

ANNEE: 2009

THESE N°: 227

LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES ROMPUES
(a propos de 03 cas)

these

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Salaheddine BOUABBADI

Né le 06 octobre 1983 à oued zem

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat
Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: GIST Rompue Pronostic

JURY

Mr. A. ZENTAR

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

Mr. A. AIT ALI

Professeur de Chirurgie Générale

RAPPORTEUR

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

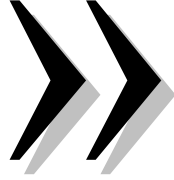
Mr. M. MAHI

Professeur de Radiologie

Mr. H. O. EL MALKI

Professeur de Chirurgie Générale

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Itham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Noureddine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
241. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
242. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
245. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
248. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
250. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
251. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
252. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed	Dermatologie
261. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
262. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*	Traumatologie Orthopédie
265. Pr. BOUTALEB Najib*	Neurologie
266. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
270. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
273. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
274. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
276. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
280. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
281. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
282. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
283. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
284. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
285. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUNI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie

335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOURIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed

- Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique

433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibteissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
DEFINITION	4
HISTORIQUE	7
ETIOPATHOGENIE	10
I. Protéine c-kit et cellules de CAJAL	11
II. Mutations de c-kit et tumeurs stromales	13
III. PDGFR α	14
LES OBSERVATIONS	15
Observation N1 :	16
Observation N2 :	24
Observation N3 :	31
DISCUSSION	33
I. Epidémiologie	34
I. 1 Incidence.....	34
I.2 Âge	35
I.3 Sexe.....	35
I.4 Sièges.....	36
II. Etude clinique :	37
II.1 Circonstances de découverte :.....	37
II.2 Examen clinique :.....	39
III. Associations pathologique :	40
VI. Etude paraclinique :	41
VI. 1 Biologie :	41
VI. 2 Endoscopie :	41
VI. 3. Imagerie.....	43

a. ASP.....	43
b. Opacifications digestives	43
c. Echographie.....	44
d. Tomodensitométrie	44
e. IRM	46
f. La tomographie par émission de positrons :.....	46
DIAGNOSTIC	49
I. Diagnostic positif	50
I.1 Les aspects anatomopathologiques	50
a. Caractéristiques macroscopiques	50
b. Caractéristiques microscopiques	51
I.2 Les aspects immunohistochimiques.....	52
I.3 La biologie moléculaire :	57
II. Diagnostic différentiel	58
II.1 Le diagnostic différentiel en cas de GIST rompue :.....	58
II.2 Diagnostic différentiel anatomopathologique:.....	58
PRONOSTIC	61
I. Facteurs pronostiques	63
I.1 La taille tumorale :.....	63
I.2 L'index mitotique :.....	63
I.3 La localisation :	64
I.4 Les marges de résection :	64
I.5 La morphologie :.....	64
I.6 La rupture tumorale :	64
I.7 La densité cellulaire :.....	65
I.8 Les marqueurs immunohistochimiques :	66
I.9 Cytogénétique et profil mutationnel :.....	66
I.10 L'activité télomérase :.....	67
II. Classifications histopronostiques	67
II.1 classification de Flecher	67
II.2 Classification de Miettinen	68

TRAITEMENT	70
I. Moyens thérapeutiques	71
I.1 . Traitement chirurgical	71
1. Les voies d’abord.....	71
2. Principes de la chirurgie.....	72
3. Tumeurs non métastatiques.....	74
4. Tumeurs métastatiques.....	74
I.2. Traitement médical.....	76
1. Traitement anti-cancéreux conventionnel	76
2. Thérapeutique ciblée.....	78
a. <i>Imatinib</i> ® (<i>Glivec</i> ®).....	78
b. <i>Sunitinib</i> (<i>Sutent</i> ®).....	80
I.3 Indications thérapeutiques	80
a. GIST résécable non métastatique, résection R0.....	80
b. GIST résécable non métastatique, Résection R1 ou R2	80
c. GIST rompue	81
d. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante.	81
e. GIST non résécable, non métastatique	82
f. GIST métastatique	82
g. Progression sous imatinib® 400mg/j.....	82
SURVEILLANCE	83
1. Surveillance clinique :	84
2. Surveillance biologique :	84
3. Surveillance radiologique :	85
EVOLUTION	86
I. Evolution après résection complète :	87
II. Evolution des patients traitées par imatinib	88
CONCLUSION	90
RESUMES	90
BIBLIOGRAPHIE	96

LISTE DES ABREVIATIONS :

GIST	: Tumeur stromale gastro-intestinale
ASP	: Abdomen sans préparation
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TEP	: Tomographie par émission de positron
FDG	: Fluro2-désoxyglucose
GANT	: Gastrointestinal autonomous nerve tumor
TSD	: Tumeur stromale digestive
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
SCF	: Stem cell factor
PDGFRα	: Platelet derived growth factor receptor alpha
ADO	: Antidiabétique oraux
FID	: Fausse iliaque droite
VS	: Vitesse de sédimentation
CRP	: Protéine C réactive
CA125	: Antigène carcinologique 125
TOGD	: Transit oesogastro-duodénale
AML	: Actine musculaire lisse
PAS	: Periodic acide shiff
PS100	: Protéine S100
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen
Kit wt	: Kit wilde type
HTERT	: Human telomerase reverse transcriptase



INTRODUCTION

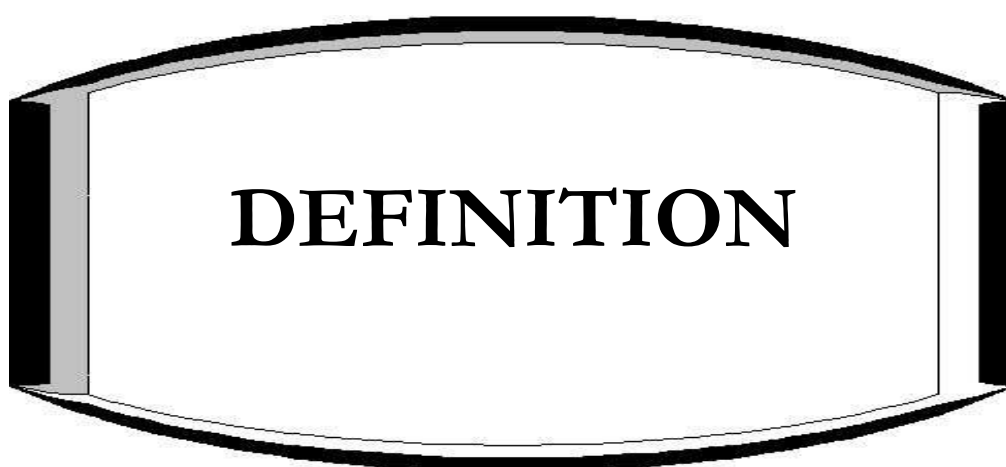
Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les sarcomes les plus fréquents du tube digestif. Ces tumeurs peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus, ou exceptionnellement le mésentère et le péritoine.

Bien que leur description initiale date de 1983, les GIST ne sont réellement individualisées que depuis la découverte de l'expression fréquente du CD34 et de celle quasi constante de KIT. En pratique, ce n'est que depuis le début du millénaire que les GIST sont diagnostiquées en routine, et distinguées des autres tumeurs mésenchymateuses digestives telles les léiomyomes, léiomyosarcomes ou schwannomes. La localisation des GIST à la musculature, tout le long du tractus digestif, et leur expression quasi-constante de KIT suggèrent fortement que ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal [1].

Leur développement sous muqueux endoluminal ou sous séreux exoluminal fait que leur symptomatologie, quand elle existe, n'est pas spécifique et comparable aux autres tumeurs digestives. En dehors des perforations après biopsie percutanée ou chez les malades sous Imatinib, La rupture spontanée ou post traumatique des tumeurs stromales est exceptionnelle et rarement décrite dans la littérature [2].

La rupture tumorale provoque une désamination péritonéale généralisée par les cellules cancéreuses rendant l'exérèse complète dite R0 difficile voir impossible ce qui compromet sérieusement les chances d'obtenir une rémission prolongée sans récurrence et transforme radicalement le pronostic de ces tumeurs. L'indication de l'Imatinib dans cette situation n'est pas encore claire en raison de la rareté des cas publiés

A travers les trois observations que nous allons décrire dans ce travail, nous voulons essayer d'établir l'effet péjoratif de la rupture sur le pronostic des tumeurs stromales.



Les GIST sont définies comme des tumeurs mésoenchymateuses prenant naissance dans la paroi du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le plus souvent fusiformes, parfois épithélioïdes, rarement pléiomorphes) et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine c-kit, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique [3]. Cette expression de c-kit différencie les GIST des autres tumeurs mésoenchymateuses du tractus digestif (léiomyomes, leiomyosarcomes...) [4].

Cette définition repose sur un ensemble d'arguments :

- Cliniques : siège.
- Morphologiques : histologie conventionnelle.
- Immunohistochimiques : expression de la protéine c-kit.

Chacun de ces arguments présente des exceptions et des cas particuliers. Pour le siège, les GIST sont typiquement des tumeurs du tube digestif, cependant on admet que des GIST primitives peuvent aussi se développer dans le mésentère et l'omentum sans connexion directe avec le tube digestif [5,6]. La présentation histologique est très évocatrice devant des cellules tumorales fusiformes ou épithélioïde, mais il existe aussi des aspects atypiques, voire trompeurs.

Sur le plan immunohistochimiques, la très grande majorité des GIST expriment de façon constante et intense la protéine c-kit cependant il est maintenant largement admis que de rares cas de GIST authentiques ne présentent pas d'expression détectable de la protéine c-kit par les techniques immunohistochimiques conventionnelles [7] ; dans ces cas, il est recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par des techniques de biologie moléculaire [8].

A l'état actuel des connaissances, il est difficile de donner une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST. Cette difficulté illustre bien le fait que le diagnostic de GIST repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments moléculaires [3].



Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent la plus grande révolution des dix dernières années dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses. Auparavant la morphologie distinguait principalement deux catégories de tumeurs mésenchymateuses du tube digestif : les schwannomes et les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), en se basant sur 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 de première importance parmi les tumeurs mésenchymateuses bénignes et malignes du tractus gastro-intestinal. Pour comprendre l'état actuel, une description chronologique de l'évolution des concepts de la classification des tumeurs conjonctives est nécessaire [9] :

- ✧ En 1941 : Golden et Stout révèlent l'évolution inhabituelle d'une série des tumeurs musculaires lisses du tube digestif.
- ✧ En 1960 : Martin et al. ont décrit des tumeurs myoïdes.
- ✧ En 1962 : Stout suggère de les appeler léiomyomes à cellules bizarres, pour désigner des tumeurs gastriques à pronostic incertain, puis leiomyoblastomes, terme repris fréquemment dans la littérature.
- ✧ En 1977 : Appelman utilise le terme de leiomyome cellulaire de l'estomac pour évoquer une possible origine cellulaire stromale multipotente capable de différenciation musculaire lisse, le nom de <<tumeur stromale>> est alors utilisé pour la première fois dans la littérature.

- ✧ Dans les années 80 l'utilisation extensive de l'immunohistochimie a révélé l'identité singulière des tumeurs stromales digestives sans pour autant préciser leurs différenciations exactes.
- ✧ En 1983 : Mazur et Clark ont introduit le concept de tumeurs stromales pour désigner les tumeurs conjonctives CD34 positif et n'exprimant aucun marqueur de la lignée musculaire lisse ou nerveuse.
- ✧ En 1984 : Herrera et al. Ont introduit le concept de plexosarcomes.
- ✧ En 1986 : Walker et Dvorak ont remplacé le terme de plexome et plexosarcome par l'acronyme GANT (gastrointestinal autonomous nerve tumors) dont le diagnostic repose sur des critères ultra structuraux, ce qui rend leur identification problématique en pratique courante.
- ✧ En 1992 : Min.Kw et al rapportent une nouvelle entité ultra structurale les tumeurs avec fibres en écheveau ou fibres skénoïdes.
- ✧ 1993 : synthèse de la molécule D'IMATINIB et son utilisation avec succès comme traitement de la leucémie myéloïde chronique.
- ✧ En 1998 : la découverte du c-kit un nouveau marqueur immunohistochimique des tumeurs stromales digestives (TSD).
- ✧ Le STI571 (imatinib mesylate, Glivec®, Novartis, Bâle) est présenté comme «la plus grande avancée thérapeutique dans les tumeurs solides inopérables depuis plus de vingt ans».
- ✧ Son utilisation dans le cadre des GIST date de 2000.
- ✧ Le sunitinib (Sutent ®) dispose de l'AMM dans les GIST à un stade avancé ou métastatique depuis juillet 2006.



ETIOPATHOGENIE

Les tumeurs stromales du tractus digestif (GIST) ont longtemps été source de confusion et de controverses, la découverte récente de mutations du gène c-kit et l'expression de la protéine c-kit par les cellules tumorales ont permis de préciser l'origine histologique des GIST, et mieux les diagnostiquer des autres tumeurs conjonctives pouvant survenir dans le tractus digestif (léiomyome, schwannome...) qui n'expriment pas l'anticorps c-kit. Les GIST sont définies actuellement comme des tumeurs conjonctives à cellules fusiformes et/ou épithélioïdes à potentiel évolutif incertain et exprimant l'anticorps CD 117 (c-kit) [10].

I. PROTEINE C-KIT ET CELLULES DE CAJAL

La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire dont la partie extracellulaire a pour ligand un facteur de croissance stem cell factor (SCF) et dont le domaine intracellulaire possède une activité tyrosine kinase. L'activation de la protéine c-kit, par la fixation de son ligand, entraîne la phosphorylation du domaine intracytoplasmique et la stimulation de l'activité tyrosine kinase responsable de l'activation de protéines cibles impliquées dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire (fig1). C'est ainsi que la protéine c-kit participe à la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules où elle est normalement exprimée.

Les cellules interstitielles de Cajal sont des cellules mésenchymateuses pacemaker présentes à l'état normal entre les couches circulaires interne et longitudinale externe de la musculature digestive. Elles interviennent dans la régulation de la motilité digestive. C'est à partir de ces cellules que se développeraient les GIST [10].

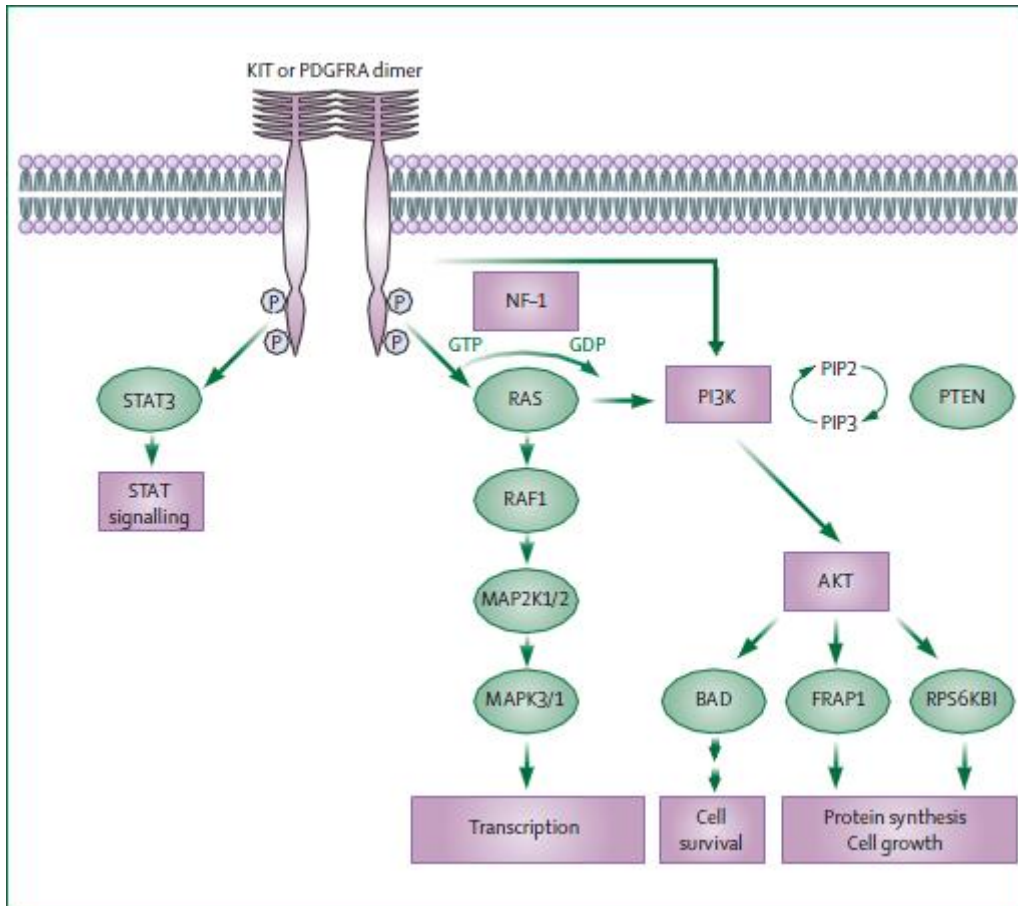


Figure 1 : Cascade de la signalisation par kit ou PDGFRA.

II. MUTATIONS DE C-KIT ET TUMEURS STROMALES

L'activation du récepteur c-kit est un élément déterminant dans la pathogenèse de la majorité des GIST. Des mutations du gène codant pour la protéine c-kit ont été rapportées dans une proportion significative de GIST. Il s'agit habituellement de mutations gain de fonction, entraînant une activation permanente de la protéine c-kit [10].

Les mutations de kit sont classées en deux catégories :

- ✧ Les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxta-membranaires impliquées dans la dimérisation.
- ✧ Les mutations dans le domaine kinase, souvent peu sensibles à l'imatinib, impliquant possiblement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche [11].

Dans les tumeurs stromales, les mutations de ce gène, observées dans 85% à 90% des cas, sont responsables d'une activation spontanée de c-kit indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique.

III. PDGFR α

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF (platelet derived growth factor receptor α) sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes. En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique [12].

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui kit n'est ni muté ni surexprimé. Ces auteurs ont recherché dans ces tumeurs la surexpression d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase. C'est ainsi qu'ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [13,14].

Les mutations concernent le PDGFR α dans environ 7% des cas de GIST. Ces mutations siègent principalement au sein de l'exon 18 (6%), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%) [15].

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFR α , semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs surexprimant kit expriment peu ou pas PDGFR α et vis versa.



LES OBSERVATIONS

Observation N 1 :

N.L est un homme de 66 ans, diabétique connu sous ADO. Il a été victime d'un accident de la voie publique avec traumatisme appuyé de l'hypochondre gauche le 28 juin 2003. A l'admission aux urgences 48 heures plus tard, le malade était conscient et présentait des douleurs d'intensité moyenne au niveau du flanc gauche. L'examen à l'admission a trouvé un patient en état de choc avec une pression artérielle à 80/50 mmHg et un rythme cardiaque à 110 battements/minute, l'examen abdominal a trouvé une sensibilité abdominale généralisée avec un maximum au niveau de l'hypochondre gauche. Les examens biologiques ont découvert une anémie à 6 g/mm³ d'hémoglobine et une décompensation acidocétosique du diabète.

Le cliché de l'abdomen sans préparation (fig.2) a mis en évidence une opacité de tonalité hydrique de l'hypochondre gauche, abaissant l'angle colique gauche et réalisant une empreinte extrinsèque sur la clarté gastrique. L'échographie abdominale a découvert une grosse masse sous phrénique gauche hyperéchogène hétérogène associée à un hémopéritoine (fig.3). Le complément tomodensitométrique (fig.4) a objectivé une masse tissulaire, de 140 mm de grand diamètre, exogastrique en regard du fundus. Elle prend le contraste de façon modérée et hétérogène délimitant des zones de nécrose réalisant un aspect pseudo kystique. Cette masse est cernée d'une coque à contours mal limités par endroits avec un épanchement liquidien périhépatique, dans l'espace hépatorenal, les gouttières pariéto-coliques et le cul-de-sac de Douglas. Compte tenu des aspects en imagerie la possibilité d'une rupture d'une grosse rate pathologique ou d'une tumeur gastrique exo-luminale rompue dans la cavité péritonéale, ont été fortement évoquées.



Figure 2 : ASP : Opacité de tonalité hydrique de l'hypochondre gauche.



Figure 3 : Echographie abdominale, coupe axiale : Masse tissulaire ovale épigastrique à contenu hétérogène.

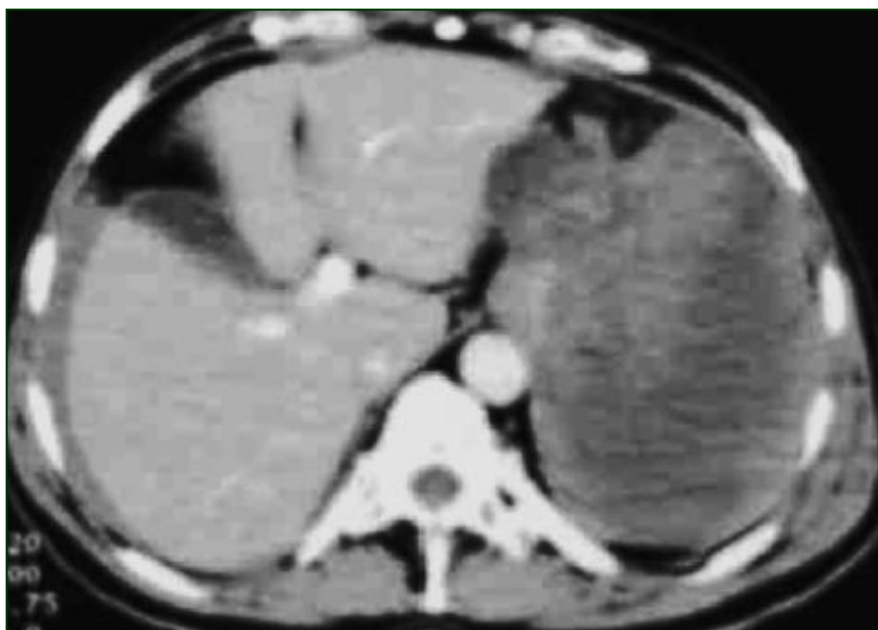


Figure 4: Scanner à l'admission, montrant un hémopéritoine.

L'intervention chirurgicale menée par une incision médiane a mis en évidence un hémopéritoine de grande abondance en rapport avec un processus tumoral éclaté prenant naissance de séreuse gastrique fundique. La rate est de structure et de morphologie normale. Le foie était homogène et les aires ganglionnaires abdominales étaient libres notamment cœliaque et hépatique. Une gastrectomie partielle atypique emportant la tumeur et passant loin en zone saine associée à un lavage abondant de la cavité péritonéale au sérum salé ont été pratiqués.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a montré une masse présentant des remaniements nécrotico-hémorragiques en son sein. L'examen microscopique a mis en évidence une prolifération tumorale d'aspect fusiforme et épithélioïde. La zone fusiforme contient des cellules qui évoquent tantôt une différenciation musculaire lisse tantôt une différenciation nerveuse. L'index mitotique est faible (moins de 15 mitoses par 50 champs). Les limites de la section gastrique étaient saines.

A l'étude immunohistochimique, les cellules expriment le CD34 et le CD117 par contre elles n'expriment pas les antigènes du muscle lisse et schwanniens. L'aspect était en faveur d'une GIST à haut risque.

L'évolution était marqué par la survenue au mois d'octobre 2003, soit trois mois après l'intervention, de douleurs abdominales diffuses qui ont motivé la réalisation d'un scanner abdominal. Celui-ci a montré une récurrence tumorale sous forme d'une masse tissulaire développée sous le lobe gauche du foie (fig.5).

La réintervention a été décidée et l'exploration chirurgicale (05 novembre 2003) a découvert de multiples tumeurs disséminées dans l'épaisseur du grand épiploon, du ligament gastrocolique et du petit épiploon. Il y avait également des reliquats tumoraux dans le hile splénique et dans l'épaisseur du ligament gastrosplénique. L'estomac était indemne. Il a été procédé à la résection de toutes les tumeurs emportant le petit, le grand épiploon, la rate et la queue du pancréas. Le traitement par le Glivec® a été discuté, mais à cette époque il y avait encore des problèmes de disponibilité et d'approvisionnement du médicament.

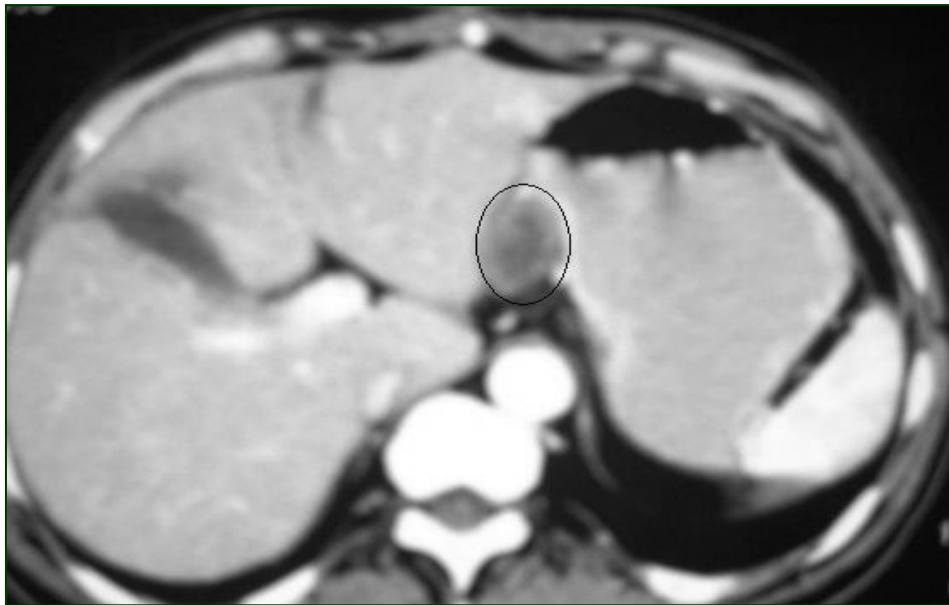


Figure 5 : TDM du 03 octobre 2003 : première récurrence entre le foie et l'estomac.

Le control TDM fait au mois de juin 2004, soit 6 mois après la deuxième intervention, a montré une nouvelle récidence intéressant les segments III et IV du foie, le péritoine, la loge splénique et l'arrière cavité des épiploons (fig.6). Cette nouvelle récidence ne peut pas être traitée chirurgicalement de manière carcinologique. Le malade a été mis sous Glivec® 400 mg/jour

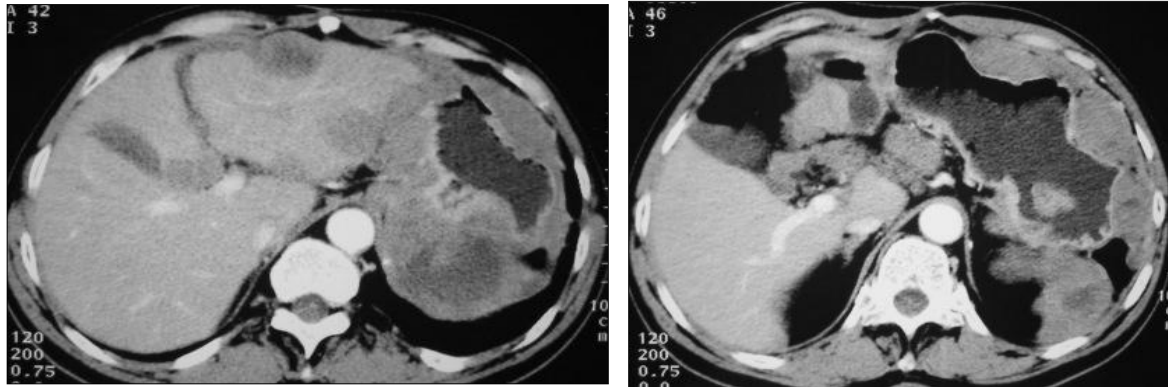


Figure 6 : TDM du juin 2004 : récidence tumorale avec multiple nodules.

La tolérance du médicament était bonne et le contrôle TDM fait au mois de Mars 2005, soit une année de traitement par l'Imatinib, a montré une réduction manifeste de la taille des lésions intra abdominales (foie, péritoine) qui sont devenues hypodenses et homogènes (fig.7). Après 18 mois (septembre 2005) de traitement il y avait toujours une stabilisation des lésions péritonéales et hépatique (fig.8). Cette stabilisation sous traitement a été obtenue jusqu'au mois de mai 2007, soit 36 mois de traitement par le Glivec®, où on a assisté à une progression tumorale sur le scanner de contrôle (fig.9). Les doses de l'Imatinib ont été doublées et le malade a été mis sous 800 mg/jour. La tolérance était moins bonne avec apparition de céphalées, vertiges et bouffissure du visage. Le malade a été vu pour la dernière fois au mois de décembre 2007, après 42 mois de traitement par l'imatinib et 54 mois après le diagnostic, il était toujours en progression tumorale (fig.10).

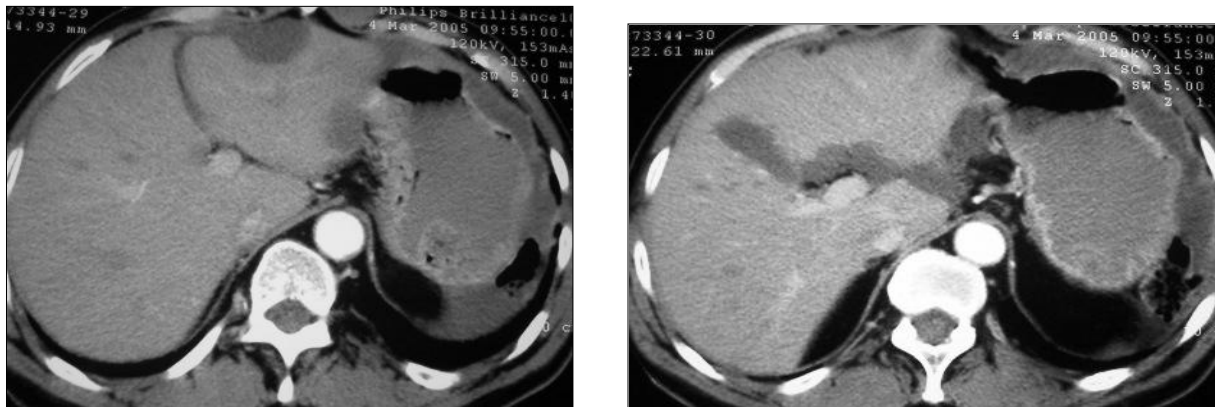


Figure 7 : TDM du mars 2005 : réponse partielle après un an de traitement par imatinib.



Figure 8 : TDM du septembre 2005 : réponse partielle
après 18 mois de traitement par imatinib



Figure 9 : TDM du mai 2007 : progression tumorale après 36 mois de traitement par imatinib.



Figure 10: TDM après 42 mois de traitement par l'imatinib montrant la progression tumorale.

Observation N2 :

A.A, est un malade âgé de 51 ans sans antécédents pathologiques notables, admis aux urgences le 14/03/2007 pour des douleurs de l'hypochondre droit évoluant depuis 8 jours et qui se sont aggravées de façon progressive, irradiant vers l'épaule droite et évoluant dans un contexte de fièvre, sans ictère ni hémorragie digestive extériorisée. L'examen clinique à l'admission a trouvé un patient en assez bon état général, fébrile à 38,5°, l'abdomen était sensible dans sa totalité avec une défense de l'hypochondre droit, le reste de l'examen était sans particularité.

Le bilan biologique a montré une hyperleucocytose à 20000 élément/mm³, et le bilan hépatique était normal.

L'échographie faite aux urgences a trouvé une volumineuse masse tissulaire hétérogène kystique mesurant 150/120mm occupant tout l'hypochondre droit et s'étendant jusqu'à l'ombilic. Cette masse refoule les structures digestives en dedans et comprime l'uretère droit entraînant une dilatation pyelocalicielle droite. Il y avait également un épanchement liquidien dans le cul de sac de douglas. La TDM abdominale a montré une volumineuse masse tissulaire de 19cm de grand axe, de siège intrapéritonéal sous hépatique. Elle refoule les structures adjacentes sans les envahir, son pôle inférieur est indissociable du coecum et englobe son pédicule vasculaire. Le foie et la vésicule biliaire étaient sans anomalies. La masse a une structure hétérogène avec composante mixte tissulaire et liquidienne avec des niveaux hydro-aérique (fig.11).



Figure 11: La TDM qui montre la masse abdominale tissulaire et kystique avec des niveaux hydroaériques.

Le diagnostic d'une tumeur abcédée est retenu sans identification de son origine exacte. L'exploration chirurgicale a trouvé une masse tumorale sous hépatique encapsulée à paroi nécrosée par endroit, et rompue. Elle contient un liquide hémorragique abcédé avec une composante tissulaire nécrosée et des fausses membranes (fig.12). La mobilisation et le décollement de la tumeur était laborieuse et hémorragique avec une perte sanguine d'environ un litre. La dissection de la tumeur nous amène à la deuxième portion duodénale qui paraît être le point de départ de la tumeur. Devant ce contexte septique et en l'absence de preuve histologique nous avons réalisé une suture duodénale de fortune sur un gros drain de kehr, et une exclusion duodénale type Jordan avec cholécystectomie fermeture du pylore et gastroentéroanastomose (fig.13).

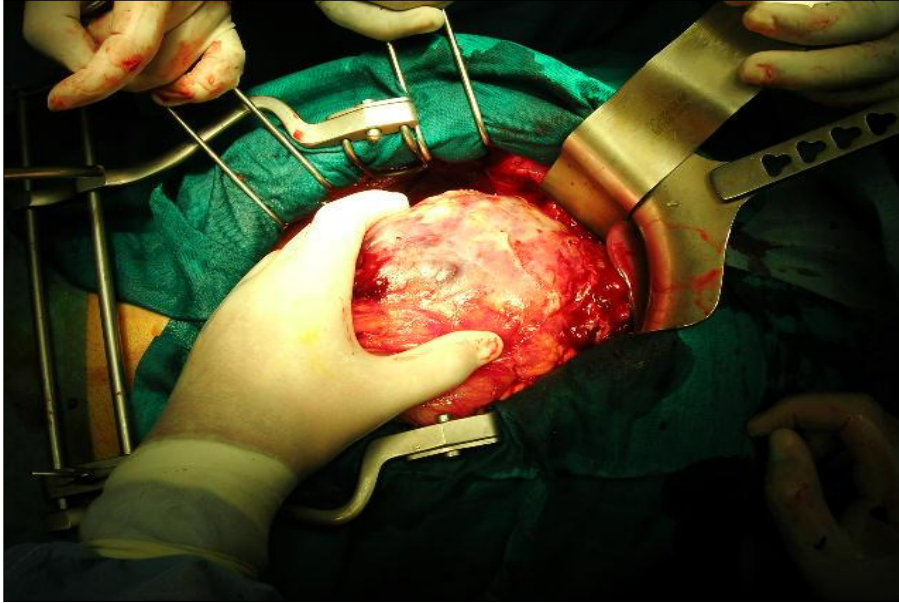


Figure 12: Volumineuse masse tumorale à paroi nécrosée et rompue par endroit avec fausses membranes.

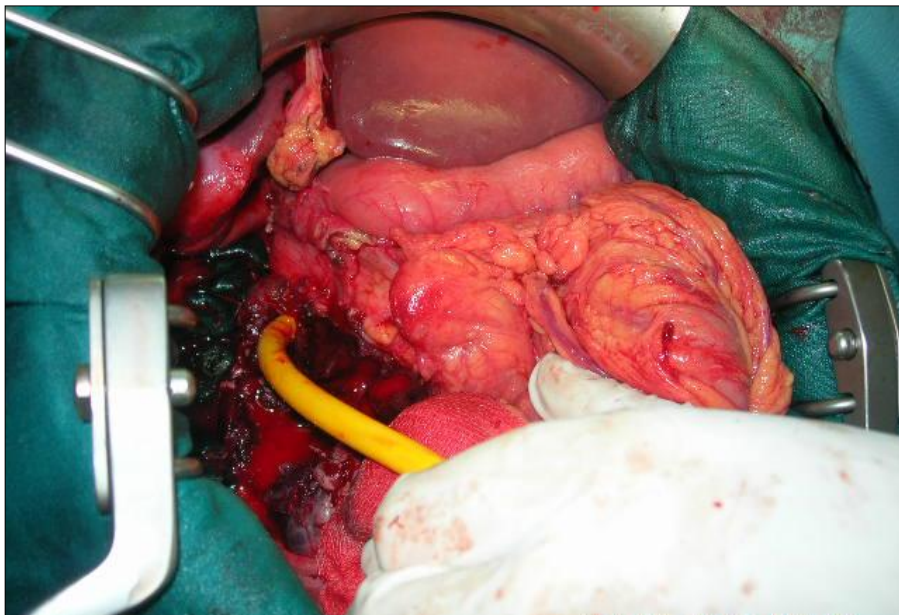


Figure 13 : Duodénostomie avec drainage large de la région duodénopancréatique.

Les suites opératoires étaient simples avec ablation de tous les drains à la 3eme semaine. L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'une tumeur stromale d'origine duodénale avec un index mitotique supérieur à 15 mitoses par 50 champs.

Quatre mois plus tard, le 29 juin 2007, le patient a bénéficié d'un scanner de contrôle qui a montré une récurrence locale sous forme d'un résidu tumorale de 7/7,5/6cm hétérogène se rehaussant faiblement après injection, cette lésion prend naissance au niveau de D2 arrive au contact de la veine cave inferieure associé à des ganglions mésentériques infracentimétriques. Le patient a été mis sous imatinib 400 mg, un contrôle scannographique (30/10/2007) après quatre mois de traitement a montré la persistance d'un résidu tumorale mais avec une réduction de sa taille à moins de 4 cm sans localisations secondaires (fig.14). A 10 mois de traitement par l'imatinib, on a eu une régression presque complète de la tumeur et il ne persiste qu'un petit épaissement pariétal du genus inferus.

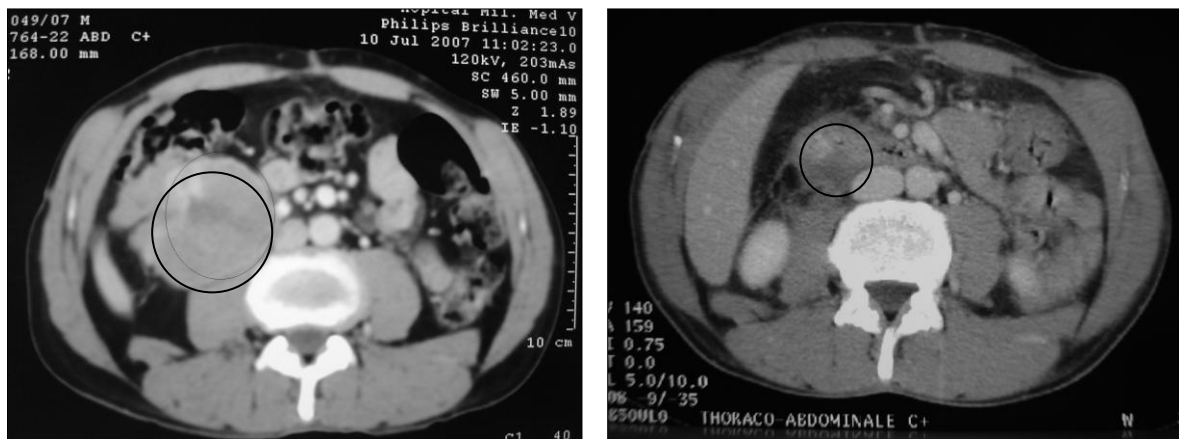


Figure 14: TDM montrant l'évolution de la récurrence tumorale après 4 mois de traitement par imatinib.

Le patient a été opéré le 03/04/2008, et l'exploration a trouvé un petit résidu tumorale adhérent à l'angle colique droit (fig.15), nous avons réalisé une résection segmentaire du duodénum avec une hémicolectomie droite. L'étude anatomopathologique a montré qu'il s'agit d'une récurrence tumorale locale duodénale, le colon n'était pas envahi et les tranches de section étaient saines.

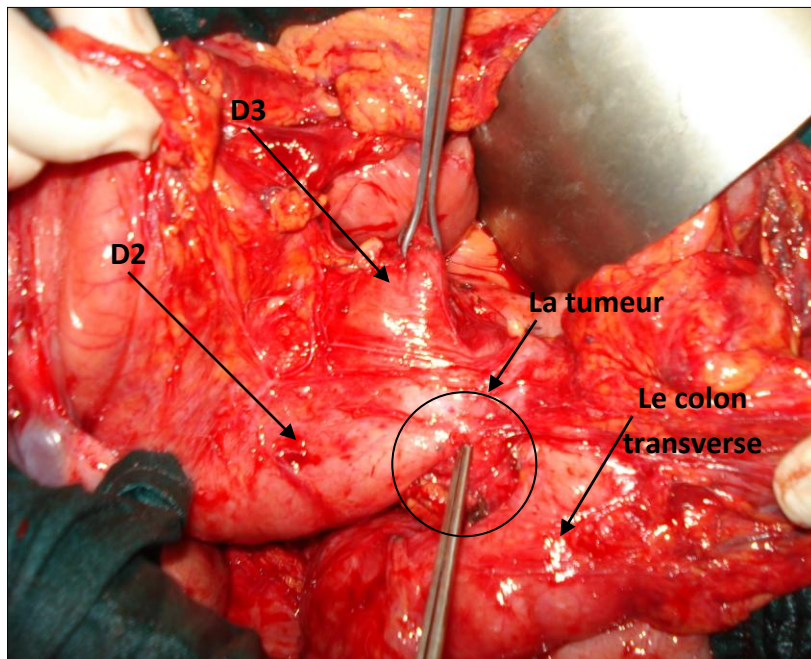


Figure 15: La récurrence tumorale au niveau du D2 et qui envahit la paroi du colon transverse.

Le patient a été perdu de vue jusqu'au mois de Mars 2009 où il a consulté pour des douleurs abdominales avec amaigrissement, l'examen a trouvé un patient en mauvais état général, avec une masse abdominale dure et douloureuse occupant tout l'abdomen. Le scanner du 31 mars 2009 a montré la présence de multiples masses intra-abdominales (fig.16) :

- La première est de siège épigastrique et s'étend jusqu'à l'ombilic, elle mesure 19/16/9,5 cm
- La deuxième est sous hépatique mesurant 7/5,3/5cm
- La troisième siège dans la FID mesurant 14/11/6 cm
- Trois autres petites masses pelviennes
- Le foie est augmenté de taille avec de multiples lésions hypodenses d'allure secondaire.

Le patient a été mis sous imatinib 400 mg. Après 4 mois de traitement, 06 juillet 2009, le scanner de contrôle a montré une régression de plus de 50% de la taille des masses tumorales (fig.17). Le malade est vu la dernière fois au mois de novembre 2009 il est sous 400mg d'Imatinib depuis 8 mois avec une bonne tolérance.



Figure 16: TDM avec multiples masses intrapéritonéale et une hépatomégalie d'allure tumorale.



Figure 17 : TDM de contrôle après 4 mois de traitement par imatinib 800mg/j.

Observation N 3 :

N.L, est un patient de 51 ans, ayant comme antécédents une tuberculose osseuse traitée, un tabagisme et un alcoolisme chronique. Il s'est présenté aux urgences le 25 juillet 2009 dans un tableau d'abdomen aigu fébrile. Le début de la symptomatologie remonte à 10 jours par l'installation de douleurs abdominales diffuses accompagnées de nausées et de vomissement postprandiaux associées à une fièvre et une altération de l'état général.

L'examen clinique a trouvé un patient conscient avec un faciès altéré, un pouls à 100 battements/min, une tension artérielle à 11/7mmhg et une fièvre à 39,5 °C. L'examen abdominal a trouvé une contracture abdominale généralisée invincible et le toucher rectal était douloureux. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Le bilan biologique a montré une hyperleucocytose à 22000 éléments/mm³. La radiographie pulmonaire prenant les deux coupes diaphragmatiques a montré un pneumopéritoine sous forme d'un croissant gazeux sous diaphragmatique témoignant d'une perforation d'un organe creux. Le scanner abdominal a révélé la présence d'un épanchement péritonéal en sous hépatique et dans le douglas sans trouver l'origine de la péritonite.

L'exploration chirurgicale a trouvé un épanchement purulent dans la cavité péritonéale avec quelques fausses membranes et une tumeur inflammée perforée et colmatée par les anses intestinales et le grand épiploon ; cette tumeur siège sur le versant antimésentérique de la deuxième anse jéjunale (fig.18). Après toilette péritonéale abondante, une résection segmentaire jéjunale emportant la tumeur avec anastomose termino-terminale a été réalisée associée à une appendicectomie.

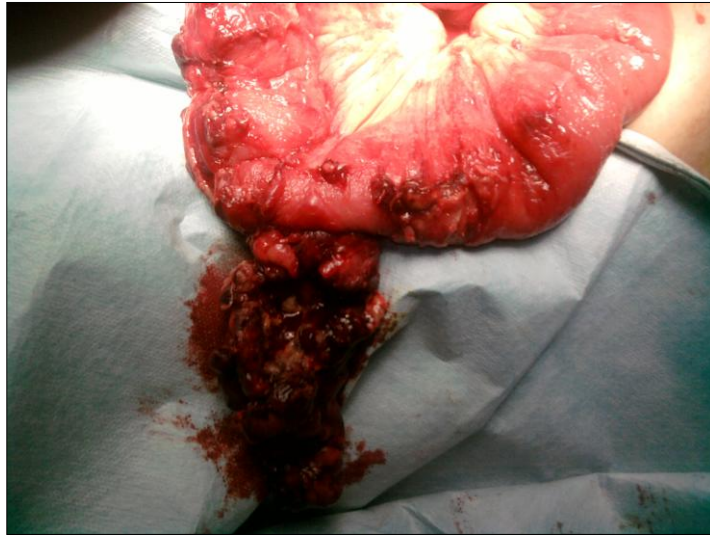


Figure 18: image montrant la deuxième anse jéjunale
avec la GIST rompue.

L'examen anatomopathologique affirme sur une étude microscopique qu'il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture fusocellulaire par endroit épithéloïde, l'index mitotique était à 40 mitoses/50 champs au fort grossissement.

L'immunohistochimie a objectivé qu'il s'agit d'une tumeur stromale avec un C-Kit positif, AML positif, PS100 positif et CD34 négatif.

Les deux tranches de section étaient saines.

Les suites opératoires étaient simples, le patient a quitté l'hôpital à J12. Il a été revu 2 mois plus tard sans signes cliniques ni tomodensitométriques de récurrence. Le patient n'a pas reçu de Glivec®.



DISCUSSION

I. ÉPIDEMIOLOGIE

Les tumeurs stromales (GIST) sont considérées comme rares. Elles représentent 80% des tumeurs digestives à cellules fusiformes.

I. 1 Incidence

Les données épidémiologiques manquent en raison du démembrement récent de cette entité et de l'absence de marqueur diagnostique disponible dans la plupart des laboratoires d'anatomie pathologie avant les années 2000.

L'étude la plus précise a été réalisée en Suède, sur une population de 1,6 million de personnes. L'incidence a été estimée à 14,5 cas par million d'habitants et par an. Celle des formes malignes a été évaluée à 3,5 cas par million et par an. Cette incidence s'est révélée stable dans le temps [9].

Dans les états unis d'Amérique la fréquence des GIST est de 4000 à 6000 nouveau cas par an, l'incidence annuelle est comprise entre 11 et 14,5 par million d'habitant. Celle des formes malignes estimée à 22,2/million d'habitant [16].

D'une manière générale l'incidence annuelle est comprise entre 10 et 20 cas pour 1 million d'habitant et par an [2].

Dans notre service, nous avons traité 20 cas de GIST dont trois cas de rupture soit 15%. Ce taux est certes élevé ne traduit pas la véritable fréquence de la rupture.

La revue de la littérature ne retrouve que de rare publication rapportant des cas cliniques de GIST rompues, mais aucune série de malades. La totalité des cas rapporté dans la littérature internationale ne dépasse pas une douzaine de cas [2, 17, 18, 19, 20, 21].

Au Maroc, les résultats d'une étude multicentrique présenté au 2ème congré Franco-Maghrébin de chirurgie au mois de Mai 2008, ont montré qu'il y avait 110 cas de GIST traitées, et qu'aucun cas n'était rompu en dehors de ceux de notre série soit un taux de 2,7% [22].

I.2 Âge

L'âge médian du diagnostic dans les séries les plus larges est compris entre 55 et 65 ans. Les GIST sont peu fréquentes avant 40 ans, très rares chez l'enfant.

D'exceptionnelles GIST congénitales ont été rapportées. Plusieurs cas de formes familiales de GIST ont été publiés, associés à une mutation germinale du gène KIT le plus souvent [9].

Sur l'étude multicentrique réalisée au Maroc l'âge moyen étais à 56 ans (compris entre 20 et 83 ans) [22].

I.3 Sexe

La plupart des études ne mentionnent aucune différence de sexe ratio, d'autres retrouvent une discrète prédominance masculine.

Au Maroc il y'a une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 54,2% [22].

I.4 Siège

La répartition topographique des GIST est décroissante de l'estomac au Rectum (Tab.1):

Tableau 1 : La répartition topographique des GIST.

localisation	Résultats de la littérature	Au Maroc
L'estomac	60-70%	70,6%
L'intestin grêle	20 à 30%	21%
Le colon et le rectum	5%	3,5%
L'œsophage	5%	1, 2%

- Quelques GIST appendiculaires ont été rapportées.
- 5% se développent en dehors du tractus intestinal aux dépend du péritoine, du mésentère et de l'épiploon.

II. ETUDE CLINIQUE :

II.1 Circonstances de découverte :

Les GIST peuvent toucher l'ensemble du tube digestif, de l'œsophage à l'anus. Leur prolifération peut se faire soit en sous muqueux vers l'intérieur de l'organe soit sous séreux exophytique.

La rupture tumorale peut être soit spontanée ou post traumatique, elle est due à un affaiblissement de la paroi des tumeurs volumineuses en raison de la dégénérescence kystique de la masse. L'impact physique minime qu'il soit (mouvements de l'intestin) peut déclencher la rupture de la tumeur à paroi affaiblie [18]. Le traumatisme direct, notre première observation, a entraîné l'écrasement d'une grosse tumeur friable et fragile exogastrique entre les forces extérieures et le plan pariétal postérieur provoquant son éclatement.

La présentation clinique des GIST rompues est variable selon la localisation et le mécanisme de la rupture ainsi on peut avoir :

➤ **Une hémorragie digestive :**

Elle est due souvent à des GIST à développement endophytique qui se rompent dans la lumière digestive, peut être soit haute si la tumeur se trouve au dessus de l'angle de treitz ou basse si elle est au dessous [23].

Se manifeste soit par des hématémèses, un maeléna ou des rectorragies selon la localisation de la tumeur. Cette hémorragie digestive peut être massive imposant l'embolisation vasculaire ou une intervention chirurgicale en urgence pour l'hémostase.

➤ **Un hémopéritoine :**

C'est une urgence à l'apanage des tumeurs à développement exophytique, c'est la présentation la plus fréquente dans la rupture des GIST. Ce hémopéritoine peut être observé :

- Spontanément
- Après un traumatisme abdominal direct
- En péropératoire lors de la manipulation de la tumeur
- Lors d'une biopsie percutanée.
- Chez des malades sous Imatinib avec la tumeur primitive en place.

Ces caractéristiques cliniques sont représentées par la douleur abdominale irradiant vers l'épaule droite avec un état de choc [18].

➤ **Une péritonite :**

Elle peut être soit généralisée ou localisée

C'est une infection aigue du péritoine due à la rupture d'une GIST volumineuse, nécrosée et exophytique mettant en communication le tube digestif avec la cavité péritonéale comme c'est le cas des observations II et III. Elle se présente cliniquement par des douleurs abdominales généralisées, des nausées, des vomissements et un arrêt du transit [24].

➤ **Une fistule :**

Se développe au dépend des GIST nécrosées, faisant communiquer la cavité néoformée avec la lumière digestive ou autres organes [25].

II.2 Examen clinique :

Selon la présentation clinique l'examen clinique, chez les patients présentant des GIST rompues, peut montrer un tableau clinique de péritonite localisée ou généralisée ou le tableau d'un hémopéritoine avec état de choc (observation I):

A l'examen général :

- Une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie de gravité variable.
- Une fièvre avec une température supérieure à 38,5 °C en cas de péritonite.
- Une altération de l'état général : faciès crispé, terreux.
- Une hypotension en cas de choc.
- Une tachycardie.

L'examen clinique :

✧ L'examen abdominal peut trouver :

- Un ballonnement abdominal.
- Une sensibilité abdominale à la palpation.
- Une défense abdominale.
- Une masse abdominale.
- Une contracture abdominale généralisée « ventre de bois ».
- Des signes d'épanchement intrapéritonéal.

✧ Le toucher rectal :

- Peut être très douloureuse à la palpation du cul de sac de Douglas.
- Présence de sang au doigtier.

Dans notre étude :

L'un de nos patients (observation N1) était admis aux urgences dans un tableau de choc hémorragique avec hémopéritoine.

Le deuxième patient (observation N2) s'est présenté aux urgences dans un tableau de sepsis sévère avec une altération de l'état général suite à une GIST duodénale abcédée et rompue.

Le troisième patient (observation N3) était admis dans un tableau de péritonite généralisé par rupture d'une GIST jéjunale.

III. ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUE :

Triade de carney.

Elle survient chez les femmes jeunes et associe des tumeurs stromales gastriques malignes multiples, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extra surrénalien [26].

Maladie de Recklinghausen.

La prévalence des GIST dans la maladie de Recklinghausen ou la neurofibromatose type I, est de 25% dans les études autopsiques. Elle est de 5% pour les tumeurs révélées cliniquement. Habituellement, les GIST sont découvertes chez les adultes ayant déjà des lésions cutanées. Les GIST survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques mais elles sont souvent multiples et de faible malignité. En pratique la découverte de TSD multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [25, 26].

VI. ETUDE PARACLINIQUE :

VI. 1 Biologie :

Elle n'est pas contributive :

- L'anémie est la conséquence directe du saignement. Une anémie chronique peut être un signe d'appel, et révéler une tumeur stromale silencieuse.
- Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée dès la première heure, et une CRP augmentée.
- Une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile.
- Des troubles hydro-électrolytiques.
- Insuffisance rénale fonctionnelle.
- Une élévation du CA 125 a été décrite dans certaines séries mais sans réel lien prouvé.
- les autres anomalies sont rares : une cytolyse + ou- une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, signe de complication infectieuse tumorale

VI. 2 Endoscopie :

En cas de GIST endophytique, elle permet la visualisation directe de la tumeur sous forme d'une masse bombant à muqueuse normale ou ulcérée. Lorsque la tumeur se développe dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou apparaître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème du diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque [23].

L'endoscopie permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de la malignité de ces GIST est peu fiable, car les biopsies sont souvent trop superficielles [27].

Echo endoscopie :

Actuellement, l'écho endoscopie joue un rôle important dans l'évaluation, le diagnostic et éventuellement la prise en charge des GIST [23].

L'écho endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous muqueuses oeso-gastroduodénales. Elle est la technique de référence pour différencier une GIST d'une compression extrinsèque échappant à l'endoscopie [17]. L'aspect écho endoscopique des tumeurs stromales digestives est souvent très évocateur ; lésion hypoéchogène, souvent homogène, développement à partir de la quatrième couche de la paroi digestive, à limites régulières (fig.19). Néanmoins, l'aspect n'est pas toujours aussi typique, en particulier en cas de volumineuse tumeur l'écho endoscopie permet de différencier une GIST d'une compression extrinsèque.les constatations écho endoscopiques peuvent être très utiles dans la détection des GIST malignes [27].



Figure 19 : Echoendoscopie montrant une GIST fundique.

L'écho endoscopie permet de guider une biopsie, et c'est une technique de choix dans la surveillance des malades opérés à la recherche d'une récurrence locale. En pratique clinique, il n'est pas rare de proposer aux patients une surveillance par échoendoscopie en cas de lésion sous muqueuse de petite taille (<3cm), asymptomatique et d'allure bénigne, dont l'aspect écho endoscopique n'est pas univoque la sensibilité de la ponction sous échoendoscopie pour le diagnostic de tumeur stromale gastrique était jusqu'à récemment considérée comme faible [28].

VI. 3. Imagerie

a. ASP

La radiographie de l'abdomen sans préparation est rarement contributive, elle peut montrer en cas de rupture tumorale :

- ✧ Un pneumopéritoine : croissant gazeux sous diaphragmatique.
- ✧ Grisaille diffuse : épanchement intra péritonéal.
- ✧ Niveau hydroaérique de l'iléus reflexe.

b. Opacifications digestives

Un syndrome tumoral peut être mis en évidence par un examen radiologique avec opacification : TOGD, transit du grêle ou lavement baryté.

Les opacifications digestives sont anormales dans 80% des cas un peut moins que les taux observés avec la TDM avec 87% [20].

Les signes radiologiques dépendent du siège de la tumeur par rapport à la paroi digestive, ainsi on distingue :

- Les tumeurs à développement endoluminal.
- Les tumeurs à développement intramural.
- Les tumeurs à développement exoluminal.
- Les tumeurs à double composante ou en sablier.

c. Echographie

Les GIST se présentent le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive. Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglion. Plus rarement la masse est mal limitée, multiple, endophytique ou polyploïde. L'aspect échographique de la masse est variable selon l'existence ou non d'une communication avec la lumière digestive. Ainsi, le centre de la masse peut être liquidien en cas de nécrose tumorale et hyperéchogène excentré en cas de communication avec le tube digestif. Elle permet aussi de détecter un épanchement intra péritonéal et le quantifie en minime, modéré ou abondant.

L'échographie permet de faire le bilan d'extension local et régional à la recherche de métastases. Elle permet également de guider les ponctions biopsies pour confirmer le diagnostic [27].

d. Tomodensitométrie

L'étude scannographique abdominale, par l'amélioration technique des appareillages et une opacification digestive correcte, vient compléter l'arsenal des examens d'investigation du tube digestif. Elle permet une étude globale du tube digestif, sa paroi et de l'atmosphère graisseuse péri-digestive l'aspect typique d'une tumeur stromale est une masse de taille variable (de quelques centimètre à plusieurs dizaines), de densité tissulaire bien limitée avec un rehaussement en périphérie, un développement endo ou exoluminal et une hétérogénéité de densité reflétant les plages de nécrose et les cavités kystiques.

Dans les formes malignes d'évolution avancée, le scanner permet de mettre en évidence une carcinose péritonéale, un éventuel envahissement des organes de voisinages, des métastases hépatiques et de l'ascite. En revanche, la TDM ne peut pas détecter les tumeurs centimétriques et infracentrimétriques du fait d'un potentiel réduit de caractérisation des tissus.

Les critères de malignité scanographiques des GIST sont : le volume tumoral, le rehaussement hétérogène, les foyers nécrotiques, et la présence de métastases.

Ainsi la tomодensitométrie occupe une place importante, car en plus de son grand intérêt diagnostique, elle nous permet une surveillance post thérapeutique des malades [29].

La tomодensitométrie est la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des GIST après traitement.

Les GIST se présentent typiquement comme une masse à limites nettes, à développement exoluminal, à rehaussement hétérogène après injection intraveineuse de produit de contraste iodé, avec parfois des remaniements nécrotico-hémorragiques et sans adénomegalie. Leur extension à distance est principalement hépatique et mésentérique. Une grande taille, de métastases hépatiques ou péritonéales sont des critères TDM de potentiel de malignité élevé après traitement par Imatinib, la diminution de la taille et de la densité des lésions et la disparition des nodules rehaussés sont des critères TDM en faveur d'une réponse positive. L'apparition d'un nodule rehaussé au sein d'une lésion est un argument de progression de la maladie [30].

La TDM est l'examen radiologique de choix dans le diagnostic des GIST par sa grande sensibilité et sa disponibilité. Néanmoins il n'y a pas de signes scanographiques pathognomonique des GIST [20].

e. IRM

Une IRM avec injection de produit de contraste peut être une alternative pour la TDM pour les patients ayant une masse abdominale évocatrice d'une GIST [31].

L'IRM par ses capacités d'étude multiplanaire, permet une bonne étude des rapports de la tumeur avec les organes adjacents [27,32].

Elle est surtout réservée au bilan local préchirurgical des lésions pelviennes où elle permet une analyse des structures tissulaires plus performante que le scanner. Les lésions sont relativement homogène en pondération T1, hétérogène plutôt en hyper signal en pondération T2. L'injection de produit de contraste permet une analyse très précise des rapports entre la lésion et les tuniques des parois digestives à l'étage pelvien [33].

f. La tomographie par émission de positrons :

L'intérêt d'un examen corps entier de TEP au FDG dans le bilan d'extension apparaît limité en raison de la rareté de la lésion extra abdominale et sa sensibilité inférieure à celle de la TDM (fig.20). La TDM abdominopelvienne est considéré comme la méthode d'imagerie de référence pour le bilan d'extension et le suivi thérapeutique des GIST.

Toutefois, la réalisation d'une TEP lors du bilan préthérapeutique peut être indiquée s'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib, car elle permet d'observer une réponse dès le 8eme jour de traitement, beaucoup plus précocement que la TDM (fig.21).

La TEP peut être aussi utile en cas de problèmes d'interprétation de la TDM tels que des images équivoques suspectes de métastases, un doute sur une réponse au traitement ou au contraire une progression en TDM, notamment lorsqu'il existe une discordance avec les données clinique. la TEP et la TDM peuvent donc être complémentaires et la combinaison de ces deux modalités avec les appareils de TEP/TDM a montré son intérêt pour les GIST.

La TEP pourrait être proposée comme méthode d'imagerie d'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans toute étude rétrospective utilisant l'imatinib ou de nouvelles molécules [34].

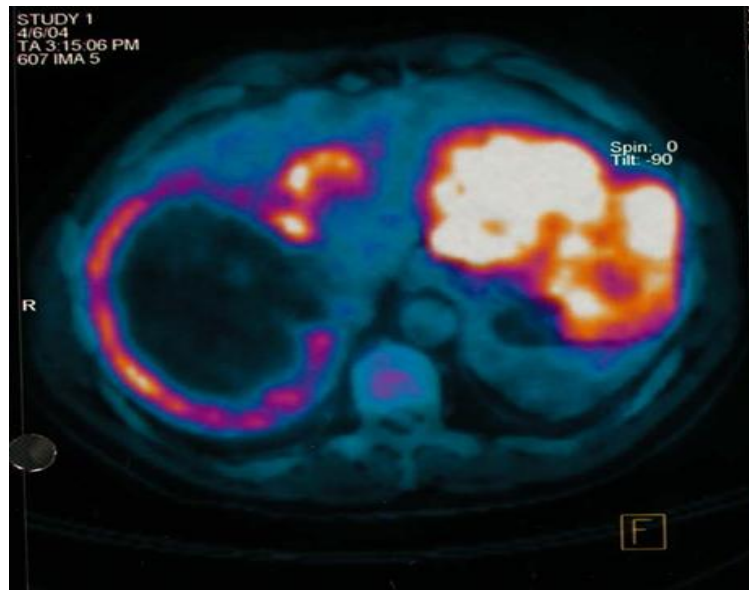


Figure 20 : Une TEP montrant la fixation de FDG par une GIST.

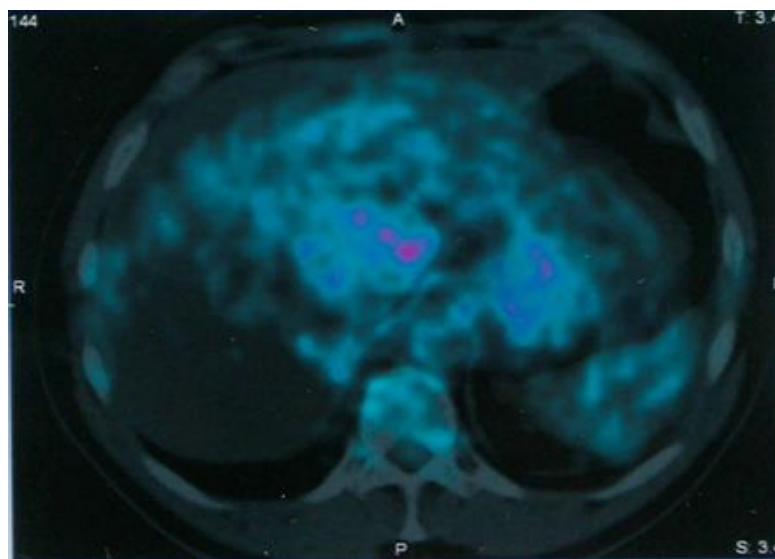


Figure 21 : La TEP après traitement par imatinib 400mg/j.



I. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic définitif des GIST est le plus souvent posé à partir d'une pièce de résection tumorale, plus rarement à partir des biopsies, car le caractère sous muqueux de ces tumeurs est à l'origine de nombreux faux négatifs (sensibilité à 50% de la biopsie tumorale). Si l'aspect histologique est souvent évocateur, c'est cependant la mise en évidence par des méthodes immunohistochimiques de l'antigène CD117, présent dans plus de 90% des cas de GIST à la surface des cellules tumorales, qui pose le diagnostic [35].

I.1 Les aspects anatomopathologiques

a. Caractéristiques macroscopiques

La plupart des TSD se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculature. Elles peuvent avoir une croissance, soit vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface (endophytique), soit vers la cavité abdominale (exophytique), soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ». Elles sont bien limitées, arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée, parfois entourées d'une pseudocapsule. Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm. À la tranche de section, elles sont formées d'un tissu d'aspect encéphaloïde pouvant comporter, en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques, myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudocavitaire [9].

b. Caractéristiques microscopiques

Les GIST se divisent en trois types principaux suivant l'aspect des cellules tumorales.

- Le type fusiforme, le plus fréquent (70 %), est constitué d'éléments allongés comportant un cytoplasme éosinophile, plus pâle que celui des cellules musculaires lisses, et des noyaux effilés, réguliers. Les cellules peuvent comporter une vacuole claire juxtanucléaire. La prolifération est organisée en faisceaux courts ou enchevêtrés plexiformes. Certaines tumeurs adoptent, focalement, une disposition cellulaire palissadique, pseudo-schwannienne. Le stroma est souvent peu abondant, parfois associé à des amas de collagène, PAS positif, ou « fibres skénoïdes », caractéristiques des tumeurs de localisation grêle.

- Le deuxième type tumoral (20 %) est représenté par des cellules majoritairement d'aspect épithélioïde. Les cellules, de forme arrondie ou polygonale, sont disposées en nappes ou en îlots. Leur noyau, plus volumineux, est souvent bordé d'un halo clair. Ce type histologique concerne 40 % des localisations gastriques [29].

- La troisième catégorie (10 %) correspond au type mixte, associant éléments fusiformes et épithélioïdes. De nombreuses variantes histologiques existent et peuvent être trompeuses. Certaines tumeurs sont constituées de cellules pléïomorphes, caractérisées par d'importantes atypies nucléaires évoquant un sarcome de haut grade. D'autres, en revanche, sont caractérisées par une faible densité cellulaire et un stroma de type myxoïde. Les aspects histologiques peuvent varier suivant le siège de la tumeur et le type d'anomalie moléculaire [9].

Chez nos patients l'étude microscopique a montré :

- Patient (observation N1) : une composante mixte faite de cellules fusiformes et épithélioïdes, avec un index mitotique à 15 mitoses/50 champs au fort grossissement.
- Patient (observation N2) : une prolifération des cellules tumorales épithélioïdes, avec un index mitotique à 15 mitoses/50 champs au fort grossissement.
- Patient (observation N3) : prolifération des cellules fusocellulaire par endroit épithélioïde, l'index mitotique était à 40 mitoses/50 champs au fort grossissement.

I.2 Les aspects immunohistochimiques

L'étude immunohistochimique est une étape indispensable à la démarche diagnostique du pathologiste confronté à l'analyse d'une tumeur mésoenchymateuse digestive. La protéine c-Kit (c-Kit/CD117) reste le marqueur incontournable du diagnostic de GIST. Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GIST que les tumeurs exprimant c-Kit en immunohistochimie [9].

L'examen des coupes doit débiter par la recherche et l'analyse de témoins positifs internes : mastocytes et cellules de Cajal.

La localisation de l'immunomarquage est variable au sein des cellules tumorales,

Elle est principalement cytoplasmique, souvent associée à un renforcement membranaire, qui peut être réduit en grain périnucléaire, notamment dans les formes épithélioïdes. Une association des différents types d'immunomarquage est possible au sein d'une même tumeur.

L'intensité et le pourcentage de cellules positives sont variables. La positivité est habituellement intense et diffuse. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de cellules c-Kit positives pour l'établissement d'un immunomarquage positif. Néanmoins, une positivité focale inférieure à 10 % doit faire porter le diagnostic de GIST avec une grande prudence.

Des faux négatifs peuvent être observés, dus à un artefact technique (importance des témoins internes) ou à un problème d'échantillonnage (limite de l'interprétation sur des biopsies). Les cellules peuvent également avoir perdu l'expression cellulaire de la protéine au cours de l'évolution métastatique de la maladie, au décours d'un traitement par imatinib.

D'authentiques GIST c-Kit négatives, histologiquement typiques, existent mais représentent moins de 5 % de l'ensemble des tumeurs [34].

Les recommandations des consensus francophones et européen préconisent que la recherche de l'expression de c-Kit soit associée à l'analyse immunohistochimique des autres marqueurs [9].

- CD34 est le premier marqueur diagnostique utilisé dans le diagnostic des GIST : 60 à 70 % des tumeurs stromales sont CD34+ [9]. La fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale. Elle varie de 90 %, dans les localisations rectales ou œsophagiennes, à 47 % au niveau de l'intestin grêle. Ce marqueur est exprimé par de nombreuses cellules normales ainsi que par certaines proliférations mésoenchymateuses tumorales.

- L'actine musculaire lisse est une protéine des cellules musculaires lisses normales et tumorales et des myofibroblastes : 30 à 40 % des GIST présentent une positivité pour elle, le plus souvent focale [9]. Il faut distinguer cette positivité réelle des cellules tumorales de celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur.

- La desmine est un filament intermédiaire du cytosquelette des cellules musculaires lisses et striées. Moins de 5 % des GIST présentent une positivité pour ce marqueur [19]. Cette positivité doit rester focale.

- Protéine S100 : 5 à 10% des GIST sont PS100+ [9]. La positivité est focale et/ou de faible intensité. Comme pour la desmine, une positivité intense et diffuse doit remettre en doute le diagnostic.

La différenciation des principales tumeurs à cellules fusiformes se fait par ces marqueurs (Tab.2).

Tableau 2 : Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrées dans le tractus digestif.

	c-kit (CD117)	CD34	AML	Desmine	PS100
Tumeur stromale	+	+ (60 à 70%)	+ (30 à 40%)	rares	+ (5%)
Léiomyome	-	+ (10 à 15%)	+	+	rare
Schwannome	-	±	-	-	-

Chez nos patients l'immunohistochimie a montré :

- Patient (observation N1) : la tumeur était positive pour CD117 et CD34 mais négative pour la desmine et l'actine musculaire lisse.
- Patient (observation N2) : seule une positivité franche pour CD117 était individualisée.
- Patient (observation N3) : la tumeur a présenté une positivité pour c-Kit, AML, PS100 mais une négativité pour CD34.

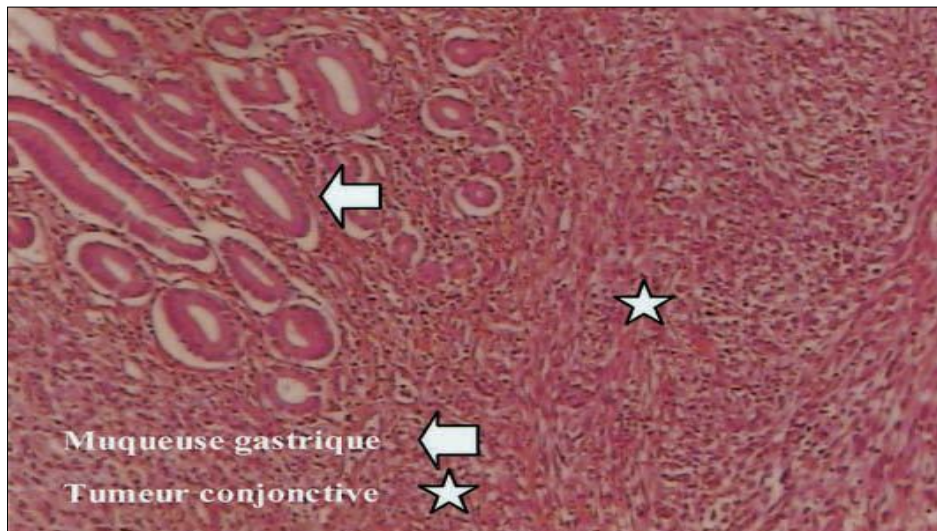


Figure 22: Agrandissement $\times 40$ montrant la jonction tumeur stromale-muqueuse gastrique

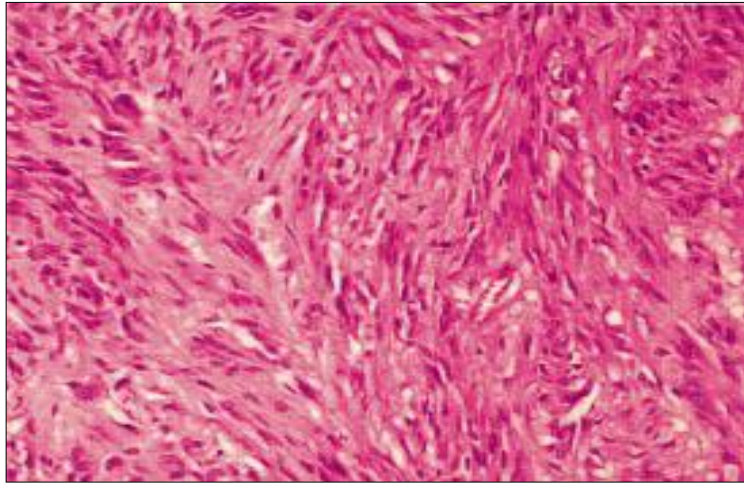


Figure 23: Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules fusiformes.

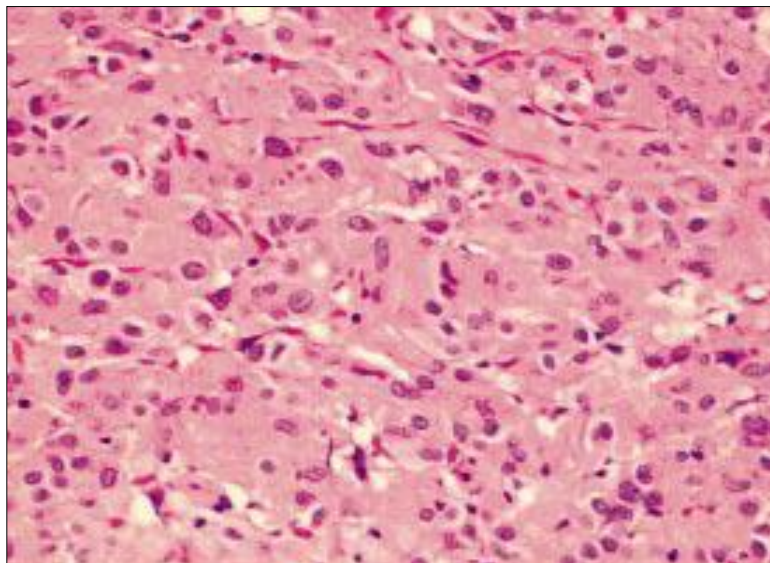


Figure 24: Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes

Cas particulier des GIST, c-Kit négatives :

Si le terme de GIST doit être en théorie réservé aux seules tumeurs c-Kit positives, il existe cependant de rares exceptions GIST authentiques où la protéine c-Kit n'est pas détectable par l'immunohistochimie. Les GIST c-Kit négatives représentent au maximum 5% des cas de GIST [3].

I.3 La biologie moléculaire :

Les mutations du gène c-kit sont présentes dans 50 à 85% des cas selon les séries et le siège de la mutation. La recherche de mutations de PDGFR α n'est recommandée, en dehors des protocoles de recherche, qu'en cas de GIST kit négatifs. Actuellement, la chromatographie en phase liquide à haute performance dénaturante complétée par le séquençage direct, est la stratégie la plus adaptée au diagnostic de routine [36,37].

II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

II.1 Le diagnostic différentiel en cas de GIST rompue :

- Abscès sous hépatique.
- Rupture d'un diverticule colique.
- Pancréatite aigue.
- Infarctus mésentérique.
- Hématome retro péritonéal.
- Rupture de la rate.
- Rupture d'un anévrisme.

II.2 Diagnostic différentiel anatomopathologique:

Après une période de méconnaissance de l'entité GIST, le risque actuel est probablement au sur-diagnostic. D'autres types de lésions histologiquement ou immunophénotypiquement proches doivent être envisagés au cours de la démarche diagnostique. Les principaux diagnostics différentiels sont [9] :

a. Léiomyome

Par sa fréquence, il s'agit du premier diagnostic différentiel à envisager. Les cellules présentent une forte positivité des marqueurs musculaires, actine musculaire lisse, desmine, h-caldesme. CD34 et c-Kit sont négatifs. Le bilan immunohistochimique doit être complété par la recherche des récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone généralement positifs.

b. Schwannome

Le schwannome est bien limité, développé dans l'épaisseur de la paroi. En revanche, il est entouré très souvent d'une couronne lymphocytaire caractéristique, voire pathognomonique. Contrairement à c-Kit (négatif), la protéine S100 présente une positivité vive et diffuse. La nestine est généralement positive.

c. Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale)

La lésion est volumineuse, mal limitée, centrée sur le mésentère mais pouvant infiltrer les anses intestinales, voire l'estomac. Microscopiquement, son aspect est évocateur. Elle associe, dans un fond fibreux, tantôt lâche, tantôt dense pseudochéloïdien, des éléments myofibroblastiques typiques. L'immunohistochimie n'est pas indispensable.

d. Léiomyosarcome

Leurs cellules sont généralement bien différenciées. L'index mitotique est généralement élevé. Leur prolifération exprime les différents marqueurs musculaires lisses (AML, desmine, h-caldesmone) ; c-Kit et CD34 sont négatifs. Chez la femme, les récepteurs hormonaux œstrogène et progestérone doivent compléter l'étude immunohistochimique.

e. Mélanome

Les cellules mélaniques peuvent prendre l'aspect de cellules fusiformes, épithélioïdes, voire pléiomorphes. Elles expriment c-Kit dans environ 36 % des cas. Les cellules présentent une positivité vive pour PS100 ; CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques (HMB45, MélanA) sont positifs.

f. Tumeur fibreuse solitaire

g. Polype fibroïde inflammatoire

h. Tumeur myofibroblastique inflammatoire

i. Liposarcome dédifférencié

j. Sarcome du stroma endométrial

k. Séminome

l. Carcinomes



Dans la littérature, la survie globale des tumeurs stromales est, pour les tumeurs primitives isolées, de 50 à 56 % à 5 ans et de 35 à 43 % à 10 ans avec un pronostic plus favorable pour l'estomac que pour l'intestin grêle [38].

Aucune GIST ne peut être a priori considérée comme bénigne. Du fait de leur évolution imprévisible, certains auteurs ont proposé de classer les tumeurs stromales digestives en fonction de leurs risques de comportement agressif plutôt que de les classer en tumeurs bénignes ou malignes.

L'évaluation du pronostic après la résection complète d'une GIST primitive est cruciale. En effet, plus d'un tiers des patients opérés n'auront jamais de récurrence, beaucoup de patients décéderont de l'évolution tumorale. Le dogme était jusqu'à présent qu'il n'était jamais possible d'affirmer la bénignité d'une GIST et le pronostic était évalué selon des recommandations internationales fondées sur la taille tumorale et le compte mitotique [39].

I. FACTEURS PRONOSTIQUES

I.1 La taille tumorale :

Est un facteur important et la difficulté est d'établir un seuil de malignité. Une tumeur de plus de 5 cm de diamètre est actuellement considérée comme maligne [40, 41, 42]. Cependant des tumeurs de plus petite taille ont pu se révéler métastatiques.

I.2 L'index mitotique :

Pose le même problème de valeur seuil. La tendance actuelle est de la prudence au delà de 5 mitoses pour 50 champs [41, 42, 43].

Le compte mitotique est un facteur pronostique dans la quasi-totalité des études et un élément majeur dans les classifications de Fletcher et de Miettinen. Ce compte mitotique est évalué sur 50 champs au fort grossissement ($\times 400$) lorsque la taille des prélèvements le permet. Toutefois, il existe une importante disparité entre les surfaces analysées dans 50 champs, en fonction du microscope et des objectifs utilisés. Afin d'éviter cette source d'erreur qui peut être lourde de conséquence (traitement adjuvant pendant une, voire quelques années), il est recommandé de réaliser le compte mitotique sur une surface de cinq millimètres carré. Ainsi Miettinen et Lasota indiquent que, sur leur microscope, l'index mitotique « sur 50 champs » correspondant en fait à un comptage sur seulement 25 champs [43].

I.3 La localisation :

Les localisations, œsophagienne, duodénale et iléale ont souvent, à taille et à index mitotique égaux, une évolution plus péjorative que les tumeurs stromales gastriques.

I.4 Les marges de résection :

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic [41].

Le taux de survie médian est plus élevée chez les patients ayant subi une résection complète (37 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (10 Mois) [44].

I.5 La morphologie :

L'aspect épithéloïde de certains TSD est souvent associé à un comportement agressif si la tumeur siège au niveau de l'intestin grêle [41].

I.6 La rupture tumorale :

La rupture tumorale, qu'elle soit spontanée, post traumatique ou liée aux manipulations lors de la chirurgie, s'accompagne d'un risque de dissémination péritonéale et entraîne une survie équivalente à celle d'une exérèse incomplète [45, 46, 47]. Une résection complète R0 ne peut être obtenue dans cette situation [18].

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité recommande d'en effectuer l'exérèse au lieu de tenter une libération hasardeuse pouvant entraîner une effraction tumorale qui altère définitivement le pronostic [46].

Dans notre étude deux patients ont récidivé; le premier (observation N1) à 3 et à 9mois et le deuxième à 4 mois.

Dans une étude menée au sein du service de chirurgie viscérale "B" du CHU Ibn Sina de Rabat. Un malade a présenté une rupture de GIST en préopératoire, il a présenté une récurrence tumorale à 5mois avec une altération profonde de l'état générale.

Cela rejoint la littérature qui confirme que les récurrences sont plus fréquentes et plus précoces dans les GIST rompues. La rupture de GIST dans la cavité péritonéale doit donc être considéré comme un facteur pronostique important [19].

I.7 La densité cellulaire :

Une forte densité cellulaire est un facteur péjoratif. Elle a une valeur prédictive à La fois sur le risque métastatique et sur la mortalité [41, 42].

Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires :

- Les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic.
- Pour la plupart des auteurs, le pléomorphisme cellulaire n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive [42].

I.8 Les marqueurs immunohistochimiques :

Les marqueurs de prolifération tels le Ki 67, et proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [41, 48, 49]. Ces marqueurs sont non opérateurs dépendants. Un index de prolifération élevé supérieur à 10% est en faveur de la malignité [9].

D'autres marqueurs de prédiction de malignité sont en cours d'évaluation comme p16, PTEN, ou CD44.

I.9 Cytogénétique et profil mutationnel :

La valeur pronostique des différentes mutations des deux gènes cibles est largement débattue. Des études ont montré que la nature des mutations est corrélée à un potentiel évolutif variable. Les mutations impliquant les codons 557 et/ ou 558 de l'exon 11, se sont révélées associées non seulement à un phénotype malin mais aussi à un comportement métastatique [41, 50].

Il a été démontré que le type de mutation a surtout une forte valeur prédictive de réponse au traitement, les patients ayant une mutation de l'exon 11 ont une meilleure réponse au traitement par l'imatinib, alors que 80 % des GIST Kit wt ou avec mutation du PDGFR α continuent à progresser sous imatinib [50].

Les tumeurs comportant une mutation de l'exon 9 de kit ont une sensibilité intermédiaire au traitement par l'imatinib [41,51]. Les aberrations cytogénétiques sont impliquées dans la progression tumorale des formes malignes et surtout métastatiques [41, 51].

I.10 L'activité télomérase :

La télomérase est une enzyme capable de rajouter des séquences télomériques aux extrémités des chromosomes. Son activation entraîne l'immortalisation de la cellule tumorale. L'expression de cette enzyme (HTERT) a été étudiée par immunohistochimie, elle concerne préférentiellement les GIST à haut risque. L'intensité du signal est corrélée à l'index mitotique de ces tumeurs [41,52].

Aucun critère n'étant suffisant à lui seul d'évaluer le pronostic, l'intégration de plusieurs critères à une classification pronostique est nécessaire.

II. CLASSIFICATIONS HISTOPRONOSTIQUES

II.1 classification de Flecher

La classification histopronostique établie par Fletcher en 2002 [46] permet de classer les GISTs par risque de malignité. Elle est fondée sur la combinaison de deux critères, la taille et l'index mitotique évalué sur 50 champs à fort grossissement (Tab.3).

La valeur proposée pour ces deux valeurs varie selon la localisation dans le tractus digestif [41,42]. 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 et est comparable à celui de la population normale. En comparaison, celui des patients avec GIST de haut degré de malignité était de 20% à cinq ans avant l'introduction du Glivec [53].

Tableau 3 : Critères histopronostiques des tumeurs stromales gastrointestinales(GIST). D'après Fletcher et al. [54]

Risque de Malignité	Taille	Index mitotique
Très bas risque	< 2 cm	< 5 mitoses/50 CFG
Bas risque	2-5 cm	< 5 mitoses/50 CFG
Risque intermédiaire	<5cm 5-10cm	6-10mitoses/50CFG < 5 mitoses/50 CFG
Haut risque	> 5 cm > 10 cm indifférent	> 5 mitoses/50 CFG Indifférent > 10 mitoses/50CFG

CFG : Champs fort grossissement $\times 400$

II.2 Classification de Miettinen

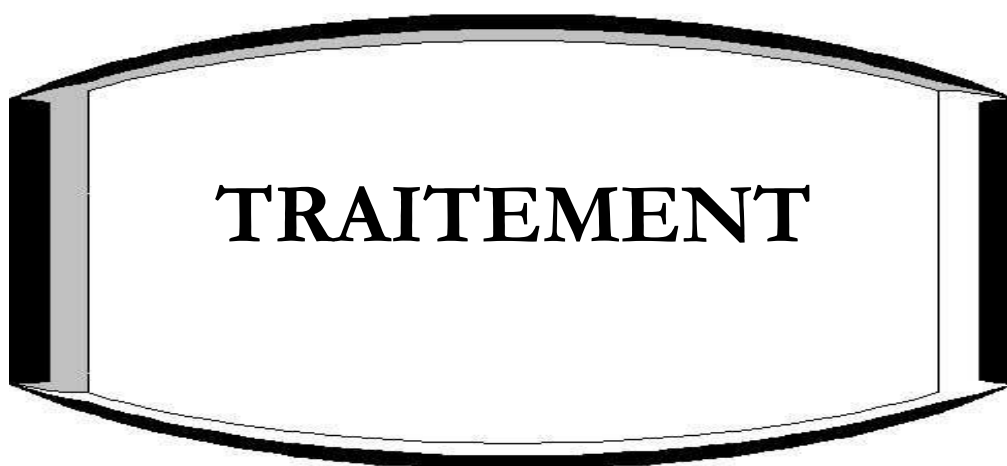
Miettinen et Lasota ont proposé une nouvelle classification qui paraît plus adaptée pour une prise en charge optimale des patients. Cette nouvelle classification pronostique présente deux caractéristiques importantes : elle prend en compte la localisation de la tumeur initiale, et elle rétablit la notion de bénignité de cette lésion, notamment au niveau de l'estomac (Tab.4). L'utilisation de la classification permet de mieux prendre en compte le meilleur pronostic des GIST gastriques. Ainsi, parmi les 1552 GIST de localisation gastrique de la série publiée par Miettinen et al, 63 % étaient de risque intermédiaire ou élevé selon la classification de Fletcher, alors que seulement 44 % le sont selon la classification de Miettinen. Cela est d'une importance capitale pour évaluer le bénéfice potentiel d'un traitement adjuvant chez ces patients [43].

Tableau 4 : Classification pronostique des GIST de Miettinen et Lasota.

Index mitotique	Taille tumorale	Risque de récurrence	
		Estomac	Grêle
≤ 5 mitoses	≤ 2 cm	Bénin	Bénin
	> 2 et ≤ 5 cm	Très faible	Faible
	> 5 et ≤ 10 cm	Faible	Modéré
	> 10 cm	Modéré	Elevé
> 5 mitoses	≤ 2 cm	Bénin ^b	Elevé ^b
	> 2 et ≤ 5 cm	Modéré	Elevé
	> 5 et ≤ 10 cm	Elevé	Elevé
	> 10 cm	Elevé	Elevé

^a Soit 20 à 25 champs × 400 sur des microscopes récents.

^b Très faible nombre de cas.



I. MOYENS THERAPEUTIQUES

I.1 Traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif, cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations [55, 56] :

Les contre-indications absolues :

- Des métastases diffuses.
- Une cachexie néoplasique.
- Des tares viscérales majeures.

Les contre-indications relatives :

Un âge avancé de plus de 80 ans, en dehors d'une complication qui nécessite un traitement chirurgical en urgence, l'abstention ou d'autres moyens thérapeutiques sont recommandables.

1. Les voies d'abord

➤ La chirurgie conventionnelle:

Les incisions médianes verticales présentent l'avantage d'être vite ouvertes, vite fermées, elles n'impliquent pas de section musculaire, aucun sacrifice nerveux, sont peu hémorragiques et extensibles à loisir. Elles constituent la référence en matière de chirurgie abdominale, montrant tout, des coupes au Douglas. Leurs inconvénients reposent essentiellement sur la section du tendon intermédiaire de la sangle des muscles larges, impliquant des troubles respiratoires.

Les éventrations semblent, sur de grandes séries, deux fois plus fréquentes que dans les incisions transversales [57].

➤ La coeliochirurgie :

La chirurgie sous laparoscopie doit être évitée en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale consécutive. Néanmoins, une résection sous laparoscopie peut être réalisée dans les cas de petites tumeurs intramurales, dont la séreuse est indemne. La résection doit alors être effectuée avec des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée [55,41].

2. Principes de la chirurgie

➤ Marges de résection :

L'objectif de la chirurgie est la résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale avec des marges de tissu sain. En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les interventions d'énucléation sont déconseillées. Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur [41].

Les GIST sont des lésions souvent nécrotiques et fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution pour éviter leurs ruptures peropératoire qui rendrait la rection complète impossible.

Comme les GIST ont tendance à être appendues à l'organe primitif, et non pas à s'infiltrer d'une façon diffuse, les experts considèrent que la résection atypique de l'estomac, avec marges de sécurité (wedge resection) ou la résection segmentaire d'organe constituent le traitement approprié.

Cependant, concernant les tumeurs primitives oesophagiennes, duodénales et rectales, la résection atypique est souvent techniquement irréalisable et les résections anatomiques constituent donc le traitement de choix.

Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, de façon à éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal.

Evaluation de la résection chirurgicale :

- R0 : résection curative avec marges saines microscopiquement.
- R1 : présence d'un résidu microscopique.
- R2 : persistance d'un résidu macroscopique.

Il faut éviter la rupture tumorale car elle augmente considérablement le risque d'implants tumoraux péritonéaux [58].

➤ Curage ganglionnaire:

À la différence des adénocarcinomes, les GIST ne métastasent que rarement vers les ganglions lymphatiques locorégionaux et les récurrences ganglionnaires sont exceptionnelles. Le curage ganglionnaire n'est donc pas systématique [59].

3. Tumeurs non métastatiques

➤ Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur :

- Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique
- (*wedge resection*) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité.
- Les tumeurs de siège péricardial ou pré-pylorique imposent une gastrectomie réglée.
- En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques.
- Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée.
- Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire.
- Pour les tumeurs oesophagiennes, une oesophagectomie doit être discutée. En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont déconseillées car les marges seront positives.

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib® n'est pas indiqué. En revanche, l'imatinib® peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum).

➤ *Tumeurs localement avancées :*

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage. Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain.

L'alternative d'un traitement néo-adjuvant pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement).

4. Tumeurs métastatiques :

Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques.

L'imatinib® est désormais le traitement de référence de ces patients. L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et semble souhaitable avant le traitement par imatinib® afin d'éviter la survenue de complication locale.

La place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases chez les patients répondeurs ou stables après traitements par imatinib® et chez qui une résection R0 est potentiellement possible reste à préciser. Son intérêt en termes de survie n'est pas établi Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en comité multidisciplinaire, car actuellement l'imatinib® est le traitement de référence dans cette indication.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib®, mais n'ont pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical.

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème thérapeutique délicat. L'intérêt d'un traitement post-opératoire par imatinib® après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable est possible mais n'est pas démontré en l'absence d'étude spécifique et doit donc être discuté en comité multidisciplinaire au cas par cas. En revanche, la poursuite du traitement par imatinib® après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité est nécessaire [60].

I.2 Traitement médical

1. Traitement anti-cancéreux conventionnel

a. Chimiothérapie systémique.

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10% [50,59]. Les anthracyclines et l'ifosfamide sont les plus utilisés, en mono ou en poly chimiothérapie, par analogie avec la prise en charge des tumeurs sarcomateuses [61,62].

b. La radiothérapie :

Elle a un rôle limité du fait de sa toxicité potentielle sur les structures digestives de voisinage [61]. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou en cas de tumeurs hémorragiques [63].

La radiothérapie est en effet inefficace ou peu efficace à visée palliative, elle n'a été utilisée en adjuvant que dans de petites séries de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt puisse être démontré [63].

c. Chimiothérapie intrapéritonéale

Le traitement des GIST rompues revient à traiter des GIST avec une localisation péritonéale diffuse, et serait assimilé à des GIST avec carcinose péritonéale. La chimiothérapie intra-péritonéale a été étudiée dans quelques séries, dont les résultats divergent, chez des malades ayant une récurrence péritonéale d'un sarcome. Sugarbaker et son équipe ont évalué chez 43 malades un traitement combinant une chirurgie de cytoréduction péritonéale suivie d'une chimiothérapie intra-péritonéale à base de cisplatine et d'une chimiothérapie systémique par doxorubicine. Le taux de survie à 5 ans était de 12 %. Une autre série a évalué les résultats d'un traitement chirurgical de cytoréduction péritonéale suivi d'une chimiothérapie intra-péritonéale par mitoxantrone chez 54 malades présentant une récurrence péritonéale d'un sarcome. La tumeur primitive était une tumeur stromale digestive maligne chez 33 des malades inclus. La maladie était localisée uniquement au péritoine chez 35 malades, et 19 malades avaient aussi des métastases hépatiques. Après un suivi médian de 37 mois, le taux actuariel de survie à 5 ans des malades ayant une maladie localisée au péritoine était de 46 % contre 5 % dans le sous groupe de malades avec métastases hépatiques. Cette même équipe a comparé ce sous groupe de 33 malades à un groupe de 13 malades simplement opérés d'une récurrence péritonéale d'une tumeur stromale digestive maligne. Les taux de récurrence péritonéale étaient respectivement de 39 % et 92 %.

Ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude randomisée monocentrique comparant chimiothérapie intra-péritonéale ou non après exérèse complète d'une carcinose péritonéale de sarcome, dans laquelle les médianes de survie sans récurrence et de survie globale étaient similaires. L'intérêt de la résection de la carcinose péritonéale avec chimiothérapie intra-péritonéale n'est donc pas démontré dans les tumeurs stromales digestives. Ce traitement ne doit être discuté que dans des centres spécialisés chez des malades résistants à l'imatinib [64].

2. Thérapeutique ciblée

a. *Imatinib® (Glivec®)*

L'efficacité de l'imatinib® (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie. En revanche, son bénéfice en traitement adjuvant ou néo-adjuvant à la chirurgie est en cours d'évaluation.

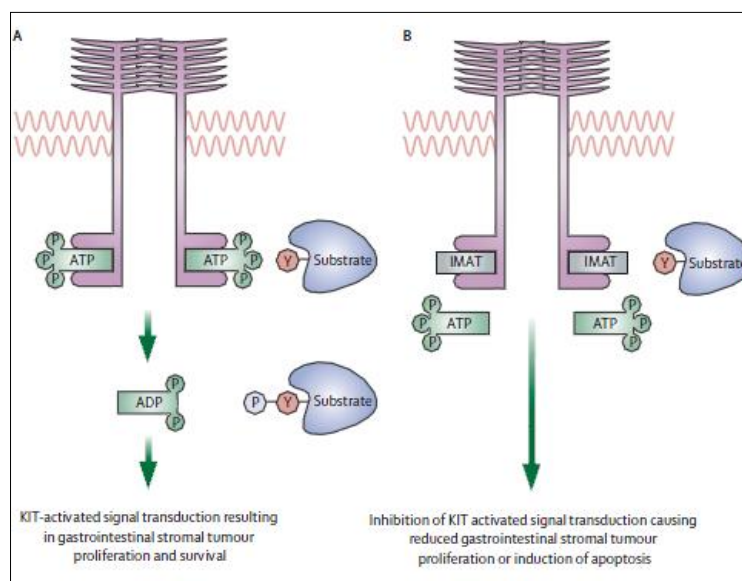


Figure 25 : mécanisme d'action de l'imatinib.

Les modalités optimales d'administrations ne sont pas définitivement établies, et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc.).

La dose recommandée est actuellement de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Les patients ayant une mutation de c-kit sur l'exon 9 ont une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j. Cependant, cette posologie ne peut cependant être recommandée même si l'on dispose du génotypage de la tumeur. Il est classiquement recommandé de poursuivre le traitement à la dose de 400mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Et l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression, mais une augmentation de dose doit être discutée. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, car le risque de progression de la maladie est supérieur.

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib® est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs.

La résistance au traitement peut être primaire dans les 6 premiers mois (10 % environ), ou secondaire. Dans ce dernier cas, on peut distinguer résistance partielle (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité des lésions métastatiques) et multifocale (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire.

b. Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF.). Son efficacité a été démontrée sur les GIST métastatique ou non résecable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib®. Le sunitinib dispose de l'AMM dans les GIST à un stade avancé ou métastatique depuis juillet 2006. La posologie est de 50 mg/j 4 semaines sur 6.

D'autres molécules sont à l'essai notamment BMS354825, les inhibiteurs de la voie m Tor.....etc [55, 59, 65].

I.3 Indications thérapeutiques

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire.

a. GIST résecable non métastatique, résection R0

- Chirurgie seule
- Pas d'indication de traitement adjuvant par imatinib®.

b. GIST résecable non métastatique, Résection R1 ou R2

- Discuter une reprise chirurgicale.
- Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque les tranches de section sont positives et que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique)

- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 il faut discuter un traitement par imatinib® et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.

c. GIST rompue

La rupture tumorale spontanée ou traumatique ainsi que la perforation péroperatoire entraîne une dissémination péritonéale généralisée rendant une exérèse complète R0 impossible. La survie sera similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution.

Bucher, dans le but de réduire l'essaimage péritonéal par les cellules tumorales en cas de rupture, a préconisé une irrigation peropératoire abondante à l'eau distillée pour son action cytotoxique sur les cellules tumorales libres, suivi d'un lavage large par du sérum salé.

La place de l'Imatinib en cas de rupture tumorale n'est pas bien définie en raison de la rareté des cas décrits. La plupart des auteurs pense qu'un traitement adjuvant par l'Imatinib pour les GIST rompues traitées chirurgicalement n'a pas de place en dehors des essais thérapeutiques [2].

d. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante.

- 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®.

e. GIST non résecable, non métastatique

- Traitement 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®

f. GIST métastatique

- Traitement par imatinib® 400 mg/j
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib® à discuter si risque de complication
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib®, et poursuite de l'imatinib® en post-opératoire.
- Résection initiale (avant tout traitement par imatinib®) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : Traitement complémentaire par imatinib® à discuter au cas par cas en comité multidisciplinaire.

g. Progression sous imatinib® 400mg/j

- Augmentation de l'imatinib® à 800 mg/j en première intention.
- Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib®
- Résection ou radiofréquence des métastases si progression focale sous imatinib® et augmentation de l'imatinib® à 800 mg/j



Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même dix à 20 ans après un traitement supposé curateur. En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé [67].

En effet, cette surveillance a pour but de :

- Consolider la résection chirurgicale.
- Guetter la survenue d'une complication.
- Guetter la survenue de métastases ou une récurrence locale.

La surveillance doit être régulière tous les trois à six mois.

1. Surveillance clinique :

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale. Etat général, signes fonctionnels décrits par le patient, palpation abdominale, touchers pelviens [68,69].

2. Surveillance biologique :

La biologie est peu contributive puisqu'il n'existe pas de marqueur tumoral.

Une anémie, un syndrome inflammatoire, une anomalie du bilan hépatique ou des troubles hydro-électrolytiques peuvent attirer l'attention [69,67].

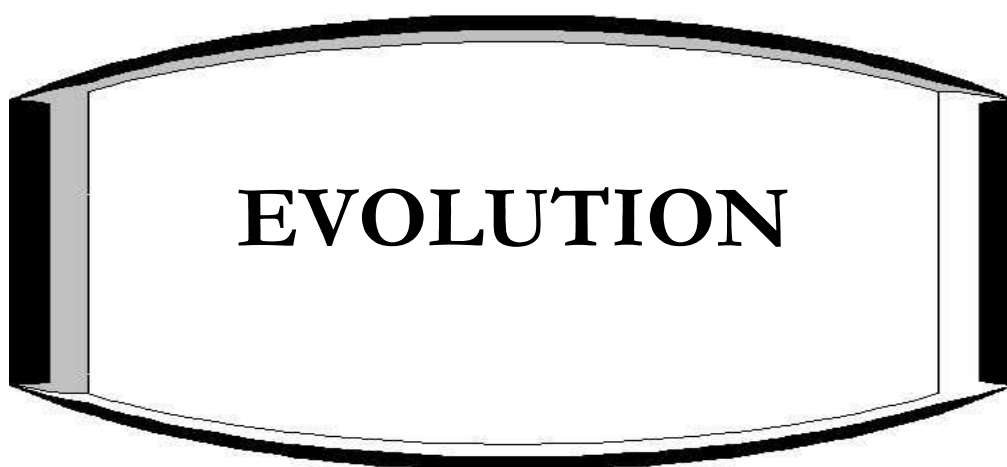
3. Surveillance radiologique :

Elle fait appel à :

- ✧ L'échographie qui permet la détection des récurrences locales et des métastases péritonéales, hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires.
- ✧ La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne peut révéler des récurrences locales, des métastases à distance plus petites que celles révélées par l'échographie.
- ✧ L'endoscopie est utilisée en cas de signe évocateur, essentiellement une
- ✧ hémorragie digestive .Elle peut permettre la biopsie d'une masse de découverte radiologique.
- ✧ Le PET scan ou la tomographie par émission de positons semble un examen d'avenir. Fondée sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-desoxy-D-glucose, elle détecterait plus précocement la maladie métastatique des sarcomes des tissus mous, permettant d'anticiper sa prise en charge.

Avec le PET scan, les limites tumorales sont plus larges ce qui permet une meilleure prise en charge chirurgicale des récurrences et donc une augmentation de la survie [67].

Dans notre étude la surveillance de l'évolution après traitement était basée sur l'examen clinique complet et minutieux et la réalisation des TDM répétées.



I. EVOLUTION APRES RESECTION COMPLETE :

Rémission :

Dans le cas d'une rémission, on poursuit une surveillance telle qu'elle a été décrite précédemment.

Récidive :

La récurrence tumorale peut apparaître soit au niveau du site initial de résection (récurrence locale ou locorégionale), soit à distance sous forme de métastases.

Les récurrences surviennent pour plus de la moitié d'entre elles dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive [70]. La plus part de ces récurrences sont intrapéritonéale sous forme de récurrences locales ou de métastases hépatiques.

Contrairement aux authentique léiomyosarcome, les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15%) et de mauvais pronostic [70].

➤ Récurrences locales :

Les récurrences purement locales ne concernent qu'une petite minorité des patients. Dans l'étude de Mudan[70] , les récurrences locales sont associées dans la moitié des cas à des métastases et les résections complètes de ces récurrences n'ont été possibles que dans un tiers des cas avec une médiane de survie après chirurgie de 15 mois. Dans cette étude, le seul paramètre pronostique de survie était le délai entre la chirurgie initiale et la survenue de la récurrence.

➤ Les métastases :

Les métastases hépatiques du GIST sont rarement isolées : Dans l'étude de Rutkowski, 60% de métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal (sarcomatose) ou des activités locales [70].

Le taux de résecabilité dans se types de métastases est faible, de 17% selon la série de De Matteo, car elles sont les plus souvent multiples et bipolaires.

II. EVOLUTION DES PATIENTS TRAITES PAR IMATINIB

La réponse est obtenue après 12 à 15 semaines de traitement mais beaucoup de patient obtiennent des bénéfices subjectifs des les premiers jours.

Rémission :

La réponse complète avec disparition de toutes les lésions observées dans 5% des cas. il est recommandé dans se cas de poursuivre le traitement avec imatinib jusqu'à intolérance, avec une surveillance rapprochée.

Réponses partielles et stabilisation tumorale :

Cette réponse est obtenue chez environ 80% des patients sous imatinib [71].

La chirurgie doit alors être discutée par une équipe multidisciplinaire expérimenté chez ce groupe de patient, à savoir lorsqu'in n'y a plus de régression entre deux TDM(le plus souvent entre 6 et 12 mois) [72] ,car il est actuellement prouvé que la majorité des patients qui étaient initialement répondeurs a l'imatinib développent une résistance secondaire[73] .

La possibilité de résection est meilleure dans les formes de récives locales que dans les formes métastatiques [74].

Même en cas d'exérèse complète, le traitement par l'imatinib doit être poursuivi.

Résistances initiales :

Il s'agit d'une progression de la maladie survenant dans les six premier mois de traitement médical est souvent de manière multifocale. Selon les deux principales études de phases I et II, il concerne entre 10à15% des patients.

Il est recommandé de vérifier l'observance du patient dans ce cas de figure avant de conclure a une résistance initiale de traitement.

Résistances secondaires :

Il s'agit d'une reprogression survenant après une réponse initiale moyenne après une année.

Elles concernent environ 15 à 20% des malades (par année de traitement par imatinib) et dois être envisagé selon deux approches thérapeutiques distinctes :

➤ Partielle :

La rechute ne concerne qu'une seule ou un nombre limités de métastases, les autres cibles restent contrôlés par l'imatinib.

La résection chirurgicale ou l'ablation par radiofréquences des métastases est envisageable par une équipe pluridisciplinaire, tout en continuant l'imatinib.

➤ Multifocale :

En dehors d'une thérapeutique ciblée expérimentale, seul le traitement médical par imatinib à fortes doses (800mg/j) présente un intérêt pour ce type de patient [46].



Les GISTs sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes de la paroi digestive, leurs rupture est très rare elle est soit spontanée, post traumatique ou lors de la chirurgie.

Elles sont pour la plus part développées a partir de l'estomac, plus rarement à partir de l'intestin grêle et sont relativement mois fréquentes sur d'autres sites du tractus digestif.

La rupture des GISTs est une urgence chirurgicale ou le patient se présente souvent dans un tableau de choc hémorragique.

La TDM reste l'examen complémentaire le plus utilisé pour le diagnostic des GISTs rompus aux urgences.

L'aspect histologique est souvent évocateur, le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Leurs évaluation pronostique reste problématique, la rupture du GIST est incontestablement un facteur de mauvais pronostic.

La chirurgie en urgence reste le traitement de choix pour les GISTs rompus. Toutefois il est inutile de faire une résection secondaire, car le pronostic est lié à l'essaimage péritonéal.

La révolution thérapeutique est venue avec l'imatinib. En effet en cas de GIST localement avancée, métastatique ou en cas de récurrence, le traitement en première intention par imatinib 400mg/j a prouvé son efficacité.

Il n'y a pas de consensus concernant l'utilisation d'imatinib comme traitement adjuvant pour les GISTs rompus.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait de la récurrence tardive des tumeurs même a potentiel de malignité réduit.



RESUMES

RÉSUMÉ

Thèse N°227 : Les tumeurs stromales gastro-intestinales rompues.

Auteur : Mr BOUABBADI SALAHEDDINE encadré par le Pr ABDELMOUNAIM AIT ALI.

Mots clés : GIST, Rompues, Pronostic.

Introduction :

Les GIST sont les sarcomes les plus fréquentes du tube digestif, elles ne sont réellement individualisées que depuis la découverte de l'expression quasicostante de C-Kit. On a essayé à travers ce travail d'établir une corrélation entre la rupture et le pronostic des GIST.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 3 patients qui ont présenté une GIST rompue, diagnostiquée et traitée au sein du service de chirurgie viscérale 1 de HMIMV entre janvier 2002 et septembre 2009.

Résultats et Discussion :

La rupture est une complication très rare des GIST, le plus souvent les patients sont admis dans un tableau d'urgence chirurgicale, le diagnostic des GIST et surtout basé sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Le traitement des GIST rompues est basé principalement sur la chirurgie. Le traitement par Imatinib était instauré, chez deux de nos patients qui ont présenté des récurrences tumorales, comme traitement néo-adjuvant avant la reprise chirurgicale. Le pronostic est lié surtout à la diffusion des cellules tumorales en intrapéritonéale plutôt que les marges de résection tumorales.

Conclusion :

Le pronostic des GIST rompues est certainement défavorable en raison de l'essaimage péritonéal. La chirurgie est la base de traitement, la thérapie ciblée (Imatinib) en traitement adjuvant dans les GIST rompues reste à discuter.

ABSTRACT

Thesis N°227: ruptured gastrointestinal tumors.

Author: Mr SALAHEDDINE BOUABBADI supervised by Pr ABDELMOUNAIM AIT ALI.

Keywords: GIST, ruptured, prognosis.

Introduction:

GISTs are the most common sarcomas of the digestive tract; they are really individualized since the discovery of quasi constant expression of C-Kit. Through this work we tried to establish a correlation between a rupture and a prognosis of GIST.

Materials and Methods:

This is a retrospective study of 3 patients who presented a rupture of GIST, diagnosed and treated in the visceral surgery service 1 HMIMV between January 2002 and September 2009.

Results and Discussion:

The rupture is a rare complication of GIST, most often the patients are admitted to an emergency surgery table. The diagnosis of GIST especially based on pathological examination of the specimen. The treatment of ruptured GIST is based mainly on surgery. Treatment with Imatinib was introduced into 2 of our patients who experienced tumor recurrence, as a neo-adjuvant treatment before surgical revision. The prognosis is related mainly to the dissemination of tumor cells by intraperitoneal rather than the margins of tumor resection.

Conclusion:

The prognosis of ruptured GIST is certainly unfavorable due to the spin-peritoneal. The surgery is the basic treatment, the targeted therapy (imatinib) as adjuvant therapy in ruptured GIST remains to be discussed.

ملخص

أطروحة رقم 227 : أورام السدى المعدي المعوي المتمزقة.

من طرف السيد: بوعبادي صلاح الدين بإشراف من الأستاذ عبد المنعم آيت علي

الكلمات الأساسية: أورام السدى المعدي المعوي، تمزق، عامل التكهّن.

مقدمة:

الأورام اللحمية الجذور هي الأكثر شيوعا من بين أورام الجهاز الهضمي، فهي لم تعرف أساسا إلا منذ اكتشاف التعبير الشبه مستمر لـ C-kit لقد حاولنا من خلال هذا العمل إيجاد علاقة بين عامل التكهّن وتمزق هذه الأورام.

وسائل وطرق العمل:

هذه دراسة استعادية لثلاث مرضى عانوا من تمزق أورام السدى المعدي المعوي في مصلحة جراحة الأحشاء 1 بالمستشفى العسكري محمد الخامس ما بين يناير 2002 و شتنبر 2009.

نتائج ومناقشة:

التمزق هو من المضاعفات النادرة جدا بالنسبة لأورام السدى المعدي المعوي، غالبا ما يستقبل المرضى كحالات جراحية مستعجلة، تشخيص أورام السدى المعدي المعوي معتمد أساسا على التشريح الدقيق للعينة المستئصلة. علاج أورام السدى المعدي المعوي بـ *Imatinib* الذي استعمل كمادة مساعدة قبلية، فقد وصف لإثنين من مرضانا اللذين عانوا من عودة الورم، قبل مراجعة الجراحة. عامل التكهّن فهو مرتبط أساسا بانتشار الخلايا السرطانية داخل الصفاق وليس على هوامش استئصال الورم.

خاتمة:

عامل التكهّن في أورام السدى المعدي المعوي هو بالتأكيد سيء بسبب الاحتشاد ألبروتيني. الجراحة هي العلاج الأساسي، كمادة مساعدة في علاج تمزق أورام السدى المعدي المعوي لازال في حيز النقاش (*Inatnib*) استعمال العلاج المستهدف.



BIBLIOGRAPHIE

[1] **JF. EMILE**

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : définition, physiopathologie , Journal de chirurgie, 2008,145 – Supplément 3.

[2] **PASCAL BUCHER, MD; PIERRE ALEXANDRE POLETTI, MD; SAMIR MYIT, MD; PHILIPPE MOREL, MD**

Spontaneous rupture of a gastrointestinal stromal tumour associated with lifethreatening nontraumatic hemoperitoneum. J can chir, avril 2008. Vol. 51, No 2, E38

[3] **JM. COINDRE, JF. EMILE, G. MONGES, D. RANCHER-VINCE, JY. SCOAZECTUMEURS**

Stromales gastro-intestinales : définition, caractéristique histologiques, immunohistochimique et génétiques, stratégie diagnostique ann Pathol 2005 ;25 :358-85

[4] **MR ABDERRAZAK BENAZZOUZ**

Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales. thèse de médecine de la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT.N°244.2008 .

[5] **FLETCHER CD, BERMAN JJ, CORLESS C, GORSTEIN F, LASOTA J, LONGLEY BJ, ET AL.**

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach.Hum Pathol 2002 ; 33 : 459-65.

- [6] **RICCI R, MAGGIANO N, CASTRI F, RINELLI A, MURAZIO M, PACELLI F, ET AL.**

Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. Arch Pathol Lab Med 2004 ; 28 : 421-5.

- [7] **NISHIDA T, HIROTA S, TANIGUCHI M, HASHIMOTO K, ISOZAKI K, NAKAMURA H ET AL. :**

Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet. 1998 ; 19 : 323-324.

- [8] **HEINDRICH MC, RUBIN BP, LONGLEY BJ, FLETCHER JA**

Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors. KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol. 2002 ; 33 : 484-495.

- [9] **L. DOUCET**

Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. Bull Cancer 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65

- [10] **B PETITJEAN, S BEAULIEU, A LOUBOUTIN-SANCHEZ, A BERGUE**

Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement. 2003, EMC(Elsevier Masson SAS, paris). 9-027-A-15

- [11] **HEINRICH MC, RUBIN BP, LONGLEY BJ, FLETCHER JA.**

Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors : KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol 2002 ; 33 : 484-95.

- [12] **EL RIFAI W, SARLOMO-RIKALA M, ANDERSON LC, KNUUTILA S, MIETTINEN M.**

DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors : tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 3899-903.

- [13] **VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J, STROOBANTS S, DONATO DI PAOLA E, DIMITRIJEVIC S.**

Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1421-3.

- [14] **LUX M, RUBIN BP, BIASE TL, CHEN CJ, MACLURE T, DEMETRI G, ET AL.**

KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 791-6.

- [15] **HEINRICH MC, RUBIN BP, LONGLEY BJ, FLETCHER JA.**

Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors : KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 484-95.

- [16] **BRIAN P RUBIN, MICHAEL C HEINRICH, CHRISTOPHER L CORLESS**

Gastrointestinal stromal tumour, *Lancet* 2007; 369: 1731–41

- [17] **K KITABAYASHI, T SEKI, K KISHIMOTO, H SAITOH, K UENO, I KITA, S TAKASHIMA, N KUROSE, T NOJIMA**

A Spontaneously Ruptured Gastric Stromal Tumor Presenting as Generalized Peritonitis: Report of a Case, *Surg Today* (2001) 31:350–354

- [18] **YK CHEON, IS JUNG, YD CHO, JO KIM, JS LEE, ML SUNG , JH KIM, KY HUR, SY JIN, CS SHIM**

A Spontaneously Ruptured Gastric Stromal Tumor with Cystic Degeneration Presenting as Hemoperitoneum : A Case Report, *J Korean Med Sci* 2003; 18: 751-5

- [19] **A AIT ALI, I SALL, M BOUCHENTOUF , Y SBITI, A BAZIN, M ICHOU, A ZENTAR, K SAIR.**

Gastrointestinal-stromal tumour revealed by traumatic rupture. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 1014—1024

- [20] **CS WONG, T CHAN, YC CHU, LF CHENG, YF MAK, KY LEE, MC YEUNG**

Oesophageal gastro-intestinal stromal tumour presenting with rupture into pleural cavity. *Hong Kong Med J* December 2007, Vol 13 No 6 page 478-479.

- [21] **V FISCON, G PORTALE, R ISOARDI, F FRIGO, G MIGLIORINI**

Spontaneous rupture of giant gastric GIST presenting as hemoperitoneum and mimicking cavernous liver angioma, *Tumori* 95, 2009,233-235

[22] SABBAH

Tumeurs stromales gastrointestinales quelle prise en charge? Résultats d'une étude multicentrique, 2eme congrès Franco-Maghrebin de chirurgie. 22, 23, 24 mai 2008. Rabat. Maroc.

[23] S.REJCHRT, TY VARA, J.BURES

Tumeurs stromales gastro-intestinales. Acta endoscopica volume35-N°2_2005

[24] DER-CHIN LIU, WEI-DE TSAI, WEN-HAN CHANG

Ruptured gastrointestinal stromal tumor in an elderly patient presenting with peritonitis, International Journal of Gerontology, September 2009, Vol 3 No 3, page 195-196.

[25] B. PETITJEAN, S. BEAULIEU, A. LOUBOUTIN-SANCHEZ, A. BERGUE

Tumeurs stromales digestives, 2003, EMC, 9-027-A-15.

[26] J.GIULY, B.MONGES, R.PICAUD, D.GIULY, C.LEROUX AND R.NGUYEN CAT.

Maladie de recklinghausen et tumeurs stromales digestives. recklinghausen's disease and gastrointestinal stromal tumors.annales de chirurgie, june 2002, volume 127, ,pages 477-479.

- [27] **F MIGNON, C JULIE, R IZZILLO, A LUCIANI, F GUICHOUX, B MESUROLLE, M HAJAM, SD QANADLI .**

Imagerie des tumeurs stromales gastriques :corrélations radio-anatomopathologiques.à propos de quatre cas .j radiol 2000 ; 81 : 874-881.

- [28] **B LANDI, CH CELLIER**

Tumeurs stromales gastriques :qu'apporte l'écho-endoscopie à l'heure de la biologie moléculaire ? Acta endoscopica N°1, 2004, volume34.

- [29] **D MICHAEL KING**

The radiology of gastrointestinal stromal tumours.cancer imagiun.2005, Vol 5 :150-156

- [30] **D.BENSIMHON, P.SOYER, J.BROULAND, M.BOUDIAF, Y.FARGEAUDOU, R.RYMER**

Tumeurs stromales digestives:role de la tomодensitométrie avant et après traitement.gastroentérol.clin. biol, 2008, vol .32, P .91-97

- [31] **RECOMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF GIST PATIENTS**

Bull cancer 2005; 92(10): 907-18

- [32] **ROBIN REID, RAMESH BULUSU, JOHN BUCKLES, NICHOLAS CARROLL, MARTIN EATOCK, IAN GEH, RICHARD HARDWICK AND AL.**

Guidelines for thémanagement of gastrointestinal stromale tumours. cancer june , 2004, volume 79, Number 11.

- [33] **S.TAIEB, L.CEUGNART, R.BONODEAU, L.VANDEYMORTIER, A.ADENIS**

GIST: rôle de l'imagerie. *J Chir* 2008, 145, supplément 3 .

- [34] **ALBERINI JL, AL NAKIB M, WARTSKI M, GONTIER E, CVITKOVIC F, RIXE O, ROUGIER P, PECKING AP.**

Place de l'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *gastroentérol. clin*, 2007, Vol.31, no 6-7, page 585-593

- [35] **J.MORELLE, F.MAASSARANI, P.FRANÇOIS, R.DEKEULANEER**

Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales, *louvain médical*, 2004, Vol.123, pp. 66-74.

- [36] **KINDBLOM LG, MEIS K, J BUMMING P.**

Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST) : a population based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2003 ; 13 : 157.

- [37] **A. CHAK.**

EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4 Suppl.): S43-S48.

- [38] **MJ. BOUDET, PH. DE MESTIER**

Les tumeurs stromales du tube digestif. *J Chir* 2001;138:104-108

[39] JF EMILEA, JY SCOAZECC AND JM COINDRE

Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : quoi de neuf en 2009 ?,
February 2009, Vol 29, Pages 20-23

**[40] FLETCHER CD, BREMAN JJ, CORLESS C, GORSTEIN F, LASOTA J,
LONGLEY BJ, ET AL.**

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach Hum
Pathol 2002; 33: 459 –65.

[41] MUNA SABAH, MARY LEADER AND ELAINE KAY.

Gastrointestinal stromal tumors: an update. Current diagnostic pathology;
2005, Vol 2: 400-410.

[42] M MIETTINEN, W EL RIFAI, H SOBIN AND J LASOTA.

Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal
tumors: A review, Human Pathol (33) 2002: 478-483

[43] 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 2004;29:52-68

**[44] KH CHAN, CW CHAN, WH CHOW, WK KWAN, CK KONG, KF MAK,
MY LEUNG, LK LAU**

Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong
Kong. World J Gastroenterol, April 2006, Volume 12 Number 14. page
2224-2225-2226.

[45] JY.BLAY, S.BONVALOT.

Consensus meeting for the management of GIST. Report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO

[46] S.BONVALOT

Surgical management of GIST in the era of gleevec *Annals de chirurgie* 2005, vol.130, pp.144-151

[47] D ROUQUIE, S BONVALOT.

Chirurgie des tumeurs stromales gastrointestinales aux stades localisés et métastatiques. *Bull cancer* 2006; 93: S 173- 80.

[48] MIETTINEN M, MAJIDI M, LASOLA J,

Pathology and Diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors GISTs a review *Eur J Cancer* 2002; 38: s39- s51.

[49] X WANG, I MORI, W TANG, H UTSUNOMIYA, M NAKAMURA ET AL.

Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors GIST. *Jpn Clin Oncol* 2002; 32(9) 347-351.

[50] E. WARDELMANN, I. LOSEN AND V.HANS ET AL.

deletion of Trp 557 and lys 558 in the juxtamembrane domain of the c-kit proto oncogene is associated with metastatic behaviour of gastrointestinal stromal tumors, *Int J Cancer* 106 (2003):87-895.

- [51] **CHRISTOPHER L, CORLESS, JONATHAN A, FLETCHER AND MICHEAL C. HEINRICH.**

Biology of gastrointestinal stromal tumors. J clin oncol (2004). Volume 22 (18); 3816-3825

- [52] **M. SABAH, R. CUMMIN, M. LEADER AND E. KAY,**

Expression of human telomerase reverse transcriptase in gastrointestinal tumors occurs preferentially in malignant neoplasms, Hum Pathol 35 (2004): 1231- 1235.

- [53] **P. BUCHER P. MOREL**

Tumeurs stromales gastro-intestinales. Revue Médicale Suisse, N° 163 publiée le 25/06/2008.

- [54] **MIETTEN M, SARLOMO- RIKALA M, LASOTA J.**

Gastrointestinal stromal tumors : recent advances in understanding of their biology.Hum Pathol 1999 ; 30 : 1213-20.

- [55] **VAN OOSTERM A, REICHARDT P, BLAY JY, DUMEZ H, FLETCHER J, DEBEIC RYCHTER M ET AL.**

A phase 1/ 2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update. Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.

- [56] **BAUERS YUL, L DEMETRIT G, FLETCHER JA.**

Targeting HPS90 in IM resistant GIST kit degradation as a broadly relevant salvage therapy in the annual CTOS meeting 2005 abstract 457

- [57] **DEBIEC RYCHTER M, COOLS H, DUMEZ H, SCIOT R, STUL M, MENTENS N ET AL.**

Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC 412 inhibitor against imatinib in resistance mutant. *Gastroenterology* 2005 ;128: 270-9.

- [58] **MORELLE J; MAASSARANI F; FRANCOIS P; DEKEULENEER R.**

Avancées récente de la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales. *Louvain médical*, 2004, vol. 123, pp. s66-s74.

- [59] **RREICHADT P, D PINK D , T.LINDER T, MC HEINRICH , PS COHEN ,Y WANG ET AL.**

A phase 1/2 trial of the oral PKC inhibitor 412 in combination with IM in patients with GIST refractory to IM. *proc am soc clin oncol* 2005, abstract 3016.

- [60] **ONCOMIP**

Referential regional de prise en charge, Document de travail, Digestif-G2, 07/2008 pp 14-15-16.

- [61] **B.PETITJEAN, S BEAULIEU, A MOUBOUTIN-SANCHEZ, A BERGUE.**

Tumours stromales digestives EMC *gastroenterology* ;2003 ;9-027-A-15

- [62] **L. ZELECK**

La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous. Mise au point. *Cancerradiothérapie* (2006), Vol 10, 68-71

[63] S. REJCHRT, VERA TY ČOVÁ, J. BUREŠ

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) Acta Endoscopica, 2005, Volume 35 - N° 2 –195-196

[64] P.H. SUGARBAKER

Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome, European Journal of Surgical Oncology (EJSO) April 2001, Volume 27, Pages 239-243

[65] EVANS TR, MORGAN JA, VAN DEN ABELE AD, MC PHERSON IR GEORGE S, CRAWFORD D ET AL.

Phase I dose escalation study of the SRC and multikinase inhibitors BMS 354825 in patients with GIST and other solid tumors .Porc am soc clin oncol, 2005; 23, abstract 3034

[66] BAUERS YUL, L DEMERIT G, FLETCHER JA.

Targeting HPS90 in im resistant gist kit degradation as a broadly revelant salvage therapy in the annual CTOS meeting, 2005, abstract 457.

[67] DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, VAN DEN ABBEELE AD, EISENBERG B, ROBERTS PJ ET AL.

Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med. 2002; 347: 472-480.

[68] PIDHORECKY I, CHENEY RT, KRAYBILL WG, GIBBS JF.

Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behaviour, and management. *Ann Surg Oncol.* 2000 ; 7 : 705-712.

[69] NGUYEN V, TAYLOR A.

Gastro intestinal stromal tumors Leiomyoma/leiomyosarcoma. 2002.www.emedecine.com.

[70] ROUQUIE D, BONVALOT S

Chirurgie des GIST au stades localisé et métastatique. *oncologie* 2007 ; 9 :102-106.

[71] RONALD P, DEMATTEO MD, ROBERT G ET AL.

Result of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for. Metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgery*, march 2007, Vol 245, N°3.

[72] S BONVALOT, H ELDWENY, C LE PÉCHOUX, D VANEL, P TERRIER ET AL

Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors in the Imatinib era. *annals of surgical Oncology*, 2006, 13,1596-1603.

[73] VERWEIJ J, CASALI PG, ZALCBERG J ET AL

Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib. *lancet*.2004; 364:1127-1134

[74] DEMATTEO MD

on behalf of the GIST consensus meeting panellists. consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. report of the GIST consensus conference of 20-21 march 2004, under the auspices of ESMO. *annals of oncology*, 2005, 16 :566-578.

Serment

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:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

أورام السدى المعدي المعوي المتمزقة
(بصدد 03 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : صلاح الدين بوعبادي

المزاداد في 06 أكتوبر 1983 بوادي زم

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم- تمزق – التكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عزيز زنطار
أستاذ في الجراحة العامة
السيد: عبد المنعم آيت علي
مشرف
أستاذ في الجراحة العامة
السيد: منصف رابحي
أستاذ في الطب الباطني
السيد: محمد ماحي
أستاذ في الفحص بالأشعة
السيد: حاج عمر المالقي
أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء

}