non gastrique

Tableau VI : Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH. (Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation) (91)

La localisation tumorale:

En 2006, Miettinen a démontré en s'appuyant sur une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) que le siège de la tumeur, pour une même taille et un même index mitotique, est également un facteur pronostic; ainsi les GIST grêliques ou oesophagiennes auraient un pontentiel de récidence et un pouvoir métastatique plus importants que celles gastriques. (67)

Diamètre maximal de la tumeur (cm)	Index mitotique **	GIST gastrique	GIST jéjuno-iléale	GIST duodénale	GIST rectale
≤2	≤5	0	0	0	0
>2 -5	≤5	1,9 %	4,3 %	8,3 %	8,5 %
>5 -10	≤5	3,6 %	24 %	-*	-*
>10	≤5	12 %	52 %	34 %	57 %
≤2	>5	0	50 %	-*	54 %
>2 -5	>5	16 %	73 %	50 %	52 %
>5 -10	>5	55 %	85 %	-*	-*
>10	>5	86 %	90 %	86 %	71 %

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

** l'index mitotique est évalué par Miettinen sur une surface globale de 5 mm², estimation des 50 champs à fort grossissement classiques afin de limiter la variabilité en fonction des microscopes (cela correspond en effet à seulement 20-25 champs à fort grossissement sur des microscopes récents).

Tableau VII : Estimation du risque de récidence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology). (93)

 Le « grading » et « staging » tumoraux :

Le grade est le facteur le plus important pour prévoir l'issue de la GIST

Grade	Fréquence des mitoses	Nombre de mitoses par 50 champs à fort grossissement (CFG)
Bas	Basse	moins de 5
Haut	Haute	plus de 5

Tableau VIII: grades des GIST (94)

Stadification des GIST de l'œsophage :

- **Stade 1** – La tumeur mesure 5 cm ou moins et la fréquence des mitoses est basse.
- **Stade 2** – La tumeur mesure plus de 5 cm mais pas plus de 10 cm. La fréquence des mitoses est basse.
- **Stade 3A** – La tumeur mesure 2 cm ou moins et la fréquence des mitoses est élevée ou bien la tumeur mesure plus de 10 cm et la fréquence des mitoses est basse.
- **Stade 3B** – La tumeur mesure plus de 2 cm et la fréquence des mitoses est élevée.
- **Stade 4** – métastases ganglionnaires ou hépatiques. La fréquence des mitoses est basse ou élevée.

Shiu et collaborateurs ont démontré qu'une infiltration des organes de voisinage ou la présence de métastases au moment de l'exérèse chirurgicale étaient associées à un comportement très agressif de la lésion avec la mort assez rapide du patient dans tous les cas. (95)

D'autres études ont montré que des patients porteurs de tumeurs sans extension locale avaient une survie plus longue que ceux au stade d'effraction tumorale avec infiltration de la muqueuse sus-jacente ou déjà porteurs de métastases au moment du diagnostic initial (96).

L'âge du patient :

Quelques cas de tumeurs stromales avec métastases ont été rapportés chez des enfants et des adultes jeunes ; ces tumeurs avaient des signes d'agressivité peu évidents et ces patients ont eu une survie assez longue ; à l'opposé, des tumeurs avec métastases survenant chez des patients âgés ont rapidement eu une évolution clinique péjorative.

Les tumeurs stromales avec métastases semblent donc avoir une évolution plus rapide chez des patients âgés.

Les atypies cellulaires:

Le pléomorphisme nucléaire est fréquemment observé dans les tumeurs stromales de mauvais pronostic. Il correspond à une taille hétérogène et une forme irrégulière des noyaux, associée à une augmentation du rapport nucléocytoplasmique et une cellularité élevée (52).

L'appréciation de ces critères reste cependant très subjective et observateur dépendante.

La nécrose tumorale

Les zones de nécrose tumorale sont considérées par certains auteurs comme un paramètre histologique de malignité des tumeurs stromales ; cependant, les remaniements dégénératifs du collagène ne doivent pas être confondus avec de la nécrose tumorale (52).

Toutefois, de volumineuses tumeurs stromales bénignes peuvent être le siège de nécrose.

Facteurs génétiques

L'absence de mutation kit ou PDGFR alpha, ou la présence de mutation exon 9 de kit ou exon 18 de PDGFR alpha (résistance au traitement) sont des facteurs pronostiques défavorables. Pour les GIST de l'œsophage, on a constaté que la mutation de l'exon 11 du gène KIT à type de délétion touchant les codons 557 et/ou 558 était associée à un risque de récurrence important. (28)

Facteur en rapport avec la qualité du geste chirurgical

Une exérèse marginale ou incomplète est un facteur de mauvais pronostic.

X. EVOLUTION ET SUIVI POST THERAPEUTIQUE :

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité en dehors des micro-GIST ; ce qui explique qu'après une résection chirurgicale, l'évolution peut se faire vers la rémission, la survenue de métastases ou la récurrence sur le site initial ou sur un site différent.

L'approche chirurgicale s'est révélée comme étant associée à une amélioration indiscutable de la survie, de 48 à 80% à cinq ans, tous degrés de malignité confondus.

Le taux de survie à cinq ans des patients avec des GIST de bas degré de malignité est de plus de 95% après résection chirurgicale ; en comparaison, celui des patients avec GIST de haut degré de malignité était de 20% à cinq ans, ces résultats étaient constatés avant l'émergence du Glivec. (97)

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences tardives sont possibles ce qui impose un suivi rigoureux.

❖ TDM

La TDM réalisée 2 mois après la mise en route du traitement permet de détecter une récurrence après un traitement chirurgical et d'évaluer la réponse au traitement et détecter précocement les échappements après le traitement par Glivec.

▪ Après chirurgie :

Rechercher surtout une récurrence locale au niveau du siège primitif ou une métastase au niveau hépatique.

▪ Après traitement médical :

Critères d'évaluation de la réponse tumorale par scanner : (critères de CHOI)

- Maladie considérée comme stable ou en régression :
 - diminution en taille des lésions cibles seulement de 10 %
 - et/ou diminution de la densité de 15 UH avant et après traitement, étudiée sur la phase portale
 - Apparition de fausses nouvelles lésions qui restent hypodenses après injection du produit de contraste.
- Maladie considérée progressive :
 - Apparition de nouvelles lésions hypervasculaires
 - et/ou augmentation de taille des lésions préexistantes > 20%
 - et/ou absence de diminution de la densité lésionnelle.
 - développement de nodules prenant le contraste au sein de la tumeur.
 - développement de métastase(s)

❖ **Le PET-Scan**

Il présente une meilleure sensibilité pour l'évaluation précoce de la réponse tumorale et peut s'avérer utile en cas de doute, ou lorsque la prédiction précoce de la réponse tumorale est indispensable (en vue d'un traitement pré-opératoire).

Il a été montré que la TEP-FDG était susceptible d'identifier précocement - parmi les patients porteurs d'une GIST traités par GLIVEC®- les patients non répondeurs (dès 48 H après institution du traitement) ; en effet, la diminution de l'activité métabolique tumorale est rapide, importante et plus facile à quantifier que des modifications de taille ou de densité analysées en TDM. Si une lésion est fixante au départ, il est recommandé de renouveler l'examen 1 mois après l'instauration du traitement (3,98).

Cependant, une petite proportion de GISTs n'absorbe pas le produit de contraste utilisé pour le PET-Scan.

La TEP et la TDM peuvent donc être complémentaires, la combinaison de ces 2 modalités avec les appareils de TEP/TDM a montré son intérêt dans le cadre des tumeurs stromales gastro-intestinales.

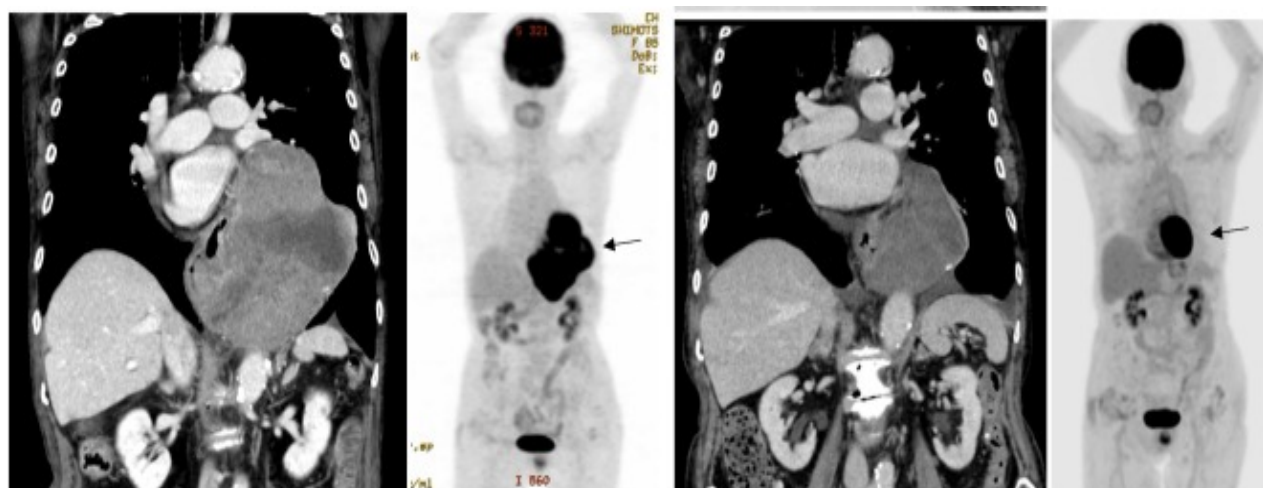


Figure 32 : Aspect comparatif au scanner et au PET-scan d'une GIST oesophagienne avant et après un traitement de 3 mois (28)

❖ **Modalités de surveillance :**

Par un examen clinique et scanner spiralé thoraco-abdominal (3,50)

- Tumeurs à risque élevé : tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuellement.
- Tumeurs à risque intermédiaire : à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuellement.
- Tumeurs à faible risque : à 6 mois puis annuellement jusqu'à 5 ans.
- Tumeurs à très faible risque : pas de surveillance systématique.
- **Au cours d'un traitement par Imatinib :** réaliser un examen clinique, un hémogramme et un bilan hépatique tous les mois initialement et un Scanner spiralé avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois. (99)

Annexe 2. GIST localisées : prise en charge et surveillance

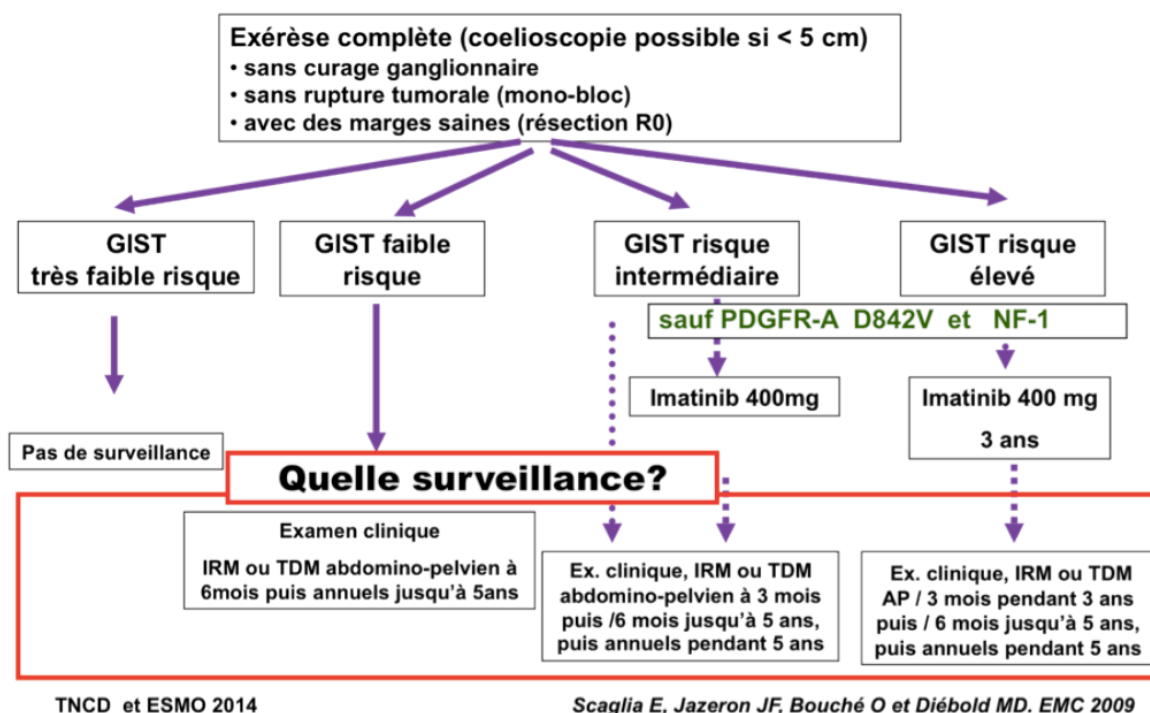
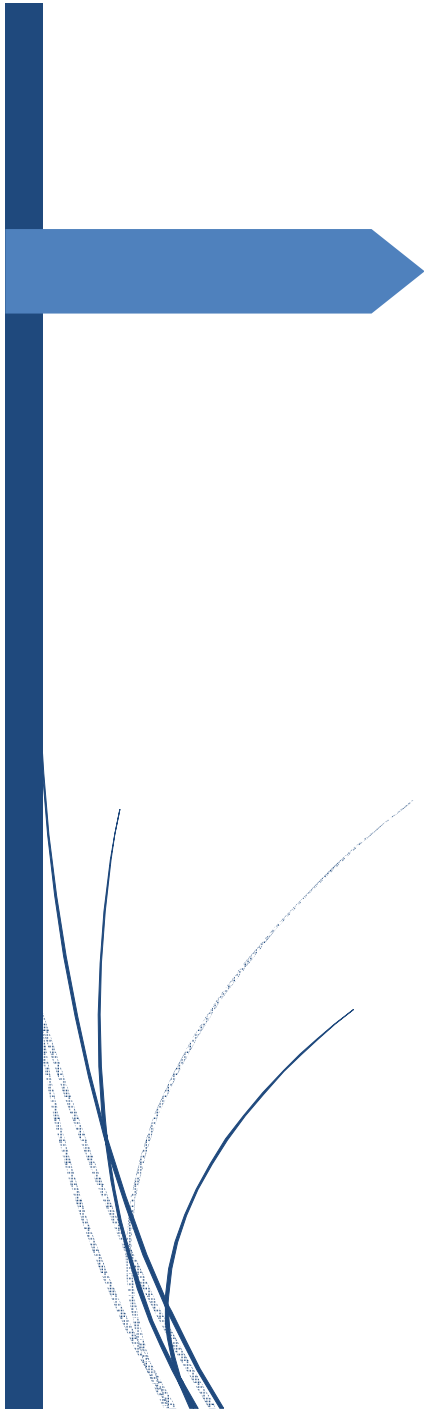


Figure 33 : GIST localisées : prise en charge et surveillance (96)



Conclusion

Quoique rares, les GIST représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal ou de leurs précurseurs ; qui sont présentes tout le long du tractus digestif, au sein de la musculature ; elles ont une activité électrique spontanée et rythmée, et jouent de ce fait un rôle important dans le péristaltisme du tube digestif.

La localisation oesophagienne est très rare estimée à 5%, son incidence annuelle est estimée à 0.1 à 0.3 par millions d'habitants ; l'âge médian de survenue est d'environ 60 ans avec une prédominance masculine ;

Le mode de révélation le plus fréquent des GIST est un saignement digestif, pour les GIST oesophagiennes la dysphagie est le maître symptôme.

Pour les GIST de diamètre limité, l'endoscopie et l'échoendoscopie sont généralement les examens permettant d'évoquer le diagnostic ; en cas de GIST volumineuse, le diagnostic est généralement évoqué sur le scanner. Une cytoponction pour confirmer le diagnostic de GIST est possible, mais doit être discutée au cas par cas.

Les cellules tumorales expriment les marqueurs KIT et DOG-1, ce dernier constitue un marqueur spécifique de GIST, dont l'utilisation fut rapidement introduite en diagnostic de routine.

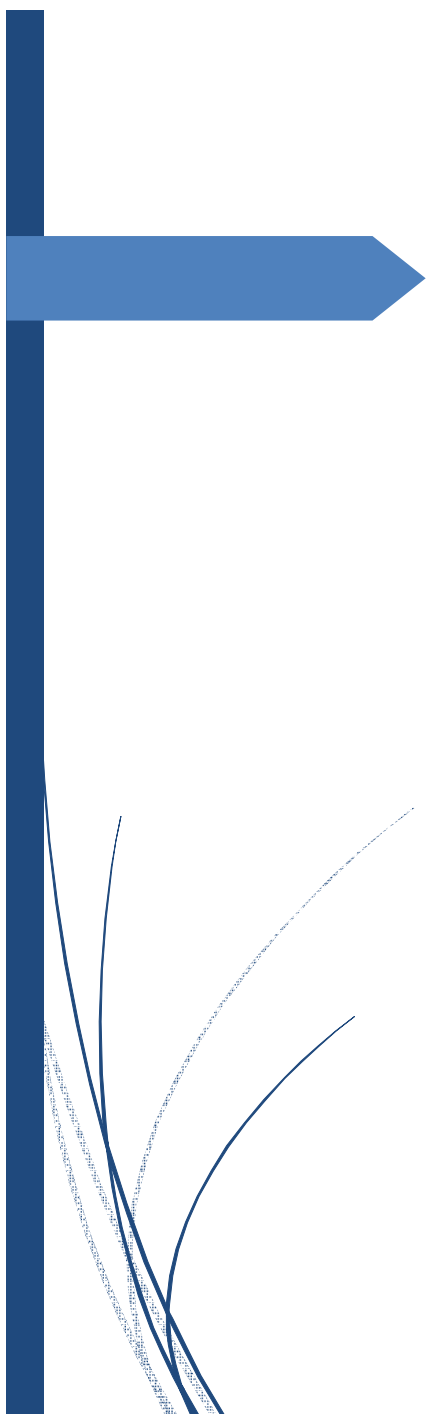
La découverte fut quasi-simultanée de l'anomalie génétique spécifique causale des GIST (mutation oncogénique au niveau d'un des deux récepteurs de tyrosine-kinase KIT, PDGF- α) et du médicament spécifique de cette anomalie (Imatinib).

La découverte de l'efficacité remarquable de l'Imatinib dans le traitement des formes évoluées et métastatiques des GIST a permis une véritable révolution thérapeutique.

Le traitement d'une GIST localisée reste chirurgical et doit être macroscopiquement complet, sans effraction tumorale et avec des marges saines tout en privilégiant une exérèse fonctionnelle.

Concernant les GIST de l'œsophage, des directives claires pour l'approche globale ne sont pas encore établies, des études sur un plus grand nombre de patients avec un suivi plus long sont nécessaires.

Ces avancées successives dans les GIST ont ouvert des perspectives considérables dans d'autres pathologies cancéreuses. Le voyage dans l'odyssée de l'oncologie n'est qu'à ses débuts...



Résumés

RESUME

Titre : Tumeurs Stromales (GIST) de l'œsophage thoracique.

Auteur : BOUGGAR Manal

Mots clés : GIST-œsophage-TDM -chirurgie- Imatinib

Rapporteur : Pr.EH.Kabiri

Les GIST sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, elles dérivent des cellules de Cajal ou un de leurs précurseurs.

L'objectif de notre thèse est la mise au point de cette tumeur rare tout en identifiant les particularités de la localisation oesophagienne.

Nous rapportons deux cas de GIST à localisation œsophagienne (œsophage thoracique), opérés au service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

Les 2 patients étaient jeunes, âgés respectivement de 35 et 30 ans, avec une symptomatologie atypique. Le bilan radiologique (Radiographie thoracique-TDM- IRM) a objectivé une masse médiastinale inférieure gauche (1^{er} patient) et supérieure à droite (2^e patient), le diagnostic de certitude n'était pas possible avant l'intervention (biopsie non concluante dans le 1^e cas et léiomyome œsophagien dans le 2^e cas). Les interventions ont été menées par thoracotomie première pour la résection de la tumeur et de l'œsophage et par laparotomie secondaire pour la réalisation de la tubulisation gastrique ; une anastomose œsogastrique intra-thoracique a été réalisée par suture manuelle (1^{er} cas) et mécanique (2^e cas). Les suites opératoires étaient simples dans les 2 cas ; un traitement adjuvant par Imatinib a été préconisé dans les 2 cas pour une période de 2 ans, avec un recul sans récurrence - respectivement- de 10 ans et 3 ans.

Les GIST de l'œsophage sont rares, l'examen de choix dans le diagnostic et le bilan de ces tumeurs est la TDM ; cependant, le diagnostic de certitude des GIST est un diagnostic histologique reposant sur la mise en évidence du marquage au c-KIT des cellules tumorales en immunohistochimie. Le traitement de choix est la chirurgie, toutefois, le traitement par Imatinib reste prometteur.

ABSTRACT

Title: GastroIntestinal Stromal Tumors of the Thoracic Esophagus.

Author: BOUGGAR Manal

Key words: GIST-esophagus-CT-surgery-Imatinib

Supervisor: Pr.EH.Kabiri

GISTs are the most common mesenchymal tumors of the digestive tract, derived from Cajal cells or one of their precursors.

The objective of this thesis is to study this rare tumor while identifying the peculiarities of the esophageal localization.

We report two cases of esophageal GIST (thoracic esophagus), operated at the thoracic surgery department of Military Teaching Hospital Mohammed V.

The 2 patients were young, aged 35 and 30 respectively, with atypical symptoms. The radiological assessment (chest x-ray-CT-MRI) showed a lower mediastinum left mass (1st patient) and upper mediastinum right mass (2nd patient), the certainty diagnosis was not possible before the intervention (non-conclusive biopsy for the first patient and oesophageal leiomyoma for the 2nd patient). The interventions were carried out by thoracotomy for the resection of the tumor and the esophagus then by laparotomy for the gastric tubularization; an intra-thoracic esogastric anastomosis was performed by manual suture (1st case) and mechanically (2nd case). The post-operational follow up was simple in both cases; Imatinib as adjuvant therapy was recommended for a period of 2 years in both cases, with no recurrence for -respectively- 10 years and 3 years.

GISTs of the esophagus are rare, the main complementary exam is CT; however, the certainty diagnosis of GIST is a histological diagnosis relying on the expression of c-KIT detected by immunohistochemistry. The prognosis of this localization is relatively unfavorable. The treatment of choice is surgery; however, treatment using Imatinib remains promising.

ملخص

العنوان: أورام السدى المعدية المعوية في المريء الصدري.

المؤلف: منال بوكار

الكلمات الأساسية: أورام السدى المعدية المعوية- المريء- ا لفحص بالمفراس- الجراحة -"إيماتينيب"

المشرف: الأستاذ ح.كبيري

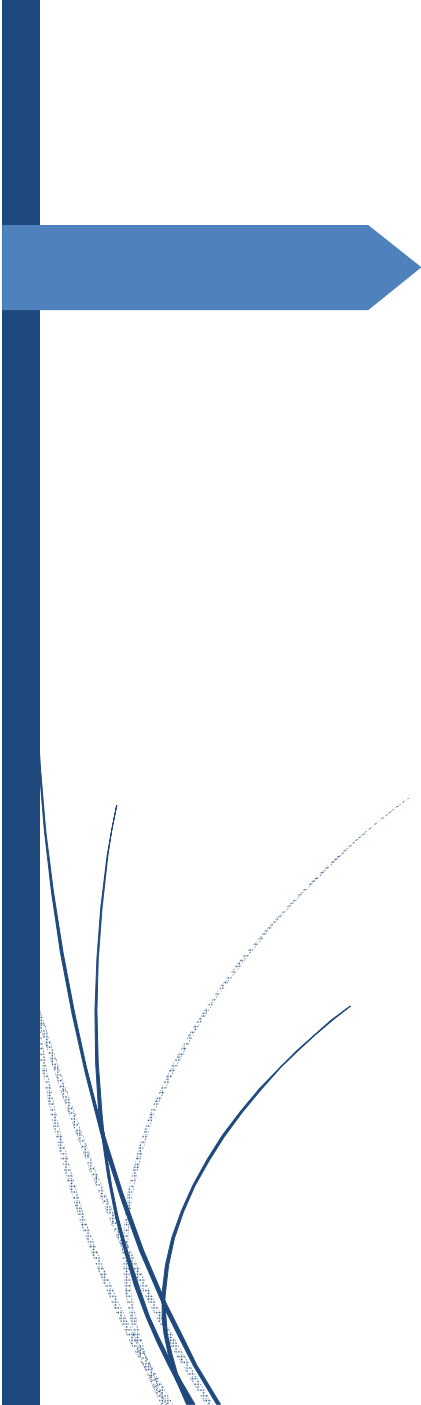
أورام السدى المعدية المعوية هي الأورام الحميدة الأكثر شيوعا في الأنبوب الهضمي هذه الأورام تنحدر من خلايا "كأجل" أو من أحد سابقيها.

هدف هذه الأطروحة هو الإحاطة بهذا الورم النادر مع تحديد خصائص أورام السدى المرئية.

نرصد حالتين من أورام السدى المرئية (المريء الصدري) خضعت للجراحة في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس .

المرضى تتراوح أعمارهم بين 35 و 30 على التوالي، مع أعراض غير نمطية. أظهر التقييم الإشعاعي (فحص الصدر بالأشعة السينية، ا لفحص بالمفراس، التصوير المقطعي بالرنين المغناطيسي) كتلة من المنصف السفلي يسارا (المريض الأول) والعلوي يمينا (المريض الثاني). كان تشخيص اليقين غير ممكن قبل الجراحة (خزعة غير قاطعة في الحالة الأولى وورم عضلي أملس مريئي في الحالة الثانية). تم تنفيذ التدخلات الجراحية من خلال شق الصدر لاستئصال الورم والمريء وشق البطن لتحقيق أنبوب معدي، تم إجراء مفاغرة مريء- معدية داخل الصدر بواسطة قطب يدوية (حالة 1) وبشكل ميكانيكي (حالة 2). مخلفات الجراحة كانت بسيطة في كلتا الحالتين وقد وصف "إيماتينيب" كعلاج مكمل في كلتا الحالتين لمدة سنتين ، مع عدم انتكاس لمدة 10 و 3 سنوات على التوالي.

ا لفحص المرجعي في تشخيص وتقييم هذه الأورام هو ا لفحص بالمفراس و التشخيص النهائي لأورام السدى هو التشخيص النسيجي اعتمادا على الكشف عن c-KIT بواسطة الدراسات المناعية الكيميائية التشريرية. كما أن أورام السدى المرئية تعتبر تشخيص خطير نوعا ما. العلاج المرجعي هو الجراحة ، ومع ذلك يعتبر العلاج "إيماتينيب" واعدة.



Références bibliographiques

- [1] Nezha Taoufiq, Asmaa Naim, Zineb Bouchbik, Nadia Benchechrone, Hassan Jouhadi, Souha Sahraoui, Abdelatif Benider. GIST : état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et revue de la littérature *The Pan African Medical Journal*. 2017;27:165
- [2] C. Honoré, P. Méeus, E. Stoeckle, S. Bonvalo. *Journal of Visceral Surgery*, Volume 152, Issue 4, September 2015, Pages 223-230
- [3] The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21-iii26
- [4] Pascal Bucher, Philippe Morel. *Revue Medicale Suisse* 2008; volume 4. 1567-1570
- [5] T.Golden and A.P.Stout. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues, *SurgGynecolObstet* 1941:784-810.
- [6] Martin JE, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F. Intramural myoïde tumors of the stomach, microscopic consideration of 6 cases. *Ann AnatPathol* (Paris),1960:484-97.
- [7] A.P Stout. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach, *Cancer*,15,(1962):400- 409.
- [8] H.D.Appelman, Helwig EB. Cellular leiomyomas of the stomach, in 49 patients. *Archpatholab Med* 101 (1977): 373-377.
- [9] M.T Mazur and H.B.Clark. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis, *Am J Surg pathol*,7,1983: (507-519).

- [10] G.A.Herrera, Dm.Pinto, W.E.Grizzle, S.G. Han. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma light and electro microscopic study confirming the origin of the neoplasm, Dig Dis Sci, 29, 1984: 275-284.
- [11] Walker P, Dvorak AM. Gastro intestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity.archpathollab med, 1986 ;110 309-16.
- [12] Min KW. Small intestinal stromal tumors with skenoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical and ultra structural investigations. Am J Surgpathol1992;16;145-155.
- [13] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, BaruseviciusA, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. ModPathol1998; 11:728-34.
- [14] Kindblom LG, Remotti HE, AldenborgF, Meis, Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker celltumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. Am J Pathol1998may 152: 1259-69.
- [15] Balaton JA, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 :473-482
- [16] S. Durand-Fontanier , D. Valleix Anatomie chirurgicale de l'oesophage - 04/06/07 ;Techniques chirurgicales-Appareil digestif [40-170]
- [17] Richard L. Drake,Gray's Anatomie pour les étudiants,. Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 3.89.

- [18] Anatomy Learning Resources Duke University Medical School
<http://web.duke.edu/anatomy/Lab04/Lab4.html#top>
- [19] <http://www.anatomie-humaine.com/> (mis à jour le 17/09/2017)
- [20] CAJAL SR . Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin. C. R. Soc. Biol. (Paris), 5, 217-223.
- [21] HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science, (1998) , 279, 577–580.
- [22] P.L. Toutain. L'automatisme intestinal et le contrôle nerveux de la motricité intestinale Update 25 septembre 2008.
- [23] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. Am J Surg Pathol. 2004 Jul;28(7):889-94.
- [24] MIETTINEN M., SARLOMO-RIKALA M., LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors. Ann Chir Gynaecol 1998 ; 87: 278-281.
- [25] Shinagare, K.A.Zukotynski, K.M.Krajewski, J.P.Jagannathan, J.Butrynski, J.L.Hornick,e and N.H.Ramaiya. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: report of 7 patients Cancer Imaging. 2012; 12(1): 100–108.
- [26] Axel LE CESNE , Ioannis BOUKOVINAS , Philippe TERRIER,Sylvie BONVALOT, Jean-françois EMILE ,Daniel VANEL, Cécile LE PECHOUX Isabelle RAY-COQUARD et Jean-Yves BLAY. GIST et Glivec: 2001, Odyssée de l'Oncologie

- [27] Federico Coccolini, Fausto Catena, Luca Ansaloni, Daniel Lazzareschi, and Antonio Daniele Pinna Esophagogastric junction gastrointestinal stromal tumor: Resection vs enucleation World J Gastroenterol. 2010 Sep 21; 16(35): 4374–4376.
- [28] Jun Hihara, Hidenori Mukaida, and Naoki Hirabayashi. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: current issues of diagnosis, surgery and drug therapy Transl Gastroenterol Hepatol. 2018; 3:6. Published online 2018 Jan 22.
- [29] Scaglia É, Jazeron JF, Diebold MD, Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010;9-027-A-15
- [30] LEHNERT T., Gastrointestinal sarcoma (GIST) - A review of surgical management. Ann Chir Gynaecol; 87 (4) : 297-305.
- [31] Fang-Biao Zhang, Hong-Can Shi, Yu-Sheng Shu, Wei-Ping Shi, Shi-Chun Lu, Xiang-Yan Zhang, and Shao-Song Tu. Diagnosis and surgical treatment of esophageal gastrointestinal stromal tumors World J Gastroenterol. 2015 May 14; 21(18): 5630–5634
- [32] Yamamoto Y, Sasaki Y, Kougame M, Tochigi N. Giant oesophageal gastrointestinal stromal tumour presenting with dyspnoea and clubbed fingers. BMJ Case Rep. 2017 Jul 26;2017
- [33] Bruno Petitjean, Anne Louboutin Sanchez, Anne Bergue, Sandrine Beaulieu , Tumeurs stromales digestives Anatomopathologie, diagnostic et traitement (9-027-A-15)

- [34] Yaoka, Talamonti MS, Langella RL, Schindler NM, Rao S, Small JR W. et al. Primary gastrointestinal sarcoma:analysis of prognostic factors and results of Surgical management. *Surg* 2000;128(4):604-612.
- [35] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jan;29(1):52-68.
- [36] Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before Imatinib with long-term follow-up *Am J Surg Pathol* 2006 ; 3: 477-489
- [37] Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, LasotaJ. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001 Sep;25(9):1121-33.
- [38] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol*. 2000 May;13(5):577-85.
- [39] Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database.*Ann Surg Oncol*. 2001 Jan-Feb;8(1):50-9

- [40] Lizhi Zhang, Thomas C. Smyrk, William F. Young, Jr, Constantine A. Stratakis, and J. Aidan Carney. Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally From Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases *Am J Surg Pathol*. 2010 Jan; 34(1): 53–64.
- [41] Olivier Guillaud, Jérôme Dumortier , Pierre-Paul Bringuier , Jean-Christophe Saurin , Gilles Poncet , Jean Boulez , Luc Henry , Jean-Alain Chayvialle, Jean-Yves Scoazec Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) multiples chez un malade atteint d'une maladie de Recklinghausen . *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Vol 30, N° 2 - février 2006 pp. 320-324
- [42] Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffmann S, Hirota S, Vanderwinden JM. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000 Nov;157(5):1581-5.
- [43] B. Samarji, T. Walter, F. Dijoud , S. Collardeau-Frachon , F. Hameury , R. Dubois , C. Bergeron , A. Lachaux. Pediatric gastrointestinal stromal tumors: Report of three cases *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Volume 34, n° 6-7 pages 407-409 (août 2010)
- [44] <https://radiologykey.com/benign-and-malignant-tumors-of-the-esophagus/>

- [45] Mignon F., Julie C., Izzillo R., Luciani A., Guichoux F., Mesurolle B., El Hajam M., Qanadli S.D., Chagnon S., Lacobe P. : Imagerie des tumeurs stromales gastriques: Corrélation radio-anatomopathologiques. A propos de quatre cas. *J Radio* 2000 ; 81 : 874-881.
- [46] Brand B., Oesterhelweg L., Binmoeller K.F., Sriram P.V., Bohnacker S., Seewald S., and al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract *Dig Liver Dis* 2002 ; 34 : 290-297
- [47] Chak A., Canto M.I., Rosch T., Dittler H.J., Hawes R.H., Tio T.L., and al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors *Gastrointest Endosc* 1997 ; 45 : 468-473
- [48] Sandra segaran K, Rajesh A, Rushing D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005; 15:1407–1414
- [49] Alberini JL, Al Nakib M, Wartski M, Gontier E, Cvitkovic F, Rixe O, Rougier P, Pecking AP The role of PET scan in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Jun-Jul;31(6-7):585-93
- [50] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8 Suppl 2:S1-41
- [51] LEVIN K.J., APPELMAN H.D. :Mesenchymal tumors and tumor-like proliferations.In : Atlas of the Tumors Pathology. Tumors of the

Esophagus and Stomach. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1995 ; 405-438.

- [52] SUSTER S. Gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol 1996 ; Vol 13, n 4 (November), 297-313.
- [53] H. Bouzourene. Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Revue Médicale Suisse 2009; 5,1505-1507.
- [54] Jean-François MOSNIER. Les tumeurs stromales gastro-intestinales : du gène au traitement. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2002;9(6):403-6.
- [55] Laurent Doucet. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. Bull cancer 2006; 93 :s157- 65.
- [56] J. Morelle, F. Maassarani, P. Francois, R. Dekeuleneer. Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. Louvain médical 2004, vol. 123, no2, pp. s66-s74.
- [57] Ardeleanu C, Arsene D, Hinescu M, Andrei F, Gutu D, Luca L, Popescu LM. Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker. (Appl Immunohistochem Mol Morphol) 2009 Oct;17(5):413-8
- [58] Am J Pathol. 2004 Jul; 165(1): 107–113.
- [59] Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. Am J Clin Pathol 103::41,1995-47,

- [60] Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004 Sep 15;22(18):3813-25
- [61] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* , 2003,21::4342-4349
- [62] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003 299::708 - 710,
- [63] Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 19::323,1998-324,
- [64] Référentiel régional Biologie moléculaire Version 4.2 Décembre 2017 ; réseau de cancerologie midi pyrénées :10
- [65] Alexandre Harlé, Jean-Louis Merlin. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées en oncologie *Ann Biol Clin* 2013 ; 71 (special 1) : 89-97
- [66] J.F. Émile. Impact clinique de la biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). DOSSIER THÉMATIQUE Journée de la FFCD
- [67] Simon Lott, Michael Schmieder, Benjamin Mayer, Doris Henne-Bruns, Uwe Knippschild, Abbas Agaimy, Matthias Schwab, and Klaus Kramer Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome *Am J Cancer Res*. 2015; 5(1): 333–343

- [68] Coreless and heinrich ., Ann rev path .2008 ;3 557-586
- [69] Jilong Yang, Xiaoling Du, Alexander J. F. Lazar, Raphael Pollock, Kelly Hunt, Kexin Chen, Xishan Hao, Jonathan Trent, Wei Zhang, Genetic Aberrations of Gastrointestinal Stromal Tumors Cancer. 2008 Oct 1; 113(7): 1532–1543
- [70] ENZINGER F.M., WEISS S.W. :Leiomyosarcoma.In : Soft Tissue Tumors. Third edition.Saint Louis. Mosby, 1995 : 491-510.
- [71] Pathologistes du Groupe Sarcomes de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer : Tumeurs à cellules fusiformes.In : Tumeurs des tissus mous. 1ère partie.Académie internationale de Pathologie. Division Française, 1998 : 37-82.
- [72] FENOGLIO-PREISER C.M., NOFFSINGER A.E., STEMMERMANN G.N., LISTROM M.B., RILKE F.O., Gastrointestinal mesenchymal neoplasms.In : Gastrointestinal pathology. An atlas and text. Second Edition.Lippincott-Raven , 1999 : 1169-1214.
- [73] DAIMARU Y., KIDO H., HASHIMOTO H., ENJON M. : Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Hum Pathol 1988 ; 19 (3) : 257-264.
- [74] Miettinen, M. and J. Lasota, Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med, 2006. 130(10): p. 1466-78.
- [75] Novitsky Y.W., Kercher K.W., Sing R.F., Heniford B.T. — Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors Ann. Surg., 2006, Jun, 243 (6), 738-45

- [76] Journal de Chirurgie Viscérale. Volume 151, Issue 4, Supplement, October 2014, Page A26
- [77] Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. et al. : Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. Eur. J. Surg. Oncol., 2004 Dec. 30 (10), 1098-103.
- [78] Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet JP, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. Br J Surg. 2012;99:1547-53.
- [79] Edouard Vinatier « Enucléation des tumeurs stromales gastro-intestinales de l'œsophage, jusqu'où peut on aller sans compromettre le résultat oncologique ? ».Thèse de doctorat en Médecine ,Lille ,UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2 FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG ,Année : 2013
- [80] Dr Bruno LANDI chapitre 12 tumeurs stromales gastro-intestinales (gist) societe nationale francaise de gastroenterologie
<https://www.snfge.org/content/12-tumeurs-stromales-gastro-intestinales-gist> (mise à jour le 27/09/2016)
- [81] Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, et al. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. Eur J Cancer 2013;49:2531-41

- [82] Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4458-64
- [83] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104
- [84] George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-68
- [85] Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352-9
- [86] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295-302.
- [87] Bonvalot S, Eldweny H, Le Pecloux C, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1596-603.
- [88] Scaglia E, Jazeron JF, Bouche O, Diébold MD EMC 2009

- [89] TAZAWA K., TSUKADA K., MAKUUCHI H., TSUTSUMI Y. : An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors .Pathol Int 1999 ; 49 : 786-798.
- [90] UHEYAMA T., GUO K.J., HASHIMOTO H., DAIMARU Y., ENJOJI M. Clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. Cancer 1992 Feb 15 ; 69(64) : 947-955.
- [91] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lacosta J, Longeley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol. 2002;33:459–46.
- [92] Bucher P, Villiger P, Egger J, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors : From diagnosis to treatment. Swiss Med Wkly 2004;134:145-53.
- [93] Miettinen M, Lasota J . Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn_Pathol_ 2006 May;23(2):70-83.
- [94] http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/soft-tissue-sarcoma/soft-tissue-sarcoma/types-of-soft-tissue-sarcoma/gastrointestinal-stromal-tumours/?region=ab#Classification_histologique
- [95] SHIU M.H., FARR G.H., PAPACHRISTOU D.N., HAJDU S.L :Myosarcomas of the stomach:natural history, prognostic factors and management.Cancer 1982 Jan; 49 (1) : 177-187.
- [96] McGRATH P.C., NEIFELD J.P., LAWRENCE W. :Gastrointestinal sarcomas.Ann Surg 1987 ; 206 : 706-710.

- [97] Gold J, Dematteo R. Combined surgical and molecular therapy : The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.
- [98] Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 38(suppl 5):S60-S65, 2002
- [99] Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, Kijewski MF et al. CT and PET : early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 ;189:W324-30

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

**أورام السدى المعدية المعوية
في المريء الصدري
(بصد حاليتين)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: منال بوكار

المزودة في: 25 مارس 1993 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أورام السدى المعدية المعوية - المريء - الفحص بالمفراس - جراحة -
إيمائنيب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: أحمد بنكيران

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: الحسن كبيري

أستاذ في الجراحة الصدرية

السيد: عبد المنعم أيت علي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق