

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 236

TRAITEMENT CHIRURGICAL
DES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES
A PROPOS DE 31 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Leila SIBOUIH
Née le 20 Juin 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeurs stromales gastro-intestinales – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. B. CHAD

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. AIT ALI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

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

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



Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

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

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

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



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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

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

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



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

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

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

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



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie



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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

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



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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

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

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

Février 2013

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

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

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



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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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





Dédicaces

A MES CHERS PARENTS :

Noureddine SIBOUIH et Fatiha ELBONKOU

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A la mémoire de mes grands- parents :

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi
nous en ce jour mémorable.
Que la clémence de dieu règne sur vous et que
sa miséricorde apaise vos âmes.*

A Mon frère et ma sœur :

Saifeddine et chaimae

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.
Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*



A MES ONCLES , A MES TANTES

A MES COUSINS ET COUSINES,

*En gage de témoignage de mes sentiments
et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail
et vous souhaite beaucoup de bonheur*

A ma petite cousine, Amira MANSOURI

Tu es plus qu'une petite cousine, tu es une petite soeur.

Merci pour ta fraîcheur et ta bonne humeur.

A toute ma famille

En témoignage de mes sentiments les plus sincères



A MA MEILLEURE AMIE IMANE ,

Ma sœur et ma confidente, qui a toujours été présente pour moi, pour sa générosité, sa bonté, sa gentillesse et toutes ces belles choses qui la rendent spéciale et unique. Merci imane d'être ce que tu es, merci d'être mon amie.

A tous mes amies :

Fatine , Youssra, Chaimae, Houda , Khaoula, Sophia , douja, Imane, Amal, Amina , Meryem

Mes merveilleuses amies, toujours compréhensives attentionnés et de bonne humeur.

Je vous offre ce travail en souvenir du bon vieux temps qu'on a passé ensemble.

Puisse Dieu vous procure, bonheur, succès et prospérité.



*A toute personne qui a contribué de près ou
de loin à la réalisation de ce travail.*

*A tous les chefs de service, professeurs, médecins
et infirmiers qui ont contribué à ma formation en médecine.*

Aux patients que j'ai eu la chance de croiser.

A tous les enseignants qui ont participé à mon éducation.

A à tous ceux que j'ai omis de citer.





Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Monsieur Bouziane CHAD

Professeur de chirurgie générale

Honorable maître ;

*Nous nous réjouissons de vous avoir comme président
pour ce travail malgré vos multiples occupations.*

*Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.*



A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Rahal Mssrouri

Professeur de chirurgie générale

Honorable maître ;

*Vous m'aviez fait le grand honneur d'accepter de me diriger
dans ce travail ;vous m'avez toujours réservé un bon accueil ;
malgré vos obligations professionnelles.*

Votre compétence et votre sens de devoir méritent toute admiration .

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde
gratitude tout en vous témoignant mon respect ;*



A notre Maître et membre du jury

Monsieur Jalil MDAGHRI

Professeur de chirurgie générale

Chère maître ;

Vous avez accepté avec une grande amabilité de siéger dans ce jury.

*Cet honneur nous touche infiniment ; recevez ici chère
maître ; l'expression de nos sentiments de profonde gratitude*



A notre maître et membre du jury

Monsieur Abdelmounaim Aït Ali

Professeur de Chirurgie générale

Honorable maître ;

*Permettez –nous de vous remercier pour cet honneur
que vous nous faites ; malgré vos multiples occupations*

*Veillez accepter ; l'assurance de notre estime
et de notre profond respect*



A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur le professeur : Ahmed JAHID
Professeur d'anatomopathologie

Cher maître ;

*Nous avons été touchés par la grande amabilité
avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury.
Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion
de vous témoigner respect et considération.
Soyez assuré de nos remerciements sincères.*



LISTE DES ABREVIATIONS

- **AFIP** : Armed Forces Institute of Pathology
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marche
- **ASCO** : American Society of Clinical Oncology
- **ATP** : Adénosine-Triphosphate
- **C/C** : conclusion
- **CFG** : Champs à fort grossissement
- **Echo** : Echographie
- **EE** : Echo endoscopie
- **ESMO** : European society of medical oncology
- **F** : Femme
- **FDG** : Fluorodéoxyglucose
- **FOGD** : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
- **GIST** : Tumeur stromale gastro-intestinale
- **H** : Homme
- **HCG** : hypochondre gauche
- **IKT** : inhibiteurs de la tyrosine kinase
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **NIH** : National Institute of health
- **Obs** : Observation
- **OMS** : Organisation Mondiale de la santé
- **PDGFRA** : Platelet Derived Growth Factor Receptor, alpha polypeptide
- **PKC** : protéine kinase C
- **RCP** : Réunion en concertation pluridisciplinaire
- **RECIT** : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
- **SCF** : Stem Cell Factor
- **SSR** : Survie sans récidence
- **T** : Taille
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **TEP** : Tomographie par émission des positrons
- **TRT** : traitement

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	2
II. DEFINITION :	4
III. HISTORIQUE :	7
IV. ETIOPATHOGENIE:	11
A. Proteine c-kit et cellule de cajal.....	11
B. Mutation de c-kit et tumeurs stromales	12
C. Le gène PDGFRA :	12
V. MATERIELS ET METHODES	15
A. Matériel d'étude	15
1. Type d'étude	15
2. Choix des patients.....	15
a. Critères d'inclusion.....	15
b. Critères d'exclusions	15
B. Méthode d'étude	16
VI. RESULTATS	38
A. Epidémiologie	38
1. Age	38
2. Sexe	39
3. Siège de la tumeur	40
B. Etude clinique.....	41
C. Etude paraclinique	43
1. Biologie	43
2. Endoscopie	43
3. Echoendoscopie.....	46
4. Echographie	46
5. Tomodensitométrie.....	48
6. Opacification digestives.....	50
D. Etude anatomo-pathologique.....	51
1. Aspect macroscopique	51
2. Microscopie.....	52
E. Traitement	54
F. Evolution	58

VII. DISCUSSION	60
A. Epidémiologie	60
1. Incidence.....	60
2. Age –sexe.....	60
3. Siège	61
B. Presentation clinique	62
1. Circonstance de découverte	62
2. Particularités en fonction de la localisation	63
3. Formes compliquées	66
4. Cas particuliers des GIST de taille moins de 2 cm	66
5. Les associations syndromiques	67
a. Une triade de carney.....	67
b. La maladie de de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1	67
c. Les tumeurs sromales digestivs de forme familiale	68
C. Paraclinique.....	69
1. Biologie	69
2. Endoscopie.....	70
3. Echo endoscopie (EE).....	72
4. Radiologie.....	77
a. Echographie abdominale	77
b. Tomodensitométrie(TDM)	78
c. Imagerie par résonnance magnétique (IRM).....	83
d. Tomographie à émission de positons (Pet-scan).....	83
e. Les opacifications digestives	84
D. Etude anatomo-pathologique.....	87
1. Caractéristiques macroscopiques	87
2. Microscopie.....	89
a. Microscopie optique	89
b. Microscopie électronique	94
3. Immunohistochimie	95
a. CD117 ou la protéine kit	95
b. CD 34.....	98
c. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST.....	100
d. Les autres marqueurs	101

E. Biologie moléculaire	103
1. Fréquence des mutations de KIT et PDGFRA.....	103
2. Détections des mutations de KIT et PDGFRA et indications	104
F. Les Critères de malignité.....	105
1. La taille de la tumeur	105
2. Index mitotique	106
3. Localisation tumorale	106
4. Rupture tumorale	107
5. Classifications pronostique	107
6. Index de prolifération.....	109
7. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires.....	110
8. l'activité télomérase.....	110
9. Type de mutation	111
10. Les autres critères de malignité	111
G. Diagnostic différentiel	112
1. Tumeurs conjonctives bénignes.....	112
2. Tumeurs malignes non conjonctives.....	116
1. Sarcomes	116
H. Traitement.....	118
1. But de traitement	118
2. Moyens thérapeutiques	118
a. La chirurgie	119
b. La chimiothérapie systémique:	141
c. Chimioembolisation intra-artérielle hépatique.....	141
d. Chimiothérapie intra-péritonéale :	142
e. La radiothérapie	143
f. Biothérapie ciblée.....	143
3. Indications thérapeutiques	151
I. Surveillance	159
1. Après résection à visée curative	159
2. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib.....	160
J. Evolution.....	162
1. Evolution après résection complète de la tumeur primitive	162
2. Pour les tumeurs avancées.....	163
VIII. CONCLUSION :	166
RESUMES	168
BIBLIOGRAPHIE	172



Introduction

I. INTRODUCTION :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales qu'on désigne souvent par l'acronyme « GIST » de l'appellation anglaise (Gastro intestinal stroma tumors), sont des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ces tumeurs naissent à partir des cellules interstitielles de cajal ou de leurs précurseurs.

Les GIST justifient un regain d'intérêt depuis une dizaine d'années. Elles étaient autrefois connues sous le terme des tumeurs conjonctives. La meilleure connaissance de leur physiopathologie et le développement de l'immunohistochimie en ont fait une entité à part, dont le diagnostic repose aujourd'hui sur l'anatomopathologie et la mise en évidence de deux marqueurs caractéristiques : la protéine KIT et le CD34.

Elles sont le plus souvent asymptomatiques découvertes fortuitement lors de l'endoscopie ou de la chirurgie ou bien se révèlent par des symptômes digestifs peu spécifiques (hémorragie digestive, douleurs abdominales).

Leur traitement curatif est principalement chirurgical. Cependant, une nouvelle molécule (Imatinib) qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase a montré son efficacité dans le traitement des tumeurs agressives récidivantes avec métastases.

Toutefois, même si des recommandations sont éditées pour la prise en charge de ces tumeurs, ces dernières soulèvent encore de nombreux problèmes pour le clinicien, aussi bien diagnostique que thérapeutiques.

A travers une étude rétrospective menée au service de chirurgie viscérale B au CHU Ibn Sina de Rabat nous nous proposons de mettre le point sur les modalités de la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales.



II. DEFINITION :

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses 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 KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique [62,63].

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), les schwannomes et les neurofibromes ainsi que d'autres tumeurs mésenchymateuses, plus rares, qui sont identifiées sur la base de leurs caractéristiques histologiques et immunohistochimiques propres et de l'absence de l'expression de KIT.

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; dans ces cas, il est recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par des techniques de biologie moléculaire. [45]

Il faut remarquer que la définition habituelle des GIST, telle qu'elle est proposée ci-dessus, n'inclut pas de référence aux données moléculaires et génétiques. Il est cependant bien démontré aujourd'hui que la très grande majorité des GIST gastriques s'associent à des anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : *KIT* (qui code pour la protéine KIT) et *PDGFRA* (qui code pour la chaîne A du récepteur du PDGF) [103,104].

En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de donner une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST. Cette difficulté illustre bien le fait que leur diagnostic repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments moléculaires. Un point est essentiel: les données immunohistochimiques ne doivent jamais être interprétées isolément mais toujours dans le contexte de l'aspect histologique qui est un élément d'orientation déterminant.



III. HISTORIQUE :

- La première description précise des tumeurs mésenchymateuses gastro-intestinales était en 1941.

- Pendant longtemps et jusqu'à la fin des années 60, ces tumeurs ont été considérées comme dérivées de cellules musculaires lisses, vue leur ressemblance avec les tumeurs musculaires lisses et elles ont été désignées sous des appellations diverses : les léiomyomes à cellules bizarres, les léiomyoblastomes cellulaires et les léiomyosarcomes [1,2].

- Toutefois et à partir des années 70, l'utilisation de la microscopie électronique a permis de découvrir que seule un petit nombre de ces tumeurs présentaient une différenciation musculaire lisse.

- L'introduction de l'immunohistochimie a mis en évidence le manque de caractéristiques immunophénotypiques de la différenciation musculaire lisse ce qui a conduit MAZUR et CLARCK à introduire en 1983 une classification plus générique « les tumeurs stromales » [3].

- Par la suite, HERRERA et al ont introduit en 1984 la nomination « Plexosarcome », puis l'appellation « tumeur gastro-intestinale du système nerveux autonome » s'est imposée.

- Au début des années 90, il existait une confusion concernant la ligne de différenciation de ces tumeurs, certaines étaient myogéniques, d'autres étaient neurales, d'autres étaient à différenciation bidirectionnelle et d'autres encore avaient un phénotype « nul » [4].

- Deux principaux marqueurs ont alors été identifiés sur les cellules tumorales : le CD34 en 1994 par Van de Rijn et la protéine KIT en 1998 (encore appelée CD117) par Sarlomo-Rikala.

Cette dernière a révolutionné la démarche diagnostique des GIST mais a également ouvert une voie essentielle dans la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs.

La protéine KIT est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont l'interaction avec son ligand, le facteur de croissance stem cell factor (SCF), entraîne une cascade de signaux activant des facteurs de transcriptions impliqués dans la prolifération cellulaire. Ce récepteur est présent au niveau des cellules interstitielles de cajal du tube digestif mais également sur les mastocytes, les cellules souches hématopoïétiques ou encore les mélanocytes.

Les avis divergent quant à l'origine même des GIST, à savoir si elles dérivent directement des cellules de cajal ou bien du précurseur des cellules musculaire lisses et des cellules de cajal [5].

Tableau 1: Terminologie des tumeurs stromales digestives [6,]

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

GIST : gastro-intestinal stromal tumors

GIANT : gastro-intestinal autonomous Nervous Tumors

GIPACT : Gastro-Intestinal Pacemaker Cells Tumors



Etiopathogenie

IV. ETIOPATHOGENIE:

Grâce au développement de l'immunohistochimie et des techniques de biologie moléculaire, le mécanisme de genèse des GIST a pu être expliqué.

Environ 85 % des GIST présentent une mutation activatrice soit de *KIT* soit de *PDGFRA* (Platelet derived growth factor) [105].

Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse.

A. Protéine c-kit et cellule 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 intra cytoplasmique et la stimulation de l'activité tyrosine kinase responsable de l'activation de protéines cibles impliquées dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire. 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 (cellules de Cajal du tube digestif, mastocytes, mélanocyte, cellules souches hématopoïétique, cellules germinales des testicules....).

Les cellules interstitielles de Cajal sont des cellules mésenchymateuses pacemaker présentes à l'état normale entre les couches circulaires internes et longitudinales externes de la musculature digestive. Elles interviennent dans la régulation de la motilité digestive. C'est à partir de ces cellules que se développeraient les tumeurs stromales gastro-intestinales. [106]

Une autre hypothèse histogénétique est celle d'une cellule mésenchymateuse indifférenciée primitive, capable de se différencier de façon normale en cellules interstitielles de Cajal et en cellules musculaires lisses, et de façon pathologique en cellules tumorales [106,107]. Cette hypothèse est actuellement la plus attractive, car elle permettrait d'expliquer le développement de tumeurs dans des zones ne comportant pas de cellules interstitielles de Cajal (épiploon, mésentère). [108,109]

B. Mutation 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. Il en résulte une stimulation de la prolifération cellulaire. Ces mutations touchent préférentiellement le domaine juxta membranaire de la protéine (exon11). Cependant, certaines GIST comportent des mutations dans d'autres secteurs de la protéine, notamment dans la région extracellulaire (exon 9) et au niveau du domaine enzymatique intracellulaire (exon 13). [110]

C. Le gène PDGFRA :

Des études récentes concernant les tumeurs stromales digestives qui n'expriment pas le C-KIT. En effet, environ 5% des tumeurs présentant les critères anatomo-cliniques des GIST sont négatives au C-KIT en immunohistochimie[111].

Heinrich et Al [110] ont montré que parmi un groupe de patients ayant des GIST malignes, le tiers sur 40 tumeurs C-KIT négatives renferment une mutation similaire au type gain de fonction concernant le gène PDGFRA, ayant une activité similaire au gène KIT, et qui code pour le PDGFRA (Récepteur pour le facteur de croissance dérivé des plaquettes), un autre récepteur tyrosine kinase, appartenant à la même famille des récepteurs transmembranaires tyrosine kinase. Une étude sur 322 cas de GIST a montré que les mutations du gène PDGFRA siègent au niveau des exons 18 et 12. [112]

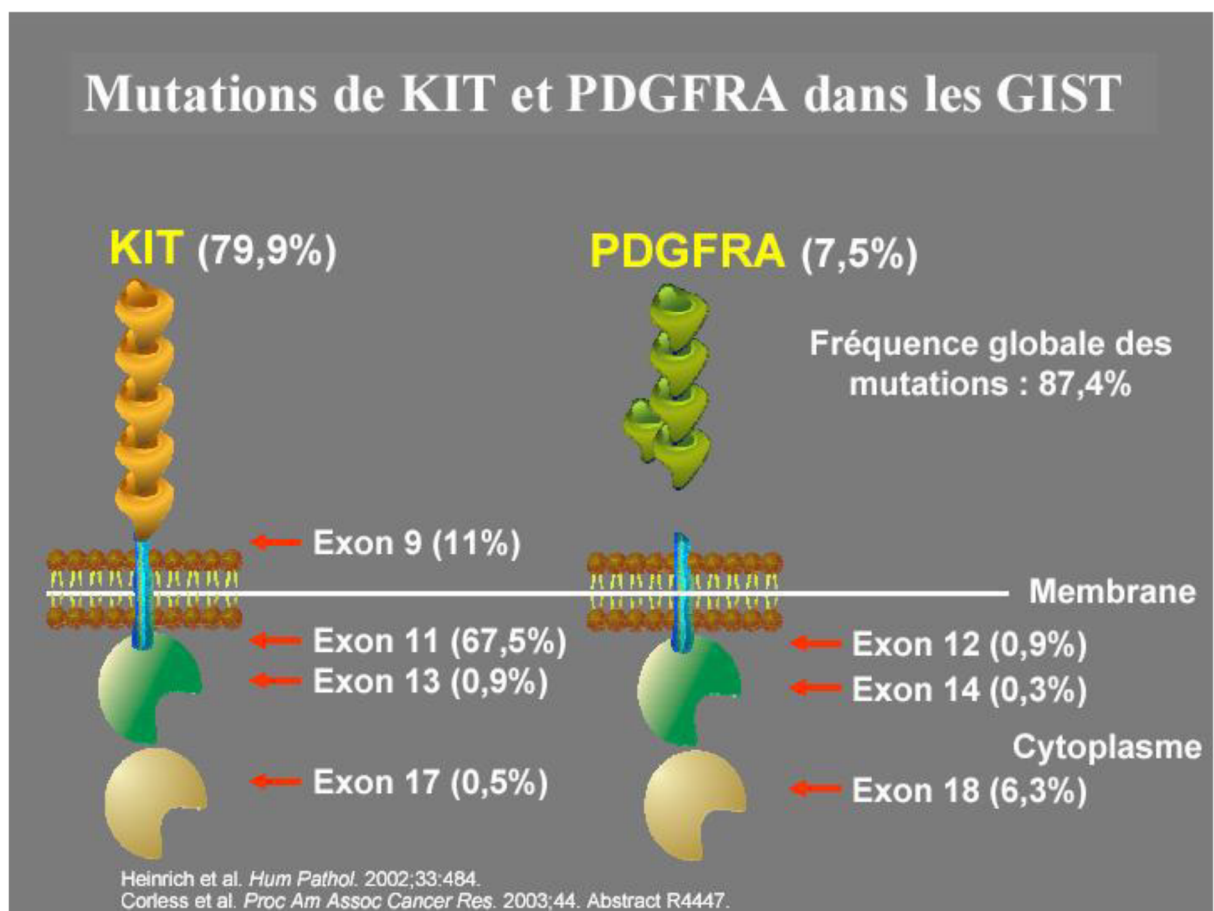


Fig.1 : mutations de KIT et PDGFRA dans les GIST



Materiels et methodes

V. MATERIELS ET METHODES :

A. Matériel d'étude :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les tumeurs stromales gastro-intestinale, traitées dans le service de chirurgie viscérale « B » au CHU Avicenne de Rabat. Cette étude s'étale sur une période de 10 ans entre 2007 et 2016.

2. Choix des patients :

a. Critères d'inclusion :

- Les patients qui sont porteurs de GIST ;
- Les patients âgés de plus de 16 ans ;
- Les patients chez qui une preuve histologique a été confirmée.

b. Critères d'exclusions :

- Tout patient porteur de tumeurs histologique autre que GIST ;
- On a exclu de l'étude des GIST chez les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés ;
- Tout patient n'ayant pas eu une preuve histologique.

B. Méthode d'étude :

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les données suivantes :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, localisation de la tumeur
- Les données cliniques.
- Les données morphologiques : Endoscopie digestive, imagerie (Echographie abdominale, Tomodensitométrie abdominale).
- Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques.
- Les données thérapeutiques.
- Les données évolutives.

Ces données ont été recueillies sur la fiche d'exploitation suivante :

FICHE D'EXPLOITATION

N° de dossier :

-Période d'hospitalisation :

-Adresse et Tel :

-Identité du malade :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

-ATCD :

-Clinique :

-Découverte fortuite

_ Signes révélateurs :

· Hémorragies digestives :

· Douleur :

· Masse abdominale :

· Autres signes :

_ Durée d'évolution :

-Paraclinique

_ **Biologie :**

· Anémie : Oui : Non :

_ **Echographie :**

_ **Opacifications digestives :**

_ **Endoscopie :**

· Type :

· Siège :

· Taille

· Aspect macroscopique :

· Extension locale :

· Biopsie :

_ TDM abdomino-pelvienne :

· Siège :

· Taille :

· Foie :

Normale :

Métastase :

· Envahissement des organes de voisinages :

Oui :

Non :

· Epanchement péritonéal : Oui Non

· Carcinose péritonéale : Oui Non

_ IRM :

-Traitement

1. Chirurgie :

_ Exploration :

_ Geste :

_ Résultat anatomopathologique :

· Taille tumorale :

· Limite :

· Index mitotique

· Type cellulaire :

Fusifforme :

Mixte :

Autre :

· Immunohistochimie :

- CD117

-CD34

-Actine musculaire lisse

-PS100

-Autres

· Biologie moléculaire :

2. Traitement anti cancéreux conventionnel :

- Chimiothérapie systémique
- Radiothérapie

3. biothérapie ciblée :

- Imatinib :

_ Type :

Adjuvant :

Néo adjuvant :

_ Protocole

_ Nombre de cure

_ Evaluation

_ Effet s secondaire :

_ Durée de traitement

- Sunitinib :

- Autres :

Surveillance :

Evolution après traitement :

- Rémission

+ Complete :

+ Partielle :

- Stabilisation:

- Progression :

- Récidives locales et/ou métastatiques

- Décès :

_ Date de la dernière consultation :

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	TOGD	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C/C	Evolution
Obs.N° :1 ND : 32210	32/H	Estomac Fundus	Epigastralgies Vomissements bilieux	Formation bourgeon- nante et infiltrante	Cellules fusiformes Mitoses nombreuses	Image d'addition et rétrécisse- ment annulaire	Epaississe- ment fundique	Masse tissulaire	14	Gastrectomie totale	CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable Recul de 6mois
Obs.N° :2 ND : 32281	70/H	Estomac Antre	Hématémèse Syndrome anémique	Formation ulcère – bourgeon- ante	Cellules mixtes Fusiformes et épithéloïdes	Image lacunaire	Masse arrondie	Masse tissulaire	6	Gastrectomie polaire inférieure +curage ganglionnaire	CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable recul de 12 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	TOGD	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N° :3 ND : 32281	71/F	Estomac Antre	Douleurs de HCD Vomissements	Formation bourgeon- nante	Cellules fusiformes	Image lacunaire Stase gastrique		Masse tissulaire	8	Gastrectomie totale	CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable Recul de 12 mois
Obs.N° :4	62/F	Estomac Cardia	Mélaenas Hématémèse Masse épigastrique	Formation bourgeon- ante	Tumeur stromale gastrique	Processus sténosant	Epaississe- ment digestif	Masse tissulaire	7	Gastrectomie totale	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable recul de 18 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°:5	58/H	Estomac Fundus	Epigastralgies Hématémèses Ascite	Formation ulcéro – bourgeon- nante	Cellules épithéloïdes Mitoses modérées	Image pseudo rein Epanche- ment péritonéal	Masse tissulaire	12	Adressé à l'INO pour traitement médical	CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Inconnue
Obs.N°:6	30/F	Estomac Antre	Epigastralgies Vomissement Mélaenas Masse épigastrique	Formation ulcéro – végétante	Non concluante		Masse tissulaire	10	Gastrectomie des 4/5+ curage ganglionnaire	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable avec recul de 3 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 7 ND : 32987	64/F	Estomac Antre	Douleurs et masse de HCG Hématémèses	Antrite érythémateuse et Rétrécissement antropylorique	GIST	Masse hétérogène	Masse tissulaire	10	Tumorectomie	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable avec recul de 2 ans
Obs.N°: 8 ND : 33431	32/F	Estomac Cardia	Epigastralgies Masse épigastrique	Processus hypertrophique sous cardial	GIST	Processus expansive	Masse tissulaire	21	Gastrectomie + Spléno- pancréatectomie caudale	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable avec recul de 3 ans

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 9	43/H	Estomac « Antre »	Epigastralgies Mélaenas Masse de L'hypochondre Droit	Pseudo diverticule antral pré- pylorique	GIST	Epaississement digestif	Masse tissulaire	12	Gastrectomie totale	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable avec recul de 2 ans
Obs.N°: 10	68/H	Estomac Cardia	Epigastralgies Vomissements Syndrome anémique	Formation ulcéro – bourgeonn- ante	Cellules fusiformes	Epaississement digestif	Masse tissulaire	16	Gastrectomie totale	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	Favorable avec recul de 6 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°:11 ND : 32582	60/F	Estomac Fundus	Epigastralgies Hématémèses Mélaenas Syndrome anémique	Formation pseudo- polypoïde sous muqueuse	Cellules fusiformes	Masse tissulaire	3.5	Tumorectomie	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	-Fistule au niveau de l'anastomose + récidive au niveau de l'estomac après six mois. -gastrectomie polaire sup a été réalisée

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C / C	Evolution
Obs.N°:12 ND : 38377	43/H	Grêle Duodénum	Mélaenas Syndrome anémique	Ulcération de 1 cm	Duodénite interstielle avec un petit foyer suspect	Epaississ- ement gastrique	Masse tissulaire	12	Duodéno - pancréatectomie Céphalique + colectomie segmentaire de transverse	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST haut risque cellules fusiformes, 14mitoses/ CFG »	-Adressé à l'INO pour TRT médical

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 13 ND : 32863	57	Grêle iléon	Douleurs abdominales diffuses	gastrite érythém- ateuse blanchâtre	Non concluante	normale	Aspect de syndrome occlusif grêlo- colique d'origine tumorale	3	Iléo colectomie droite	C-kit+ CD34- AML+	GIST « cellules fusiformes ,2mitoses /50CFG »	Favorable recul de 4 ans
Obs.N°: 14 ND : 33358	63/H	Estomac Fundus	Epigastralgies masse de HCG AEG	gastrite érythém- ateuse antrale	Cellules fusiformes plus de 5mitoses /50CFG	Masse hétérogène au niveau de HCG	Masse tissulaire M : hépatiques	6	traitement médical « glivec »	C-kit+ CD34+ AML-	GIST	Adressé à l'INO

	Age / Sexe	siège	Clinique	Endoscopie	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 15 ND : 32875	65/H	Rectum	Constipation Sensation de pesanteur TR : masse ferme de surface lisse	Rectoscopie masse qui occupe toute l'hémi-circonférence rectale postérieure	Cellules fusiformes 15mitoses /10CFG	Epaississement digestif	Masse tissulaire refoulant le canal anal	9	Résection ano-rectal	C-kit+	GIST de haut risque	-Récidive au niveau de rectum après 24 mois -TRT médical par Glivec
Obs.N°: 16 ND : 34272	56/F	Grêle Jéjunum	Melaenas Syndrome anémique	FOGD : pangastrite Coloscopie i ssue de sang par la valvule iléo-caecale	Non concluante	normale	Invagination intestinale proximale	4	Résection segmentaire de grêle	C-kit+ CD34- AML+ PS100-	GIST « cellules fusiformes, rares mitoses » faible risque	Inconnue

	Age / Sexe	siège	Clinique	Endoscopie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 17 ND : 34008	46/H	Grêle	Epigastralgies Melaenas AEG	FOGD : normale Coloscopie : normale	Epaississement digestif au niveau FIG	Epaississement pariétal digestif circonférentiel des anses grêliques en regard FIG	3	Résection grêlique segmentaire	C-kit+ CD34+ AML+ Desmine+ PS100-	GIST	Favorable avec recul de 12 mois
Obs.N°: 18 ND : 35120	30/H	Grêle	Melaenas Syndrome anémique AEG	FOGD : normale Coloscopie : légère colite subaiguë non spécifique	Epaississement digestif	Epaississement tissulaire pariétal jéjunal	5.5	Résection grêlique segmentaire	C-kit+ CD34+ AML+ Desmine- PS100-	GIST	Favorable avec recul de 24 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C / C	Evolution
Obs.N°: 19 ND : 34772	62/F	Grêle	Epigastralgies Syndrome anémique AEG	FOGD : endobrachy- oesophage non compliqué, Tumeur duodénale évoquant un ampullome vatérien		Normale	Processus lésionnel tumoral de la loge duodéno- pancréatique à point départ duodénale	4.6	Duodéno- pancréatectomie céphalique	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	inconnue
Obs.N°: 20 ND : 34921	65/H	Rectum	Syndrome rectal Rectorragies de moyenne abondance AEG	Coloscopie : présence à 8cm de marge anale d'un processus ulcéro- bourgeonnant hémi- circonférentiel non sténosant	Tumeur stromale rectale à cellules fusiformes	Epaissis- sement rectal	Masse tissulaire	7	Traitement médical	C-kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100-	GIST	inconnue

	Age / Sexe	siège	Clinique	Endoscopie	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 21 ND : 34642	42/H	Mésentère	Masse au niveau du flanc droit Syndrome anémique AEG	FOGD : discrète gastrite pétéchial coloscopie: normale	-Masse tissulaire grêlique avec zone de nécrose et de calcification -ADP mésentériques	15	Résection de la tumeur emportant le grêle envahit et le colon droit	C-kit+ PS100-	GIST cellules fusiformes avec importante activité mitotique + zone de nécrose ischémique	Inconnue
Obs.N°: 22 ND :35226	62/F	Estomac Fundus	Epigastralgies Vomissements AEG	FOGD : gastrite érythémateuse	Masse tissulaire se développe en exoluminal	6	Tumorectomie totale	C-kit+ CD34+	GIST « cellules fusiforme ,3mitoses/50 CFG » GIST à faible risque	Favorable avec recul de 24mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 23 ND : 35487	37/H	Péritoine	Masse abdomino-pelvienne	Masse abdomino-pelvienne	Volumineuse masse tissulaire	30	Tumorectomie+ résection de ligament rond	C-kit+ CD34+	GIST « cellules fusiformes »	Favorable avec recul de 24mois
Obs.N°: 24 ND : 34454	27/H	Grêle	Douleur abdominale diffuse	Formation tissulaire hétérogène sous ombilicale	Masse tissulaire	6	Résection grêlique segmentaire	C-kit+ CD34+	GIST : cellules fusiforme 5mitoses /50CFG	Favorable avec recul de 6 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 25 ND : 35421	48/H	Mésentère	Douleurs péri - ombilicale			Masse tissulaire hypoéchogène hétérogène	Masse tissulaire étirant une anse grêle -M : hépatique	14	Enorme Tumeur mésentérique impossible à disséquer du duodénum « biopsie tumorale »	C-kit+ CD34+ AML+ PS100-	GIST « cellules fusiformes, plus de 10 mitoses /50CFG » GIST à haut risque	Inconnue
Obs.N°: 26 ND : 36067	65/F	Estomac	Melaenas Syndrome anémique	FOGD : formation polypoïde ombiliqué au centre ulcérée	Cellules fusiformes ,2mitoses/5CFG	Epaississement gastrique	Masse tissulaire	4	Gastrectomie atypique	C-kit+ CD34+	GIST à faible risque de malignité	Favorable avec recul de 12 mois

	Age / Sexe	siège	Clinique	FOGD	Biopsie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C / C	Evolution
Obs.N°: 27 ND : 36878	72/H	Estomac	Epigastralgies Amaigrissement	gastrite érythéma- teuse blanchâtre	Cellules fusiformes	Epaississement gastrique irrégulier	Masse tissulaire exoluminale	3	Résection de la tumeur	C-kit+ CD34+	GIST	Favorable avec recul de 6mois
Obs.N°: 28 ND : 36657	70/H	Estomac	Douleurs de l'HCG Amaigrissement	bombement au niveau de la jonction antro-fundique	Gastrite chronique modérée non atrophique	Masse solide	Masse tissulaire exoluminale	8	Résection de la tumeur	C-kit+ CD34+	GIST « cellules fusiformes, 2mitoses /50CFG	Inconnue

	Age / Sexe	siège	Clinique	Endoscopie	Echo	TDM	T cm	Traitement	IHC	C /C	Evolution
Obs.N°: 29 ND : 37573	54/H	Grêle	Rectorragie de faible abondance	FOGD : fundite avec zone pétéchiale Coloscopie normale	Epaississement digestif	Masse tissulaire	3.5	Résection segmentaire de grêle	C-KIT+ CD34- AML+ Dog1+	GIST de faible risque	Inconnue
Obs.N°: 30 ND : 38003	56/H	Péritoine	Douleurs abdominales mal systématisées Masse abdominale sus ombilicale Amaigrissement		Masse tissulaire	Masse tissulaire et liquidienne cloisonnée située en intra péritonéale	31	Biopsie échoguidée « non opéré »	C-kit+ CD34- AML- Desmin e- PS100- Dog1 +	GIST	Inconnue

	Age / Sexe	siège	Clinique	Rectoscopie	Lavement baryté	Echo	IRM	T cm	Traitement	IHC	C / C	Evolution
Obs.N°: 31	43/F	Rectum	douleurs de la fosse iliaque gauche avec épreintes et ténésmes sans rectorragies TR :normale	pas de lésion endoluminale	lacune du bord gauche de l'ampoule rectale	Masse hyperechogène avec des zones hypoechogène	Volumineuse masse d'allure nécrosée et bien circonscrite	13	Résection colo-anale protégée par iléo stomie latérale	c-kit+ CD34- AML+ Desmine + PS100+	GIS T	favorable



VI. RESULTATS :

A. Epidémiologie :

1. Age :

L'âge de nos patients variait entre 27 et 72 ans avec une moyenne de 53.3 ans.

La répartition des patients selon des tranches d'âge a montré une fréquence plus élevée entre 50 et 70 ans (17 cas, soit 55%)

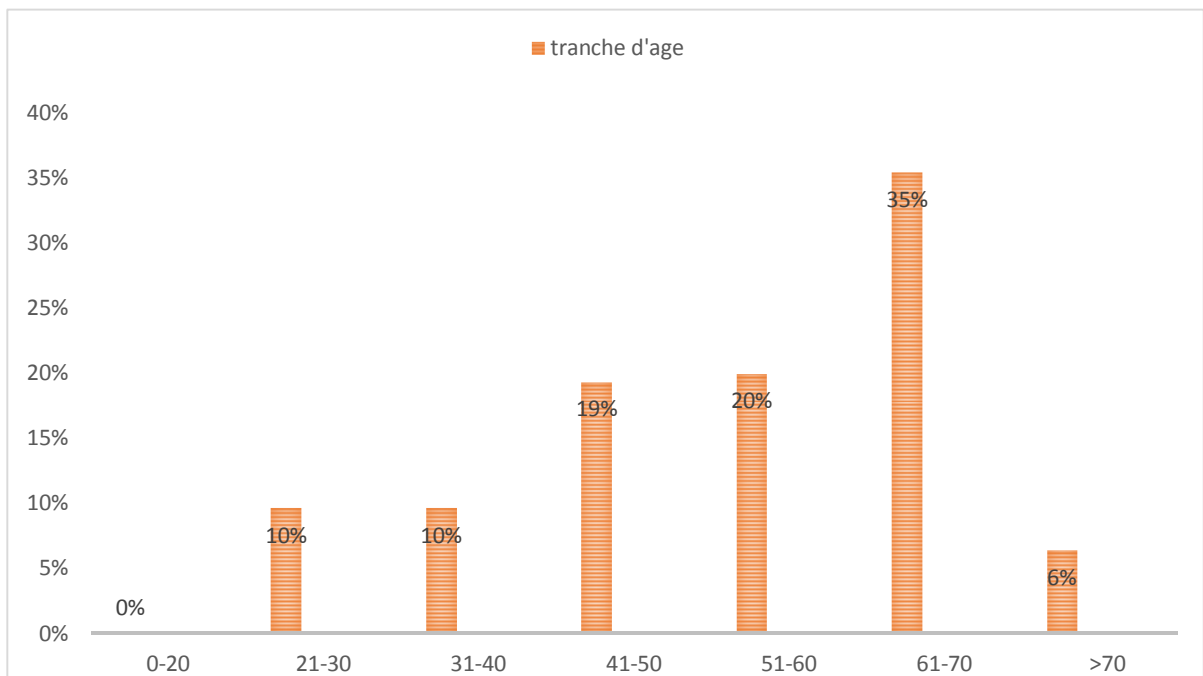


Fig.2 : la répartition des patients en fonction de l'âge

2. Sexe :

Notre série comporte 20 hommes pour 11 femmes.

On note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio égal à 1.8

En effet le nombre des hommes représente 64% et celui des Femmes 36% comme il ressort du graphique ci-dessous.

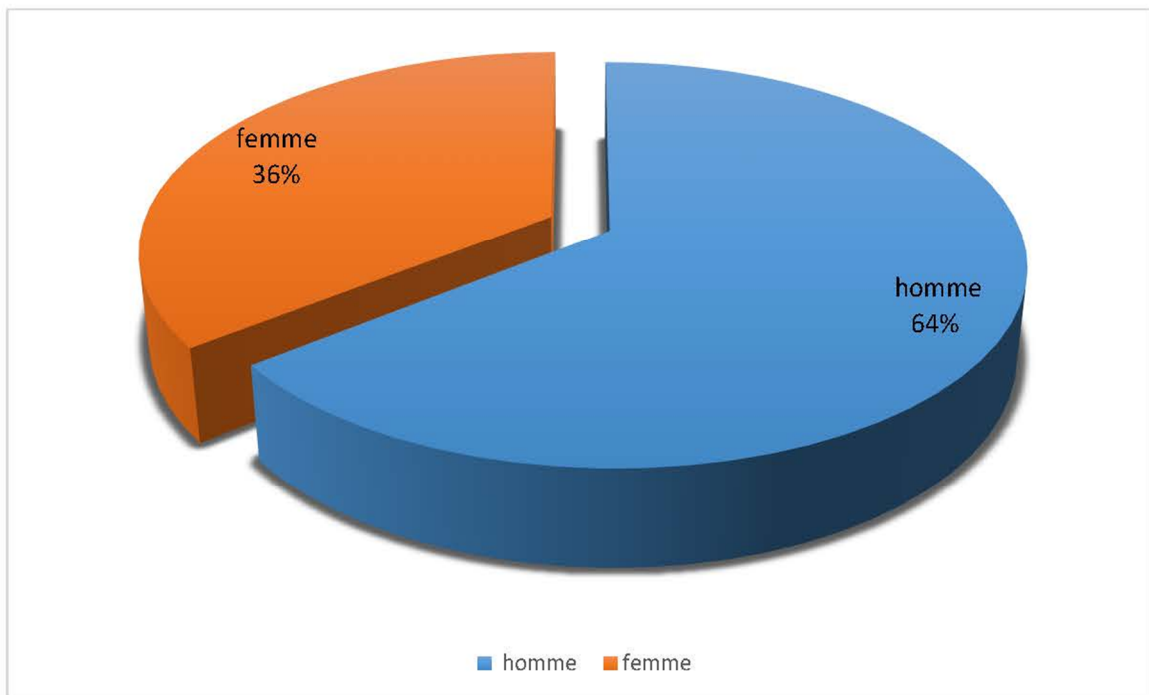


Fig.3: La répartition des patients en fonction du sexe

3. Siège de la tumeur :

Le siège des tumeurs a intéressé l'estomac dans 16 cas, soit 52% des cas, l'intestin grêle dans 08 cas, soit 26 % des cas, le rectum dans trois cas (10% des cas), le méésentère dans deux cas (6% des cas) et le péritoine dans deux cas (6%).

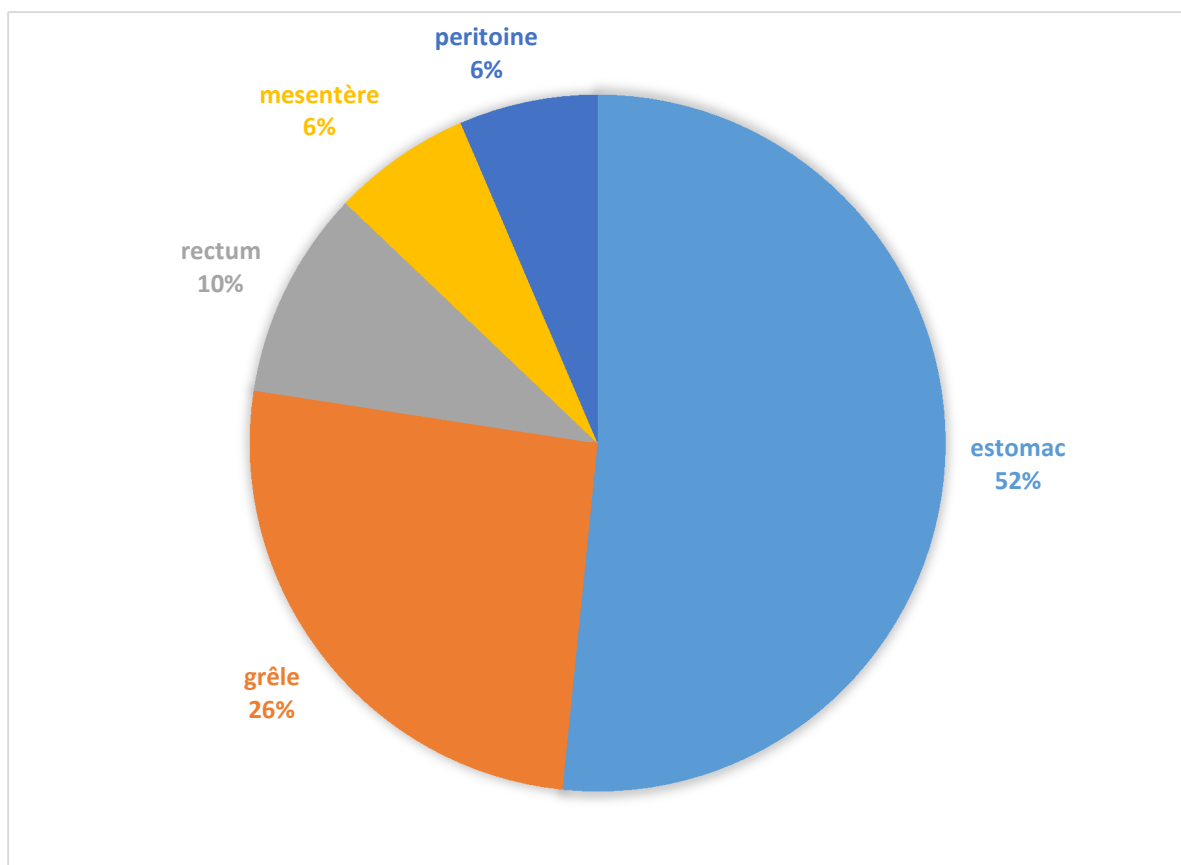


Fig.4 : la répartition des patients selon le siège de la tumeur

B. Etude clinique :

La durée d'évolution de la symptomatologie avant la première consultation était de un mois à 60 mois avec une moyenne de 12 mois.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont:

- Les douleurs abdominales dans 21 cas (67.7%) : sous forme d'épigastalgies, douleurs de l'hypochondre droit, douleurs de l'hypochondre gauche et de douleurs abdominales diffuses.
- Les hémorragies digestives rapportées par 14 patients soit 45.1% :
 - Mélaena dans 8 cas
 - Hématémèses dans 4 cas
 - Rectorragies dans 2 cas
- Une masse abdominale a été retrouvée chez 10 patients soit 32.2%
- Les vomissements chez 5 patients (16.1%)
- Les troubles de transit chez 2 patients (6.4%)
- Les signes généraux chez 10 patients (32.2%) représentés essentiellement par l'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie.

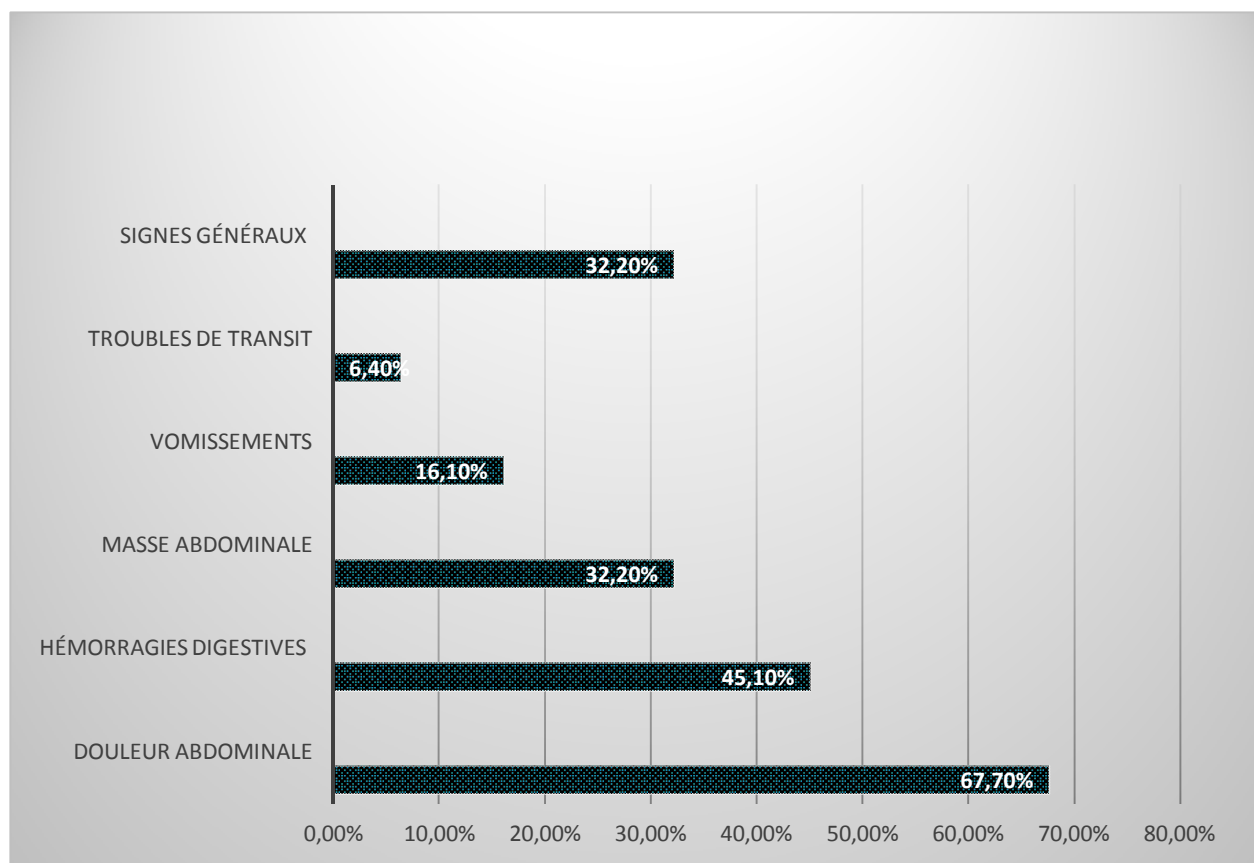


Fig. 5 : Symptomatologie clinique des patients de notre série

C. Etude paraclinique :

Les patients de notre série ont eu des investigations pour le diagnostic et le bilan d'extension.

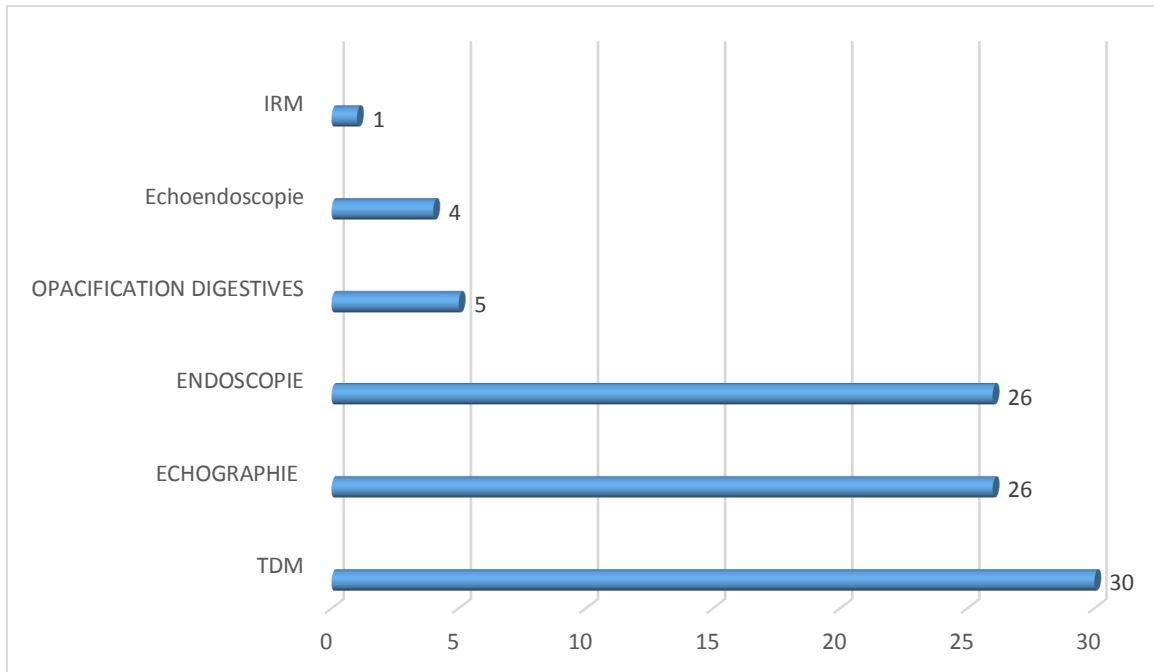


Fig.6 : Explorations radiologiques et digestives réalisées chez nos patients

1. Biologie :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 20 patients (64.5%).

2. Endoscopie :

L'exploration endoscopique était effectuée chez tous les patients présentant une hémorragie digestive, d'épigastralgies et des vomissements chroniques. Soit 26 cas (84%).

La fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez 24 patients:
Elle a montré :

- Formation bourgeonnante chez 3 patients
- Formation ulcéro-bourgeonnante chez 3 patients
- Formation ulcéro végétante chez un patient
- Gastrite érythémateuse chez 8 patients
- Processus hypertrophique sous cardiaal chez un patient
- Pseudo diverticule antral prépylorique chez un patient
- Formation pseudo polypoïde sous muqueux chez un patient
- Formation polypoïde ombiliqué au centre ulcérée chez un patient
- Tumeur duodénale évoquant un ampullome vaterien chez un patient
- Un bombement au niveau de la jonction antro-fundique chez un patient
- Gros plis duodénaux avec présence d'une ulcération de un cm chez un patient

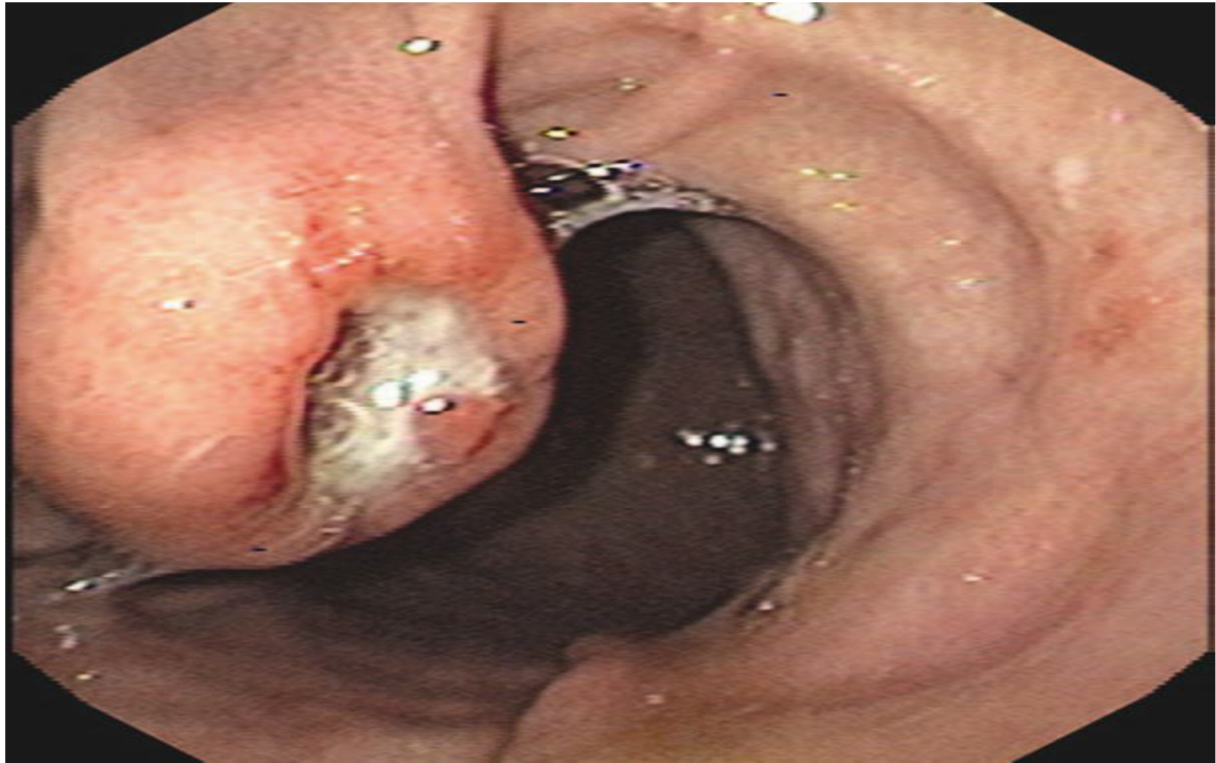


Fig. 7 :FOGD ,formation ulcéro-bourgeonnante cas 1

Une colonoscopie a été effectuée chez 03 patients, soit 10% des cas :

Elle a montré :

- Un processus ulcéro-bourgeonnant hémi-circonférentiel non sténosant au niveau du rectum Chez un patient.
- Issue de sang de la valvule iléo-caecale chez un patient.
- Aspect endoscopique normal chez un patient.

La rectoscopie a été réalisée chez un malade objectivant une masse qui occupe toute l'hémi circonférence rectale postérieure.

La biopsie per endoscopique a montré :

- Cellules fusiformes dans 7 cas
- Cellules épithéloïdes dans un cas
- Cellules mixtes dans un cas
- Non concluante dans 5 cas

3. Echoendoscopie :

Echoendoscopie a été réalisée chez quatre patients objectivant :

- Présence en sous cardial d'une formation qui fait saillie dans la lumière gastrique paraissant au dépend de la musculature « évoquant un léiomyome gastrique » dans le cas 11.
- Un processus tumoral de l'ampoule vaterien envahissant la musculature et les canaux biliaires et pancréatique dans le cas 12.
- Processus tumoral intraluminal au niveau de DII, hypoéchogène hétérogène bilobée avec halo clair en faveur d'une tumeur stromale dans le cas 19.
- Formation arrondie hétérogène hypoechogène prend naissance de la musculature dans le cas 27.

4. Echographie :

Dans notre série l'échographie a été faite chez 26 patients et elle avait objectivé :

- Un épaissement digestif chez 13 patients
- Masse arrondie chez un patient

- Un épanchement péritonéal chez un patient
- Masse hétérogène chez trois patients
- Masse tissulaire hypoéchogène hétérogène chez trois patients
- Masse solide chez un patient
- Masse abdomino-pelvienne chez un patient

Elle a été sans particularité chez trois patients.

Elle a permis de guider la biopsie dans un cas.

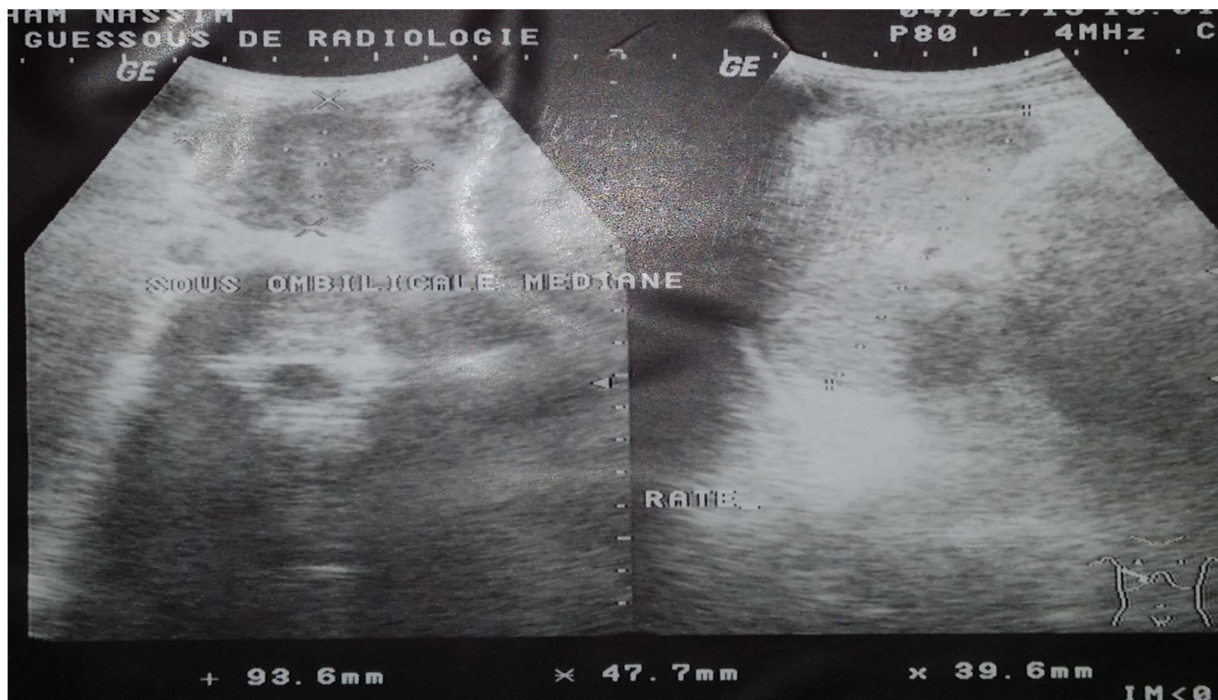


Fig.8 : échographie, Masse tissulaire hypoéchogène hétérogène (cas 24)

5. Tomodensitométrie :

La TDM a été réalisée chez tous les malades objectivant :

- Une masse tissulaire chez 27 patients
- Syndrome occlusif grêlo-colique d'origine tumorale chez un patient
- Invagination intestinale proximale chez un patient
- Masse tissulaire avec de nécrose et de calcification chez un patient
- Masse tissulaire exoluminale chez 3 patients
- Masse tissulaire et liquidienne cloisonnée située en intrapéritonéale chez un patient
- Métastases hépatiques chez deux patients

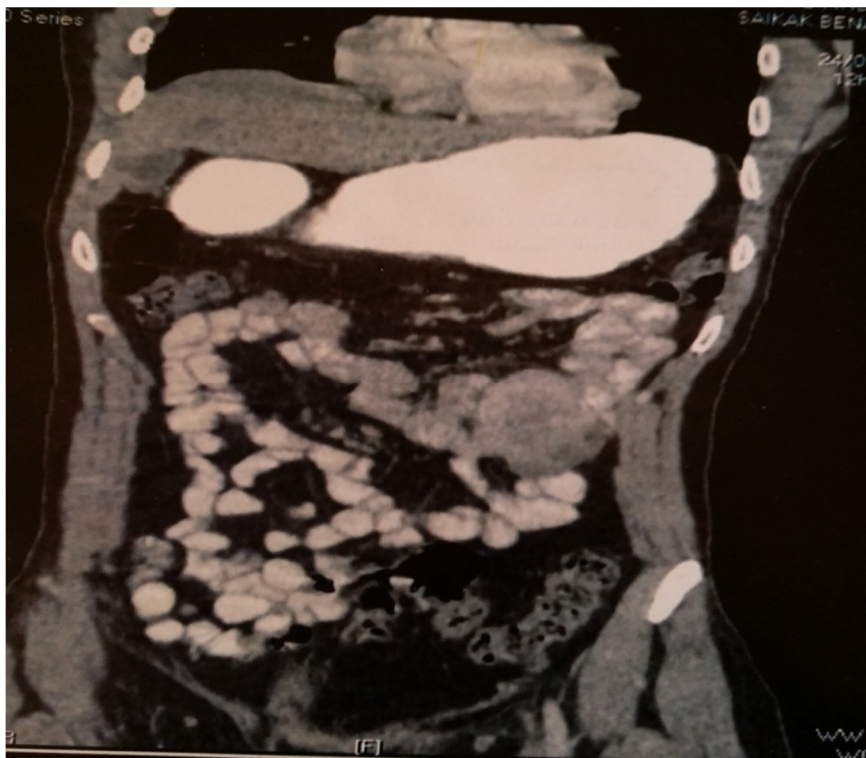


Fig.9: TDM, épaissement tissulaire pariétale jéjunale (cas : 18).

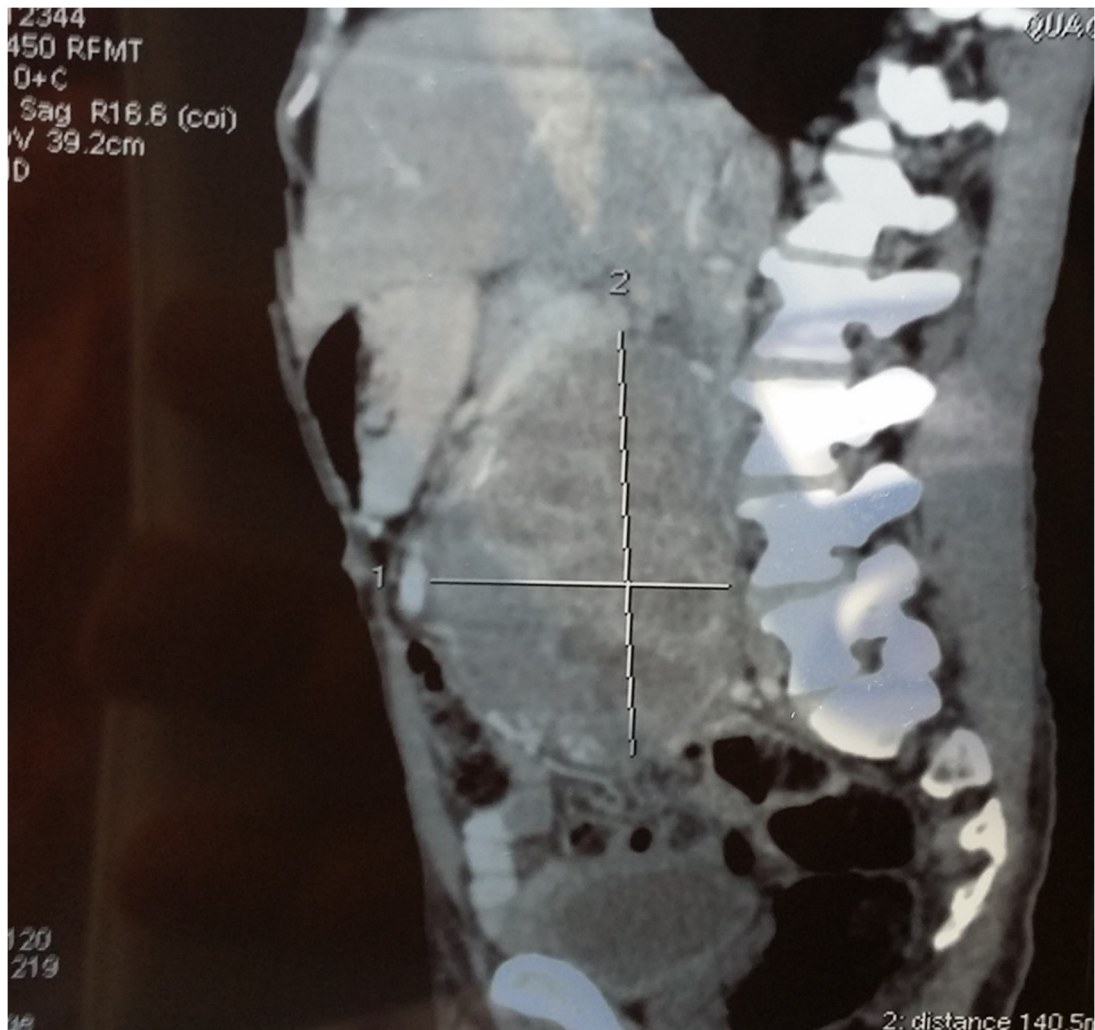


Fig. 10 : TDM, masse tissulaire hypoéchogène hétérogène de 14 cm (cas25)

▪ **Imagerie par résonance magnétique :**

L'IRM a été faite chez une patiente, elle avait objectivé une volumineuse masse retro utérine d'allure nécrosée (cas31).

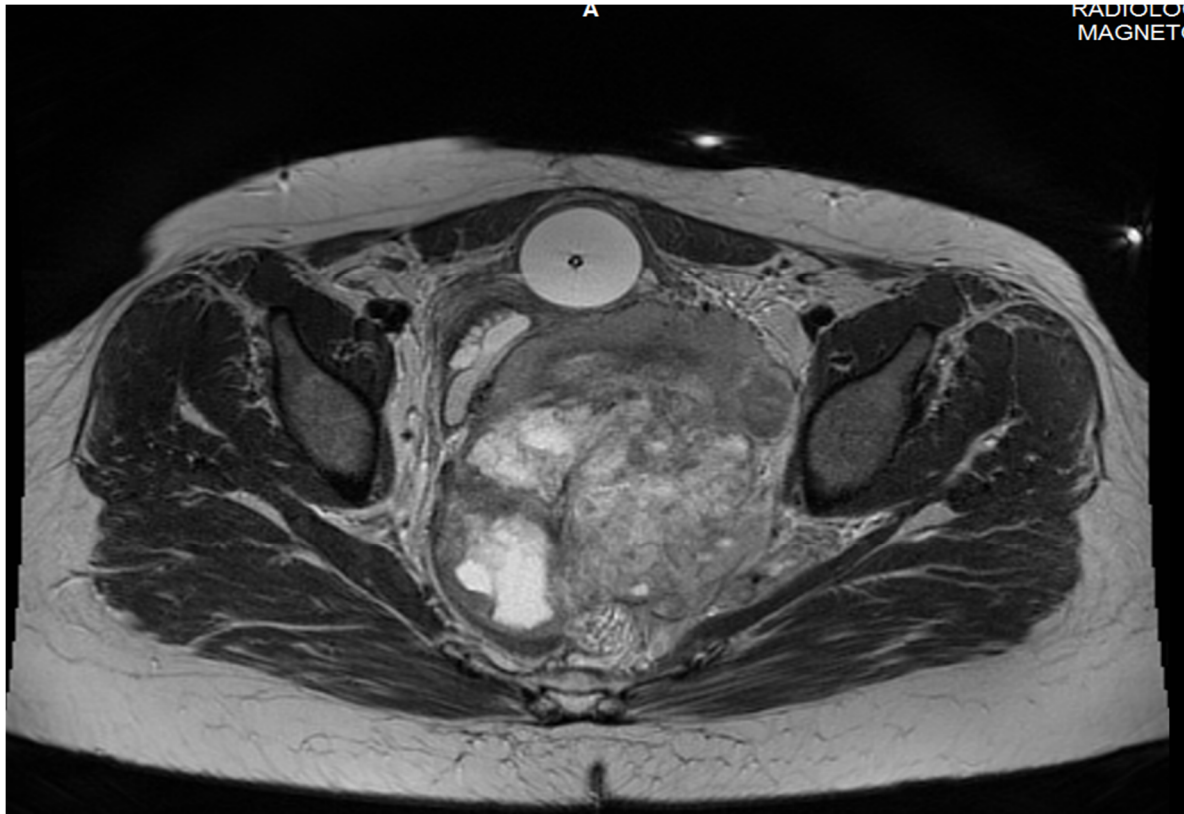


Fig.11 : IRM , volumineuse masse retro-utérine d'allure nécrosée et bien circonscrite cas 31

6. Opacification digestives :

Le transit Oeso-Gastroduodéal a été effectué chez cinq patients permettant d'objectiver une image lacunaire dans trois cas, sténosante dans un cas et normale dans un cas.

Le lavement baryté a été réalisé chez un seul patient et avait montré un colon spastique irritatif.

D. Etude anatomo-pathologique :

1. Aspect macroscopique :

❖ La taille de la tumeur

La taille tumorale variait entre 3 cm et 31cm avec une moyenne de 9.87 cm

Tableau 2 : la répartition des patients en fonction de la taille de la tumeur

La taille de la tumeur cm	Nombre de cas	Pourcentage (%)
≤ 2	0	0
>2 -5	8	25.8
>5 -10	12	38.7
>10	11	35.5

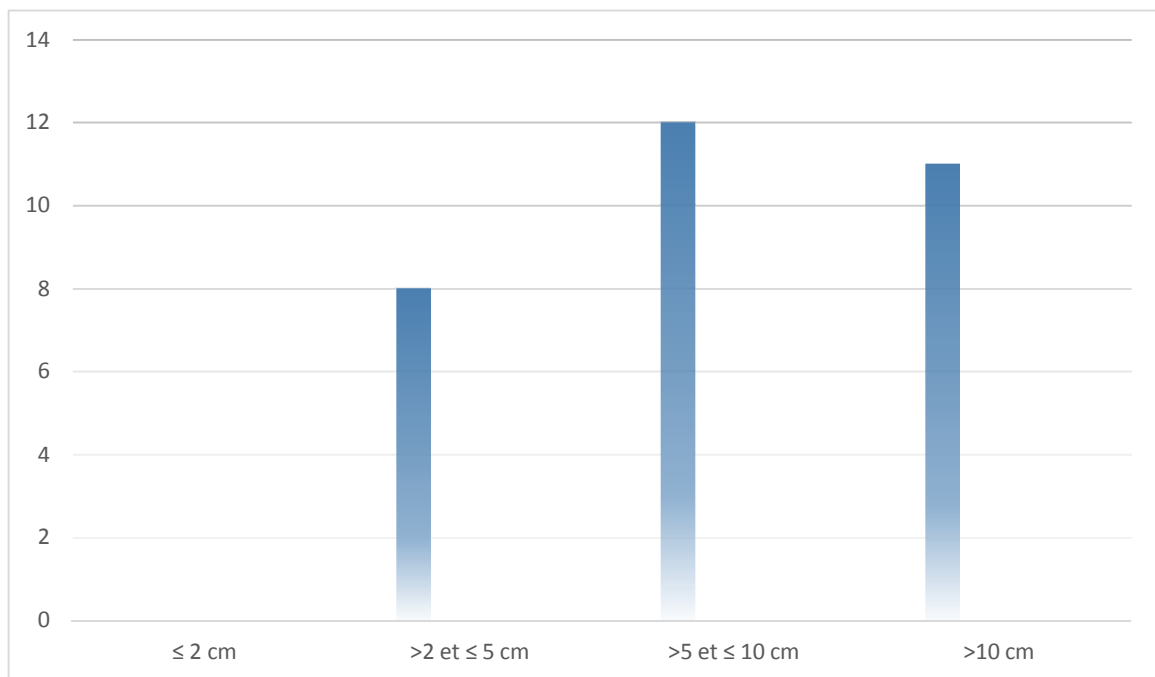


Fig.12 : la répartition des patients en fonction de la taille de la tumeur

2. Microscopie :

❖ Le type cellulaire :

- cellules fusiformes sont retrouvées chez 21 patients soit 68%
- Les cellules épithélioïdes chez un patient (3.2%)
- Les cellules mixtes chez un patient (3.2%)

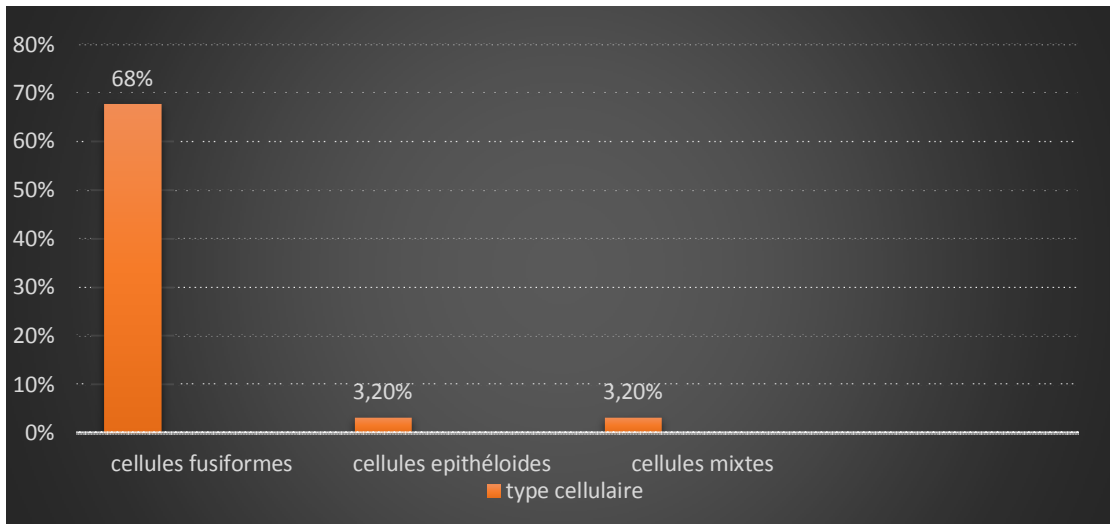


Fig. 13: la répartition des patients en fonction de type cellulaire

❖ Immunohistochimie :

Le diagnostic de certitude de tumeur stromale a été obtenu par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire retrouvant :

- C-kit réalisé chez 27 cas, positif dans 27 cas (100%)
- CD34 positif dans 26 cas soit 84%
- Actine positif dans 7 cas
- Desmine positif dans deux cas
- PS100 positif dans deux cas
- Dog1 positif dans un cas

❖ **Grade de la tumeur :**

Dans notre série la tumeur stromale était de :

- Faible risque chez 8 cas soit 26%
- Risque intermédiaire chez 8 patients soit 26%
- Haut risque chez 15 patients soit 48%

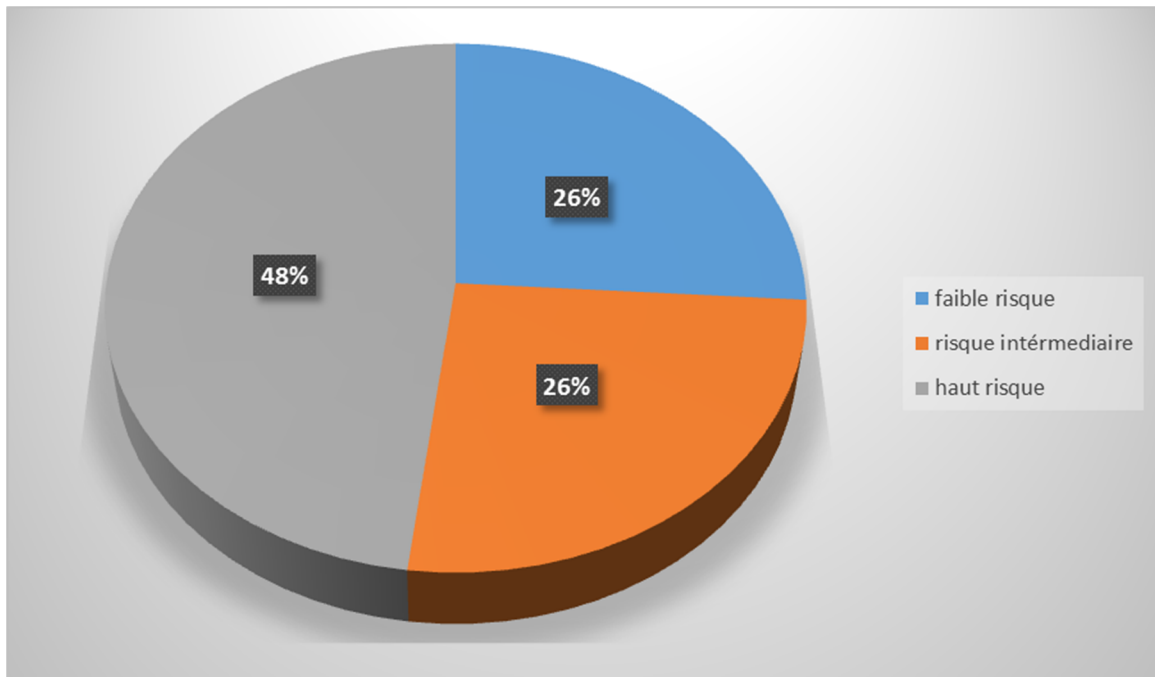


Fig.14 : Répartition du risque de malignité des tumeurs de notre série classées selon Fletcher.

E. Traitement :

La prise en charge thérapeutique a débuté par un geste chirurgical adapté à la localisation tumorale et son extension locorégionale, chez 27 patients soit 87%.

❖ L'estomac :

Dans notre série, les 16 tumeurs gastriques rapportées ont bénéficié :

- Gastrectomie totale chez 05 patients soit 31.25%
- Tumorectomie chez 05 patients (31.25%)
- Gastrectomie avec spléno-pancréatectomie caudale chez un patient (6.25%)
- Gastrectomie atypique chez 03 patients (18.75%)
- Traitement médical chez deux patients (12.5%)



Fig.15 : pièce opératoire d'une tumorectomie « gastrique » sous coelioscopie



Fig.16 : pièce opératoire d'une gastrectomie

❖ L'intestin grêle :

08 patients présentaient une localisation au niveau de l'intestin grêle :

- Duodéno-pancréatectomie céphalique avec colectomie segmentaire de transverse chez un patient (12.5%)
- Iléo colectomie droite chez un patient (12.5%)
- Résection segmentaire de grêle chez cinq patients (62.5%)
- Duodéno-pancréatectomie céphalique chez un patient (12.5%)

❖ **Rectum :**

Trois cas présentaient une tumeur stromale au niveau du rectum :

- Le premier cas a bénéficié d'une résection ano-rectale
- Le deuxième cas a bénéficié d'un traitement médical
- Le troisième cas a bénéficié d'une résection colo-anale protégée par iléostomie latérale.

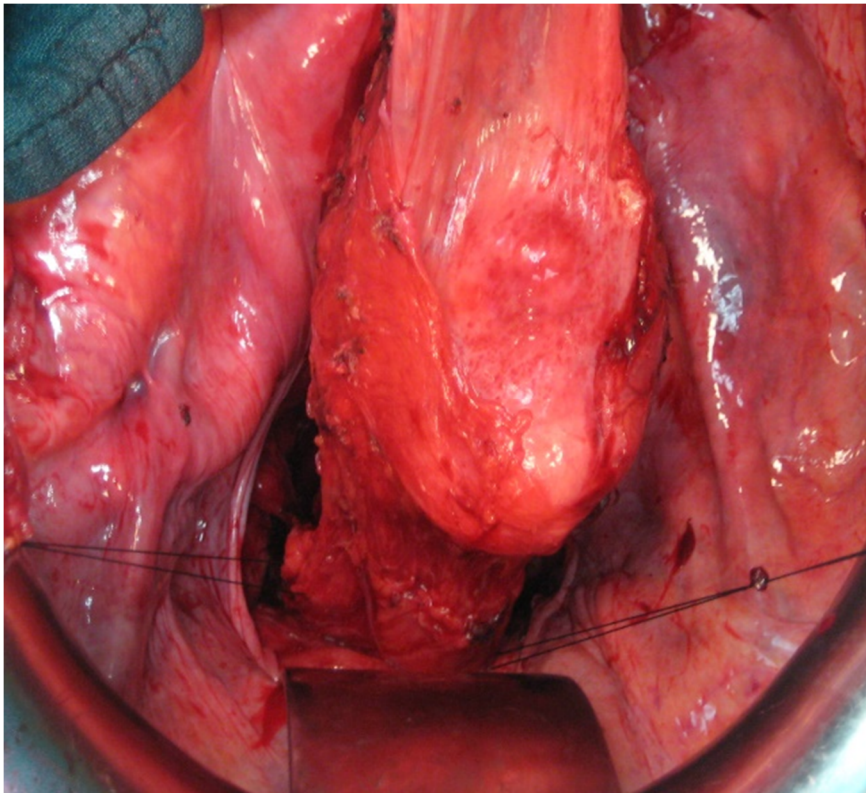


Fig. 17 : vue opératoire montrant un processus tumorale de la paroi antérolatérale gauche du rectum

❖ **Mésentère :**

- résection de la tumeur emportant le grêle envahit et le colon droit
- Enorme tumeur mésentérique impossible à disséquer du duodénum
« une biopsie tumorale a été réalisée ».



Fig.18 : pièce opératoire d'une tumeur stromale mésentérique

❖ **Péritoine :**

- Tumorectomie avec résection de ligament rond
- Non opéré « traitement medical »

F. Evolution :

- l'évolution était imprécise chez 11 patients
- Evolution favorable chez 18 patients avec recul moyen de 19 mois
- Une récurrence locale chez deux cas :
 - Le premier cas (cas11) a présenté une fistule au niveau de l'anastomose avec une récurrence locale au niveau de l'estomac après 6mois d'une tumorectomie
 - Le deuxième cas (cas15) a présenté une récurrence locale « rectum » après 24 mois d'une résection ano-rectale

Le traitement des deux patients ayant présenté une récurrence a consisté en : Une gastrectomie polaire supérieure pour le cas 11

- une thérapie ciblée à base de l'imatinib « glivec » seule pour le cas 15



Discussion

VII. DISCUSSION :

A. Epidémiologie :

1. Incidence:

L'incidence de ces tumeurs reste difficile à préciser, elle est certainement sous-évaluée à cause de l'absence de critères pathologiques bien définis et spécifiques des GIST au cours des dernières décennies, la latence clinique de certaines formes tumorales qui restent non diagnostiquées, et les études d'incidence qui sont rétrospectives [7].

On estime que l'incidence dans les pays occidentaux est de 15/1.000.000 d'habitants/an ce qui représente environ 800-900 nouveaux cas/an en France [8,9], Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif [10,11,12].

2. Age –sexe :

L'âge médian du diagnostic dans la plupart des séries est compris entre 55 - 65ans, rarement avant l'âge de 40 ans [13,14]. Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les patients les plus jeunes mais exceptionnellement chez l'enfant [13, 14,15].

L'âge de nos patients variait entre 27 et 72 ans avec une moyenne d'âge de 53.3 ans.

En ce qui concerne le sexe, même si certaines études internationales montrent une légère prédominance masculine, on retiendra que le sexe ratio est voisin de 1 [16, 17, 18,19].

Dans notre série, On note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio égal à 1,8. En effet le nombre des hommes représente le double de celui des Femmes (64 % contre 36%).

3. Siège :

Les GIST peuvent se développer n'importe où le long du tube digestif, avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum. Leur siège est réparti comme suit :

L'estomac (50% - 70%), l'intestin grêle (20% - 30%), le colon et le rectum (5%-10%), la localisation œsophagienne est de 5% et le péritoine moins de 5% [20, 16, 21,22].

Dans notre série, le siège des tumeurs a intéressé l'estomac dans 16 cas, soit 52% des cas, l'intestin grêle dans 08 cas, soit 26 % des cas, le rectum dans trois cas (10% des cas), le mésentère dans deux cas (6% des cas) et le péritoine dans deux cas (6%).

Tableau 3 : la répartition des GIST selon le siège de la tumeur

Siège de la tumeur	Balaton AJ	Notre série %
Œsophage	<5%	--
Estomac	50-70%	52%
Intestin grêle	20-30%	26%
Colon et rectum	<10%	10%
Péritoine	<5%	6%
Mésentère	--	6%

B.Presentation clinique :

1. Circonstance de découverte :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont longtemps asymptomatiques, rendant leur découverte fortuite fréquente. Dans environ 20% des cas, le diagnostic est posé après la réalisation d'une endoscopie ou d'un examen d'imagerie réalisé pour une autre indication. Dans 15 à 25% des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique [5].

Les symptômes révélateurs des tumeurs stromales sont consécutifs aux complications de ces tumeurs.

Ils sont représentés par :

- Les douleurs abdominales mal systématisées dues au volume de la tumeur, sont retrouvées dans 50% des cas.
- L'hémorragie digestive est révélatrice dans 25-55% des cas (Hématémèse, méléna, anémie ferriprive). L'hémorragie est due à des ulcérations qui peuvent parfois se cicatrifier et donner un tableau de saignement à répétition [23, 24,25].
- une masse abdominale, retrouvée chez 10 à 20% des cas.
- le risque de syndrome occlusif pour les tumeurs de siège grêlique (peu fréquent).

Une étude a montré que le diamètre moyen des tumeurs symptomatiques est de 6 cm contre 1,5 cm pour les tumeurs asymptomatiques.

Les autres symptômes possible sont une altération de l'état général, dysphagie, syndrome rectal ou dans un tableau d'urgence abdominale telle une péritonite par perforation de la tumeur.

La difficulté provient du fait que ces symptômes n'ont pas de caractères spécifiques et peuvent donc évoluer pendant plusieurs années avant que le diagnostic ne soit porté [26,5].

Dans notre série les symptômes les plus fréquents sont:

- Les douleurs abdominales dans 67.7%
- Les hémorragies digestives dans 45,1%
- Une masse abdominale dans 32.2%
- Des vomissements dans 16,1%
- Des troubles de transit dans 6,4 %
- Des signes généraux dans 32.2%

Du fait de leur caractère non spécifique, les symptômes évoluent le plus souvent sur plusieurs mois, ce qui explique le retard diagnostique observé dans notre étude et qui est de 12mois en moyenne.

2. Particularités en fonction de la localisation :

➤ Œsophage :

Les tumeurs stromales œsophagiennes sont beaucoup plus rares et ont souvent un comportement agressif. [65] La dysphagie est le maître symptôme dans les localisations œsophagiennes des GIST. L'hémorragie digestive est également retrouvée.

➤ **Estomac :**

C'est la localisation la plus fréquente des tumeurs stromales. La moitié se développe dans le fundus, 25% dans l'antrum et 20% dans la région pylorique [65].

Dans les séries chirurgicales [116], l'hémorragie digestive est révélatrice chez 40% des patients (hématémèses, plus rarement méléna) accompagnée de douleurs abdominales dans deux tiers des cas. La palpation d'une masse abdominale ou la perforation digestive sont observées dans 10 à 20% des cas. Ces circonstances de découverte amènent le plus souvent à opérer le patient en urgence. Chez ces patients symptomatiques, la taille moyenne de la tumeur est d'environ 8 à 10cm.

Dans une série rétrospective de 1765 GIST gastriques l'hémorragie digestive était le symptôme révélateur le plus fréquent (54 %). Les autres symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %). La lésion était de découverte fortuite chez 18 % des patients [19].

➤ **Intestin grêle :**

Le diagnostic de tumeur stromale du grêle est souvent fait à un stade plus avancé, avec une taille médiane de 11cm environ. Les métastases sont plus fréquentes au moment du diagnostic. [65]

Les tumeurs stromales du grêle apparaissent plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis le duodénum. Les formes malignes prédominent au niveau de l'iléon [117]. Les formes symptomatiques se manifestent généralement par un saignement, soit occulte responsable d'une

anémie avec pâleur cutanéomuqueuse ou méléna, par des douleurs abdominales fréquentes mais atypiques et peu spécifiques, par des troubles du transit (diarrhée, constipation) ou alors par la palpation d'une masse abdominale. Les tumeurs stromales du grêle peuvent être découvertes à l'occasion d'une complication : occlusion intestinale ou perforation [117].

Dans une étude, parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, est aussi le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques.

➤ **Colon et rectum :**

Les tumeurs stromales du rectum sont plus fréquentes que celles du colon et peuvent se manifester par des rectorragies, un syndrome rectal, ou par une complication (occlusion ou perforation) [118].

➤ **Épiploon et mésentère :**

Les tumeurs stromales digestives primitives de l'épiploon, du mésentère ou du rétropéritoine se présentent typiquement comme des masses intra-abdominales solitaires, à différencier des multiples lésions retrouvées dans l'invasion métastatique péritonéale des GIST du tube digestif. Les symptômes majeurs sont les douleurs abdominales ou la masse palpable. [119]

3. Formes compliquées :

➤ L'hémopéritoine :

Cette complication est l'apanage des tumeurs malignes volumineuses exoluminales hyper vascularisées et siège de nécrose centrale.

➤ Forme nécrosée :

Cette forme peut s'accompagner d'une fistule faisant communiquer la cavité néoformée avec la lumière digestive et être source d'hémorragie digestive et de surinfection tumorale.

➤ Forme obstructive :

L'obstruction du cardia serait l'origine d'une dysphagie basse. Les localisations juxtapyloriques peuvent s'accompagner d'accidents obstructifs pyloriques. Les localisations grêliques et colorectales peuvent réaliser de véritables tableaux d'occlusion.

4. Cas particuliers des GIST de taille moins de 2 cm :

Des séries récentes suggèrent la fréquence élevée de GIST gastriques de petite taille chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser spontanément. La mutation de C-kit est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non des petites GIST. De plus, le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm de diamètre. La vitesse de croissance éventuelle des petites GIST gastriques semble variable. De ce fait, le choix entre surveillance ou résection est licite pour les GIST de l'estomac de moins de 2 cm de diamètre, en tenant compte de l'existence éventuelle de symptômes (exceptionnels à cette taille), du terrain et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou complexe sa résection. Dans tous les cas, une information et une discussion avec le patient sont nécessaires.

5. Les associations syndromiques :

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales.

Elles peuvent être également observées dans le contexte d'une triade de carney ou d'une neurofibromatose de type I [27].

a. Une triade de carney :

La triade de Carney est un syndrome tumoral multifocal rare ; décrite en 1977 associant : les tumeurs stromales gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien.

La forme incomplète est plus fréquente, associant GIST et un chondrome pulmonaire. [28]

Selon Carney, cette pathologie atteint essentiellement la femme jeune (1homme pour 5 femmes, âge moyen 23 ans).

b. La maladie de de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :

C'est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante qui touche toutes les races avec une incidence de 1 /3000 naissance.

Elle est d'évolution lente et se caractérise par la présence de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs périphériques et de système nerveux central (gliomes), des malformations squelettiques et des taches pigmentaires (café au lait) [29].

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives, des lésions hyperplasiques des plexus, des tumeurs endocrines duodénales et ampullaires et des tumeurs stromales digestives.

Les tumeurs stromales digestives survenant dans le cadre d'une maladie de Von Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples et sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées [30,29].

La découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille et la consultation génétique est essentielle pour éviter la transmission de la maladie [29].

c. Les tumeurs stromales digestives de forme familiale :

De rares formes familiales de tumeurs stromales digestives multiples ont été parfois associées à une hyperpigmentation de la peau et la muqueuse, à une urticaire pigmentaire et à une hyperplasie diffuse des cellules Cajal. Elles sont le plus souvent liées à une mutation du gène Kit [31, 32,33].

Dans notre série, aucune de ces associations syndromiques n'a été observée.

C. Paraclinique

Les examens utiles pour le diagnostic des GIST dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur [34].

Pour les tumeurs de moins de 5 cm et de siège gastrique ou colorectal, une simple endoscopie permet d'évoquer le diagnostic qui peut être confirmé par une échoendoscopie.

Pour les petites GIST du grêle, le diagnostic est porté par un entéroscanner et/ou une entérocopie. L'utilisation de la vidéocapsule peut comporter un risque d'occlusion si la lumière digestive est réduite par la taille de la tumeur.

Dans le cas de GIST très volumineuses, le scanner abdominal reste l'examen de référence.

1. Biologie :

La biologie n'est pas contributive car n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [35].

Elle permet seulement de poser le diagnostic d'une anémie, qui est la conséquence directe du saignement ou mettre en évidence un syndrome inflammatoire biologique.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 20 patients (64.5%).

2. Endoscopie :

Elle est souvent réalisée devant l'existence des symptômes que présente le malade, comme l'hémorragie digestive haute, la douleur épigastrique et l'anémie.

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, sous muqueux recouvert par une muqueuse normale [36]. Il n'est pas spécifique, mais fait évoquer dans l'estomac par argument de fréquence le diagnostic de GIST ou de pancréas aberrant. La tumeur peut être ulcérée à son sommet.

Les GIST gastriques duodénales et colorectales sont ainsi accessibles aux endoscopies de routine.

Désormais, les explorations endoscopiques du grêle sont aussi devenues très performantes.

La vidéo-capsule endoscopique peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille [36]. L'aspect est similaire à celui observé en endoscopie standard mais les images parfois d'interprétation délicate. Une tumeur de taille supérieure à 2 cm fait courir le risque d'occlusion, soit par incarceration, soit par invagination.

L'entérocopie double ballon, qui permet une exploration étendue du grêle, est un examen de deuxième intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéocapsule ou à l'entéroscanner. Le recours à une entérocopie peropératoire est désormais exceptionnel.

Les biopsies endoscopiques sont les plus souvent négatives, les GIST se développant à partir de la musculature du tube digestif [37].

Les biopsies peuvent être positives quand elles sont réalisées au niveau d'une ulcération, mais doivent être prudentes en cas d'hémorragie récente. Les biopsies avec des pinces de grande capacité et les biopsies en puits dans un même orifice ont une faible rentabilité dans les GIST. De même, la résection endoscopique (anse diathermique, mucoséctomie, dissection sous muqueuse) pour obtenir un diagnostic histologique n'est pas indiquée en cas de suspicion de GIST en raison du risque de perforation important pour ces lésions de la musculature.

Dans notre série, L'exploration endoscopique était effectuée chez tous les patients présentant une hémorragie digestive, d'épigastralgies et des vomissements chroniques. Soit 26 cas (84%).

La fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez 24 patients (77.4%):

Elle a montré :

- Formation bourgeonnante chez 3 patients
- Formation ulcéro-bourgeonnante chez 3 patients
- Formation ulcéro végétante chez un patient
- Gastrite érythémateuse chez 8 patients
- Processus hypertrophique sous cardial chez un patient
- Pseudo diverticule antral prépylorique chez un patient
- Formation pseudo polypoïde sous muqueux chez un patient
- Formation polypoïde ombiliqué au centre ulcérée chez un patient
- Tumeur duodénale évoquant un ampullome vaterien chez un patient

- Un bombement au niveau de la jonction antro-fundique chez un patient
- Gros plis duodénaux avec présence d'une ulcération de un cm chez un patient

Une colonoscopie a été effectuée chez 03 patients, soit 9.7% des cas :

Elle a montré :

- Un processus ulcéro-bourgeonnant hémi-circonférentiel non sténosant Chez un patient.
- Issue de sang de la valvule iléo-caecale chez un patient.
- Aspect endoscopique normal chez un patient.

La rectoscopie a été réalisée chez un malade objectivant une masse qui occupe toute l'hémi circonférence rectale postérieure.

La biopsie per endoscopique a montré :

- Cellules fusiformes dans 7 cas
- Cellules épithéloïdes dans un cas
- Cellules mixtes dans un cas
- Non concluante dans 5 cas

3. Echo endoscopie (EE):

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous muqueuses œsogastroduodénales ou rectales quand elles sont de taille modérée [38, 39,40].

Tout d'abord, elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, dont l'aspect endoscopique peut mimer en tout point une tumeur sous muqueuse.

Parmi 1181 déformations recouvertes d'une muqueuse normale essentiellement de l'estomac, les compressions extrinsèques représentaient environ 31 % des cas, contre 69 % pour les lésions sous-muqueuses. Alors que l'endoscopie a une précision de 39 % à 69 % pour différencier ces deux types de lésions, celle de l'écho-endoscopie est proche de 100 % [37].

L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique de tumeur mésoenchymateuse se développant dans le muscle lisse. C'est celui d'une lésion hypoéchogène, ovalaire souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène, qui correspond à la musculature (Fig.5)



Fig.19 : aspect écho-endoscopique de GIST gastrique [39]

Les autres lésions sous-muqueuses qui peuvent avoir ces caractéristiques sont beaucoup plus rares : les léiomyomes (exceptionnels dans l'estomac et plus fréquents dans l'œsophage ou le rectum), les schwannomes gastriques (qui sont des tumeurs bénignes), et exceptionnellement les léiomyosarcomes (tumeurs fusiformes n'exprimant pas c-kit et non muté sur le gène KIT) ou des métastases digestives (qui peuvent prendre des aspects variés).

Les performances de l'EE standard pour le diagnostic présomptif de GIST sont le plus souvent considérées comme élevées dans la littérature (rentabilité diagnostique aux environs de 80 %), bien qu'imparfaitement déterminées.

Dans une série de 44 patients, l'EE permettait, le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 72 %. Mais la précision diagnostique n'était que de 43 % dans une autre série.

Il faut surtout retenir qu'il ne s'agit que d'un diagnostic présomptif de GIST et que par argument de fréquence, les tumeurs hypoéchogènes de la quatrième couche hypoéchogène de l'estomac correspondent à des GIST dans plus de 80 % des cas. Le diagnostic de GIST est en revanche délicat à porter en EE dès lors que la couche d'origine de la lésion ne peut être précisée, situation plus fréquente pour des tumeurs plus volumineuses. Plusieurs études préliminaires suggèrent que la vascularisation tumorale et l'analyse de sa cinétique seraient particulièrement intéressantes pour différencier les GIST des autres tumeurs de la musculature.

En écho endoscopie de contraste, les GIST prennent rapidement et massivement le contraste en motte de l'extérieur vers l'intérieur, avec une prise de contraste assez prolongée. La prise de contraste des léiomyomes est moins importante, moins diffuse avec un *Wash out* plus rapide et plus rapidement

complet. Plus récemment, l'analyse numérique des images d'EE ou l'élastographie ont montré un intérêt pour aider à distinguer les GIST des autres tumeurs de la musculature digestive. Des études plus importantes sont nécessaires pour déterminer la rentabilité diagnostique de ces nouvelles techniques.

Certains critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité des GIST ont été établis par plusieurs études rétrospectives [40bis, 41] :

- Taille de la lésion (> 3 à 4 cm)
- Existence d'une nécrose centrale
- Contours mal limités
- Envahissement d'organes de voisinage
- Présence de zones kystiques intratumorales

Ces critères sont plus souvent présents en cas de tumeurs volumineuses.

L'écho-endoscopie permet aussi d'effectuer une ponction écho-guidée conduisant au diagnostic. Auparavant, il était pratiquement impossible d'obtenir une caractérisation histologique de ce type de tumeur avant la chirurgie. En effet, les critères morphologiques écho-endoscopiques de malignité, pris isolément, sont parfois insuffisants, et la biopsie écho-guidée, associée à une analyse immunohistochimique, peut permettre d'obtenir une spécificité de malignité de 100 % avant d'entreprendre une chirurgie [42].

Les limites de la biopsie écho-guidée sous écho-endoscopie restent essentiellement la détermination de l'activité mitotique liée à l'exiguïté des prélèvements, l'idéal étant d'utiliser des aiguilles de diamètre plus élevé.

Le taux de complications rapporté au cours des biopsies écho-guidées est de 0,3 % [43].

Les principales indications de la ponction sous-échoguidée sont : [44,42]

- ✓ doute diagnostique avec une autre lésion sous-muqueuse pour laquelle une simple surveillance serait licite (lymphome, tuberculose).
- ✓ obtenir une certitude diagnostique si l'état clinique du patient rend élevé le risque chirurgical.
- ✓ tumeur localement avancée ou tumeur d'allure inextirpable pour laquelle un traitement néo adjuvant pourrait être mis en route.

Dans notre série, l'écho endoscopie a été réalisée chez quatre patients objectivant :

- Présence en sous cardinal d'une formation qui fait saillie dans la lumière gastrique paraissant au dépend de la musculature « évoquant un léiomyome gastrique » dans le cas 11.
- Un processus tumoral de l'ampoule valérien envahissant la musculature et les canaux biliaires et pancréatique dans le cas 12.
- Processus tumoral intraluminal au niveau de DII, hypoéchogène hétérogène bilobée avec halo clair en faveur d'une tumeur stromale dans le cas 19.
- Formation arrondie hétérogène hypoéchogène prend naissance de la musculature dans le cas 27.

4. Radiologie :

a. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale est l'examen de première intention dans l'exploration d'une masse abdominale ou de douleurs abdominales.

L'échographie abdominale avec remplissage à l'eau de l'estomac permet de mettre en évidence des tumeurs stromales gastriques volumineuses à développement exoluminal qui se présentent comme des masse volumineuses à contours irréguliers et polylobés échogènes, avec des zones hypoéchogènes ou anéchogènes centrales cavitaires et nécrotiques [44].

Elle fait souvent partie du bilan d'extension, en recherchant les métastases hépatiques et les adénopathies profondes. Elle permet également de guider les ponctions biopsies transcutanées mais pour certains auteurs il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure, car l'exploration abdominale est inévitable et le diagnostic final doit être porté sur la pièce d'exérèse complète. De plus, les risques hémorragiques et de dissémination sont importants [44,42].

Dans notre série, l'échographie a été faite chez 25 patients et elle avait objectivé :

- Un épaississement digestif chez 13 patients
- Masse arrondie chez un patient
- Un épanchement péritonéal chez un patient
- Masse hétérogène chez trois patients
- Masse tissulaire hypoéchogène hétérogène chez trois patients
- Masse solide chez un patient

- Masse abdomino-pelvienne chez un patient

Elle a été sans particularité chez trois patients.

Elle a permis de guider la biopsie dans un cas (cas 30).

b. Tomodensitométrie(TDM) :

La TDM est actuellement l'examen de référence dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi post thérapeutique [42].

La TDM, réalisée en acquisitions spiralées avant, puis après injection de produit de contraste avec un balisage digestif à l'eau ou au produit de contraste hydrosoluble dilué permettant de distendre l'estomac et de mieux analyser une tumeur gastrique.

Elle permet de suggérer le diagnostic devant la mise en évidence d'une masse de taille variable dépassant souvent 5 cm, bien limitée en rapport avec une paroi digestive, hétérogène du fait de présence de zones de nécrose, d'hémorragie ou de calcifications. La composante charnue est rehaussée par le produit de contraste, des vaisseaux tumoraux peuvent être visualisés au sein de la tumeur. La lumière digestive est rétrécie par l'épaississement pariétal, mais l'occlusion digestive est rare. L'ulcération ou la fistulisation dans la lumière digestive est commune. La masse refoule les organes et vaisseaux adjacents avec parfois des signes d'invasion directs.

Les GIST de petite taille apparaissent bien limitées hypervasculaires de siège sous-muqueux [46,47], elles sont mieux détectées par l'entéroscanner [48].



Fig.20 : Scanner abdominal après injection d'iode : volumineuse masse de la paroi duodénale à développement extrinsèque, composante tissulaire périphérique de rehaussement hétérogène avec vaisseaux tumoraux (flèche fine), centre nécrotique contenant des bulles d'air (étoile) avec suspicion de fistulisation au duodénum (flèche épaisse). [46]

Les critères de malignité des GIST en TDM seraient une taille supérieure à 5 cm, des contours polylobés, un rehaussement hétérogène, une infiltration mésentérique, la présence d'ulcérations, le caractère exophytique du développement, la présence de zones nécrotiques et hémorragiques, l'existence de métastases hépatiques et une dissémination péritonéale [49,50].

➤ **Particularités selon la localisation de la tumeur :**

Les GIST gastriques peuvent se manifester sous la forme de petits nodules intrapariétaux, à contours nets et de densité homogène (fig.7), dont la découverte est souvent fortuite. Sont également observées des tumeurs de plus grande taille, ayant souvent un développement exoluminal et un rehaussement plus hétérogène.

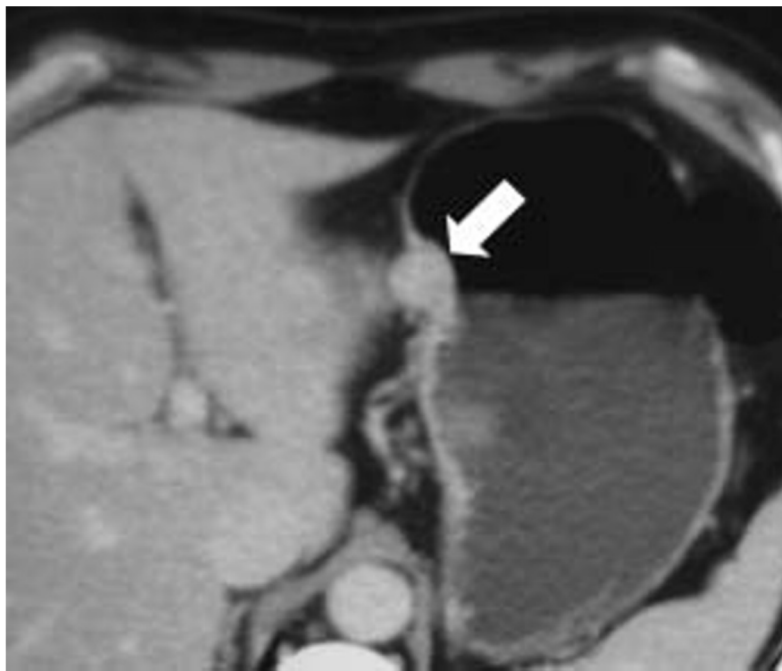


Fig.21: TDM dans le plan axial montrant un nodule pariétal homogène, rehaussant, de petite taille (flèche), développé aux dépens de la petite courbure gastrique. [55]



Fig.22 :TDM à un niveau de coupe inférieur, masse pariétale gastrique (flèches) plus volumineuse et hétérogène, à développement exoluminal [55]

Dans l'intestin grêle, seconde localisation en fréquence des GIST, l'aspect le plus communément observé est celui d'une volumineuse masse exoluminale et hétérogène, mais un aspect polypoïde est également possible.

Plus rares, les GIST rectales sont souvent de petite taille, à développement endoluminal et à rehaussement homogène après injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Une grande taille et un développement exoluminal sont toutefois possibles dans cette localisation.

Il existe peu de descriptions radiologiques des GIST œsophagiennes dans la littérature. Ils forment souvent des lésions hétérogènes et volumineuses, parfois extensives.

L'aspect des GIST du mésentère et de l'épiploon est généralement celui d'une masse volumineuse et hétérogène (nécrose, hémorragie), à contours réguliers.

Ces caractéristiques sont suggestives de GIST par rapport à d'autres tumeurs digestives.

En effet, les carcinomes ont tendance à avoir une extension ganglionnaire et aux organes de voisinage rapide. Dans les lymphomes, on observe généralement un épaissement circulaire de la paroi digestive et une extension ganglionnaire.

Dans notre série, La TDM a été réalisée chez tous les malades objectivant :

- Une masse tissulaire chez 27 patients
- Syndrome occlusif grêlo-colique d'origine tumorale chez un patient
- Invagination intestinale proximale chez un patient
- Masse tissulaire avec de nécrose et de calcification chez un patient
- Masse tissulaire exoluminale chez 3 patients
- Masse tissulaire et liquidienne cloisonnée située en intrapéritonéale chez un patient
- Métastases hépatiques chez deux patients

c. Imagerie par résonance magnétique (IRM):

L'IRM par ses capacités d'étude multiplanaire, permet une bonne étude des rapports de la tumeur avec les organes adjacents [51,52].

Elle est surtout réservée au bilan local pré chirurgical des lésions pelviennes où elle permet une analyse des structures tissulaires plus performantes que le scanner. Les lésions sont relativement homogènes en pondération T1, hétérogènes plutôt en hypersignal 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 [53bis].

Dans notre étude une IRM pelvienne a été faite chez une patiente (cas31), elle avait objectivé une volumineuse masse retro utérine d'allure nécrosée.

d. Tomographie à émission de positons (Pet-scan) :

La tomographie à émission de positons ou Pet-scan est une technique d'imagerie médicale nucléaire non invasive qui permet de mesurer en 3 dimensions l'activité métabolique d'un organe après injection intraveineuse d'un traceur, le plus souvent le 18 fluoro-déoxy-glucose ou 18FDG, marqué par un atome radioactif [53].

Les petites lésions de tumeurs stromales gastro-intestinales se présentent en général comme des foyers hyper métaboliques d'aspect nodulaire, intenses et homogènes, alors que les lésions plus volumineuses (à partir de 4cm environ) peuvent être moins intenses et apparaître hétérogènes avec notamment un centre hypo métabolique en rapport avec une nécrose centrale.

A l'étage abdominopelvien, le FDG est capté physiologiquement par le foie et la rate, et est éliminé par voie urinaire essentiellement. La présence d'activité physiologique digestive mérite d'être soulignée, car ceci permet de comprendre les difficultés d'interprétation qui peuvent être rencontrées en particulier pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. La présence d'une activité colique est assez fréquente, mais en général de faible intensité et homogène. Elle peut rendre l'interprétation délicate si son aspect est atypique, segmentaire ou hétérogène par exemple. La présence d'une activité gastrique parfois d'intensité élevée peut être encore plus gênante et d'empêcher de conclure entre une origine physiologique ou tumorale : une activité d'aspect nodulaire fait plutôt évoquer une lésion tumorale, alors qu'une activité diffuse et faible est en faveur d'une origine physiologique notamment lorsqu'elle est localisée à la partie proximale de l'estomac.

Elle est surtout utilisée dans le suivi de la régression tumorale sous traitement médical par imatinib mesylate car celle-ci est évaluée de façon beaucoup plus précoce et précise qu'avec la TDM [54,55].

Elle peut aussi être utile en cas d'images équivoques suspectes de métastases en TDM et peut permettre de répondre à des situations où la TDM présente des limitations [56].

e. Les opacifications digestives :

La tumeur peut être mise en évidence par un examen radiologique avec opacification digestive (intérêt du cliché du profil): transit œsogastroduodénal, transit du grêle, ou lavement baryte.

Les signes radiologiques dépendent du siège de la tumeur par rapport à la paroi digestive :

➤ **Tumeurs à développement endoluminal :**

Elles donnent une image lacunaire arrondie , ovalaire ou polycyclique, a contours net, encochant régulièrement la paroi sur les incidences de profil.

Parfois, on note une rigidité de la paroi adjacente avec diminution du péristaltisme faisant suspecter la malignité de la tumeur.

➤ **Tumeurs à développement intramural :**

Elles se traduisent par une rigidite de la paroi, sans perte totale de sa souplesse.

➤ **Tumeurs à développement extra-luminal :**

Les signes radiologiques sont essentiellement indirects donnant des aspects de compression extrinsèque non caractéristique.

➤ **Tumeur à double composante en sablier :**

Elles se traduisent par les signes radiologiques d'une tumeur endoluminale et d'une tumeur extra-luminale, selon la direction prédominante de sa croissance.

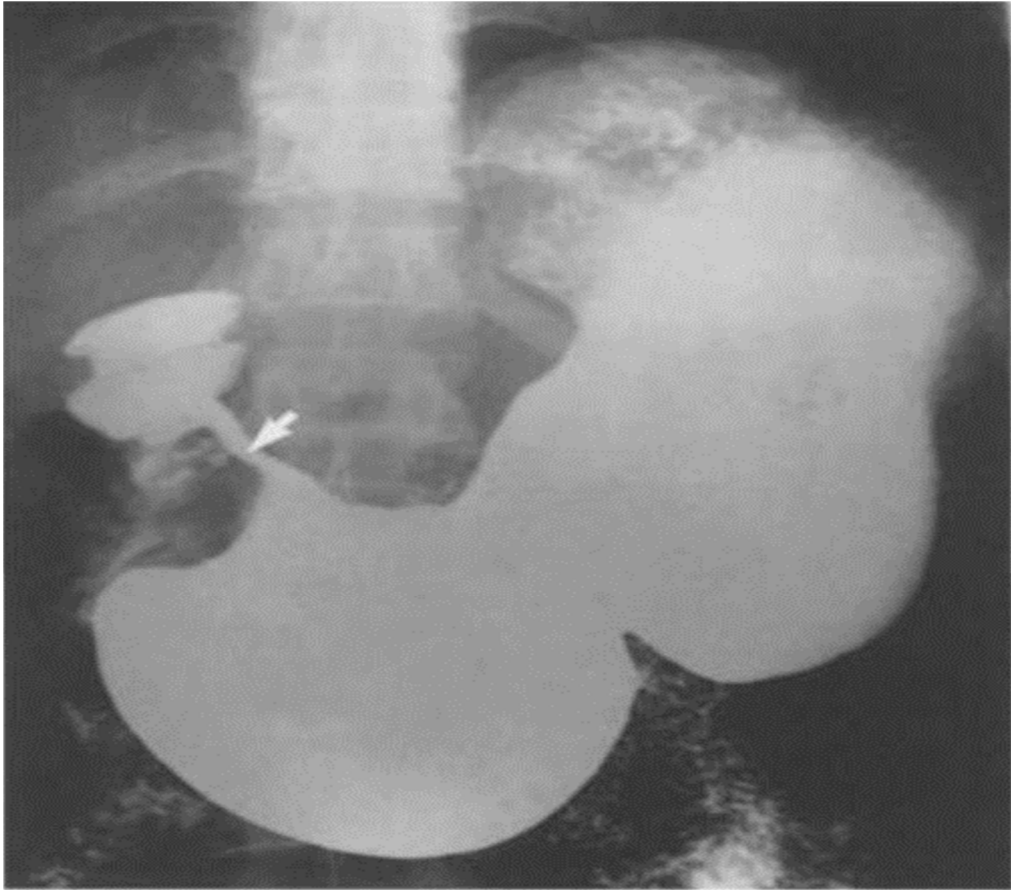


Fig.23: TOGD image lacunaire antrale et stase gastrique cas3

Ces examens ne sont plus à faire car leur intérêt diagnostique reste très limite.

Dans notre série, le transit Oeso-Gastro-Duodénal a été effectué chez cinq patients permettant d'objectiver une image lacunaire dans trois cas et sténosante dans un cas et normale dans un cas.

Le lavement baryté a été réalisé chez un seul patient, il avait montré une lacune du bord gauche de l'ampoule rectale.

D. Etude anatomo-pathologique :

L'étude anatomopathologique a un rôle essentiel pour établir le diagnostic exact de tumeur stromale, pour évaluer le potentiel de malignité et pour orienter la prise en charge thérapeutique, notamment la mise en place d'un traitement moléculaire ciblé [57].

1. Caractéristiques macroscopiques :

La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculuse, et peuvent s'étendre soit à travers la sous-muqueuse vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface (croissance endophytique « endoluminale »), ou la séreuse vers la cavité abdominale (croissance exophytique « exoluminale ») lorsqu'elles sont volumineuses, soit mixte réalisant un aspect en "sablier". Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm.

Les GIST se présentent sous la forme d'une masse nodulaire bien limitée, non encapsulée, développée dans la paroi digestive, et s'étendant souvent vers le versant séreux (forme exoluminale). La muqueuse digestive en regard est refoulée et normale, mais parfois ulcérée.



Fig.24: aspect macroscopique de GIST grêlique
Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ibn Sina Rabat

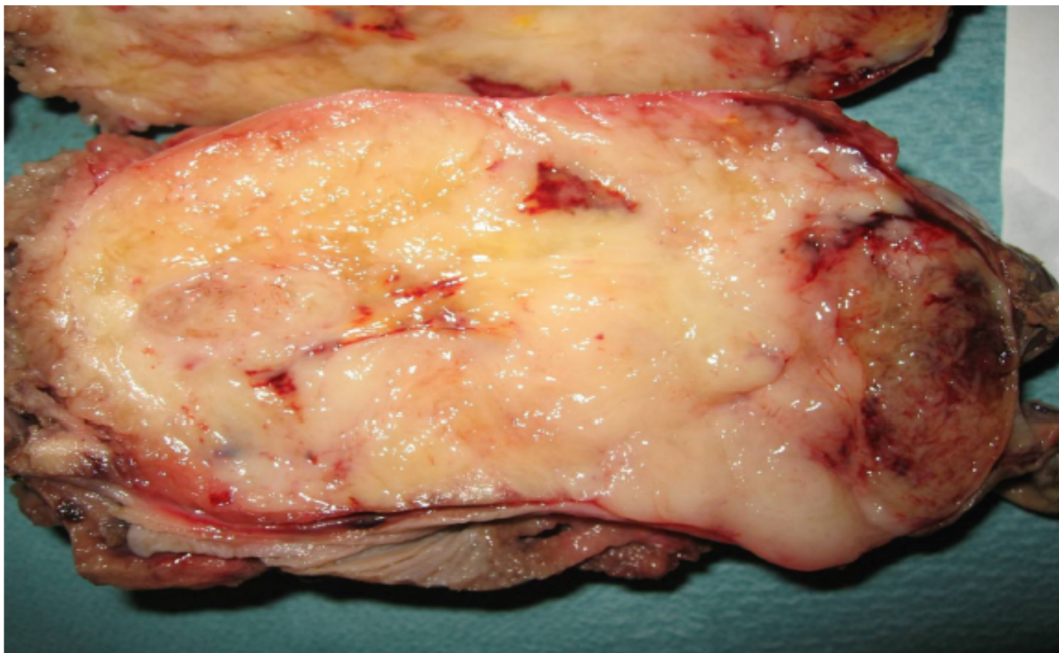


Fig. 25 : Aspect macroscopique typique de GIST gastrique
Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ibn Sina Rabat

À la coupe, il s'agit d'une lésion ferme, homogène et blanchâtre. Lorsqu'elles sont volumineuses, des remaniements nécrotiques, hémorragiques ou kystiques sont fréquents (Fig. 25).

Dans notre série, La taille tumorale variait entre 3 cm et 31cm avec une moyenne de 9. 87 cm.

2. Microscopie :

a. Microscopie optique :

L'examen histologique des GIST s'effectue sur des coupes de tissus fixées et colorées.

En coupe, à faible grossissement, on observe que ces tumeurs se développent à partir de la musculuse et sont bien limitées [58,59].



Fig.26 :proliferation tumorale sous muqueuse de GIST duodénale

Laboratoire d'anatomie pathologie hôpital Ibn Sina Rabat

Les tumeurs stromales sont très hétérogènes quant à leurs caractères histologiques et ultra-structuraux [60,61].

Elles se divisent en trois types principaux suivant l'aspect :

❖ **Forme fusiformes (fig.27):**

C'est l'aspect le plus typique et le plus fréquent (70 %) [62].

Elle est caractérisée par une prolifération dense des cellules fusiformes se disposant en faisceaux enchevêtrés. Les cellules se disposent parfois en palissades ou en « bulbe d'oignon ».

Les cellules sont uniformes, à cytoplasme éosinophile souvent fibrillaire. Leur noyau est régulier, ovalaire à chromatine souvent vésiculaire. Il peut exister des vacuoles juxtanucléaires.

Le stroma est peu abondant et contient des lymphocytes, de nombreux vaisseaux à paroi fine et parfois des remaniements hémorragiques [63].

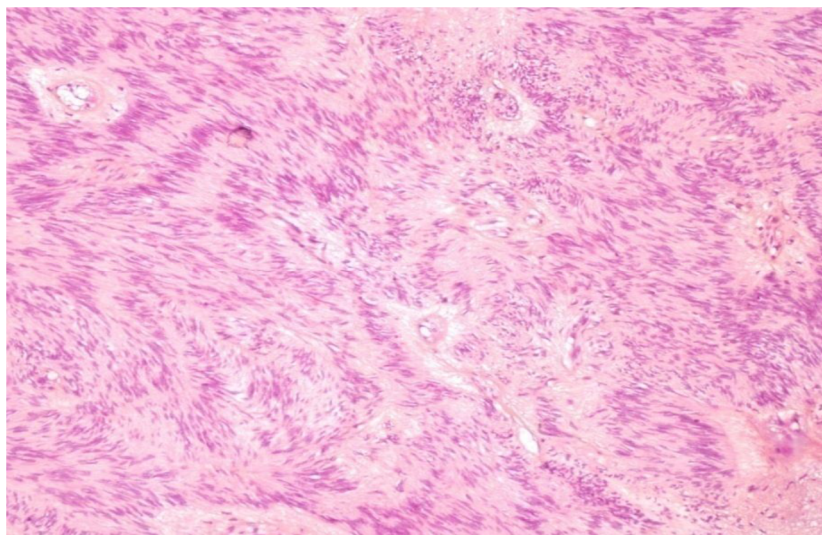


Fig. 27 : aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de variante fusiforme « laboratoire d'anatomo-pathologie ibn sina Rabat»

❖ **Forme épithélioïde (fig.24) :**

Le deuxième aspect microscopique typique, observé dans environ 20 % des cas.

Les cellules sont disposées en massifs, arrondies avec un cytoplasme abondant, éosinophile, parfois clair et contenant dans ce cas des « rétractions » cytoplasmiques éosinophiles autour du noyau. Les noyaux sont ronds ou ovoïdes, uniformes avec une chromatine dense [5].

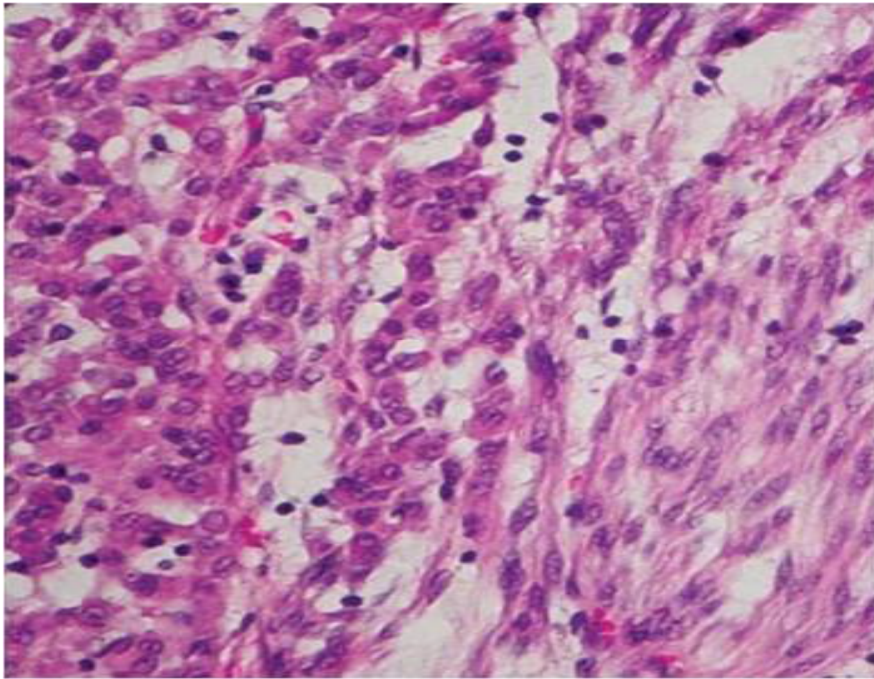


Fig.28 : Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de variante épithélioïde. « Laboratoire anatomo-pathologie ibn sina »

Par ailleurs, dans 10 % à 20 % des formes fusiformes et épithélioïdes on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles appelées fibres skénoïdes correspondant à des globules de collagène intracellulaire. (fig.29)

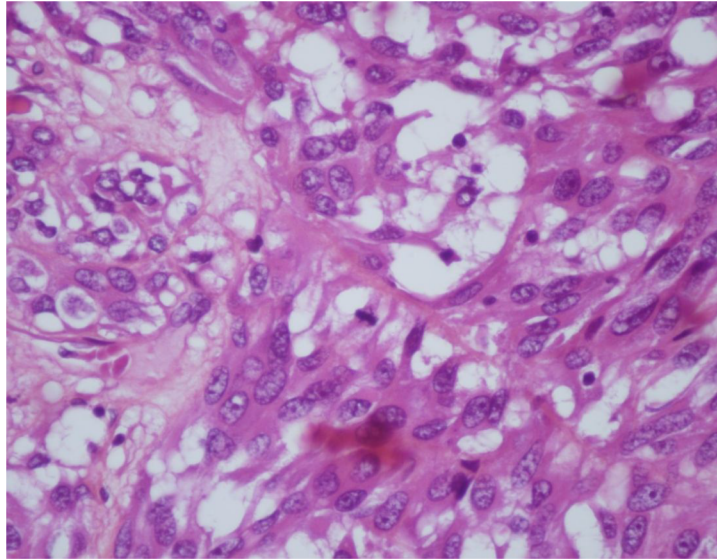


Fig.29 : Fibres skénoïde

« Laboratoire anatomo-pathologie ibn sina »

❖ **Forme mixte:**

Dans 5 % des cas on retrouve une association plus ou moins mêlée d'aspects fusiformes et épithélioïdes correspondant à la variante mixte [5].

❖ **Formes rares :**

D'autres formes plus rares ont été décrites:

- type à stroma myxoïde : est caractérisée par un stroma extrêmement abondant, d'aspect myxoïde, où sont dispersés des faisceaux de cellules d'aspect fusiforme.
- type pléiomorphe (surtout au niveau des zones remaniées) : est caractérisée par la présence de cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée ; certaines cellules peuvent être multinucléées ; le stroma est abondant et souvent remanié [45]. (fig.30)

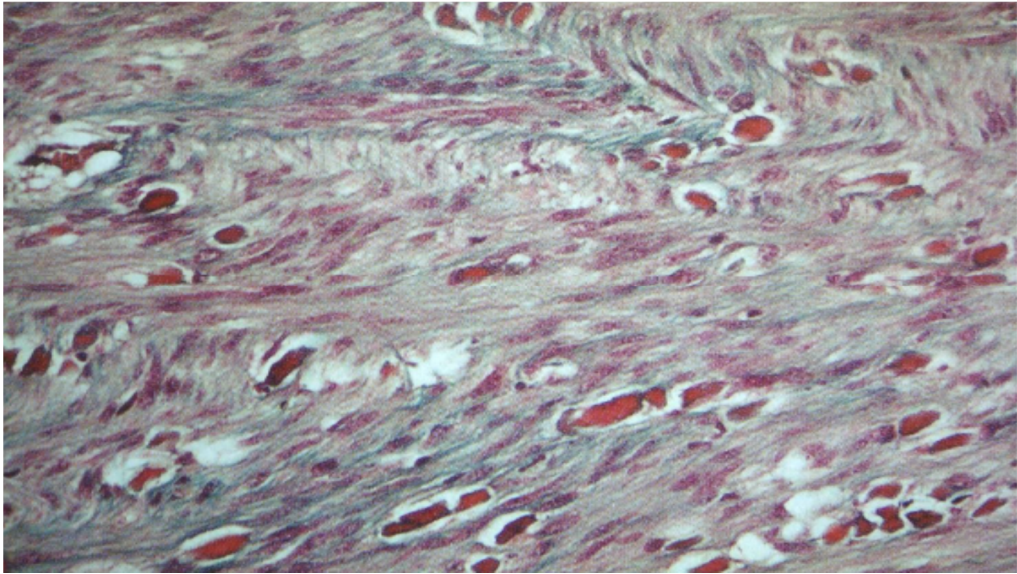


Fig.30 : Forme pléiomorphe

Laboratoire anatomo-pathologie ibn sina

▪ Les formes dites de type paragangliome ou de type carcinoïde sont formées par une prolifération de cellules épithélioïdes organisées en massifs ou en lobules d'aspect endocrinoïde, séparés par un stroma collagénique abondant.

❖ **Variations histologiques en fonction de la localisation anatomique :**

L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur :

Les tumeurs de siège œsophagien, colique et rectal sont habituellement de type fusiforme.

Les tumeurs de siège gastrique ont un aspect histologique plus variable, souvent fusiforme, parfois pseudo-palissadique (pouvant évoquer un schwannome), assez fréquemment épithélioïde (correspondant à l'ancien léiomyoblastome ou tumeur myoïde) [45].

Les tumeurs de l'intestin grêle contiennent parfois un matériel extracellulaire particulier, correspondant à des globules de collagène, décrites par Min sous le nom de fibres skénoïdes.

Dans notre série, la forme fusiforme est prédominante et représente 68% des cas, suivie par la forme épithélioïde dans 3.2% et la forme mixte dans 3.2%.

b. Microscopie électronique :

L'étude ultra structurale révèle une prédominance de cellules mésenchymateuses peu différenciées, avec des noyaux ronds, ovales ou allongés avec une membrane nucléaire de contours irréguliers. La chromatine est finement granuleux .Les nucléoles sont parfois visibles et volumineux. Le cytoplasme présente des prolongements grêles enchevêtrés et il renferme d'assez nombreux organites en particulier (les mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux.....) avec parfois des vacuoles rondes intra cytoplasmiques en péri nucléaire.

Plus fréquemment on trouve une différenciation musculaire lisse incomplète ou aucune différenciation particulière, cet aspect peut s'associer à d'autres traits ultra structuraux rappelant les cellules interstitielles de Cajal.

Parfois un aspect rappelant la structure des neurones du système nerveux autonome sont trouvés. Des fibres intercellulaires en écheveaux (skeinoid fibers) correspondant aux dépôts intercellulaires éosinophiles notés en microscopie optique, sont parfois présentes. [64]

3. Immunohistochimie :

Le diagnostic de tumeur stromale gastro-intestinale suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, doit être confirmé par une étude immunohistochimique. Celle-ci permet d'affirmer le diagnostic et d'éliminer les autres tumeurs mésenchymateuses du tractus digestif (léiomyome, schwannome) souvent confondues histologiquement avec les tumeurs stromales. [65]

Elle peut employer un large panel de marqueurs incluant obligatoirement le CD34, et le CD117 [66].

a. CD117 ou la protéine kit:

La protéine KIT (CD117) est le marqueur de référence. Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GIST que les tumeurs exprimant le C- KIT en immunohistochimie [45].

Elle est positive dans 95 % des cas sous la forme d'un marquage membranaire et cytoplasmique intense et diffus de l'ensemble des cellules tumorales [5].

Dans 50 % des cas on peut observer un marquage cytoplasmique en grains périnucléaire, de type golgien « aspect en dot », ce marquage en grains peut être isolé ou associé avec un marquage cytoplasmique diffus.

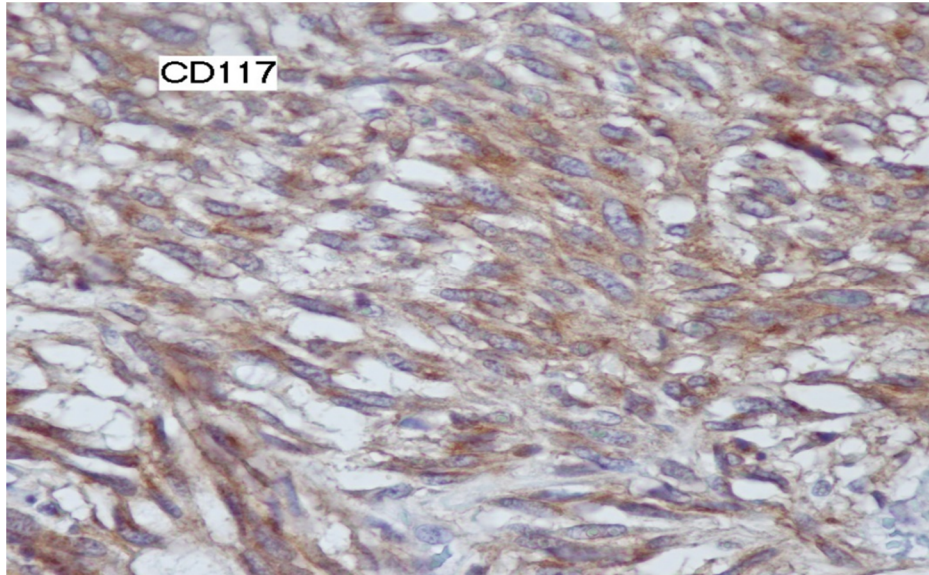


Fig. 31 : Aspect immunohistochimie de tumeur CD117(c-kit) positive

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ibn Sina Rabat

Les deux types de marquage peuvent s'associer dans la même tumeur.

Rarement, le marquage de la tumeur peut être focal (5% à 20% des cellules tumorales).

Il n'y a pas de limite inférieure de pourcentage de cellules marquées pour poser le diagnostic de GIST.

Afin d'interpréter le marquage de KIT, il est nécessaire d'avoir un témoin interne positif, par exemple les cellules de Cajal adjacentes ou les mastocytes [5].

Un score semi-quantitatif a été proposé pour prendre en compte ces différents aspects (localisation, intensité, pourcentage de cellules marquées) et faciliter le diagnostic de GIST dans des cas limites.

Ce score peut servir de guide pour l'interprétation d'un cas difficile mais n'est pas utilisé en pratique courante [45].

Les GIST KIT négative représentent 5 % de l'ensemble des tumeurs. Avant d'affirmer formellement le diagnostic de KIT négatif, il est actuellement recommandé de rechercher une mutation du gène KIT et PDGFRA par des techniques de biologie moléculaire [45,5].

La protéine KIT n'est pas spécifique des GIST et elle est exprimée dans d'autres néoplasmes [45]. Le spectre des lésions susceptibles d'être KIT positives varie suivant les études, probablement en raison d'un manque de standardisation des procédures et en particulier de dilutions non adéquates.

Les principales tumeurs exprimant KIT sont :

- Les séminomes (84 % des cas) et les néoplasies intra-tubulaires germinales.
- Les mélanomes (36 % des cas) ; il faut souligner que les composantes in situ des mélanomes sont plus souvent positives que les composantes infiltrantes.
- Les carcinomes folliculaires de la thyroïde (23 % des cas)
- Les carcinomes à grandes cellules (17 % des cas) et les carcinomes neuro endocrines à petites cellules du poumon et d'autres localisations (7 %)
- Les oncocytomes (80 %) et les carcinomes chromophobes du rein (46%)
- Les carcinomes thymiques (86 %), mais pas les thymomes.
- Certaines hémopathies, comme les leucémies myéloïdes chroniques et les pathologies mastocytaires.

D'autres tumeurs ont pu être décrites comme positives, notamment certains cas de tumeurs épithéliales ovariennes, de carcinomes endométriaux, de carcinomes mammaires (dont les tumeurs phyllodes), certaines tumeurs des glandes salivaires. Enfin, les carcinosarcomes expriment souvent KIT.

Certains sarcomes sont KIT positifs. C'est le cas notamment des angiosarcomes (25 à 50 % des cas), des chondrosarcomes myxoïdes extra squelettiques (10 % des cas), des tumeurs de type PNET/Ewing (20 % de cas, habituellement de façon focale).

Les taux plus élevés d'expression de KIT rapportées dans des séries antérieures de sarcomes sont probablement liés à des artefacts techniques.

Des polémiques se sont développées autour des fibromatoses intraabdominales de type desmoïde : Les résultats sont variables en fonction des études. Il n'y a pas d'immunoréactivité avec les anticorps CD117, lorsque la technique est pratiquée selon les recommandations actuelles, mais des positivités ont été décrites dans certaines études antérieures.

De cette longue énumération, il faut retenir que l'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST : cette absence de spécificité peut être responsable de problèmes de diagnostic différentiel, notamment si l'interprétation du résultat immunohistochimique se fait sans tenir compte des données histologiques.

Dans notre série, C-kit a été réalisé chez 27 cas, il était positif dans les 27 cas (100%).

b. CD 34[67] :

La CD34 est exprimée à l'état normal par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales et certaines sous populations de

cellules fibroblastiques. Elle est également exprimée par de très nombreuses tumeurs, notamment mésenchymateuses.

La sensibilité de CD34 pour le diagnostic de GIST est inférieure à celle de KIT. Seulement 60 à 70 % des GIST expriment CD34, alors que la protéine KIT est exprimée dans 95 % des GIST.

L'expression de CD34 est particulièrement fréquente dans les GIST de siège rectal et œsophagien (environ 90 % des cas).

Elle est beaucoup plus rare dans les GIST de l'intestin grêle (47 % des cas).

Pour certains, l'absence d'expression du CD34 serait un facteur de mauvais pronostic mais ce point a été très contesté et n'est pas accepté par tous.

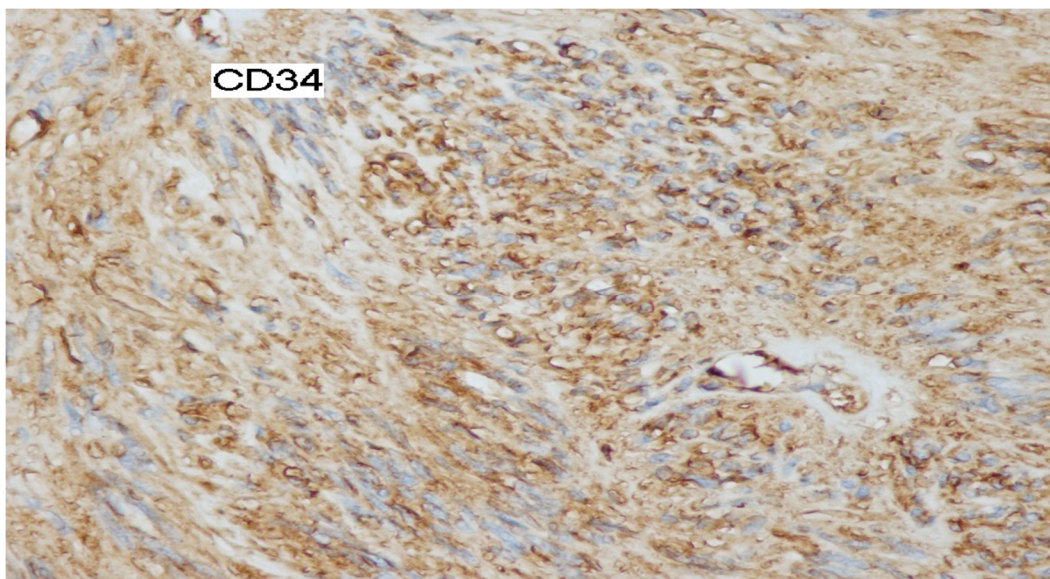


Fig . 32 : Aspect immunohisrochimie de tumeur CD34 positive

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ibn Sina Rabat

Dans notre série, la protéine CD34 a été effectuée chez tous les patients, elle était positive dans 84% des cas .

c. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST :

Deux marqueurs nouveaux des GIST ont été récemment proposés : la protéine DOG1 et la protéine kinase C (PKC).

- ✓ La protéine DOG1 : a été proposée comme un marqueur spécifique et hautement sensible des GIST. La sensibilité de l'immunomarquage serait voisine de 100% pour les tumeurs associées à une mutation de KIT comme pour celles associées à une mutation de PDGFRA. La diffusion de cet anticorps reste confidentielle et son utilisation en routine réclame une confirmation de ces résultats à plus large échelle.

[68]

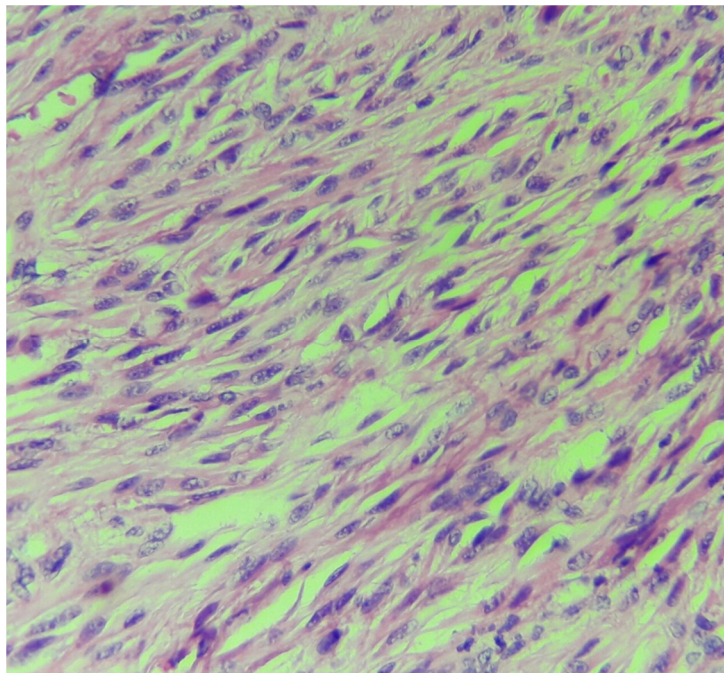


Fig.33 : Aspect immunohisrochimie de tumeur DOG1 positive

Laboratoire d'anatomie pathologie hôpital Ibn Sina Rabat

- ✓ La protéine kinase C (PCK): est une protéine de signalisation intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de KIT ou de PDGFRA. Plusieurs travaux récents montrent que cette protéine est surexprimée dans les GIST, y compris dans les tumeurs KIT-négatives et dans les tumeurs associées à des mutations du gène PDGFRA [67].

Dans notre série, la protéine DOG1 a été réalisée et positif chez un patient.

d. Les autres marqueurs :

Un certain nombre de marqueurs peuvent être utilisés pour compléter l'évaluation de l'immunophénotype d'une GIST, même s'ils ne sont pas essentiels pour le diagnostic.

- ✓ L'actine musculaire lisse : est une protéine des cellules musculaires lisses normales et tumorales et de certains myofibroblastes : 30 à 40% des GIST présentent une positivité pour elle, le plus souvent focale [86]. Il faut distinguer cette positivité réelle des cellules tumorales de celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur.
- ✓ Desmine : un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. Les GIST qui présentent une positivité avec l'anticorps anti-desmine sont extrêmement rares (moins de 5 % des cas dans la plupart des séries) ; la positivité est toujours focale. Il convient de reconsidérer soigneusement un diagnostic de GIST si la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales [67].

- ✓ Protéine S100 : 5 à 10% des GIST sont PS100+ [45]. 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 protéine H-caldesmone : est positive dans plus de 80% des GIST [86]. Elle est fortement exprimée par les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes).
- ✓ la vimentine : l'utilisation de ce marqueur est parfois utile pour préciser les rapports de la tumeur avec la musculature digestive ou avec la musculature muqueuse, car les cellules musculaires lisses digestives normales n'expriment pas la vimentine.

Dans notre série, l'actine positive dans 7 cas, Desmine positif dans deux cas et PS100 positif dans deux cas.

E. Biologie moléculaire :

Les GIST sont caractérisées par des mutations intéressant deux gènes cibles: KIT et PDGFRA.

Les protéines KIT et PDGFRA appartiennent à la famille des récepteurs tyrosine kinase, dont font partie de nombreux récepteurs de facteurs de croissance, comme epidermal growth factor receptor (EGFR), RET, anaplastic lymphoma kinase (ALK) et human epidermal growth factor receptor-2 (HER2).

Les mutations entraînent une surexpression et une activation, indépendante de la liaison à son ligand, de l'un des deux récepteurs. Ces deux mutations sont exclusives l'une de l'autre.

1. Fréquence des mutations de KIT et PDGFRA

Le gène KIT est muté dans près de 85 % des cas [87] et les mutations touchent plus fréquemment l'exon 11 (66 %) codant pour le domaine juxtamembranaire et intracytoplasmique du récepteur.

Les mutations de l'exon 9 sont les deuxièmes en fréquence (18 %) et plus souvent retrouvées dans les localisations intestinales.

Les exons 13 et 17 peuvent également être mutés dans une moindre mesure.

Dans 6 % des cas on peut retrouver une mutation de l'exon 18 (boucle d'activation intracytoplasmique) de PDGFRA.

Les mutations de l'exon 12 (juxtamembranaire et intracytoplasmique) de PDGFRA sont exceptionnelles (< 1 %).

La plupart des mutations de l'exon 11 sont retrouvées au niveau des tumeurs gastriques et les mutations de l'exon 9 au niveau intestinal.

Les mutations de PDGFRA surviennent quasi exclusivement au niveau des GIST gastriques et épiploïques. [5,69]

Les tumeurs mutées pour PDGFRA sont généralement épithélioïdes et expriment souvent faiblement la KIT.

D'autres altérations génétiques ont été rapportées, notamment des anomalies récurrentes en 14q et 22q [88] ainsi que des pertes (en 1p, 9p, 11p) et des gains (5p, 8q, 17q, 20q), retrouvés plus fréquemment dans les formes métastatiques [71].

2. Détections des mutations de KIT et PDGFRA et indications :

La détection des altérations moléculaires de KIT et PDGFRA peut se faire à partir de tissu congelé ou fixé au formol et s'effectue dans des centres expérimentés.

Les mutations des exons sont détectées par DHPLC (chromatographie liquide à haute pression en condition dénaturante) ou LAPP (analyse de taille des produits de polymérase chain reaction [PCR]), les mutations sont ensuite identifiées par séquençage du gène.

La recherche de mutations spécifiques de KIT ou PDGFRA était initialement limitée aux exceptionnels cas de GIST KIT négative (< 5 %). [69,70]

Depuis 2008, la recherche mutationnelle est recommandée chez tous les patients [5,72], compte tenu de son intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies anti-KIT.

F. Les Critères de malignité :

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité.

Le National Institute of Health [NIH] a proposé une classification afin de déterminer leur risque de récurrence/malignité en se basant sur deux critères histologiques : la taille de la tumeur dans son plus grand diamètre et l'index mitotique pour 50 champs à fort grossissement (HPF). [5]

En 2006, Miettinen a montré dans une large série de l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) que le risque de métastases était également influencé par le siège de la tumeur pour une même taille et un même index mitotique. [73,74]

Une classification NIH modifiée par Joensuu vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation. [74]

Ces trois classifications semblent avoir la même précision dans l'estimation de survie sans récurrence (SSR) à 10 ans, bien que la NIH modifiée peut-être meilleur pour identifier un haut risque de malignité qui justifierait un traitement adjuvant.

1. La taille de la tumeur :

La taille de la tumeur est un facteur important et la difficulté est d'établir un seuil de malignité.

Ainsi des tumeurs de plus petite taille moins de 2 cm sans mitose visible ont pu se révéler métastatiques. Cependant une tumeur de plus de 5 cm de diamètre est actuellement considérée comme maligne [62, 75,76].

Dans notre série La taille tumorale variait entre 3 cm et 31 cm avec une moyenne de 9. 87 cm.

Tableau 4 : la répartition des patients en fonction de la taille de la tumeur

La taille de la tumeur (cm)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
≤ 2	0	0
>2 -5	8	26.7
>5 -10	12	40
>10	10	33.3

2. Index mitotique :

L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important. Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm². Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. [74]

3. Localisation tumorale :

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence [45,74].

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

4. 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 [77, 78,79].

5. Classifications pronostique :

❖ Classification de Fletcher :

La classification de Fletcher « 2002 » répartit les patients en quatre groupes en fonction du diamètre tumoral maximal et de l'index mitotique (tableau1).

Tableau 5 : Echelle de Fletcher et al (2002) pour la classification des GIST en fonction de leur degré de malignité. [5]

Risque de malignité	Taille (cm)	Index mitotique
Très faible risque	< 2cm	<5/50CFG*
Faible risque	2-5cm	<5/50CFG
Risque intermédiaire	<5cm	6-10/50CFG
	5-10cm	<5/50CFG
Haut risque	>5cm	>5/50CFG
	>10cm	indifférent
	indifférent	>10/50CFG

CFG : champs à fort grossissement x 400

❖ Classification de Miettinen :

Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology). [74]

Tableau 6 : classification de miettinen

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

*nombre de patients insuffisant pour l'estimation

- Classification de Joensuu dérivée de celle de NIH :

Tableau 7 : Classification des risques des GIST primaires par index mitotique, taille, et site de la tumeur selon Joensuu. [74]

Risque de malignité	Taille (cm)	Index mitotique	Localisation
Très faible risque	≤2	≤5	Indifférente
Faible risque	2-5	≤5	Indifférente
Risque intermédiaire	<5	6-10	Gastrique
	5-10	≤5	Gastrique
Haut risque	Indifférente	indifférent	Rupture tumorale
	>10	indifférent	Indifférente
	Indifférente	>10	Indifférente
	>5	>5	Indifférente
	≤5	>5	Non gastrique
	5-10		Non gastrique

Dans notre série, Selon la classification histopronostique établie par Fletcher et al, 48% des tumeurs étaient de haut risque de malignité, 26% de risque intermédiaire et 26% des tumeurs étaient classées de bas risque.

6. Index de prolifération [13]:

- L'antigène de prolifération cellulaire (PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen) :

C'est une protéine de 36KD, facilement détectable par méthodes immunohistochimiques, elle est corrélée au pronostic d'un certain nombre de tumeurs comme les lymphomes digestifs et les tumeurs stromales.

Un index PCNA élevé, supérieur à 10% est en faveur de la malignité.

➤ Le KI-67 :

C'est une protéine de 350KD présente dans les cellules qui prolifèrent, excepté celles en phase G0. Le marquage du KI-67 a été étudié dans les tumeurs stromales ainsi que dans d'autres tumeurs (tumeurs surrenaliennes, carcinomes mammaires).

Une valeur >10% est en faveur d'une prolifération cellulaire intense et donc d'un haut grade de malignité.

7. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires [45]:

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.

8. L'activité télomèrase :

La télomèrase est une enzyme capable de rajouter des séquences télomériques aux extrémités des chromosomes. Son activation entraîne l'immortalisation de la cellule tumorale [45].

L'expression de cette enzyme 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.

9. Type de mutation :

Le type de mutation a une influence sur le risque de récurrence. Les patients ayant une mutation PDGFRA ont un risque de récurrence moindre que ceux ayant une mutation de KIT. Le type de mutation de KIT intervient aussi, mais comme le nombre de mutations possibles sur l'exon 11 est important, les corrélations sont délicates. Il a par exemple été récemment montré que les patients ayant une duplication de l'exon 11 ou une délétion sur un seul codon de l'exon 11 ont un taux de rechute plus faible [74]. Ces données s'intégreront progressivement à la pratique.

10. Les autres critères de malignité :

D'autres facteurs pronostics cliniques et histologiques péjoratifs ne sont pas valides compte tenu du faible effectif de patients : tumeurs symptomatiques, forme histologique mixte ou épithélioïde, forte cellularité, invasion de la muqueuse ou ulcération tumorale, nécrose tumorale, PS-100, CD44, p53, bcl-2, MDM2 [5].

G. Diagnostic différentiel [45] :

Actuellement, avec la généralisation de la détection immunohistochimique de KIT et la pression des cliniciens, le risque est plutôt au surdiagnostic de GIST. Les GIST peuvent être confondues avec des tumeurs conjonctives bénignes, des tumeurs malignes non conjonctives et différents sarcomes.

Tableau 8 : diagnostic différentiel des GIST selon des critères immunohistochimiques[45]

	KIT (CD117)	PDGFRA	CD34	SMA	Desmine	pS100
GIST	+	+ (5%)	+ (60-70%)	+ (30-40%)	+ (1-2%)	+ (5%)
Tumeurs des muscles lisses (léiomyome, léiomyosarcome)	-	-	+ (10-15%)	+	+	- (rare)
Schwannome	-	-	+	-	-	+

1. Tumeurs conjonctives bénignes :

Il est important de ne pas confondre une GIST avec une tumeur conjonctive bénigne, étant donné la curabilité habituelle de ces dernières par leur simple exérèse.

➤ Léiomyomes :

Ils siègent surtout au niveau de l'œsophage ou du rectum et sont très rares au niveau de l'estomac et du grêle. Les léiomyomes de l'œsophage sont les plus fréquents. Ils se voient surtout chez l'adulte jeune, au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, sont révélés par une dysphagie ou découverts lors d'un examen systématique. Ces tumeurs sont souvent intramurales, mesurent habituellement de 1 à 3 cm mais peuvent dépasser 10 cm.

Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs pauci cellulaires, constituées de cellules fusiformes, à cytoplasme abondant, très éosinophile : il n'existe pas de mitose; des atypies nucléaires focales et des calcifications sont possibles.

L'immunohistochimie montre une forte et diffuse positivité pour les anticorps anti-desmine, actine musculaire lisse alpha et h-caldesmone, alors que les anticorps anti- C-kit et CD34 sont négatifs.

Une léiomyomatose œsophagienne peut être observée dans le cadre d'un syndrome d'Alport. Les léiomyomes du colo-rectum, s'observent chez l'adulte plus âgé, sont de petite taille (en règle < 1cm). Ils sont découverts à l'examen endoscopique et siègent au niveau de la musculaire muqueuse. Les léiomyomes génitaux extra-utérins siègent dans le pelvis et sont parfois rattachés à la face externe du sigmoïde ou du rectum. Ils ont un aspect identique aux léiomyomes de l'utérus mais sont assez fréquemment en involution hydropique. Il convient d'y penser systématiquement chez la femme et de faire une détection immunohistochimique des récepteurs hormonaux, en particulier des récepteurs progestatifs, qui sont en règle fortement et diffusément positifs dans ce type de tumeur.

➤ **Schwannomes :**

Ils sont très rares, facilement confondus avec une GIST, mais sont parfaitement bénins. Ils siègent surtout au niveau de l'estomac, sont plus rares au niveau de l'intestin grêle et ne sont pas associés à une neurofibromatose. Ils siègent principalement dans la sous muqueuse et la musculuse, sont bien limités, mesurent de 0,5 à 7 cm, avec une taille médiane de 3 cm.

L'immunohistochimie permet d'établir le diagnostic de manière formelle en montrant une forte et diffuse positivité pour l'anti-protéine S100, alors que l'anti-KIT est négatif.

➤ **Tumeur desmoïde du mésentère :**

Il s'agit d'une tumeur mesurant souvent plus de 5 cm de diamètre, au moins partiellement mal limitée et infiltrant la paroi de l'intestin ou de l'estomac.

Sur le plan histologique, l'aspect est très différent d'une GIST, avec un fond richement collagène comportant souvent des foyers d'aspect chéloïdien ou myxoïde et des cellules correspondant à des myofibroblastes typiques.

L'immunohistochimie n'est pas nécessaire et peut être trompeuse, car le KIT peut être positif si les contraintes techniques ne sont pas parfaitement respectées.

➤ **Polype fibroïde inflammatoire :**

Il siège principalement au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle. Il s'agit d'une lésion polypoïde, le plus souvent de petite taille.

Histologiquement, la lésion a souvent un aspect granulomateux ou est constituée de cellules fusiformes se disposant autour de nombreux vaisseaux, dont la paroi présente typiquement un aspect en bulbe d'oignon ; il existe un infiltrat formé de lymphocytes et d'éosinophiles.

L'immunomarquage montre une positivité des cellules fusiformes pour le CD34, alors que KIT est négatif.

➤ **Tumeur myofibroblastique inflammatoire :**

Cette tumeur s'observe le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune. La taille et la localisation sont variables.

Histologiquement, la lésion est constituée de cellules fusiformes de type myofibroblastique. Les cellules présentent un noyau souvent fortement nucléolé et sont intriquées à des lymphocytes et des plasmocytes.

L'immunomarquage montre une positivité pour l'actine musculaire lisse alpha avec parfois une positivité trompeuse pour l'anti-desmine. Les anti-CD34 et KIT sont négatifs.

➤ **Tumeur fibreuse solitaire :**

Cette tumeur peut s'observer dans le péritoine. Elle est de taille variable, souvent bien limitée, non encapsulée. Sur le plan histologique, la cellularité est variable, avec des zones densément cellulaires ayant une architecture de type hémangiopéricytaire, des zones fibreuses et des zones myxoïdes.

Les cellules présentent un noyau ovalaire, souvent foncé, mais sans véritable atypie ni activité mitotique importante.

L'immunohistochimie montre en règle une forte et diffuse positivité pour l'anti-CD34, alors que les marqueurs musculaires, la protéine S100 et le KIT sont négatifs.

➤ **Tumeur glomique de l'estomac :**

Elle peut être facilement confondue avec une GIST de type épithélioïde, ce d'autant que l'immunomarquage montre une positivité pour l'anti h-caldesmone et actine musculaire lisse alpha. Le CD34 est en règle négatif, mais KIT a été rapporté comme positive dans quelques cas.

2. Tumeurs malignes non conjonctives :

Devant une tumeur manifestement maligne, à cellules fusiformes ou épithélioïdes, peu différenciée, siégeant au niveau du tube digestif ou du péritoine, il convient d'éliminer par principe d'autres tumeurs malignes que les GIST : mélanome, carcinome, lymphome ou autres.

Les meilleurs arguments pour arriver au diagnostic sont représentés par la connaissance d'un éventuel antécédent de tumeur maligne et par l'immunohistochimie.

➤ Mélanome :

Il peut être soit primitif soit secondaire. Les cellules mélaniques peuvent prendre parfois l'aspect de cellules fusiformes, épithélioïdes ou pléomorphes. Ces tumeurs expriment le CD 117 dans 36% des cas. Elles présentent une positivité vive pour la PS100, le CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques sont positifs.

➤ Séminome :

Des séminomes peuvent se développer dans le rétropéritoine ou donner des métastases au niveau intestinal. Les cellules séminomateuses expriment le c-kit. Le CD34 et la hcaldesmone sont négatifs.

1. Sarcomes :

➤ Léiomyosarcomes :

Des léiomyosarcomes primitifs du rétropéritoine, génitaux extra-utérins et du tube digestif peuvent s'observer. Il s'agit le plus souvent de tumeurs bien différenciées, fortement et diffusément positives pour la h-caldesmone, l'actine musculaire lisse et souvent la desmine, alors que KIT et CD34 sont négatifs.

➤ **Liposarcome dédifférencié :**

Il s'agit en règle de tumeurs du rétropéritoine, mais qui peuvent envahir les structures intestinales. Il s'agit le plus souvent de tumeurs histologiquement pléiomorphes, mais qui peuvent être fusocellulaires, relativement monomorphes et simuler une GIST. Il convient de rechercher systématiquement des zones de liposarcome bien différencié de type sclérosant.

L'immunohistochimie montre une positivité pour les anti-MDM2 et CDK4 alors que l'anti-KIT est négatif. Le CD34 peut être positif, ainsi que les marqueurs musculaires lisses ou striés en cas de composant hétérologue de type musculaire.

➤ **Sarcome du stroma endométrial :**

Des récurrences péritonéales multiples de cette tumeur peuvent s'observer de nombreuses années après une hystérectomie d'exérèse de la tumeur initiale.

Sur le plan macroscopique, il existe souvent de multiples nodules sur le péritoine avec parfois envahissement de la paroi intestinale. Histologiquement, ces nodules sont faits de cellules fusiformes courtes, monomorphes, à noyau basophile avec une riche vascularisation souvent de type hémangiopéricytaire.

L'immunohistochimie montre une négativité pour l'anti-KIT et le CD34, mais une positivité pour les anti-récepteurs hormonaux et surtout les récepteurs progestatifs et le CD10.

H. Traitement :

1. But de traitement :

- Réaliser une résection chirurgicale complète R0
- Prolonger la survie
- Eviter les complications et les récurrences tumorales
- Eviter et prévenir la rupture tumorale et ses risques associés de rechute intrapéritonéale.
- Améliorer la qualité de vie.

2. Moyens thérapeutiques :

La chirurgie est le seul traitement à visée curative des tumeurs stromales gastro-intestinales. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la taille et la localisation tumorale. Les quelques essais de radiothérapie et de chimiothérapie classique n'ont eu que peu de succès dans la prévention de la récurrence tumorale et dans le traitement des GIST métastatiques. Mais l'introduction en 2001 de l'imatinib Mesylate (GLIVEC®) dans le traitement des GIST a complètement modifié la prise en charge de ces tumeurs, particulièrement les tumeurs métastatiques ou non résectables. [79]

a. La chirurgie :

❖ Principe :

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales gastro-intestinales.

Il est essentiel d'éviter une perforation peropératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [80].

Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable.

Les énucléations " simples " sont grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [101].

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [74].

Evaluation de la résection chirurgicale :

R0 : résection curative avec marges saines microscopiquement.

R1 : présence d'un résidu microscopique.

R2 : persistance d'un résidu macroscopique.

A la différence des adénocarcinomes, les GIST sont peu lymphophiles, et la plupart des équipes retrouvent un envahissement ganglionnaire inférieur à 10% sur les pièces d'exérèse, avec un risque de récurrence ganglionnaire inférieur à 5%. Le curage ganglionnaire n'est donc pas systématique, en dehors d'un envahissement macroscopique [82,83].

- **Marge de sécurité :**

Les tranches de section doivent être indemnes d'infiltration tumorale au niveau de l'organe d'où provient la tumeur. Mais, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale.

En cas de petites tumeurs intramurales (<2cm), les interventions d'énucléations sont dans l'ensemble déconseillées car les marges seront positives. Cependant, dans certaines localisations difficiles (oesophage, duodénum et rectum), une résection localisée (éventuellement sous-endoscopie) peut être discutée à condition d'avoir informée le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier.

D'autre part, l'influence de la présence de marges positives est diversement appréciée dans la littérature, cependant, une résection incomplète est un facteur prédictif majeur de mauvais pronostic [74,79].

Aparicio et al ont mis en évidence une durée de survie sans récurrence locale de 63 mois chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie avec résection segmentaire versus 11mois chez ceux qui ont eu une simple énucléation [81].

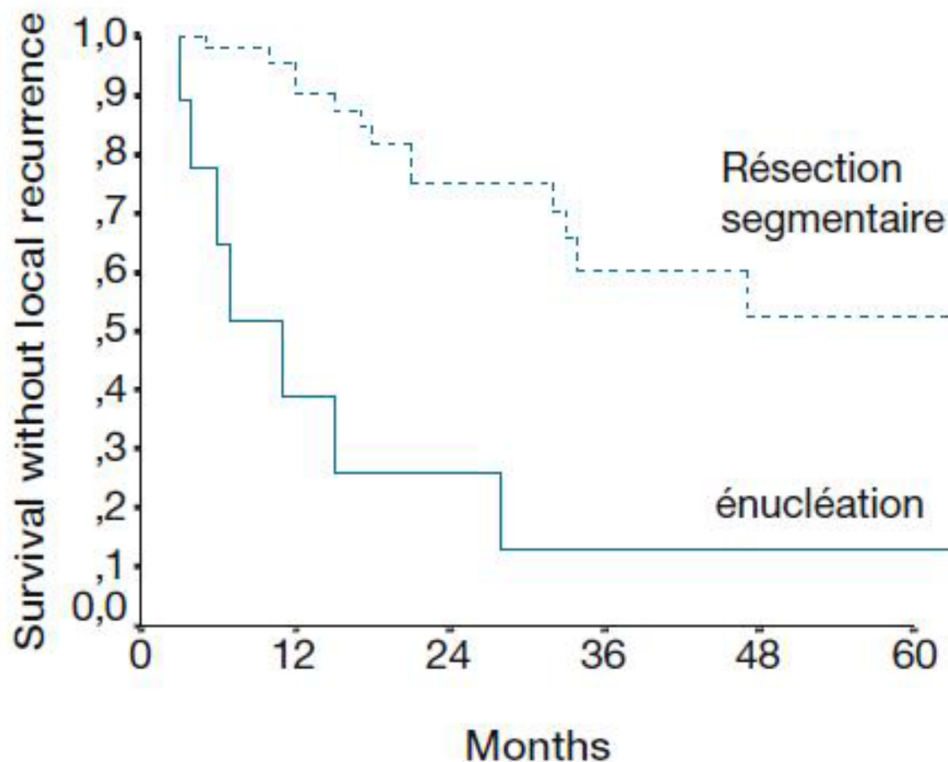


Fig.34 : Comparaison de durées de survie sans récurrence par résection segmentaire et par énucléation

Par ailleurs, une série de 122 GISTs publiée à l'ASCO2009 n'a pas trouvé une corrélation entre les marges de résection et le risque de récurrence.

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 au risque faible ou modéré de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique).

○ **Curage ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire n'est pas réalisé de manière systématique. A l'inverse des adénocarcinomes, les GISTs sont peu lymphophiles, leur taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10% sur les pièces d'exérèse et le risque de récurrence ganglionnaire est inférieur à 5%. En dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication.

❖ **Voies d'abord :**

- **Laparotomie :**

La voie d'abord, la plus utilisée, est la médiane sus ombilicale pouvant être élargie en sous ombilicale à la demande. C'est l'incision standard pour la chirurgie de tout le tube digestif sous diaphragmatique.

Le premier temps de l'intervention est explorateur. Il permet d'apprécier les caractères macroscopiques de la tumeur et de rechercher des métastases essentiellement hépatiques, péritonéales ou ganglionnaires.

Avec le développement des techniques d'imagerie et d'écho-endoscopie, et une meilleure connaissance de cette pathologie, de plus en plus de « petites » lésions sont découvertes. La chirurgie coelioscopique peut être discutée pour les petites tumeurs intra murales, lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné [84].

La laparotomie par voie médiane garde son poids dans les tumeurs de grande taille ou d'abord coelioscopique difficile.

- **La voie périnéale :**

Le traitement chirurgical par voie périnéale a pour but d'enlever la tumeur et les tissus envahis ou susceptibles de l'être en conservant, lorsque cela est possible, l'appareil sphinctérien.

- **La voie thoracique :**

L'abord droit est le plus souvent choisi. En effet, par thoracotomie gauche, la libération de l'œsophage est rendue difficile par la présence du massif cardiaque, de la crosse de l'aorte et de l'artère sous clavière gauche.

- ✓ Thoracotomie droite : L'incision habituelle est une thoracotomie postérolatérale droite sectionnant le muscle grand dorsal et empruntant le 5^{ème} ou le 6^{ème} espace intercostal.
- ✓ Thoracotomie gauche : L'incision est une thoracotomie postérolatérale gauche empruntant le 5^{ème} ou le 6^{ème} espace intercostal.

La thoracotomie gauche est choisie en cas d'impossibilité d'utiliser une thoracotomie droite (antécédent de tuberculose pleuro-pulmonaire droite) ou parce qu'il faut explorer chirurgicalement une lésion thoracique gauche (nodule pulmonaire par exemple).

- **La chirurgie coelioscopie :**

La chirurgie coelioscopique est globalement déconseillée car elle augmente les manipulations tumorales et surtout le risque d'effraction tumorale avec un risque de dissémination péritonéale majeur du fait du pneumopéritoine. Elle peut cependant être discutée dans les cas de petites tumeurs intramurales, lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné. L'extraction de la pièce doit être protégée.

L'emplacement des trocars peut varier selon le siège tumoral, les modalités et les habitudes du chirurgien.

Classiquement l'optique est introduite au niveau de l'ombilic à travers un trocart de 10 mm. Après exploration et si l'intervention paraît réalisable, les autres trocars sont introduits. Un trocart de 5 mm sous costal droit pour l'aspiration irrigation et qui servira également d'écarteur. Un autre trocart de 10 mm dans le flanc gauche pour les instruments opératoires. Un trocart de 5 mm latéroxyphoïdien gauche pour un écarteur ou une pince.

L'existence de formes malignes suspectées mais pas reconnues qu'à posteriori (après examen histologique), rend nécessaire l'application de principes visant à minimiser le risque d'essaimage péritonéal et de greffes néoplasiques sur les orifices de trocars.

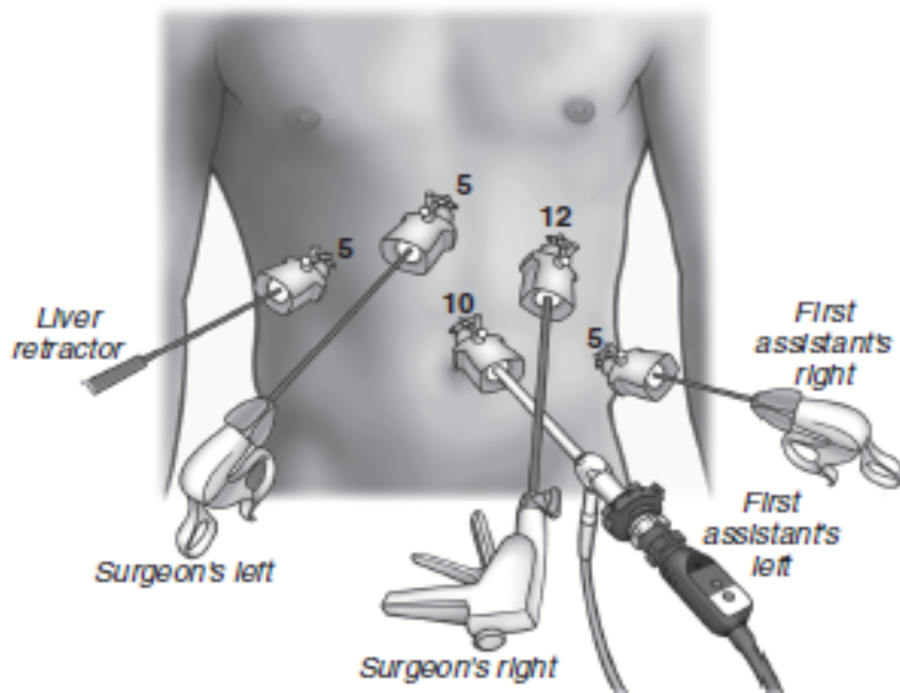


Fig.35 : orifices des trocars d'une laparoscopie gastrique [120]

En 2004 un consensus de l'ESMO recommanda la résection laparoscopique mais seulement pour les tumeurs de diamètre ≤ 2 cm de peur de risque de rupture suite à la manipulation de forceps.

Cependant les GIST peuvent être manipulées sans être directement détenues avec les forceps et peuvent être traitées avec des techniques pour empêcher la rupture et les déversements comme la tenue des tissus mous environnants ou des tissus fibreux, la suture de la paroi gastrique à proximité de la traction, l'utilisation des agrafeuses endoscopiques, d'un sac en plastique, et d'autres techniques. [69]

Otani et al a suggéré l'indication de résection atypique (wedge) laparoscopique de tumeur de 5cm de diamètre et de bons résultats ont été rapportés avec cette technique. [71]

Certaines séries ont rapporté la supériorité de la résection laparoscopique des GIST par rapport à la chirurgie conventionnelle suite à la diminution des douleurs postopératoires, la diminution de la réponse inflammatoire, un retour plus rapide de la fonction digestive et une diminution de la durée du séjour hospitalier. [72,73]

Aussi les résultats de la survie à long terme et les récurrences semblent être similaires à la chirurgie ouverte. [74,75]

La taille de la tumeur ne doit pas être le seul indicateur pour le traitement laparoscopique puisque la gastrectomie partielle voire totale peut être réalisée avec un minimum de manipulation de la tumeur. Si l'ombilic est incisé d'environ 4 ~ 5 cm, une tumeur de 10 cm peut être mise dans le sac en plastique et extraite sans rupture. [72]

En revanche, la chirurgie ouverte reste l'indication préférentielle pour les tumeurs fragiles à vascularisation abondante et ou siégeant près de la jonction oeso-gastrique, même pour les tumeurs de moins de 5 cm. [40]

Les recommandations actuelles sont en faveur de garder les principes de la résection chirurgicale sans limitations des indications de la chirurgie laparoscopique par taille. [40]

❖ **Tumeurs non métastatiques :**

➤ **Tumeurs localisées :**

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur

• **Tumeur gastrique [85, 86,45]:**

Pour une tumeur de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge résection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (< 5 cm). Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en peropératoire.

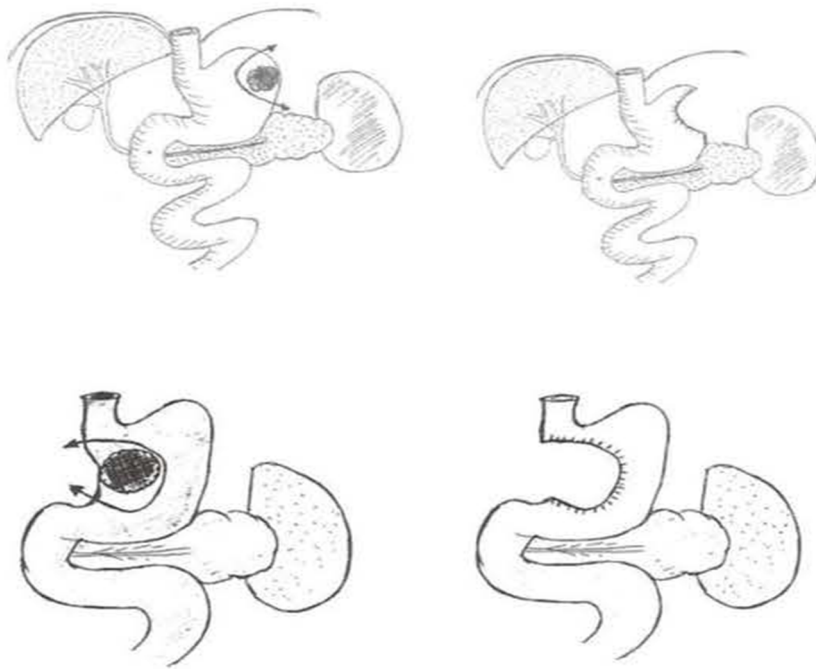


Fig.36 : d'une gastrectomie atypique coelioscopique [86]

La résection atypique ne suit pas de repères stricts. Elle a pour but de réséquer des tumeurs avec une marge de sécurité minimale et suffisante, en préservant au maximum le réservoir gastrique, elle réalise ainsi une ablation à l'emporte-pièce d'un fragment non défini anatomiquement de la paroi gastrique. Habituellement, elle préserve au moins une des deux courbures gastriques afin de respecter la vascularisation de l'estomac.

Les tumeurs de siège péri-cardial ou pré-pylorique imposent une gastrectomie réglée.

Pour les tumeurs péri-cardiales, après oeso gastrectomie polaire supérieure, la continuité sera rétablie par une anastomose oeso-gastrique.

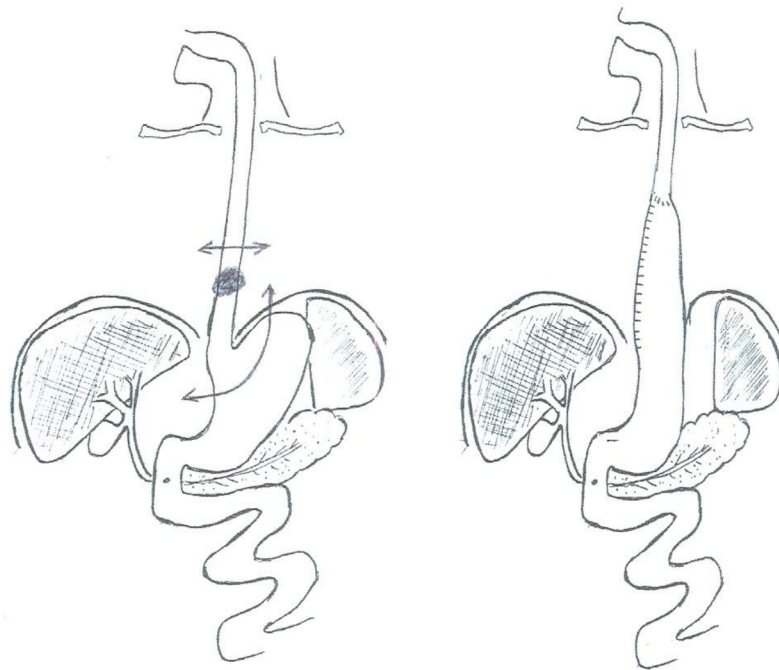


Fig.37 : intervention de Lewis Santy (oeso-gastrectomie polaire supérieure)[86]

Pour les tumeurs de siège pré-pylorique, après antrectomie, la continuité sera rétablie par une anastomose gastro-jéjunale type *Finsterer*.

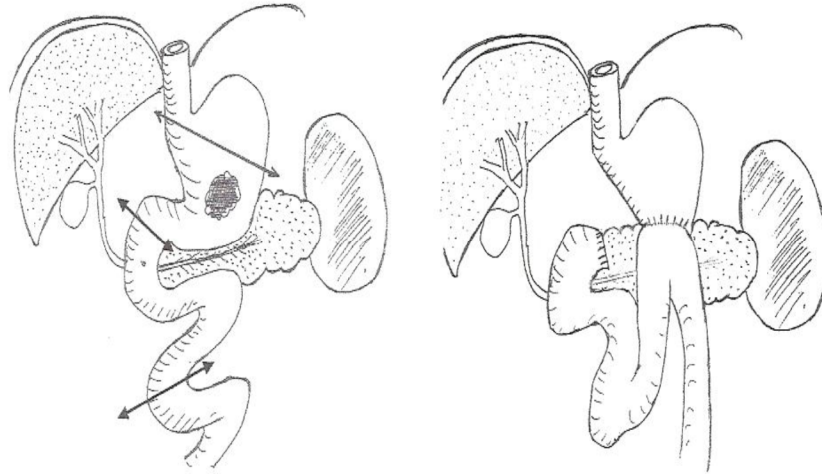


Fig.38: gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale termino-latérale[86]

La gastrectomie totale est préconisée pour des tumeurs localisées aux tiers supérieur et moyen de l'estomac ainsi que pour des tumeurs diffuses. Le rétablissement de la continuité après gastrectomie totale se fait de préférence par anastomose sur anse montée en Y.

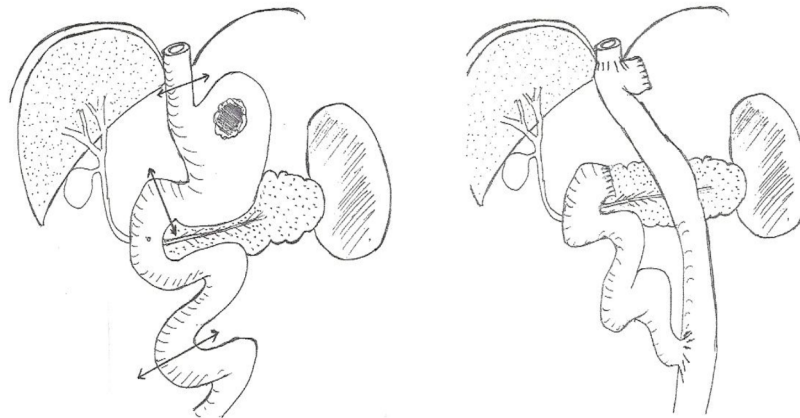


Fig.39 : d'une gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale sur

Sur anse en Y à la Roux [86]

Gastrectomie totale consiste à réaliser une ouverture de la cavité abdominale et à sectionner l'œsophage qui aura été abaissé par voie abdominale. On sectionnera également le duodénum en aval du pylore (schéma 4).

Dans notre série, les 16 tumeurs gastriques rapportées ont bénéficié :

- Gastrectomie totale chez 05 patients soit 31.25%
- Tumorectomie chez 05 patients (31.25%)
- Gastrectomie avec spléno-pancréatectomie caudale chez un patient (6.25%)
- Gastrectomie atypique chez 03 patients (18.75%)
- Traitement médical chez deux patients (12.5%)

- Les tumeurs du grêle :

Une résection segmentaire est indiquée. Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être une option [108].

➤ **Tumeur à localisation duodénale :**

La résection duodénale segmentaire (schéma5) ou duodénectomie segmentaire consiste à désolidariser un segment duodéal par rapport au pancréas et à le réséquer en épargnant le pancréas. Cette intervention est délicate compte tenu de la difficulté de la désolidarisation duodénum/pancréas surtout au niveau du 2ème duodénum à proximité du carrefour bilio-pancréaticoduodéal, imposant des gestes de dérivations biliaire, pancréatique et digestive donnant lieu à des montages chirurgicaux complexes et greffés d'une lourde morbi-mortalité. La duodénectomie segmentaire au niveau du 1er, 3ème et 4^{ème} duodénum est moins difficile techniquement. Le rétablissement de continuité se fait par une anastomose duodéno-jéjunale.

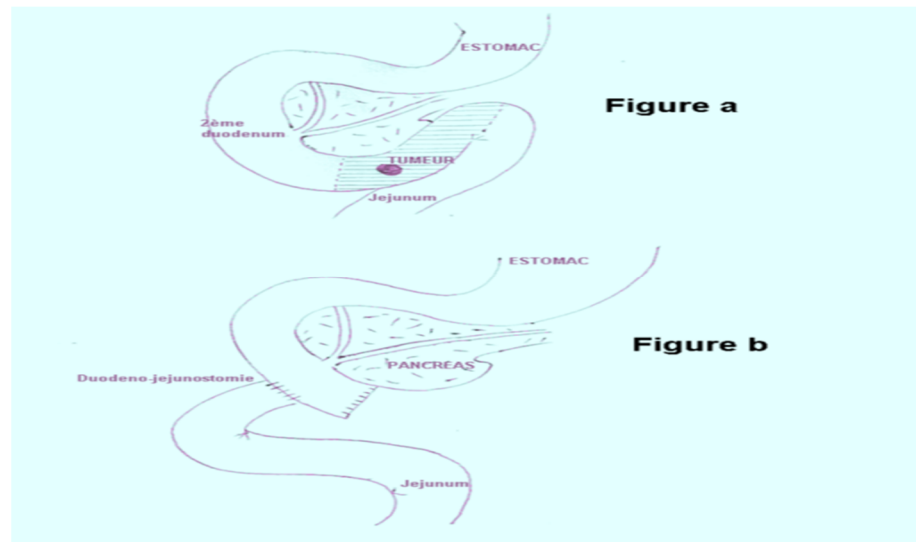


Fig.40 : Résection duodénale segmentaire (a) avec anastomose duodénojuénale (b) [86]

La duodénopancréatectomie céphalique (DPC) est l'exérèse du bloc duodénopancréatique emportant :

- La tête du pancréas.
- Le duodénum et le 1/3 inférieur de l'estomac.
- De la partie terminale du cholédoque.
- La vésicule biliaire.

Le rétablissement des continuités est réalisé pour établir les fonctions digestives normales, il peut se faire selon Whipple : Le pancréas caudal est anastomosé au jéjunum (anastomose pancréatico-jéjunale), le cholédoque restant est anastomosé au jéjunum (anastomose bilio-digestive) et l'estomac restant est anastomosé au jéjunum (anastomose gastro-jéjunale) ou Le pancréas caudal est anastomosé à la face postérieure de l'estomac, le cholédoque restant est anastomosé au jéjunum et l'estomac restant est anastomosé au jéjunum en termino-latéral. (fig.41)

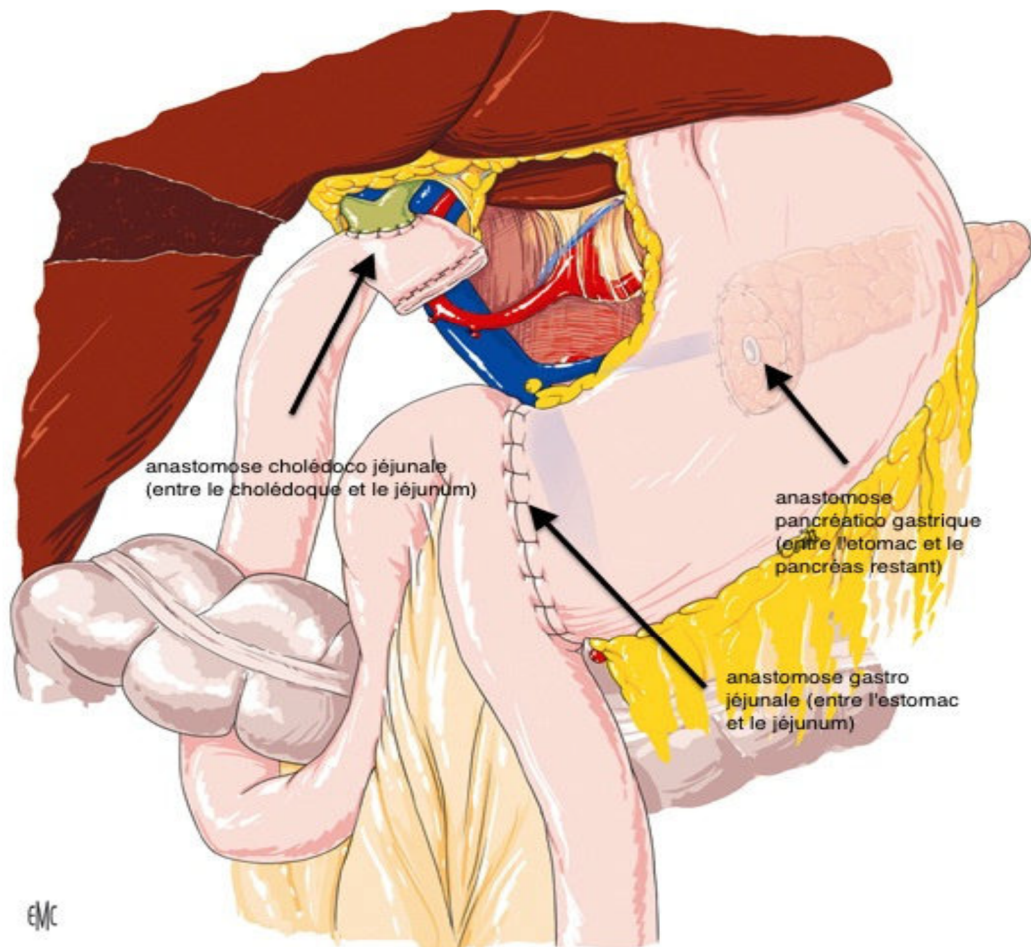


Fig.41 : Reconstruction après duodéno pancréatectomie céphalique [87]

En cas de tumeur de taille >3 cm localisée à la face pancréatique de la 2ème portion duodénale, la duodéno pancréatectomie est indiquée.

En cas de tumeur > 3 cm située au niveau du 1er, 3ème, 4ème duodénum, aucune étude ne montre clairement la supériorité de la duodéno pancréatectomie par rapport à la résection duodénale segmentaire en matière de risque de récurrence et de survie.

Dans notre série, 08 patients présentaient une localisation au niveau de l'intestin grêle :

- Duodéno-pancréatectomie céphalique avec colectomie segmentaire de transverse chez un patient (12.5%)
- Iléo colectomie droite chez un patient (12.5%)
- Résection segmentaire de grêle chez cinq patients (62.5%)
- Duodéno-pancréatectomie céphalique chez un patient (12.5%)
- Tumeur du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est recommandée.

Dans notre série, Deux cas présentaient une tumeur stromale au niveau du rectum :

- Le premier cas a bénéficié d'une résection ano-rectale
- Le deuxième cas a bénéficié d'un traitement médical
- Le troisième cas :d'une résection colo-anal protégée par iléo stomie latérale
- Les tumeurs œsophagiennes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'oesophagectomie [88]. (figures 42, 43, 44, 45)

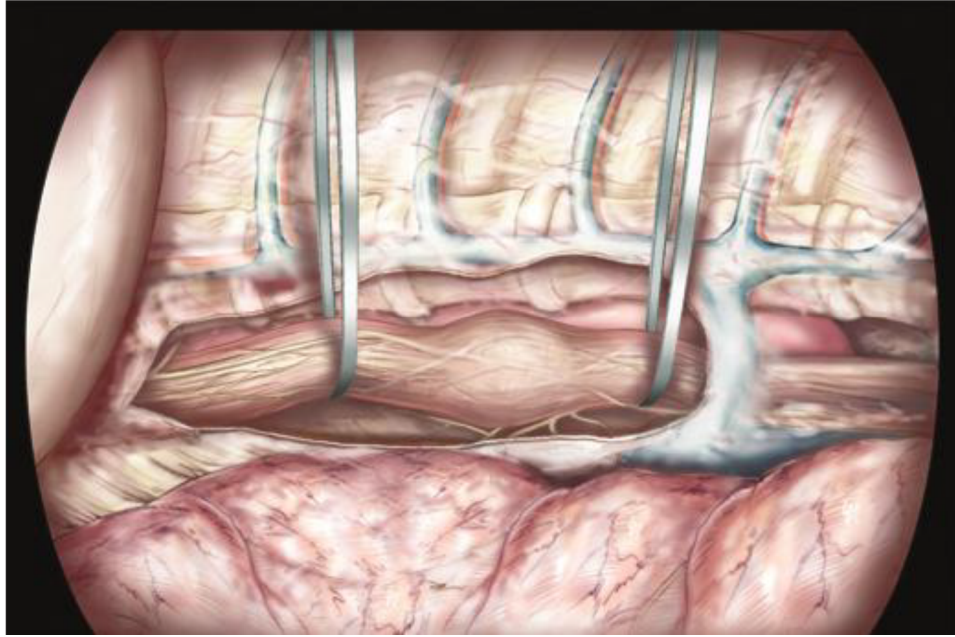


Fig.42 : Enucléation : mobilisation œsophagienne

(D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

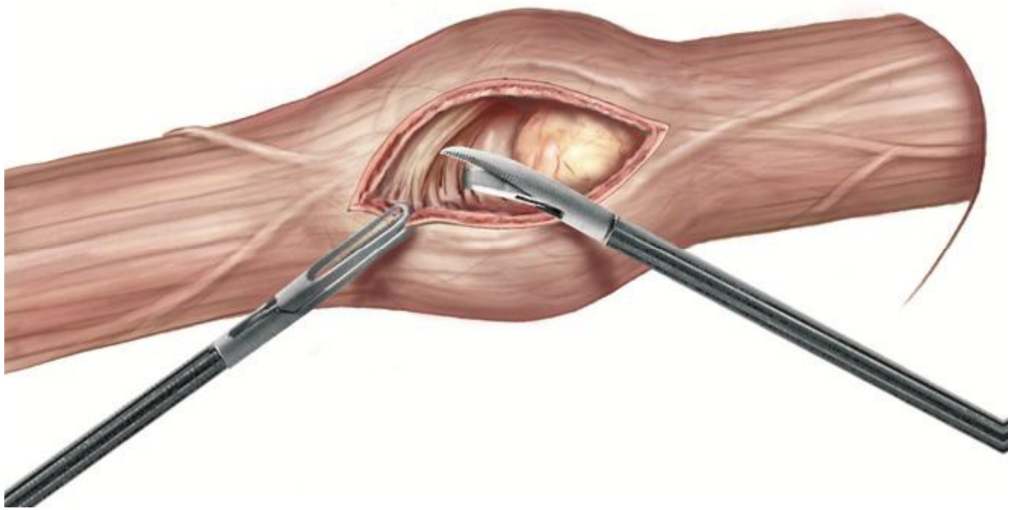


Fig.43 : Enucléation : ouverture de la musculature œsophagienne

(D'après Triboulet JP. Masson.2007)

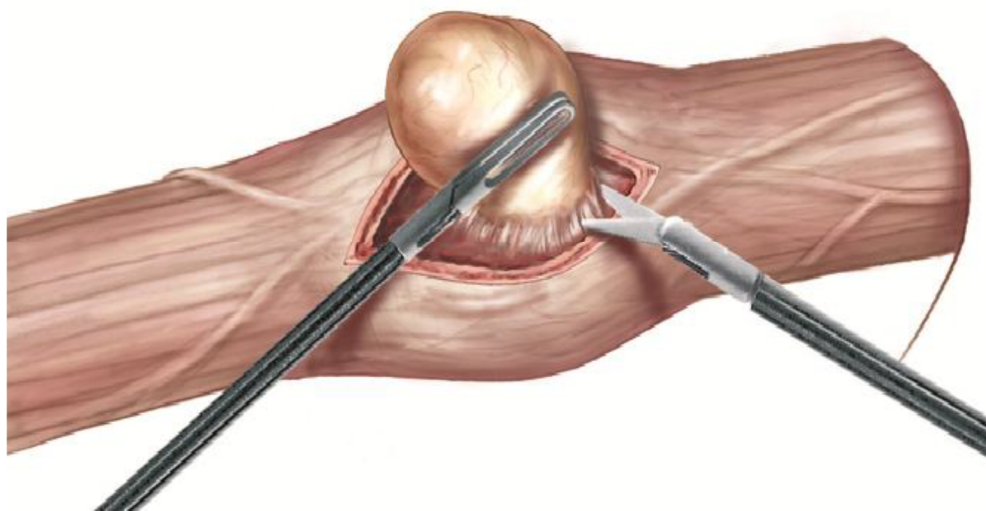


Fig. 44: libération de la tumeur au contact de la sous muqueuse
(D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

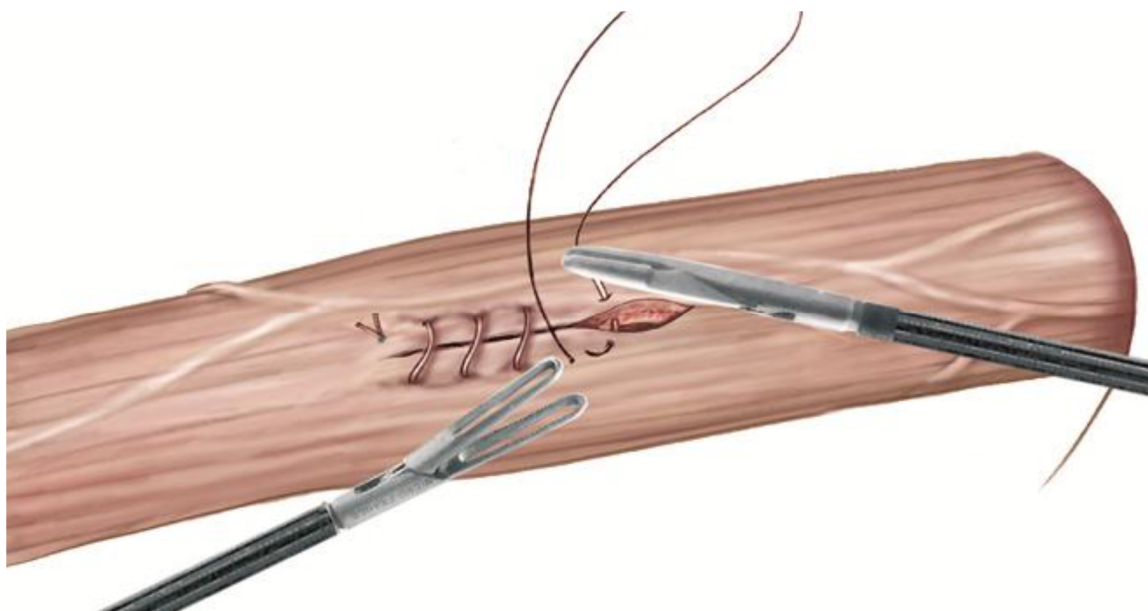


Fig.45 : suture de la myotomie
(D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les énucléations sont déconseillées. Cependant, dans certaines localisations délicates (œsophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif. [74]

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 par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 5-10 % de GIST d'emblée résistantes à l'imatinib. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier). [74]

➤ **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 dans plus de la moitié des cas.

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 est raisonnable quand la résection semble incertaine en préopératoire. Il pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète.

La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement). Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et il faut si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à l'imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres experts. [89,90]

✓ **Résultats de la chirurgie :**

Les meilleurs résultats de la chirurgie sont obtenus après l'exérèse complète et sans effraction d'une tumeur primitive avec une médiane de survie de l'ordre de 60 mois (survie globales à 5 ans de 50%) [106]. Dès que la chirurgie est macroscopiquement incomplète, la survie globale à 5 ans chute à moins de 10%. [78]

Les taux de résécabilité des tumeurs primitives non métastatiques oscillent entre 60% et 90% suivant les équipes. [78]

Le risque de récurrence est principalement corrélé à 2 paramètres : la taille et l'index mitotique des tumeurs. Les autres facteurs de risque de récurrence sont le siège de la tumeur, les tumeurs du grêle ayant un potentiel de récurrence plus important que les tumeurs gastriques, et l'existence d'une perforation tumorale pré ou peropératoire. Celle-ci, spontanée ou liée aux manipulations opératoires, entraîne une dissémination péritonéale.

Les récurrences sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques. Les rechutes ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses sont rares (environ 5 %) [40].

Dans la série d'un centre anticancéreux, 80 malades sur 200 (40 %) avaient bénéficié d'une résection complète. Avec un délai médian de suivi de 2 ans, une récurrence était observée chez 40 % des malades (32 sur 80). La récurrence était hépatique chez environ 2/3 des malades et péritonéale chez environ la moitié. La taille de la tumeur était un facteur pronostique indépendant. La survie à 5 ans était d'environ 20 % pour les tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, 40 % pour les tumeurs de 5 à 10 cm de diamètre, et 60 % pour les tumeurs de moins de 5 cm de diamètre. La survie spécifique à 5 ans était de 54 %. Dans une autre série, 60 % des malades présentaient une récurrence dans les 2 ans après exérèse initiale. Globalement, la survie à 5 ans varie de 28 % à 60 % dans la littérature. Ces données concernant des tumeurs relativement rares doivent être prises avec précaution. D'une part, ce sont surtout celles de centres de référence susceptibles de sélectionner les malades ayant des tumeurs plus évoluées. D'autre part, dans certaines séries, les malades ayant une première résection ou une chirurgie de récurrence, de moins bon pronostic, sont regroupés. En effet, la survie médiane après résection d'une récurrence n'est que de 15 mois [40].

❖ **Tumeurs métastatiques [74]:**

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs restreints en dehors des séries du Memorial de New York qui rapportait 56 patients et de l'Association française de chirurgie (AFC) avec 158 patients. La médiane de survie après exérèse complète était de

39 mois et la survie à 5 ans de 30 %. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés avaient les meilleurs facteurs pronostiques. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel en analyse multivariée.

L'imatinib est le traitement de référence de première ligne. L'exérèse de la tumeur, primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales.

Le risque de perforation ou d'hémorragie de la tumeur primitive survenant sous imatinib n'est pas précisément connu (et souvent rapporté pour l'ensemble d'une population ayant ou non le primitif en place), probablement limité (2,7 % d'hémorragie tumorale et 2,7 % d'hémorragie haute ou de perforation dans une étude, pas de perforation dans deux autres études).

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et potentiellement accessibles à une résection R0, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases reste à préciser. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi. Deux essais randomisés (poursuite de l'imatinib versus chirurgie + poursuite de l'imatinib) ont été suspendus du fait d'un recrutement trop lent.

C'est d'autant plus dommage que dans l'essai chinois, qui n'a inclus que 41 patients, il existait une tendance (non significative) en faveur du bras chirurgie. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car actuellement l'imatinib est la référence en première intention. L'imatinib peut être arrêté la veille ou quelques jours avant la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

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

La découverte peropératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème délicat. Il n'a pas été montré de bénéfice d'une réduction tumorale initiale des métastases et la résection du primitif seul associée à un traitement par l'inhibiteur de la tyrosine kinase semble préférable. Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable (par exemple une sarcomatose localisée), l'intérêt de l'imatinib en postopératoire est très probable. Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, son indication et sa durée (comme un traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doivent être discutés en RCP au cas par cas.

Après exérèse de métastases chez un patient déjà traité, la poursuite de l'imatinib est nécessaire.

b. La chimiothérapie systémique:

Les données de la littérature sont assez limitées. La plupart des études sont rétrospectives, non comparatives ou comportent de faibles effectifs. De plus la distinction entre tumeurs stromales et sarcomes intra-abdominaux n'a souvent pas été prise en compte. Les taux de réponses sont donc surtout des estimations en considérant que la majorité des léiomyosarcomes étaient en fait des tumeurs stromales. Les protocoles de chimiothérapie systémique évalués ont été ceux utilisés dans les sarcomes des tissus mous. Les 3 agents les plus utilisés seuls ou en association dans les sarcomes digestifs sont la doxorubicine, l'ifosfamide et la dacarbazine.

Les taux de réponse rapportés dans les études rétrospectives avec les anthracyclines seules ou en association sont inférieurs à 10 %. Ce résultat est comparable au taux de 7 % de réponse objective dans une étude prospective associant doxorubicine et dacarbazine chez des malades traités pour un sarcome digestif. L'ifosfamide seul ou associé à l'étoposide ou à la doxorubicine n'a aucune efficacité dans les sarcomes digestifs[40].

c. Chimioembolisation intra-artérielle hépatique

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEAH) consiste à emboliser en l'absence de thrombose portale, la ou les artère(s) hépatique(s) nourricière(s) d'une tumeur en utilisant des microbilles d'éponges sur lesquelles sont fixées des substances anticancéreuses, principalement la doxorubicine ou le cisplatine [113].

Cette technique pourrait être une bonne alternative à la chimiothérapie systémique, en contrôlant localement la progression de la maladie avec une toxicité moindre. Mais son efficacité reste encore mal évaluée dans les métastases hépatiques des GIST.

La chimioembolisation intra-artérielle hépatique a été étudiée dans un essai clinique de phase II comprenant un faible effectif de malades atteints de sarcomes gastro-intestinaux et de métastases hépatiques isolées ou non opérables. Les particules d'éponge de polyvinyle sont mélangées à du cisplatine, de la doxorubicine et de la mitomycine C. Le taux de réponse objective n'est que de 13 %, et la médiane de survie de 20 mois [114].

d. Chimiothérapie intra-péritonéale :

La chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) est utilisée dans le traitement adjuvant des GIST avancées ou métastatiques. Cette technique permet d'agir directement sur les tumeurs digestives en augmentant les concentrations locales d'antimitotiques, avec une toxicité systémique moindre par rapport à une administration veineuse.

Devant l'échec de la chimiothérapie systémique, certains centres de cancérologie utilisent la CHIP pour traiter des patients atteints de GIST avancées ou métastatiques, en complément de la chirurgie.

Eilber et al choisissent un dérivé de la doxorubicine, la mitoxantrone, car cette molécule se lie rapidement aux tissus à des concentrations élevées, et est très peu toxique. Ils constatent qu'en absence de métastases hépatiques, la CHIP associée à la chirurgie permet de retarder l'apparition de nouvelles récurrences locales et améliore le taux de survie globale[115].

En revanche en présence de métastases, le taux de survie reste inchangé.

La chimiothérapie intra-péritoneale reste inefficace sur les GIST métastatiques.

e. La radiothérapie :

La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, à visée symptomatique, pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données disponibles limitées suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. Une radiothérapie à visée symptomatique peut être rarement indiquée.

La radiothérapie 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 soit démontré.

f. Biothérapie ciblée :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont des molécules thérapeutiques capables d'inhiber les protéines kinases qui participent au processus néoplasique.

Les protéines à activité tyrosine kinase sont des enzymes qui transfèrent le groupement phosphate provenant de l'ATP à des acides aminés spécifiques d'une protéine substrat.

La phosphorylation de ces protéines conduit à l'activation des voies de transduction du signal, entraînant ainsi la croissance, la différenciation et la mort cellulaire.

Ces protéines à tyrosine kinase, dérégulées et surexprimées dans les cancers constituent de ce fait des cibles thérapeutiques intéressantes pour des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques [92].

La protéine KIT est exprimée dans les GIST et son activité tyrosine kinase est impliquée dans la pathogénie de ces tumeurs.

Elle constitue donc une cible thérapeutique idéale. On sait par ailleurs que KIT est essentielle au développement des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules germinales et des mastocytes.

Cela peut donc susciter des inquiétudes quant aux effets secondaires possibles du blocage de l'activité de KIT. Une activité kinase résiduelle de KIT peut persister dans les cellules exposées à des concentrations thérapeutiques d'ITK, et cette activité peut être suffisante pour protéger les tissus KIT-dépendants.

Les ITK de KIT constitueraient donc une thérapeutique efficace pour ces tumeurs dans lesquelles les cellules tumorales ont une plus grande dépendance pour KIT que les cellules normales [93].

L'ITK idéal de la protéine KIT devra être très puissant, non toxique, biodisponible par voie orale et parfaitement spécifique. A ce jour, un certain nombre de composés ont été identifiés pour inhiber l'activité tyrosine kinase de KIT, dont l'imatinib [93].

❖ Imatinib (Glivec ®):

C'est un inhibiteur sélectif de protéine tyrosine kinase « en particulier c-kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF).

L'imatinib a été utilisé initialement pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques.

L'imatinib entraîne une inhibition compétitive de la fixation d'ATP au niveau du Kit, ainsi une inhibition de la phosphorylation et par conséquent une interruption des voies de signalisation (fig.21) [94].

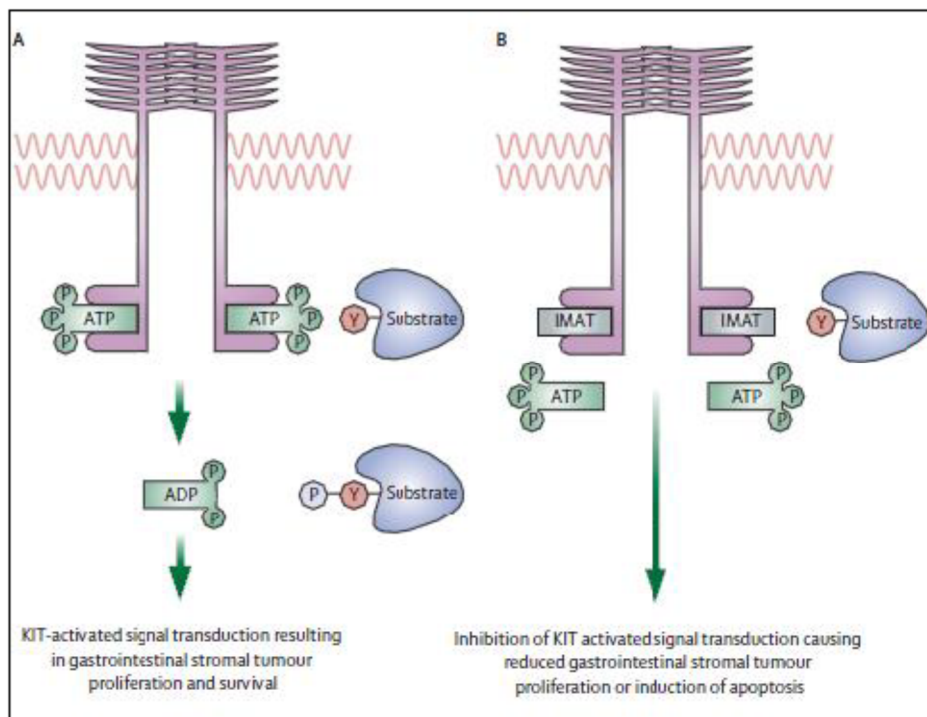


Fig.46 : mécanisme d'action de l'imatinib [92]

Sa biodisponibilité absolue moyenne est de 98% pour la formulation gélules. Il est administré en une seule prise quotidienne du fait d'une demi-vie longue (18 heures). Les gélules sont dosées à 100 mg. Son métabolisme est

hépatique et son élimination essentiellement biliaire. La biotransformation hépatique expose à un risque d'interaction avec d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome p450 qui catalyse la biotransformation de l'imatinib [95].

L'efficacité de l'imatinib dans les GIST localement avancées ou métastatiques est bien établie ainsi qu'en situation adjuvante à la chirurgie.

➤ **Imatinib en situation métastatique [74,96] :**

Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose d'imatinib est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas.

Le génotypage des tumeurs est recommandé. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9.

Par ailleurs, des données rétrospectives suggèrent que l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V.

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib.

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. L'observance du traitement doit être surveillée à chaque consultation. La prise en charge efficace des effets secondaires est la clé de l'observance aux inhibiteurs de tyrosine-kinases.

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) (<10 %), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib. Il existe une grande variation interindividuelle des taux plasmatiques d'imatinib. Une étude a montré que des taux bas d'imatinib plasmatique étaient associés à un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres.

Des études sont en cours pour évaluer le bénéfice d'un monitoring des taux plasmatiques d'imatinib sur l'optimisation de la prise en charge.

Dans le cas de résistance secondaire, on distingue les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité de métastases) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire. L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense.

L'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40 % des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont alors proposés.

➤ **Imatinib en situation adjuvante [74,96]:**

L'AMM a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention de durée de traitement) : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

L'utilisation des classifications AFIP proposée par Miettinen et al, associée à la présence ou non d'une perforation, ou de celle proposée par Joensuu (NIH modifiée) semble judicieuse pour estimer le risque de récurrence.

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

Dans les GIST à risque intermédiaire, l'information et l'avis du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique. Si un traitement adjuvant est décidé, sa durée n'est pas clairement déterminée. Une durée de 3 ans (plutôt que 1 an) est préconisée. Le génotypage est essentiel dans la décision.

La détermination du génotype de la tumeur est recommandée avant la mise en route d'un traitement adjuvant. Les patients ayant une mutation de l'exon 11 (environ 60 % des patients) de KIT sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par imatinib. Ceux ayant une mutation de PDGFRA de type D842V de l'exon 18 (environ 20% des GIST de l'estomac), mutation de résistance à l'imatinib, ne tirent aucun bénéfice du traitement adjuvant. Leur risque de récurrence spontanée est très faible. Il est trop tôt pour statuer sur le bénéfice du traitement adjuvant dans les GIST wild type (sous-groupe en cours de démantèlement) et les GIST ayant une mutation de l'exon 9. Si certains experts préconisent l'imatinib à 800 mg/j en adjuvant en cas de mutation de l'exon 9, malgré l'absence d'étude spécifique, cette attitude n'est pas partagée par les experts français. Il sera important de caractériser les patients qui bénéficieraient d'un traitement adjuvant et d'une durée prolongée.

En cas de rupture tumorale, en pré ou peropératoire, le risque de récurrence sous forme de sarcomatose péritonéale est majeur. La durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définie chez ces patients virtuellement métastatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement jusqu'à progression.

❖ **Sunitinib [74,5]:**

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF).

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib.

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée.

❖ **Regorafenib (Stivarga®)[74,97] :**

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez les patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib.

La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

❖ **Autres molécules [74] :**

D'autres molécules font l'objet d'études notamment après échappement à l'imatinib et au sunitinib dans les GIST métastatiques.

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication.

Le masitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases, qui a montré en phase II une efficacité en première ligne et qui est testé en phase III en première (contre imatinib) et deuxième ligne (contre sunitinib).

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over).

Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III.

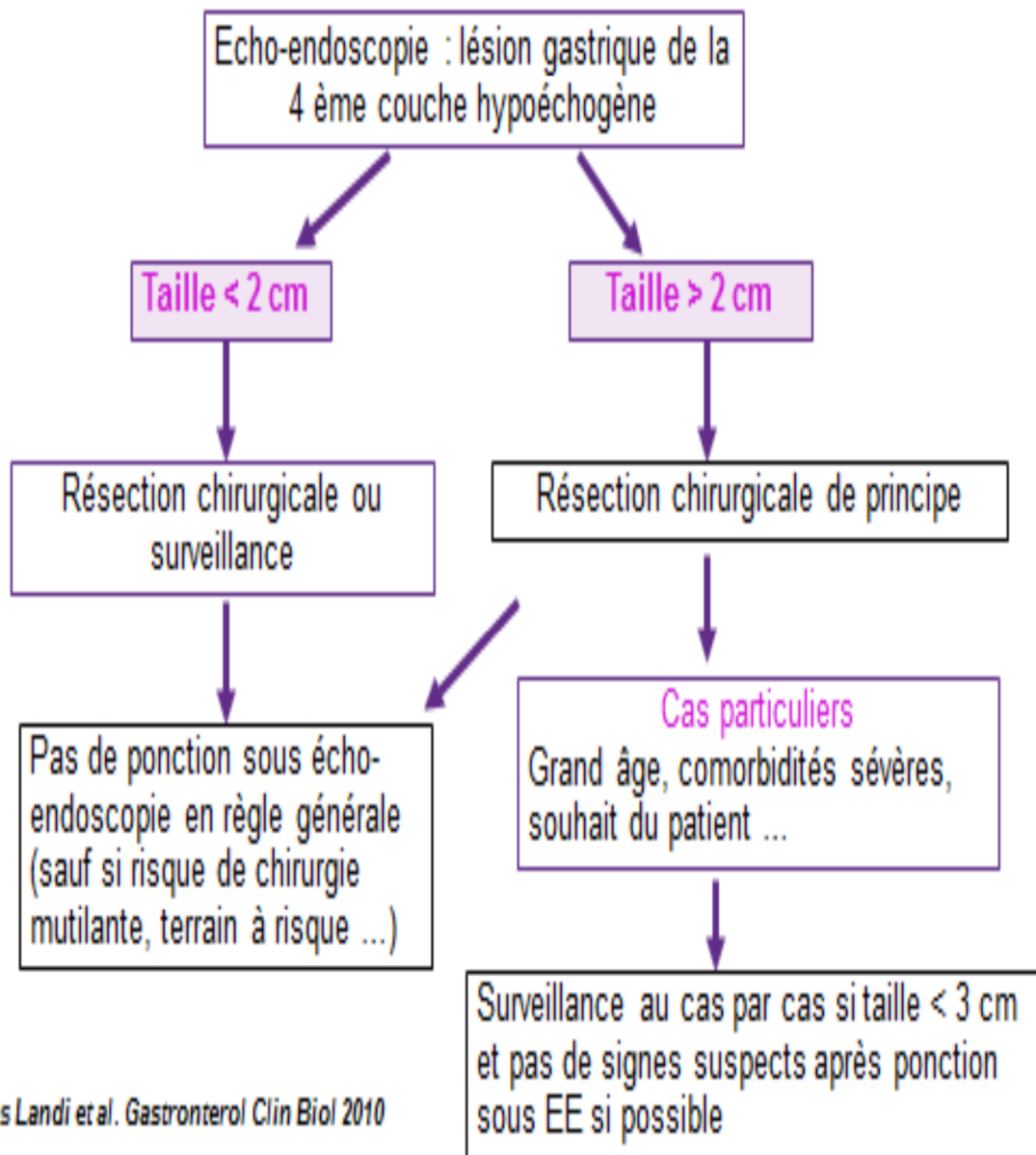
3. Indications thérapeutiques [74, 5, 98,17]:

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

a. GIST résécable non métastatique, résection R0 :

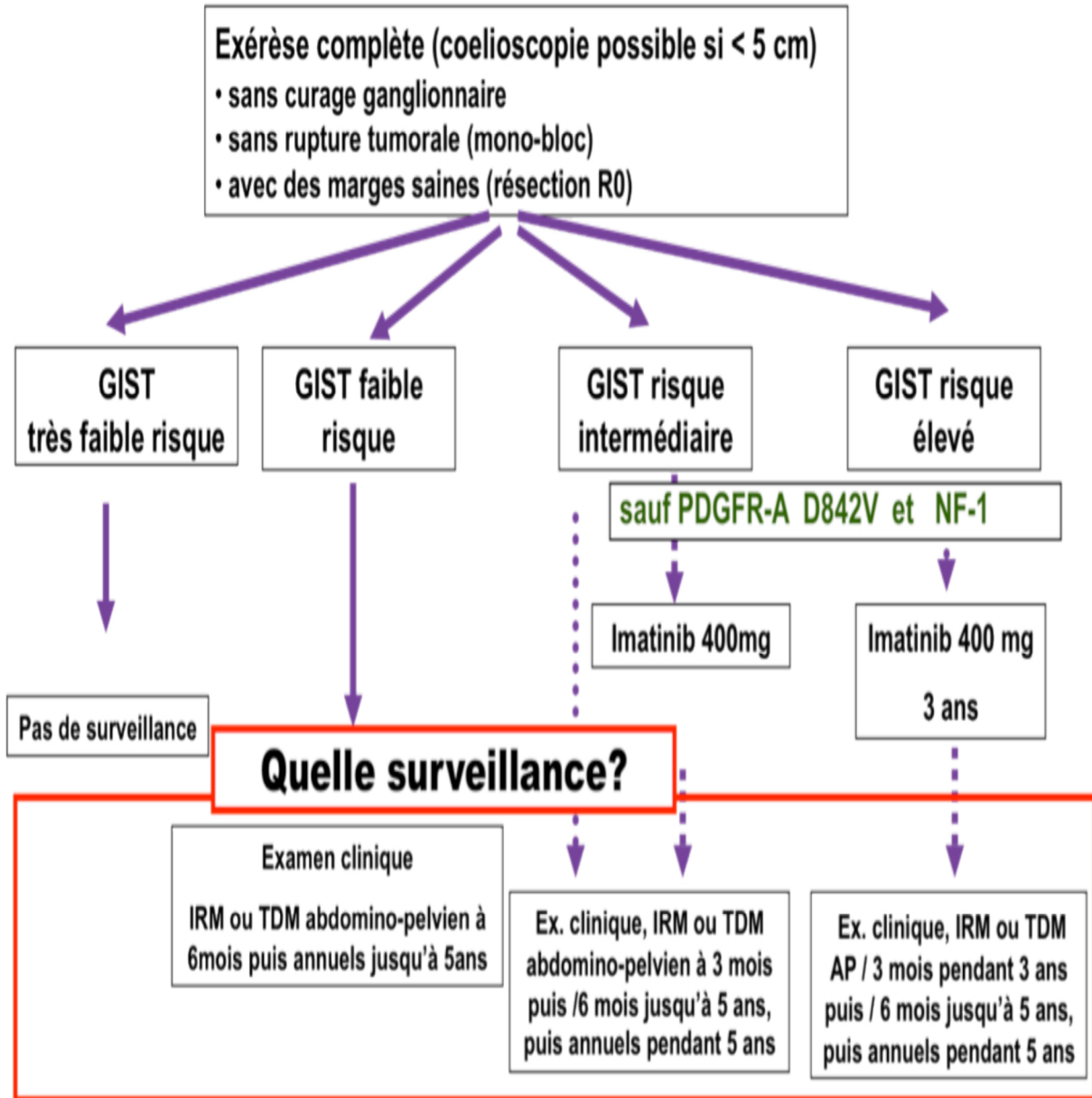
- le traitement de référence la Chirurgie d'exérèse R0.
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence sauf si mutation PDGFRA de type D842V ou GIST wild type dans le cadre d'une neurofibromatose.
- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence.
- Cas particuliers des petites GIST :
 - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale. Si surveillance : écho-endoscopie (ou à défaut endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.
 - Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre : résection chirurgicale.
 - Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille.
 - Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée.

Annexe 1. Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille



D'après Landi et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2010

Annexe 2. GIST localisées : prise en charge et surveillance



TNCD et ESMO 2014

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

b. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2 :

- Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie. Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, 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 que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion à risque faible ou intermédiaire de récurrence). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.
- Si une reprise n'est pas possible et que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète), il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.
- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1.
- Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

c. GIST résécable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familiale :

- Contexte de neurofibromatose de type 1 : les GIST sont souvent multiples sur le grêle, à ne pas confondre avec des métastases. Le traitement adjuvant par imatinib n'a pas d'intérêt.
- Contexte de syndrome de Carney-Stratakis ou de perte d'expression de SDHB (GIST épithélioïdes gastriques du sujet d'âge < 30 ans). Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.
- Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT : un traitement prolongé par imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide.

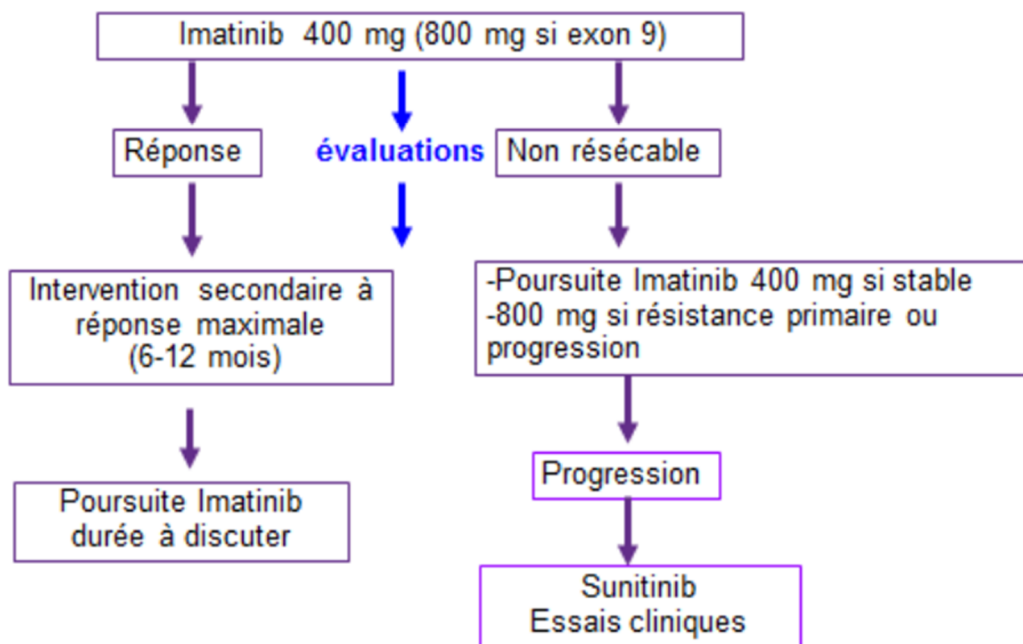
d. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage ou rectum en particulier) :

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

e. GIST non résecable, non métastatique :

- Traitement par imatinib 400 mg/j (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib .
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue.

Annexe 3. GIST non résecables ou de résecabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante « évitable »



f. GIST métastatique :

- Traitement par imatinib 400 mg/j.
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9.
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement réalisable : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire.
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées.

g. Progression sous imatinib 400mg /j :

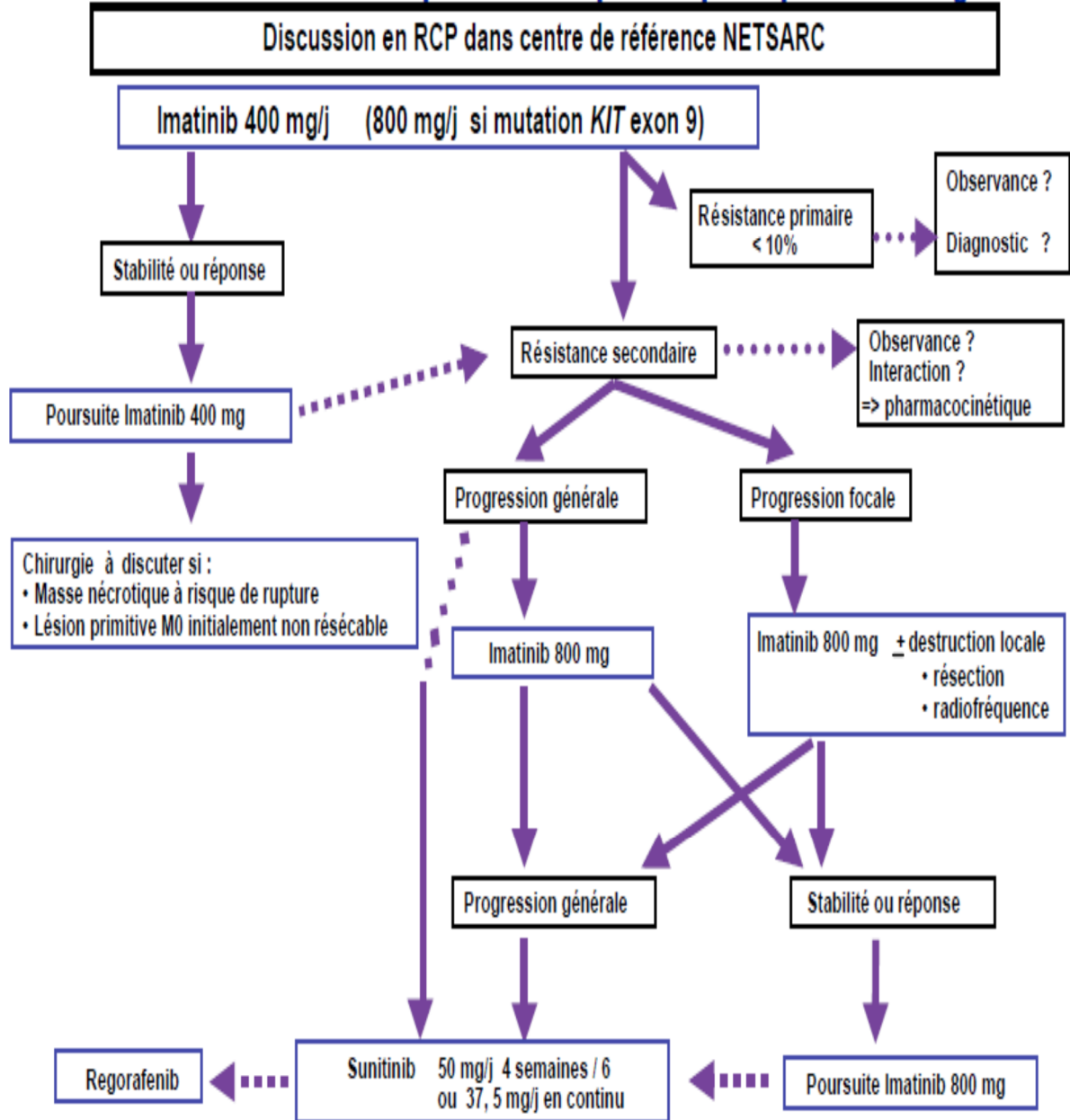
Avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du réseau Netsarc.

- Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la prise de décision thérapeutique.
- Vérifier l'observance du traitement.
- 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.

h. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib :

- Traitement par regorafenib 160mg/j, 3 semaines sur 4.

Annexe4. GIST métastatique ou inextirpable : quelle prise en charge ?



I. Surveillance :

1. Après résection à visée curative [74, 5,99] :

La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années). Des récurrences très tardives sont possibles.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en terme de pronostic.

Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts, les modalités optimales de suivi restant à définir.

Toutefois, il est recommandé de réaliser un examen clinique et un scanner spiralé abdominopelvien ou une échographie abdominale dont le rythme est déterminé par le risque tumoral.

- **Tumeurs à risque élevé** : un examen clinique et un scanner spiralé abdominopelvien tous les 3 à 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis de façon annuelle.
- **Tumeurs à risque intermédiaire** : un examen clinique et un scanner spiralé abdominopelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis de façon annuelle.
- **Tumeurs à faible risque** : un examen clinique et un scanner spiralé abdominopelvien à 6 mois puis annuellement jusqu'à 5 ans.
- **Tumeurs à très faible risque** : Aucune surveillance systématique n'est indiquée.

2. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib [44,74] :

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse. Il a été cependant montré que les critères OMS et RECIST de réponse tumorale ne sont pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib.

En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur, qui peut même dans certains cas augmenter initialement. La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire.

La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement.

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib :

Diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15 %.

Ces critères ont une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST.

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un nodule dans la masse « nécrotique »), soit être diffuse. Les progressions focales représentent environ 50% des progressions. Les modifications de densité intratumorale précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases.

La TEP au 18-fluorodésoxyglucose(FDG) a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée dans certains centres. L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative. Des études multicentriques destinées à évaluer cette technique sont en cours.

L'amélioration symptomatique, la réponse tomодensitométrique (taille et densité), TEP (évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib .

➤ **Rythme de surveillance par imatinib :**

- Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois initialement.
- Scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois ou IRM abdominale.

Selon les possibilités locales :

- Écho-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) (*en cours d'évaluation*)
- TEP au FDG (pré-thérapeutique puis dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois).

J. Evolution :

1. Evolution après résection complète de la tumeur primitive :

Environ 80% des malades sans métastases, ayant une tumeur localisée, bénéficient d'une exérèse complète initiale.

Leur pronostic de survie à 5ans est de 48 à 80% [100]. Ce grand écart s'explique par la variation du risque en fonction du siège et l'histologie de la tumeur avec un pronostic plus favorable pour l'estomac que pour le duodénum.

Les GIST de faible risque ont un pronostic de survie à 5 ans de 95% (identique à celui de la population générale) qui tombe de 0 à 30% pour les GIST à haut risque [100].

La survie médiane des patients présentant au moment du diagnostic une tumeur localisée est de 60 mois[101].

Après une résection complète on peut observer :

- une rémission ;
- apparition d'une métastase ;
- apparition d'une nouvelle lésion sur le site de la résection ou non.

La majorité des récurrences postopératoires surviennent dans les 5 ans, le risque étant maximal dans les 2 premières années [78,101].

En cas de résection incomplète ou d'effraction tumorale, la survie à 5ans chute à 10% mais ceci était valable avant l'ère de l'Imatinib [78]. La survie médiane pour les patients présentant une récurrence est moins de 1 an [102].

Dans notre série :

- l'évolution était imprécise chez 11 patients
- Evolution favorable chez 17 patients avec recul moyen de 19 mois
- Une récurrence locale chez deux cas :
 - ✓ Le premier cas (cas11) a présenté une fistule au niveau de l'anastomose avec une récurrence locale au niveau de l'estomac après 6mois d'une tumorectomie.
 - ✓ Le deuxième cas (cas15) a présenté une récurrence locale « rectum » après 24 mois d'une résection ano-rectale.

Le traitement des deux patients ayant présenté une récurrence a consisté en :

- ✓ Une gastrectomie polaire supérieure pour le cas 11.
- ✓ une thérapie ciblée à base de l'imatinib « glivec » seule pour le cas 15.

2. Pour les tumeurs avancées :

Le pronostic des tumeurs métastatiques dépend essentiellement de la réponse au traitement par l'Imatinib.

72% des patients métastatiques ayant reçu de l'Imatinib survivent à 2 ans (étude EORTC phase III) contre seulement 41% pour ceux n'ayant pas reçu d'imatinib (étude rétrospective du Memorial de New York) La survie sans progression et la survie globale des tumeurs d'emblée métastatiques ont donc été bouleversés par l'Imatinib [45] :

- le GLIVEC® permet d'obtenir une réponse tumorale chez 85% à 90% des patients.

- la médiane de survie a été considérablement améliorée, passant de moins de 12 mois avant l'ère de l'Imatinib à presque 5 ans actuellement [68, 45,5].

D'autre part, la médiane de survie après exérèse complète d'une métastase hépatique est de 39 mois et la survie à 5 ans est de 30%.



Conclusion

VIII.CONCLUSION :

Les tumeurs stromales digestives représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles se caractérisent par une surexpression de C-kit en immunohistochimie et par des mutations activatrices de récepteurs tyrosine kinase, C-kit dans 85 % des cas et PDGFRA dans 5 % à 10 % des cas.

Elles peuvent se développer n'importe où le long du tube digestif, avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum.

Elles surviennent chez l'adulte mais peuvent également se rencontrer chez l'adolescent et l'enfant. Elles touchent l'homme et la femme avec une légère prédominance masculine.

Leur symptomatologie est peu spécifique, dominée par les douleurs et les masses abdominales ainsi que les hémorragies digestives mais le tableau clinique reste tributaire du volume de la tumeur, sa localisation et son mode de développement.

La TDM et l'endoscopie jouent actuellement un rôle important dans le diagnostic et le suivi. Cependant, l'examen histologique de la pièce opératoire avec étude immunohistochimique est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Leur évaluation pronostique n'est pas toujours aisée. Les paramètres prédictifs les plus discriminants de malignité sont : la taille de la tumeur et son index mitotique.

La résection chirurgicale est le traitement à visée curative des tumeurs stromales localisée. La survie est corrélée au caractère complet de la résection.

La prise en charge de ces tumeurs, résistantes aux cytotoxiques classiques et à la radiothérapie, a été bouleversée par l'émergence de l'imatinib (inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase) permettant de modifier le pronostic des patients. Il est devenu le traitement de choix des tumeurs non résecables et métastatiques.

L'indication chirurgicale et les modalités de prescription des thérapies ciblées doivent être mûrement réfléchies en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait de la possibilité de récurrence tardive d'une tumeur ayant un potentiel de malignité réduit.



Résumés

RESUME

Titre : Traitement chirurgical des tumeurs stromales gastro-intestinales

Auteur : LEILA SIBOUIH

Mots clés : Tumeurs stromales gastro-intestinales, diagnostic, traitement

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, naissant des cellules interstitielles de Cajal ou de leurs précurseurs.

La découverte récente de l'expression de la protéine-kit a permis d'isoler ces tumeurs comme une entité à part entière.

Le but de notre étude est de mettre le point sur la prise en charge thérapeutique des tumeurs stromales gastro-intestinales, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 31 cas colligés au service de chirurgie B du CHU Avicenne Rabat sur une période de 10 ans [2007-2016].

L'âge moyen de nos patients était de 53.3 ans avec des extrêmes de 27-72 ans et une prédominance masculine marquée (20H /11F).

Les localisations tumorales étaient principalement au niveau de l'estomac (16cas), l'intestin grêle (8cas), rectum (3cas), mésentère (2cas) et le péritoine (2cas).

Les circonstances de découverte étaient dominées par l'hémorragie digestive et les douleurs abdominales.

L'endoscopie et la TDM ont constitué les deux principaux examens complémentaires pour déceler la tumeur.

La taille tumorale variait de 3 à 31 cm avec une moyenne 9.87cm.

Le diagnostic a été confirmé par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire.

La prise en charge thérapeutique a débuté par un geste chirurgicale adapté à la localisation tumorale et son extension locorégionale chez 27 patients.

En cas de tumeur stromale localement avancée ou métastatique, le traitement de premier intention est l'imatinib « inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase ».

Le pronostic de ces tumeurs dépend essentiellement de leur taille, de leur index mitotique et de leur localisation.

La résection chirurgicale complète reste le traitement de choix des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et la biothérapie ciblée a profondément amélioré les résultats chirurgicaux et le pronostic.

ABSTRACT

Title: Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors

Author: LEILA SIBOUIH

Keywords: Gastrointestinal stromal tumors, diagnosis, treatment.

Gastro-intestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Derived from the interstitial cells of Cajal or their precursors.

The recent discovery of the expression of the protein-kit has made it possible to isolate its tumors as a complete entity.

The aim of our study is an update of therapeutic management of gastrointestinal stromal tumors, based on a retrospective descriptive study of 31 cases collected in the surgery department B CHU IBN SINA Rabat for a period of 10 Years between 2007-2016.

The age of patients ranged from 27 to 72 years with a mean age of 53.3 years with net predominance of male (20M/11W).

Tumor localizations were mainly in the stomach (16 cases), small intestine (8 cases), rectum (3 cases), mesentery (2 cases) and peritoneum (2 cases).

The revealing symptoms were dominated by gastro-intestinal bleeding and abdominal pain.

The endoscopy and CT were the two main complementary examinations to detect the tumor.

The tumor size ranged from 3 to 31 cm with an average of 9.87cm.

The diagnosis was confirmed by the immunohistochemical study of the resected specimen.

The therapeutic management began with a surgical gesture adapted to the tumor localization and its local extension in 27 patients.

In case of a locally advanced or metastatic stromal tumor, the first-line treatment is imatinib "selective tyrosine kinase inhibitor".

The prognosis of these tumors depends essentially on their size, mitotic index and localization.

Complete surgical resection remains the treatment of choice of localized gastrointestinal stromal tumors and targeted biotherapy has profoundly improved surgical outcomes and prognosis.

ملخص

العنوان: العلاج الجراحي لأورام السدوية بالجهاز الهضمي

الكاتب: ليلى سبيويه

الكلمات الأساسية: الأورام السدوية بالجهاز الهضمي، التشخيص، العلاج

تعتبر الأورام السدوية بالجهاز الهضمي الأورام اللحمية الأكثر شيوعاً في الجهاز الهضمي. هذه الأورام تنحدر من خلايا كاجال أو من أحد سابقيها.

الإكتشاف الجديد لبروتين كيت مكن من عزل هذه الأورام كوحدة كاملة .

الهدف من دراستنا هو التركيز على طريقة علاج الأورام السدوية بالجهاز الهضمي، وبناء على دراسة وصفية رجعية من 31 حالة تم جمعها في مصلحة الجراحة "ب" بالمستشفى الجامعي ابن سينا الرباط لمدة 10 سنوات من 2007 الى 2016.

متوسط عمر مرضانا 53.3 عاماً والتي تتراوح 27 و 72 عاماً، والجنس الذكري هو الأكثر إصابة . كانت مواقع الأورام بشكل رئيسي في المعدة (16 حالة)، الأمعاء الدقيقة (8 حالات) والمستقيم (3 حالات)، مساريق (2 الحالات) والصفاق (2 الحالات) .

الأعراض التي أدت إلى تشخيص المرض كانت في الغالب الأوجاع البطنية و النزيف الهضمي.

شكل التصوير المقطعي و التنظير أهم اختبارين للكشف عن الورم.

حجم الأورام يقع بين 3 سم و 31 سم مع معدل متوسط 9.87 سم.

تم تأكيد التشخيص من خلال دراسة النسيجية للقطعة المستأصلة جراحياً.

تضمنت الإستراتيجية العلاجية الإستئصال الجراحي حسب تموضع الورم و امتدادته لدى 27 مريضاً.

في حالات الأورام المتقدمة موضعياً أو النقيلية العلاج الأولي هو الإيمانتيب.

تطور هذه الأورام يعتمد بشكل رئيسي على الحجم، مؤشر الإنقسامية والموقع.

يعتبر الإستئصال الجراحي الكامل الخيار الأفضل بالنسبة للأورام السدوية الموضعية و العلاج البيولوجي المستهدف قام بتحسين النتائج الجراحية و امل العيش.



- [1] STOUT AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962 ; 15 : 400-9.
- [2] FLETCHER CD., BERMAN JJ., CORLESS C., GORSTEIN F., LASOTA J., ONGLEY BJ, ET AL. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 459-65.
- [3] MAZUR MT., CLARK HB. Gastric stromal tumors, reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983 ; 7 : 507-19.
- [4] HERRERA GA., DE MORAES H., GRIZZLE WE., HANG SG. Malignant small-bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984 ; 29 : 275-84.
- [5] Scaglia É., Jazeron J.-F., Diebold M.-D., Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-027-A-15, 2010.
- [6] JA BALATON, JM COINDRE, F CVITKOVIC. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Din Biol* 2001 ; 25 : 473-482.
- [7] Nilsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib era- a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-9.
- [8] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors—Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438:1-12, 2001
- [9] G.F. Samelis a, K.A. Ekmektzoglou b,* , G.C. Zografos : Gastrointestinal stromal tumours: Clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy *EJSO* 33 (2007) 942e950

- [10] Ronald P. Dematteo, Md, Michael C. Heinrich, Md, Wa'el M. El-Rifai, Md, And George Demetri, MD: Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and After STI-571 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, January 28, 2002.
- [11] Mohamed Issam Beyrouth¹, Ramez Beyrouth¹, Mohamed Ben Amar¹, Foued Frikha¹, Mohamed Abid¹, Najmeddine Affes¹, Khalil Ben Salah¹, Lobna Ayadi Sarcomes gastriques Presse Med. 2008; 37: e60–e66 2007 Elsevier Masson SAS.
- [12] R. Tielen a,* , C. Verhoef c, F. van Coevorden e, H. Gelderblom g, S. Sleijfer d, H.H. Hartgrink f, J.J. Bonenkamp a, W.T.A. van der Graaf b, J.H.W. Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib de Wilt a EJSO 39 (2013) 150e155
- [13] F. Clere 1, E. Carola 1, C. Halimi 1, A. de Gramont 2, S. Bonvalot 3, Y. Panis 4, F. Carno : Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinale : à partir de sept observations Rev Méd Interne 2002 ; 23 :499-507
- [14] Cegarra-Navarro MF, de la Calle MA, Girela-Baena E, Garcia-Santos JM, Lloret-Estan F, de Andres EP. Ruptured gastrointestinal-stromal tumors: radiologic findings in six cases. Abdom Imaging 2005; 30:535-42.
- [15] S Pappaspyros and K Papagiannopoulos Gastrointestinal stromal tumor masquerading as a lung neoplasm.A case presentation and literature review * Journal of Cardiothoracic Surgery 2008, 10.1186.
- [16] Joensuu. H, Erikson.M et al. One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307 (12): 1265-1272.

- [17] Landi B., Bouché O., Guimbaud R. et al . Gastrointestinal tumors (GIST) less to 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for the clinical management. *Gastroenterol.Clin. Biol.* 2010, 34 120-33.
- [18] Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Dec 15;53(7):1171-9.
- [19] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.*Am J Surg Pathol* 2005 Jan;29(1):52-68.
- [20] A.Souguir, H.Jaziri, M.Ksiasa, A.Ben Slama, A. Brahem, S. Ajmi
Caractéristiques épidémiologiques; thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales gastro-intestinales au Centre tunisien . *CHU Sahloul Sousse Tunisie.*2011.
- [21] Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005 Feb 15;103(4):821-9.
- [22] Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbieta M, Coindre JM, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer* 2010 Mar;97(3):E16-E22.

- [23] Kreiker J, Daou R, Aftimos G. Marqueurs tumoraux de groupes des tumeurs stromales gastrointestinales ,Tumeurs stromales gastriques Présentation de deux cas avec étude immunohistochimique. Revue de la littérature. J Méd Lib 2002 ; 50 (5-6) : 226-236
- [24] Ruy J Cruz Jr*1, Rodrigo Vincenzi1, Bernardo M Ketzer1, Andre L Cecilio1 and Lourdes A Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:76 doi:10.1186/1477-7819- 6-76
- [25] Colin P. White, MD;* Jerry S. McGrath, MD Gastrointestinal stromal tumour as a cause of hematemesis 2008 Canadian Medical Association Can J Surg, Vol. 51, No. 3, june 2008
- [26] S. Bonvalot Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec® Annales de chirurgie 130 (2005) 144–151
- [27] L. I. Fernández Salazar, T. Álvarez Gago1, A. Sanz Rubiales2, B. Velayos Jiménez, R.Aller de la Fuente and J. M. González Hernández Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Clinical aspects
- [28] Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr., Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. Am J Surg Pathol 2010 Jan;34(1):53-64.
- [29] GUILLAUD (1), Jérôme DUMORTIER (1), Pierre-Paul BRINGUIER(2), Jean-Christophe SAURIN (1), Gilles PONCET (1), Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) multiples chez un malade atteint d'une maladie de Recklinghausen Diagnostic radiologique préopératoire devant un tableau de fuite sanguine digestive Olivier Gastroenterol Clin Biol 2006;30:320-324

- [30] Neurofibromatosis type 1, gastrointestinal stromal tumor, leiomyosarcoma and osteosarcoma: Four cases of rare tumors and a review of the literature C, iğdem Usul Afs,ar a,□, İsmail Oğuz Kara a, Banu Kara Kozat b, Haluk Demiryürek Critical Reviews in Oncology/Hematology 86 (2013) 191–199
- [31] J-F EMILE. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) :définition, physiopathologie.J chir 2008,145-supplement 3.
- [32] TB ISOZALIK, J BELGHITI, S SCHIFFMAN, S SILBERMAN, P ROBERTS AND GEORGE DEMETRI.germline-activating mutation in the kinase domain of kit gene in familial gastro6intestinal stromal tumors.am j clin pathol 2000; 157:581-5.
- [33] H JOENSUU, C FLETCHER, S DIMITRIJEVIC, S SILBERMAN, P ROBERTS AND GEORGE DEMETRI. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors.lancet oncol 2002;3:655-664.
- [34] Landi B, Bouche O, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Gastroentérol Clin Biol 2006;30(suppl2):2S98-2S101.
- [35] F. CLERE, E. CAROLA, C. HALIMI, A. DE GRAMONT, S. BONVALOT, Y. PANIS et al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales :à partir de sept observations de tumeurs malignes.Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499-507.
- [36] Landi B., Palazzo L. The role of endosonography in submucosal tumours. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2009, 23, 679-701.
- [37] B. Landia,*, O. Bouchéb, R. Guimbaudc, J.-A. Chayvialle d Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de taille limitée (inférieure à 5 cm) : revue de la littérature et propositions pour la prise en charge Gastroentérologie Clinique et Biologique (2010) 34, 120—133

- [38] Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:33—54, viii.
- [39] Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, Sriram PV, Bohnacker S, Seewald S, et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002;34:290—7.
- [40] Landi B, Cellier C. Tumeurs stromales gastriques : qu’apporte l’écho-endoscopie à l’heure de la biologie moléculaire ? *Acta Endoscopica* 2004;34:1—5.
- 41bis- Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S43-8.
- [41] Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46:88-92.
- [42] Afonso Ribeiro, MD, Stephen Vernon, MD, Pablo Quintela, EUS-guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a gastric stromal tumor MD VOLUME 60, NO. 4, 2004 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY
- [43] Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, Jensen LI, Hansen MB. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13:3301—10.
- [44] Jean-Louis ALBERINI (1), Malik AL NAKIB (1), Myriam WARTSKI (1), Éric GONTIER (1), Frédérique CVITKOVIC (2) Place de l’imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:585-593

- [45] Jean-Michel Coindre(1), Jean-François Émile(2), Geneviève Monges(3)
Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique, *Ann Pathol* 2005 ; 25 : 358 - 85
- [46] D. Bassou1, A. Darbi 1, A. Harket 2, M. Chamssi 3, T. Amezyane 3, J. El Fenni1, K. Sair4, S. Semlali1, M. Atmane1, H. Boumdin1, M. Benameur1, A. El Kharras1 Tumeur stromale digestive : apport du scanner et corrélations pathologiques *Feuillets de Radiologie* 2008, 48, n° 1,39-44
- [47] Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics* 2006; 26: 481-95.
- [48] Ashkzaran H, Coenegrachts K, Steyaert L, De Wilde V, Van den Berghe I, Verstraete K, Casselman JW. Duodenal stromal tumor detected by CT-enteroclysis. *JBR-BTR* 2006; 89: 306-7
- [49] Magnetic resonance imaging of gastrointestinal stromal tumor in the abdomen and pelvis Maki Amano^{a,b,4}, Takeshi Okuda^c, Yasuo Amano^a, *Journal of Clinical Imaging* 30 (2006) 127–131
- [50] D. Bensimhona, P. Soyera, J.- P. Brouland^b, M. Boudiafa, Y. Fargeaudoua, R. Rymera Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomographie avant et après traitement Gastrointestinal stromal tumors *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 91—97
- [51] Robin reid, ramesh bulusu, john buckels, nicholas carroll, martin eatock, ian geh, richard hardwick and AL Guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (gists)

- [52] F mignon , c julié , r izzillo , a luciani , f guichoux , b mesurolle , m el hajam , sd qanadli and al Imagerie des tumeurs stromales gastriques : corrélations radioanatomopathologiques. à propos de quatre cas j radiol 2000; 81 : 874-881
- 53bis-** S. TAÏEB, L. CEUGNART, F. BONODEAU, L. VANSEYMORTIER, ADENIS GIST : rôle de l'imageri J Chir 2008, 145, Supplément 3
- [53] Tzu-Hsien Yang¹, Jen-I Hwang²Ming-Shiang Yang, Siu-Wan Hung², Si-Wa Chan¹, Gastrointestinal Stromal Tumors: Computed Tomographic Features and Prediction of Malignant Risk from Computed Tomographic Imaging Chin Med Assoc • September 2007 • Vol 70 • No 9
- [54] CHARLES VIALLE.tumeurs stromales digestives (gist).prise en charge en 2007.these de medicine, faculte de limoges,universite de limoges,2007,n°164
- [55] D bensimhon er,m boudiaf,y fargeaudou,j nemeth,m pocard,i idyperetti,x dray,s martin-grivaud,f duchat,l hamzi et r rymer.imagerie des tumeurs stromales digestives.j radiol 2009;90:469-80.
- [56] N. Naciredinea,* , F. Sabbahb, M. Ahallatb, S. Bouklataa Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales Feuilletts de radiologie 2012;52:326-330
- [57] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornickj L, Oliveira AM, Heinrich MC, Fleitcher JA, Fletcher CD. Kit negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. Am J Sur Pathol 2004 Jul; 28(7):889-894.
- [58] FROST D, LASOTA J, MIETTINEN M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. Vet. Pathol., 2003, 40, 42-54.

- [59] Saturday ga, lasota j, frost d, brasky kb, hubbard g, miettinen m. Kit-positive gastrointestinal stromal tumor in a 22-year-old male chimpanzee (*Pan troglodites*). *Vet. Pathol.*, 2005, 42, 362-365.
- [60] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 171765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005 Jan;29(1):52-68.
- [61] Van rogen , van velthuysen , hogendoorn. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin pathol* 2001;54:96-103.
- [62] 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.
- [63] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. 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. *Ann Oncol* 2005;16: 566-78.
- [64] Seiichi Hirota,* Koji Isozaki,* Yasuhiro Moriyama, Koji Hashimoto, Toshiro Nishida, Shingo Ishiguro Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors *SCIENCE VOL 279 23 JANUARY 1995*
- [65] Bruno petit jean, Anne Louboutin-sanchez, Anne Bergue, Sandrine Beaulieu. Tumeurs stromales digestives : Anatomopathologie, diagnostic et traitement. *Gastroentérologie* 2003 ;[9-027-A-15] .
- [66] J,Y.Blav. 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.

- [67] Chi Tarn, Andrew K. Godwin The Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors Clinical Colorectal Cancer, Vol. 6, Suppl. 1, S7-S17, 2006
- [68] Laurent Doucet. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des Tumeurs stromales gastro-intestinales. Bulletin du cancer, Mars 2006 ; 93, 4 :157-168.
- [69] LASOTA J., MIETTINEN M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours Histopathology 2008; 53 : 245-266 .
- [70] Debiec-rychter m et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours Eur J Cancer 2006 ; 42 : 1093-1103
- [71] Chen y., tzenc c.c., liou c.p., chang m.y., li c.f., lin C.N. Biological significance of chromosomal imbalance aberrations in gastrointestinal stromal tumors J. Biomed. Sci. 2004 ; 11 : 65-71 .
- [72] Michael T et al Endosonographic Diagnosis of Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors Associated With Carney's Syndrome. GASTROENTEROLOGY 2005;128:169–174
- [73] Miettinen ,Al sobin lh, lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2005; 29: 52-68
- [74] Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). www.snfge.asso.fr 27/09/2016
- [75] Muna sabah, mary leader and elaine kay. Gastrointestinal stromal tumors: an update. Current diagnostic pathology 2005, Vol 2: 400-410.

- [76] 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
- [77] 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
- [78] S.bonvalot Surgical management of GIST in the era of gleevec *Annals de chirurgie* 2005, vol.130, pp.144-151
- [79] D rouquie, S BONVALOT. Chirurgie des tumeurs stromales gastrointestinales aux stades localise et métastatique. *Bull cancer* 2006; 93: S 173- 80.
- [80] Otto C, Agaimy A, Braun A, et al. Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad. *Diagn Pathol.* 2011;6 :doi: 10.1186/1746-1596-6-52.
- [81] Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-103
- [82] Blay JY, Landi B, Bonvalot S et al. Recommendations for the management of GIST patients. *Bull Cancer*, (2005); 92: 907-918.
- [83] Wu PC, Langerman A, Ryan CW et al. Surgical treatment of GIST in the imatinib (STI571) era. *Surgery*, (2003); 134: 656-665.
- [84] S. Bonvalot Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastrointestinales *J Chir* 2008, 145, Supplément 3

- [85] D MUTTER, J MARESCAUX Gastrectomie pour cancer. Encyclopédie medico-chirurgical 40-303-B Elsevier 2001
- [86] R.Bourdariat, F.Mithieux, G.Singier, P.Van Box Som. Cancer et chirurgie ; centre chirurgical lyon Mermoz <http://www.chirurgie-cancer-lyon.fr>
- [87] Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al. Conservative surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:1369-75.
- [88] Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? *Ann Surg* 2015;261:117-24.
- [89] Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
- [90] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626-32
- [91] Blesius A, Cassier PA, Bertucci F et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* 2011;11:72.
- [92] Savage Dg, Antman Kh. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 683-693.

- [93] Heinrich Mc, Blanke Cd, Druker Bj, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 1692-1703.
- [94] Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-32.
- [95] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, Von Mehren M, Joensuu H, Et Al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-4349.
- [96] Sakina Sekkate¹, Mouna Kairouani¹, Halima Abahssain¹, Badr Serji², Saber Boutayeb¹, Hind Mrabti¹, Hassan Errihani¹ Tumeurs stromales gastro-intestinales *Presse Med.* 2012; 41: 917–926
- [97] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of iltatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;295-302.
- [98] H. Rejab a,* , W. Ben Kridis b, H. Ben Ameer a, J. Feki b, M. Frikha b, M. Issam Beyrouti Tumeur stromale rectale : à propos d'une observation *Pathologie Biologie* 61 (2013) 134–137
- [99] Gastrointestinal stromal tumour Brian P Rubin, Michael C Heinrich, Christopher L Corless *thelancet* Vol 369 May 19, 2007
- [100] Jp Ghnassia, M Wagner, Veltenm. les tumeurs stromales du tube digestif : evaluation pronostic que d'une serie de 36 cas. *ann. pathol.*, 1996 ; 16 : 27 – 32.

- [101] Bruno Landi, Thierry Lecpmtte, Anne Berger, Christophe CELLIER. traitement des tumeurs stromales gastrointestinales(gist).revue francophone des laboratoires-janvier 2008 ;398
- [102] Livret Gist De L'association Française Des Patients Du Gist: Ensemble Contre Le Gist[http:a ensemble contre le gist.org](http://a.ensemblecontrelegist.org).
- [103] 103- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreeveyL, Chen CJ, Joseph N et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003 ; 299 : 708-10.
- [104] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y et al. Gain-of-function mutations of platelet- derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology2003 ; 125 : 660-7.
- [105] Recommendations For The Management Of Gistpatients Bull Cancer 2005 ; 92 (10) : 907-18
- [106] Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et Al. Gastrointestinal pacemaker cell tumors (GIPACT): gastrointestinal stromal Tumors show phenotypic characteristics of intestinal cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152:1259-1269.
- [107] -Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et AL. Intestinal cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 1999; 23:377-389.
- [108] Laurent Doucet. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des Tumeurs stromales gastro-intestinales. Bulletin du cancer, Mars 2006 ; 93, 4 :157-168.
- [109] Landi B, Leconte T, Celler C. Tumeurs stromales digestives. Hépat Gastr, Mai 2003 ;(10)3 :187-196.

- [110] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299(5607):708-10.
- [111] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornickj L, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD. Kit negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Sur Pathol* 2004 Jul; 28(7):889-894
- [112] Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* Sept 2004;22(18):3813-3828
- [113] POL S. Cancers primitifs du foie. , 1999. [[http:// www. medespace. com/cancero/ doc/ primfoi.html](http://www.medespace.com/cancero/doc/primfoi.html)] .
- [114] Rajan Dk, Soulen Mc, Clark Tw, Baum Ra, Haskal Zj, Shlanskygoldberg RD et al. Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2001, 12, 187-193.
- [115] Eilber Fc, Rosen G, Forscher C, Nelson Sd, Dorey F, Eilber Fr. Recurrent gastrointestinal stromal sarcomas. *Surg. Oncol.*, 2000, 9, 71-75.
- [116] Yaoka, Talamonti MS, Langella RL ;Schindler NM, Rao S, Small JR W. et al. Primary gastrointestinal sarcoma:analysis of prognostic factors and results of Surgical management. *Surg* 2000;128(4):604-612.
- [117] Grosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O Sullivan B, Kandel R et al. Malignant gastrointestinal stromal of the small intestine:a review of 50 cases from a prospective database. *Ann surg oncol* 2001;8:50-59.

- [118] Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25:1121-1133
- [119] Reith JD, Goldlum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extraintestinal soft tissue stromal tumors:an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577-580.
- [120] Erin M. Garvey, MD, and B. Todd Heniford, MD, Laparoscopic Gastric Surgery , *Minimally Invasive Surgery*2014, 1509-1515.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه .
 - وأبأن أأمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرية في أأعلا صحة مررضي هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 236

سنة: 2017

**العلاج الجراحي
للأورام السدوية بالجهاز الهضمي
بصدد 31 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: ليلي سبيويه

المرددة في: 20 يونيو 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام السدوية بالجهاز الهضمي - التشخيص - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: بوزيان شاد

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد: رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: جليل المدغري

أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء

السيد: عبد المنعم آيت علي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: أحمد جاهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق