

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 126/14

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires du tube digestif et de la cavité abdominale, à propos de deux cas et revue de la littérature.

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/12/ 2014

PAR
Mlle. BEDOUDOU HANAE
Née le 31 / 07/1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur myofibroblastique inflammatoire – tube digestif – cavité abdominale–
duodéno pancréatectomie céphalique – hémicolectomie droite

JURY

M. MAZAZ KHALID.....	PRESIDENT	
Professeur de chirurgie générale		
M. IBN MAJDOUB KARIM	RAPPORTEUR	
Professeur de chirurgie générale		
M. AQODAD NOURDIN	} JUGES	
Professeur de gastro-entérologie		
Mme. TOUGHRAI IMANE.....		
Professeur de chirurgie générale		
Mme. CHBANI LAILA.....		
Professeur d'anatomie pathologique		

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	12
HISTORIQUE.....	14
ETIOPATHOGENIE.....	18
I. Hypothèse réactionnelle.....	19
1. Infections.....	19
2. Inflammation et auto-immunité.....	19
3. D'autres origines.....	20
II. Hypothèse néoplasique.....	20
ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	26
I. Nomenclature.....	27
II. Anatomie pathologique.....	27
1. Macroscopie.....	27
2. Histologie.....	27
3. Immuno-histochimie.....	28
III. Classification.....	29
IV. Localisations.....	29
OBSERVATIONS.....	45
I. Observation N°1.....	46
II. Observation N°2.....	56
DISCUSSION.....	61
I. Epidémiologie.....	62
1. Epidémiologie descriptive.....	62
2. Epidémiologie analytique.....	63
2.1 Etiologies.....	63

2.2	Facteurs de risque.....	63
2.2.1	Infections.....	63
2.2.2	Traumatisme.....	63
2.2.3	Maladie auto-immune.....	63
2.2.4	Autres.....	63
II.	Diagnostic positif.....	64
1.	Clinique.....	64
1.1	Circonstances de découverte.....	64
1.2	Anamnèse.....	64
1.2.1	Antécédents.....	64
1.2.2	Signes fonctionnels.....	65
1.3	Signes physiques.....	65
2.	Para-clinique.....	65
2.1	Biologie.....	65
2.2	Imagerie.....	66
2.2.1	Radiographies standards et opacifications.....	66
2.2.2	L'échographie.....	66
2.2.3	La tomodensitométrie TDM.....	76
2.2.4	La tomographie par émission de positons.....	
	PET scan.....	83
2.2.5	L'imagerie par résonance magnétique IRM.....	83
2.3	Endoscopie.....	83
2.4	Diagnostic de certitude.....	91
2.5	Diagnostic étiologique.....	92
2.6	Bilan d'extension.....	92

III. Diagnostic différentiel.....	94
1. Clinique.....	94
2. Imagerie.....	94
2.1 Les tumeurs malignes.....	94
2.1.1 Métastases.....	94
2.1.2 Lymphomes.....	95
2.1.3 Sarcomes et Rhabdomyosarcomes.....	95
2.2 Les tumeurs bénignes.....	95
2.2.1 Maladie de Castelman.....	95
2.2.2 Tumeurs desmoïdes.....	95
2.3 Les lésions non tumorales.....	95
2.3.1 Abscès.....	95
2.3.2 Granulomes.....	95
3. Anatomie pathologique.....	101
IV. Traitement.....	106
1. Buts.....	106
2. Moyens.....	106
2.1 Traitement médicamenteux.....	106
2.1.1 Anti-inflammatoires.....	106
– Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	106
– Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	109
2.1.2 Chimiothérapie.....	111
2.1.3 Antibiothérapie.....	112
2.2 Traitement chirurgical.....	112

2.2.1	Traitement chirurgical des TMI de.....	
	l'œsophage.....	113
2.2.2	Traitement chirurgical des TMI de.....	
	l'estomac.....	115
2.2.3	Traitement chirurgical des TMI du foie.....	115
2.2.4	Traitement chirurgical des TMI de.....	
	la vésicule biliaire.....	115
2.2.5	Traitement chirurgical des TMI du.....	
	duodéno-pancréas.....	121
2.2.6	Traitement chirurgical des TMI de l'intestin.....	124
2.2.7	Traitement chirurgical des TMI du mésentère.....	125
2.3	Traitement endoscopique.....	128
2.4	Radiothérapie.....	128
3.	Indications.....	128
3.1	Généralités thérapeutiques.....	128
3.2	Particularités thérapeutiques en fonction de.....	
	la localisation.....	128
4.	Surveillance.....	128
V.	Evolution et pronostic.....	133
CONCLUSION.....		136
RESUME.....		138
BIBLIOGRAPHIE.....		142

LISTE DES ABREVIATIONS

A

ADN : acide désoxy-ribonucléique

AE1 /AE3 : marqueurs de la pan-cytokératine

AI : angular incisure of the stomach= incisure angulaire de l'estomac

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine Amino-transférase

ALCL : lymphomes anaplasique à grandes cellules

ALK : anaplastic lymphoma kinase

ALKi : ALK inhibitor

AM : abdominal mass

AP : abdominal pain

AP-1 : activator protein 1

ASAT : Aspartate Amino-transférase

ASP : abdomen sans préparation

ATIC : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide

formyl-transferase/IMP cyclohydrolase

AW : anterior wall of the stomach= paroi antérieure de l'estomac

B

Ba/F3 : cellule dérivée des Pro B, dont la prolifération dépend de l'IL3

BCL : B-cell lymphoma

C

C : cardia

CARS : cysteinyl-tRNA synthetase

CBD : common biliary duct: canal cholédoque.

C/EBPB : CCAAT/enhancer binding protein-beta

CLTC : Human clathrin heavy chain

C-Myc : v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog

COX-2 : cyclo-oxygénase-2

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules

CR : Complete response = rémission complète

CRP : protéine C réactive

CT : chemotherapy= chimiothérapie

D

D4 : 4^{ème} portion du duodénum ascendante terminale.

DCTN1 : Dynactin subunit 1

DG : distal gastrectomy= gastrectomie distale

DPC : Duodéno-pancréatectomie céphalique

E

EBV : Epstein Barr Virus

F

FBRC : cellule fibroblastique réticulaire

FDC : cellule dendritique folliculaire

FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale

G

GC : greater curvature of the stomach= grande courbure de l'estomac

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales

GRB2 : Growth factor receptor-bound protein 2

H

HES : hématoxiline éosine safran

HHV8 : Human Herpes Virus 8

I

IDC : cellule dendritique interdigitée

IHC : immuno-histochimie

IL3 : interleukine 3

IMT : Inflammatory myofibroblastic tumor= tumeur myofibroblastique
inflammatoire

IRM : imagerie par résonance magnétique.

IRS1 : Insulin receptor substrate 1

J

JAK1 : Janus kinase 1

L

LC : lesser curvature of the stomach= petite courbure de l'estomac

LDL : Low-density lipoprotein

M

MAM : Mitochondrial associated membrane

MAP : Mitogen-activated protein

MCL : myeloid cell leukemia

MDM2 : Mouse double minute 2 homolog ou E3 ubiquitin-protein ligase

N

NA : data not available= données non disponibles

NED : no evidence of disease= ASM: aucun signe de la maladie

NF : Neurofilament

NPM : nucleophosmin

NSAID : non-steroidal anti-inflammatory agent=anti-inflammatoire non

Stéroïdien

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PG : partial gastrectomy= gastrectomie partielle

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase

PLC- γ : Phospholipase C- γ

PPFIBP1 : PTPRF interacting protein, binding protein 1 (liprin beta 1)

PW : posterior wall of the stomach= paroi postérieure de l'estomac

R

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RANBP2 : RAN binding protein

RTK : Récepteur tyrosine kinase

S

SD : stable disease= stabilité

SE : surgical excision= exérèse chirurgicale

SEC31L1 : SEC31-Like 1 (*S. Cerevisiae*)

SHC : Src homology 2 domain containing

STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3

T

TDM : tomodensitométrie

TMI : tumeur(s) myofibroblastique(s) inflammatoire(s)

TPM3 : Tropomyosin3

TPM4 : Tropomyosin4

TRAF2 : TNF receptor-associated factor 2

U

UGH : upper gastrointestinal hemorrhage= hémorragie digestive haute

V

VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire

INTRODUCTION

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) sont des formations tumorales des parties molles et des viscères d'étiopathogénie encore discutée. Elles ont été décrites initialement au niveau du poumon, avec un large éventail de synonymes du fait de la variabilité de leur composition cellulaire : pseudotumeurs inflammatoires, granulomes plasmocytaires, tumeurs post-inflammatoires, pseudo-tumeurs xanthomateuses, histiocytomes fibreux... etc.

Elles peuvent envahir les organes adjacents, récidiver après exérèse ou donner des métastases à distance. Le débat persiste à propos de leur nature inflammatoire ou tumorale, bénigne ou maligne.

Sur le plan radio-clinique, elles peuvent mimer un néoplasme malin comme dans les deux observations que nous rapportons, alors qu'elles sont classées dans la catégorie « intermédiaire » par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le diagnostic est pratiquement toujours porté sur l'examen anatomo-pathologique. Il s'agit histologiquement d'une quantité variable de fibroblastes, myofibroblastes, lymphocytes, histiocytes, plasmocytes, mastocytes et macrophages spumeux.

Le traitement est mal codifié mais la prise en charge est habituellement chirurgicale. L'exérèse de ces tumeurs représente un défi lorsque la masse est développée aux dépens ou au voisinage d'organes nobles. Plusieurs thérapeutiques ont été expérimentées pour pallier aux limites de la chirurgie, les résultats sont variables.

Ces tumeurs touchent rarement le tube digestif. Les seuls deux cas de TMI abdominales chez l'adulte, au CHU Hassan II de Fès, sont ceux étudiés dans cette thèse.

Nous rapportons le cas d'un patient, âgé de 39 ans, qui a été admis pour deux masses tumorales : ampullaire étendue sur le pancréas et de la vésicule biliaire envahissant le genu superius du duodénum. Il a bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avant de retenir le diagnostic d'une double localisation synchrone de TMI sur pièce.

Le deuxième patient, un jeune de 18 ans, a été admis dans un tableau d'abcès appendiculaire. La découverte de la masse tumorale en per-opératoire a obligé les chirurgiens à réaliser une héli-colectomie droite. Ce n'est qu'après l'examen anatomo-pathologique que le diagnostic de TMI a été posé.

Dans l'intention de bien définir cette entité tumorale, de poser une stratégie diagnostique adéquate et de suggérer un traitement optimal, nous avons rédigé les deux observations ainsi que fait une revue exhaustive de la littérature discutant le sujet.

HISTORIQUE

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires sont connues depuis longtemps, mais elles ont fait l'objet d'un engouement récent motivé d'une part par la mise en évidence d'une anomalie chromosomique dans certaines d'entre elles, et d'autre part par l'acceptation de l'existence de rares formes malignes.

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ont été décrites par Brunn ^[1] pour la première fois en 1939 dans le poumon, un de ses sièges de prédilection.

La discussion concernait en particulier leur nature et leur origine. Spencer et al ^[2] a fondé une reconsidération de la pathogénie des TMI. Matsubara et al ^[3] a proposé que les tumeurs du poumon puissent évoluer en des histiocytomes fibreux.

L'incertitude autour de la nature des TMI s'est manifestée par la pluralité de leur appellation : tumeur post-inflammatoire, granulome plasmocytaire, xanthome, pseudotumeur xanthomateuse, histiocytome fibreux ou histiocytome et pseudotumeur inflammatoire. Ce large éventail de synonymes provient du fait de la variabilité de leur composition cellulaire. Le terme de tumeur myofibroblastique inflammatoire TMI a été proposé par Pettinato en 1990 ^[3].

Il existe une lacune dans la littérature, concernant les publications traitant les TMI, jusqu'aux années 1960 ^(Tableau 1).

La principale question qu'on se posait au début était si on parle d'une seule ou plusieurs entités à part. La combinaison des données histologiques, immuno-histochimique, moléculaire et/ou cytogénétique a pu répondre partiellement à la question. On a identifié des sous types distincts sous la même entité.

Les cas des TMI extra-pulmonaires ont commencé à être publiés dans plusieurs localisations : orbite, mésentère, tube digestif, vessie etc...

Les TMI ont été toujours prises pour des tumeurs bénignes non néoplasiques, jusqu'au début des années 1990, où Meis et Enzinger ^[4] ont publié une série de 38 cas de tumeurs intra-abdominales et rétro-péritonéales chez des enfants et des adolescents. Ils ont utilisé dans leur étude le terme « fibrosarcome inflammatoire ». Cette série a exposé le possible comportement agressif des TMI : parmi les 27 patients sous surveillance clinique, 37% ont eu une récurrence locale, 11% ont développé des métastases et 19% a été le taux de décès.

En 1995, Coffin et al ^[5] a publié une série de 84 cas de TMI extra-pulmonaires. Le profil clinique et histologique de cette tumeur, au cours de cette série, chevauchait avec le fibrosarcome inflammatoire. Bien que le taux de récurrence n'était que de 25% et sans métastases.

L'équipe de Griffin en 1999 ^[6] a mis en évidence une anomalie non aléatoire de la bande chromosomique 2p23, conduisant à un remaniement génétique intéressant le gène ALK dont on connaît déjà le rôle oncogène dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALCL. Ceci suggère une nature néoplasique plutôt que réactionnelle des TMI, surtout pour celles qui se développent dans les cavités naso-sinusiennes, l'abdomen et le rétro-péritoine. Elles semblent avoir une évolution plus agressive avec la survenue de récurrences multiples voire même de métastases pour lesquelles la dénomination de fibrosarcome inflammatoire a été réservée.

Actuellement, la plupart des aspects cliniques, histologiques et moléculaires sont bien élucidés. La recherche vise essentiellement à optimiser les aspects thérapeutiques de ces tumeurs. L'attitude thérapeutique est l'exérèse complète de ces tumeurs inflammatoires réduisant ainsi le risque de récurrence locale. Dans la littérature, tous les cas d'exérèse incomplète se sont soldés par des récurrences. Les essais cliniques se sont poursuivis donc pour identifier les molécules capables de remédier aux limites de la chirurgie. Les résultats sont prometteurs.

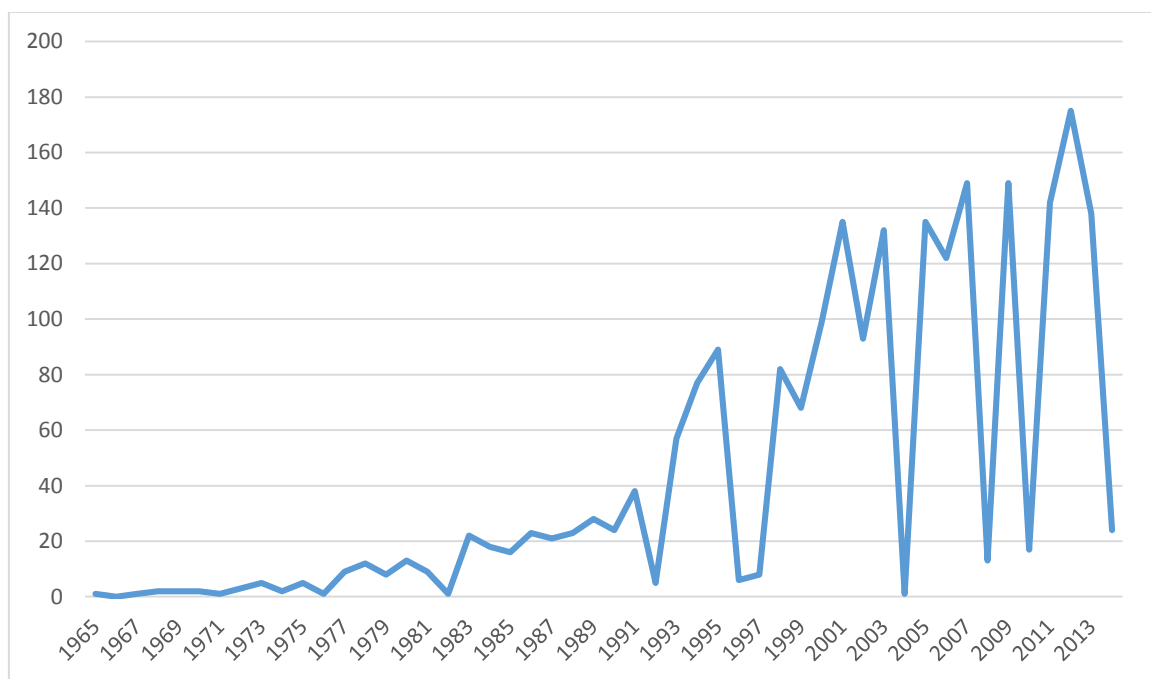


Tableau 1 : Nombre de cas de TMI publiés par année.

ETIOPATHOGENIE

L'étiopathogénie des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires reste inconnue, même si plusieurs hypothèses ont été évoquées mais rarement démontrées [7; 8; 9].

La nature néoplasique versus réactionnelle des TMI reste controversée.

L'étude des causes et des facteurs de cette lésion a évoqué plusieurs étiologies, notamment l'origine réactionnelle post-traumatique, l'origine auto-immune et l'origine infectieuse.

Les études cytogénétique ont mis en évidence des aberrations chromosomiques non aléatoires défendant directement la nature néoplasique des TMI.

I. Hypothèse réactionnelle

1. Infections

L'agent infectieux directement responsable de la lésion est inconnu, plusieurs études ont rapporté une association avec des infections virales et en particulier l'Epstein Barr Virus EBV [10; 11; 12; 13].

Bien qu'il ait été rapporté que l'EBV ARN a été détecté dans 41.2% des cas, la prévalence de l'association TMI/EBV dépend du site et de la nature des cellules infectées. Par exemple, l'incidence de l'infection par l'EBV dans la rate et le foie est plus grande que dans les ganglions lymphatiques. D'une autre part, les cellules fusiformes infectées dans la rate expriment des marqueurs dendritiques folliculaires beaucoup plus que les marqueurs myofibroblastiques [8].

Dans d'autres études, le Human Herpes Virus HHV8 est également incriminé [8; 10; 14].

Des agents bactériens ont été évoqués également, tels que : Campylobacter jejuni, Mycobacterium Avium, Hemolytica Pasteurella, Escherichia Coli, Pseudomonas Veronii [10], Eikenella Corrodens, Coxiella Burnetii, Klebsiella Pneumoniae [12].

Quelques études relient l'infection par l'Helicobacter Pylori aux TMI gastriques [13].

L'association à des infections mycosiques [15] et parasitaires comme la schistosomiase [11] ont été décrites aussi.

2. Inflammation et auto-immunité

L'origine auto-immune a été incriminée devant l'association de ces tumeurs avec les maladies auto-immunes comme la sarcoïdose [8; 11; 15]. L'élévation de l'interleukine 1 IL1 et interleukine 2 IL2 ainsi que la réponse favorables aux anti-inflammatoires appuient l'hypothèse inflammatoire [8].

3. D'autres origines

Le contexte traumatique, vasculaire, et les antécédents de chirurgie, de chimiothérapie ou de radiothérapie ont été rapportés [8 ; 12 ; 13 ; 15 ; 16].

II. Hypothèse néoplasique

Certains profils localement invasifs, récidivants ou métastatiques des TMI suggèrent fortement leur nature tumorale, se conduisant comme des sarcomes de faible grade de malignité. Cette impression est renforcée par la mise en évidence par l'équipe de Griffin en 1999 [6] d'une anomalie non aléatoire de la bande chromosomique 2p23 conduisant à un remaniement génétique intéressant le gène ALK dont on connaît déjà le rôle oncogène dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALCL. Ceci suggère une nature néoplasique plutôt que réactionnelle des TMI, surtout pour celles qui se développent dans les cavités nasosinusiennes, l'abdomen et le rétro péritoine. Il semble avoir une évolution plus agressive avec la survenue de récurrences multiples voire même de métastases pour lesquelles la dénomination de fibrosarcome inflammatoire a été réservée [4]. L'expression de l'ALK est rapportée dans plus de 50% des cas de [9].

Les translocations les plus courantes, en association avec ALK, sont: TPM3 et TPM4. Autres translocations: DCTN1, ATIC, CLTC, CARS, RANBP2, SEC31L1, et PPFIBP1 sont aussi rapportées. Plusieurs études ont confirmé que les cas ALK-positifs se produisent surtout chez des malades jeunes sans site anatomique de prédilection. Le risque de récurrence ne semble pas être affecté par le réarrangement ALK. Selon les mêmes études, les tumeurs ALK-positives présentent un risque plus élevé de métastases que les tumeurs ALK-négatives.

Contrairement à d'autres tumeurs des tissus mous, qui présentent également un marquage positif pour ALK, les TMI sont uniquement associée à des formes « chimériques » de l'ALK qui ne codent pas pour toute la longueur du récepteur et présentent de façon caractéristique des niveaux élevés d'expression de l'ALK.

Bien que certaines voies moléculaires en rapport avec le rôle oncogène d'ALK aient été mises en évidence dans l'ALCL, il semble qu'un mécanisme différent peut être présent dans les TMI. L'expression accrue de c-Myc est associée dans les ALCL ALK-positifs et constitue un facteur de mauvais pronostic. Dans les TMI, l'expression de c-Myc est la même dans les

tumeurs ALK-négatives et ALK-positives. Bcl-2, qui est régulée par STAT3 en aval de NPM-ALK, n'est détectée que dans une minorité de cas de TMI [9]. Quelques études ont montré le rôle de gènes régulateurs de l'expression ALK [6].

Les TMI pourraient donc rejoindre le modèle d'autres néoplasmes pour lesquels la relation avec une translocation est bien établie (Figure1) :

- Sarcome d'Ewing et t(11,22)
- Rhabdomyosarcome alvéolaire et t(2,13)
- Sarcome synovial t(X,18)
- Et la translocation t(12,15), récemment décrite dans les fibrosarcome infantiles.

Des études ultérieures ont identifié des protéines de fusion au gène ALK, *ALK fusion protein*, qui ont en commun le domaine kinase [17].

Ces différentes protéines sont mises en évidence dans des cancers présentant le remaniement ALK (Tableau 2).

La mise en évidence des voies de signalisation moléculaire associées au remaniement ALK a pu expliquer la transformation cellulaire et la maintenance des phénotypes néoplasiques [17] (Figure 2).

Le ALK-RTK est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, caractérisé par :

- une région extra-membranaire, dans laquelle des domaines peuvent être reconnus (MAM-1 et -2 LDL-récepteur de classe A, et région riche en glycine),
- un segment trans-membranaire à l'intérieur de la bi-couche lipidique
- et un segment intra-cytoplasmique, qui comprend le catalyseur du domaine tyrosine et ses régions adjacentes.

Plusieurs mutations activatrices de l'ALK-RTK ont été récemment mises en évidence. Ces mutations conduisent à l'activation du récepteur d'une manière indépendante du ligand.

La signalisation ALK-dépendante est en grande partie médiée par la voie Ras/MAP kinase, à travers la liaison directe de SHC, IRS1, et SRC sur les résidus tyrosine spécifiques dans le segment intra-cytoplasmique d'ALK (Figure 2).

Le complexe SHP2/GRB2 interagit avec p130CAS pour modifier l'organisation du cytosquelette (Figure 2).

Dans le cas d'activation d'ALK dérivée du PI3K, un signal anti-apoptotique pertinent est généré principalement par pAKT1 / 2 et ses molécules d'aval. En même temps, la voie PI3K contrôle la progression du cycle cellulaire (Figure 2).

Un signal oncogénique supplémentaire peut être fourni par PLC- γ , qui se lie directement à l'ALK activé (Figure 2).

La voie JAK/STAT3 fournit des signaux de survie essentiels et module le métabolisme cellulaire de la chaîne d'oxydation mitochondriale (Figure 2).

STAT3 est activé par ALK. L'activation de STAT3 est associée à l'expression des profils géniques distincts. Les effecteurs en aval de STAT3 comprennent des molécules de la famille BCL2 (BCL2, BCL-XL et les protéines Mcl-1) des anti-apoptotiques (la survivine) et des facteurs de transcription (par exemple C/EBPB) (Figure 2).

Enfin, les protéines de fusion ALK régulent, via les facteurs de transcription Ras et AP-1, l'expression de CD30, qui fournit des signaux anti-apoptotiques par TRAF2 (Figure 2).

Des études de l'activité RANBP2-ALK ont pu lier cette fusion au développement des cellules Ba/F3 dont la prolifération est indépendante de l'IL3 [18] (Figure 2).

La transfection des cellules de moelle osseuse par le gène RANBP2-ALK produit des colonies à potentiel croissant associé à une véritable dépendance aux cytokines.

Ceci a suggéré que le gène chimérique RANBP2-ALK peut promouvoir la prolifération cellulaire et donc à l'origine de mécanisme de déclenchement et récurrence des TMI [18].

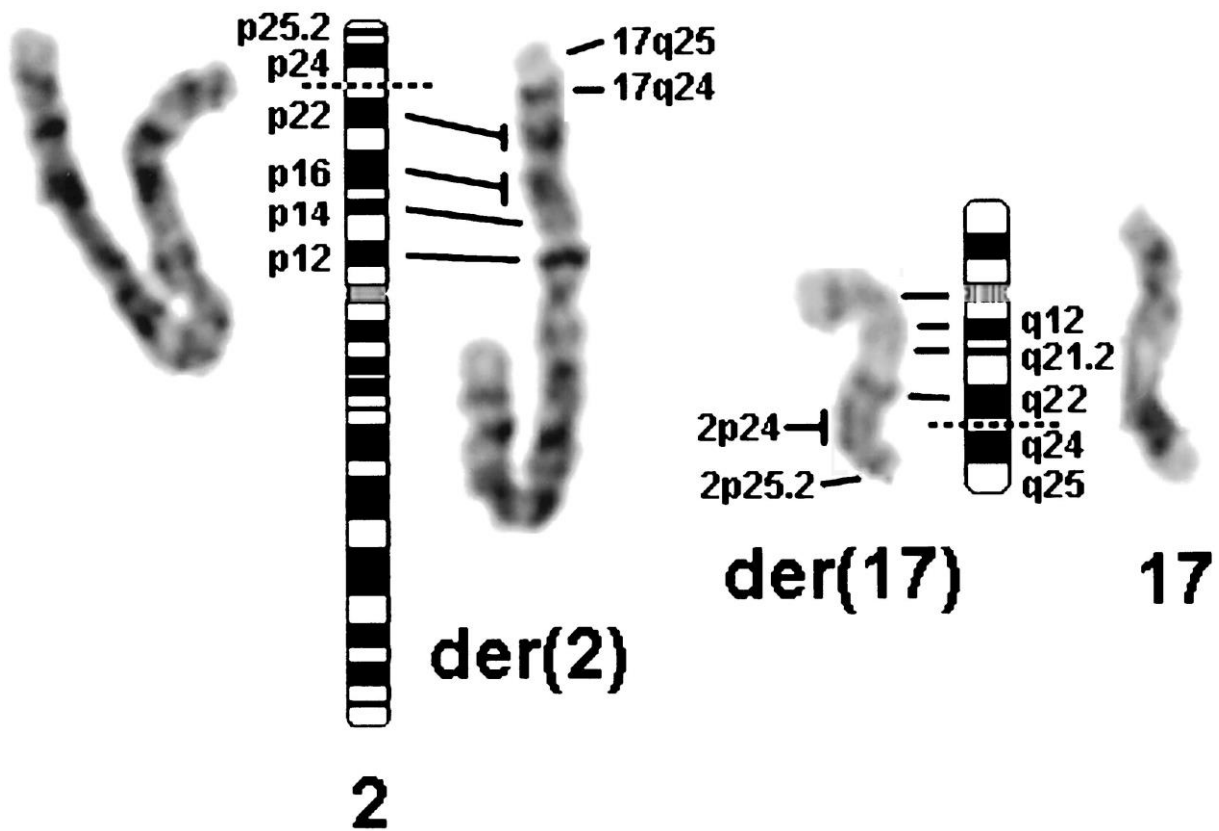


Figure 1: Chromosome 2 aux bandes G et son idéogramme illustrant le chromosome issu de la translocation $t(2;17)(p23;q23)$ [6].

Disease	Fusion protein	Chromosomal abnormality	Principal references
ALCL	NPM-ALK	t(2;5)(p23;q35)	Morris <i>et al.</i> (1994) and Shiota <i>et al.</i> (1994)
ALCL	ALO17-ALK	t(2;17)(p23;q25)	Cools <i>et al.</i> (2002)
ALCL	TFG-ALK	t(2;3)(p23;q21)	Hernández <i>et al.</i> (1999, 2002)
ALCL	MSN-ALK	t(2;X)(p32;q11-12)	Tort <i>et al.</i> (2001, 2004)
ALCL	TPM3-ALK	t(1;2)(q25;p23)	Lamant <i>et al.</i> (1999) and Siebert <i>et al.</i> (1999)
ALCL	TPM4-ALK	t(2;19)(p23;p13)	Meech <i>et al.</i> (2001)
ALCL	ATIC-ALK	inv(2)(p23;q35)	Colleoni <i>et al.</i> (2000), Ma <i>et al.</i> (2000), and Trinei <i>et al.</i> (2000)
ALCL	MYH9-ALK	t(2;22)(p23;q11-2)	Lamant <i>et al.</i> (2003)
ALCL	CLTC-ALK	t(2;17)(p23;q23)	Touriol <i>et al.</i> (2000)
IMT	TPM3-ALK	t(1;2)(q25;p23)	Lawrence <i>et al.</i> (2000)
IMT	TPM4-ALK	t(1;19)(p23;p13)	Lawrence <i>et al.</i> (2000)
IMT	CLTC-ALK	t(2;17)(p23;q23)	Bridge <i>et al.</i> (2001) and Patel <i>et al.</i> (2007)
IMT	ATIC-ALK	inv(2)(p23;q35)	Debiec-Rychter <i>et al.</i> (2003)
IMT	SEC31L1-ALK	t(2;4)(p23;q21)	Panagopoulos <i>et al.</i> (2006)
IMT	RANBP2-ALK	t(2;2)(p23;q13) inv(2)(p23;p15;q31)	Ma <i>et al.</i> (2003)
IMT	CARS-ALK	t(2;11;2)(p23;p15;q31)	Cools <i>et al.</i> (2002) and Debelenko <i>et al.</i> (2003)
NSCLC	EML4-ALK	inv(2)(p21;p23)	Rikova <i>et al.</i> (2007) and Soda <i>et al.</i> (2007)
NSCLC	TFG-ALK	t(2;3)(p23;q21)	Rikova <i>et al.</i> (2007)
DLBCL	NPM-ALK	t(2;5)(p23;q35)	Adam <i>et al.</i> (2003) and Onciu <i>et al.</i> (2003)
DLBCL	CLTC-ALK	t(2;17)(p23;q23)	De Paepe <i>et al.</i> (2003)
DLBCL	Unknown	ins(3' ALK)(4q22-24)	Stachurski <i>et al.</i> (2007)
DLBCL	SQSTM1-ALK	t(2;5)(p23-1;q35-3)	Takeuchi <i>et al.</i> (2010)
DLBCL	SEC31A-ALK	ins(4)(2;4)(?;q21) t(2;4)(p24;q21)	Bedwell <i>et al.</i> (2010) and Van Roosbroeck <i>et al.</i> (2010)
SCC	TPM4-ALK	t(2;19)(p23;p13)	Du <i>et al.</i> (2007) and Jazii <i>et al.</i> (2006)
RCC	VCL-ALK	t(2;10)(p23;q22)	Debelenko <i>et al.</i> (2010)

Tableau 2: Translocations et protéines de fusion dans les cancers incriminant le remaniement ALK ^[17].

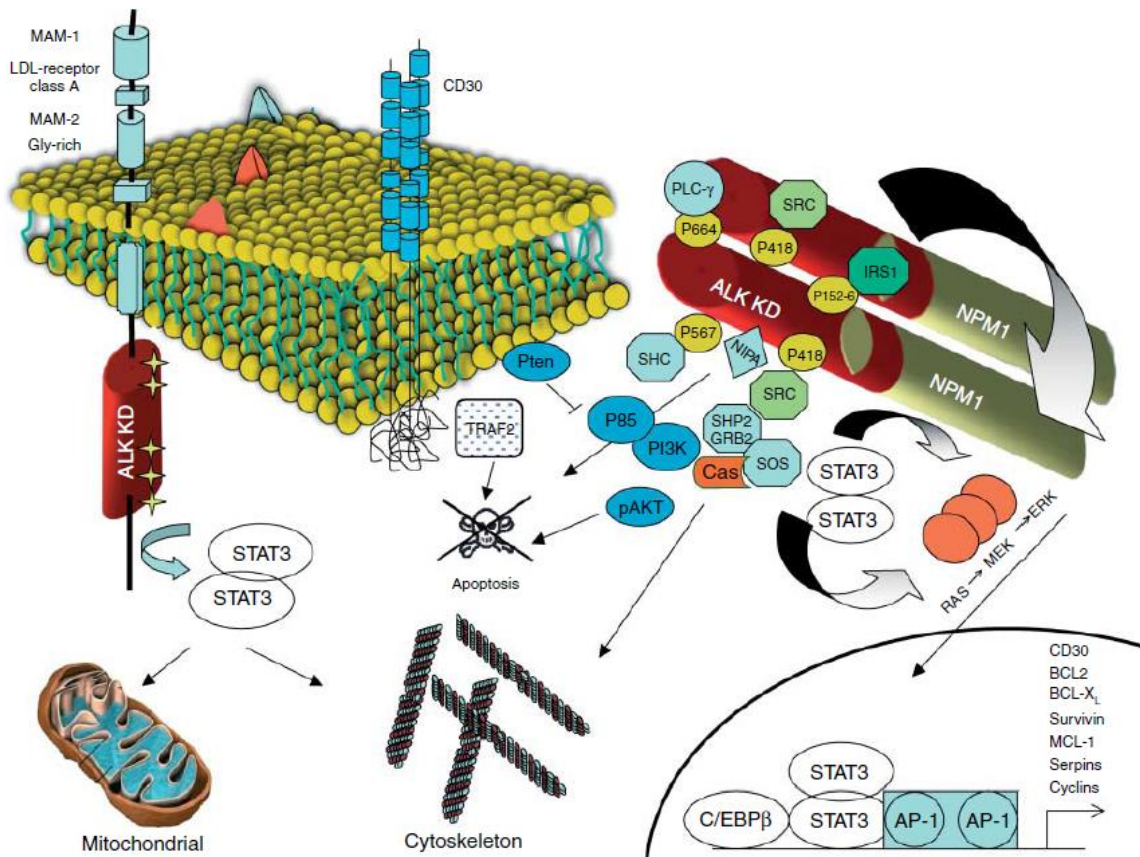


Figure 2: Voies de signalisation d'ALK, ALK-R muté et les protéines de fusion avec l'ALK [17].

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. Nomenclature

Plusieurs termes ont été utilisés pour désigner les tumeurs inflammatoires mofibroblastiques: xanthome fibreux, granulome plasmocytaire, pseudosarcome, hamartome lymphoïde, hamartome myxoïde, prolifération inflammatoire myofibro-histiocytaire, prolifération pseudo-sarcomateuse myofibroblastique. Le terme « pseudotumeurs inflammatoires » était utilisé depuis plusieurs années pour toute tumeur cliniquement, macroscopiquement ou histologiquement liée à un processus inflammatoire ou réactionnel. Ultérieurement, ce terme est devenu réservé aux lésions néoplasiques caractérisées histologiquement par la prolifération des cellules fusiformes d'origine mésenchymateuse, avec des caractéristiques morphologiques des myofibroblastes, associée à une large infiltration de différents types cellulaires où prédominent des lymphocytes matures et des plasmocytes.

Cependant au cours des deux dernières décennies, le terme « tumeurs myofibroblastiques inflammatoires » a été le plus utilisé du fait de la meilleure compréhension de la composante myofibroblastique et sa relation avec la composante inflammatoire de ces tumeurs. Les résultats de microscopie électronique et de l'immunohistochimie ont permis à ce terme de remplacer tous ses précédents.

II. Anatomo-pathologie

1 – Macroscopie

La lésion est habituellement unique, allant d'une taille de moins d'1 cm à plus de 12 cm. Elle est circonscrite et non encapsulée ou partiellement infiltrante. Il s'agit d'une masse blanchâtre et ferme (Figure 3) qui peut être le siège de remaniements hémorragiques, nécrotiques ou calciques (Figure 4, 5, 6, 7).

2 – Histologie [23, 24]

Histologiquement, il s'agit de cellules fusiformes peu atypiques de type myofibroblastique, plus ou moins fasciculées, dans un stroma hyalin perçu comme un fond lâche. Il s'y associe de nombreuses cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires (Figure 8, 9, 10).

Les neutrophiles peuvent être présents, et dans certains cas, on assiste à un abcès. Il existe peu d'activité mitotique.

La sclérose se voit à un degré variable selon les sites. Un tissu rougeâtre piégé conduit parfois à un diagnostic erroné de tumeurs vasculaires malignes ou borderline. On peut repérer des embolies vasculaires et des engainements péri-nerveux.

La lésion paraît le plus souvent non infiltrante et limitée par un liseré de sécurité, mais elle peut dissocier le parenchyme porteur.

Actuellement, il est difficile de distinguer les lésions qui sont de nature réactive de celles qui sont néoplasiques (tumeurs myofibroblastiques inflammatoires).

Il semble prudent d'exclure, à une étape précoce, les pseudo-tumeurs myobactériennes (qui nécessitent un traitement antibiotique), les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires-like, et les tumeurs des cellules folliculaires dendritiques.

3- Immunohistochimie

Les cellules fusiformes des TMI expriment la vimentine et l'actine. Soutenant ainsi leur profil myofibroblastique. Elles expriment également la desmine, l'AML et la cytokératine.

L'ALK1 est une anomalie moléculaire qui peut être mise en évidence par l'IHC, cependant, elle n'est présente que dans 50% des cas ^(Figure 8, 11, 12). La myogenine, myoglobine, CD34, CD117 et PS100 ne sont jamais exprimés.

Les plasmocytes expriment les chaînes légères κ et λ , prouvant ainsi leur nature réactionnelle et polyclonale ^[25].

Ces données immuno-histochimiques permettent de distinguer les TMI des polypes fibreux inflammatoires, GIST, tumeurs des muscles lisses, méésentérite sclérosante, tumeurs des gaines nerveuses périphériques, lymphomes et autres tumeurs malignes. Les polypes fibreux inflammatoires sont des lésions bénignes réactionnelles sous-muqueuses fréquemment rencontrés dans l'estomac et l'iléon et comprennent des cellules en forme étoilées dans un stroma myxoïde, avec des vaisseaux sanguins et infiltrat inflammatoire mixte riche en éosinophiles. Les leiomyosarcomes ont une architecture fasciculaire plus régulière, un noyau allongé et un infiltrat inflammatoire moins important. Les tumeurs stromales gastro-intestinales, les tumeurs des gaines nerveuses périphériques et les tumeurs fibreuses solitaires peuvent être exclues à l'aide de l'expression de c-kit (CD117), PS100 et CD34 ^[26].

III. Classification

La classification OMS de Coffin ^[27] reconnaît 3 modèles :

- Modèle 1 « myxoid vascular » : myofibroblastes dans un tissu granuleux.
- Modèle 2 « compact spindl » : proliférations de cellules avec des régions myxoïdes et collagéniques variables.
- Modèle 3 « hypocellular fibrous » : aspect cicatriciel avec cellules inflammatoires rares.

IV. Localisations

Le poumon est le siège princeps des TMI, alors qu'elles représentent à peine 1% des tumeurs pulmonaires de l'adulte. Pour l'atteinte extra-pulmonaire, il est commun dans la littérature de citer la localisation orbitaire et naso-sinusienne en second. Les TMI abdominales sont dominées par la localisation mésentérique et omentale.

En utilisant les mots clés suivants: « inflammatory myofibroblastic tumor » dans la base de données PubMed, on a pu approcher la proportion des différents sites anatomiques dans les articles publiés.

Au total, 2760 cas de TMI sont publiés depuis les années 1950 ^(Graphique 1), dont 595 correspondent au siège pulmonaire ^(Graphique 1, 2). Viennent après les TMI hépatiques qui sont au nombre de 350, alors qu'elles ne représentent que 0.4% de l'ensemble des lésions focales du foie ^[24].

Les tumeurs orbitaires et naso-sinusiennes représentent 294 et 187 respectivement ^(Graphique 3, 4).

Il existe 145 cas publiés de TMI nerveuses, 124 TMI vésicales, 103 TMI rétro-péritonéales, 97 TMI spléniques, 63 TMI rénales et 61 TMI touchant la muqueuse buccales. Au niveau de la cavité abdomino-pelvienne, le tube digestif est la localisation la moins fréquente ^(Graphique 5, 6).

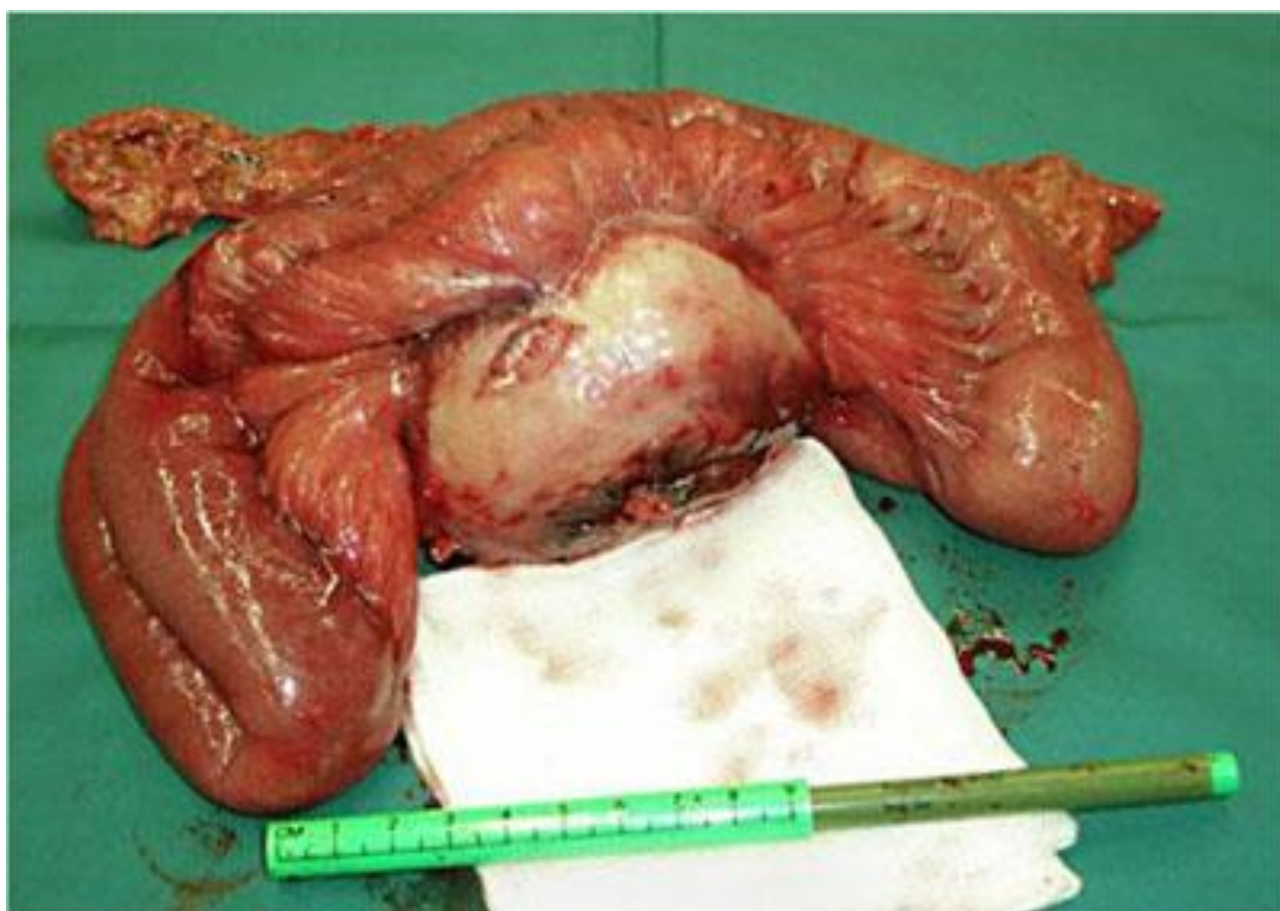


Figure 3: Laparotomie montrant une TMI de la racine du mésentère faisant 10 cm de largeur ^[19].

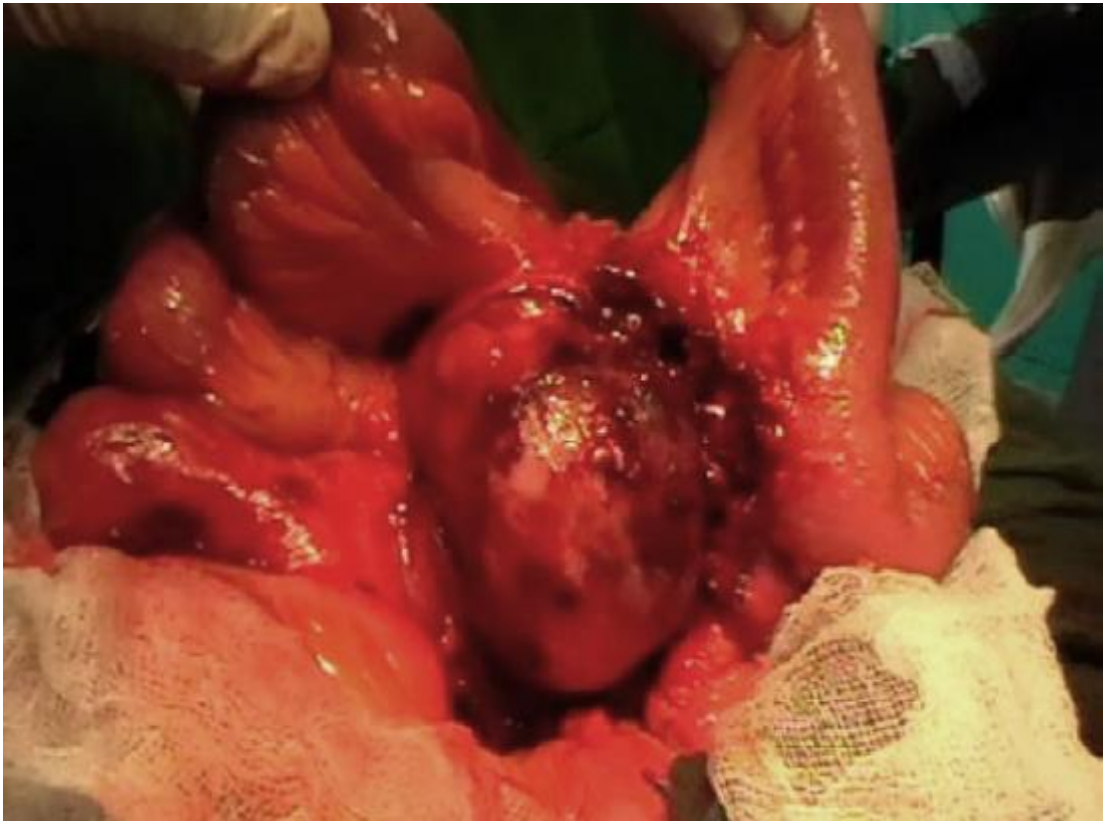


Figure 4: Laparotomie d'une TMI de la racine du mésentère [20].

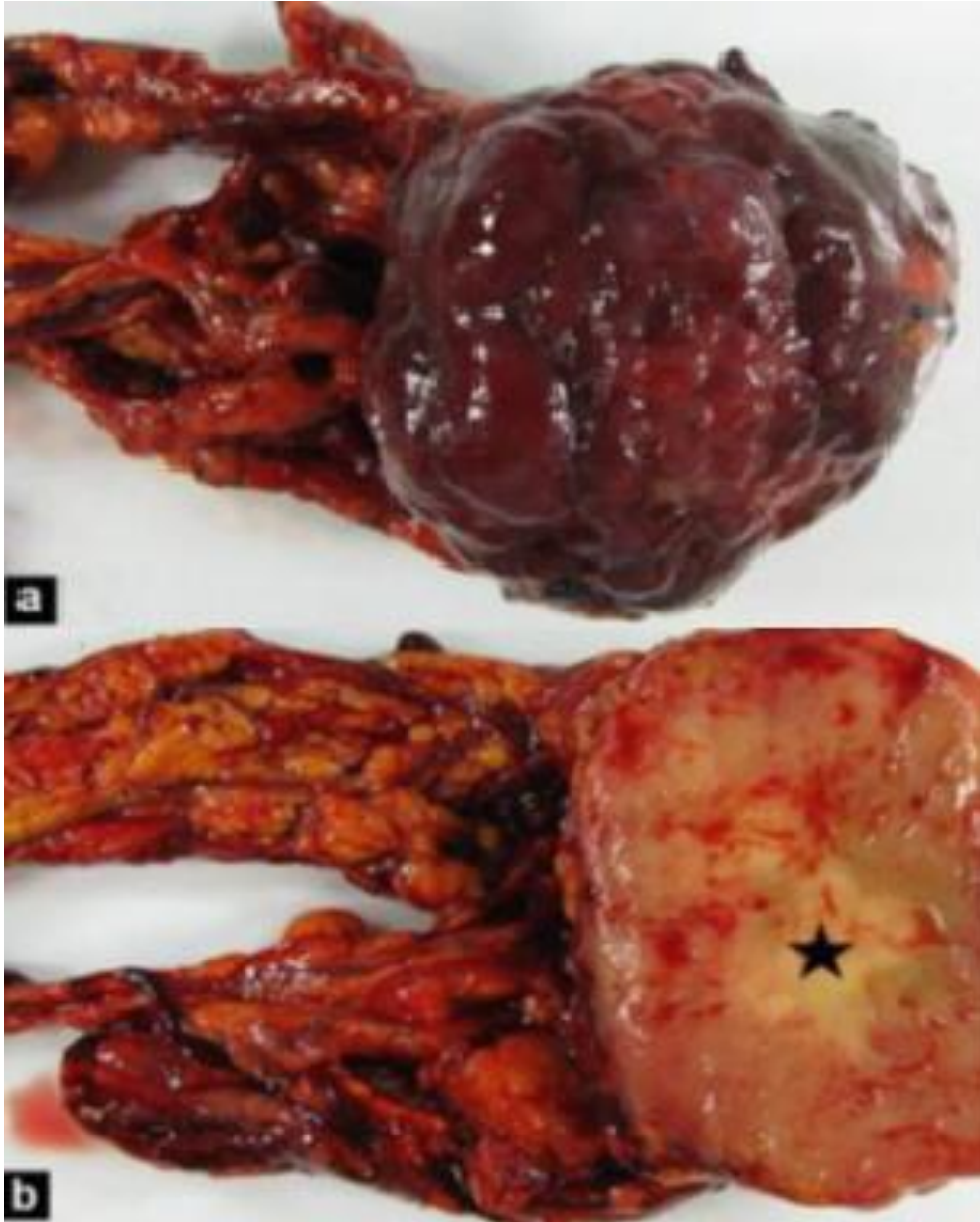


Figure 5: Pièce opératoire montrant une TMI de l'omentum (a): plusieurs vaisseaux congestifs. A la coupe (b): centre fibro-nécrotique (★) ^[21].

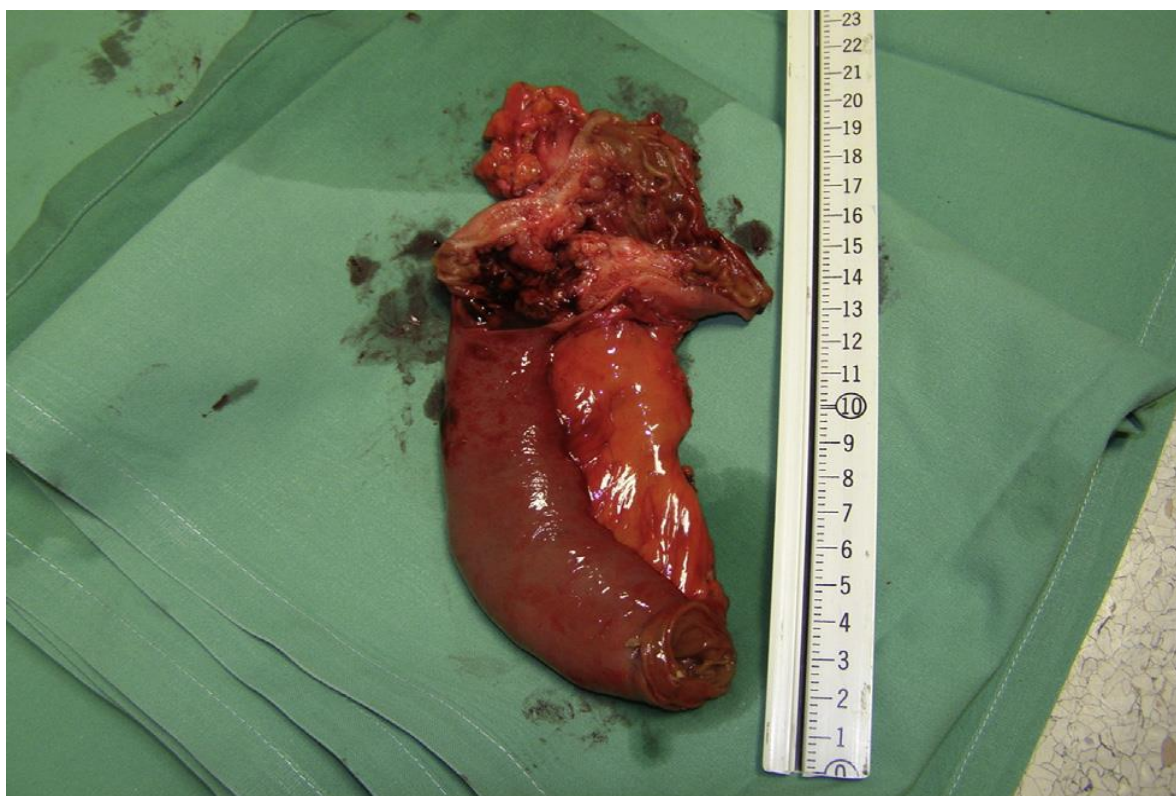


Figure 6: Pièce opératoire montrant une TMI polyplœide exophytique de 2.1x1.6cm naissant de la paroi duodénale ^[11].

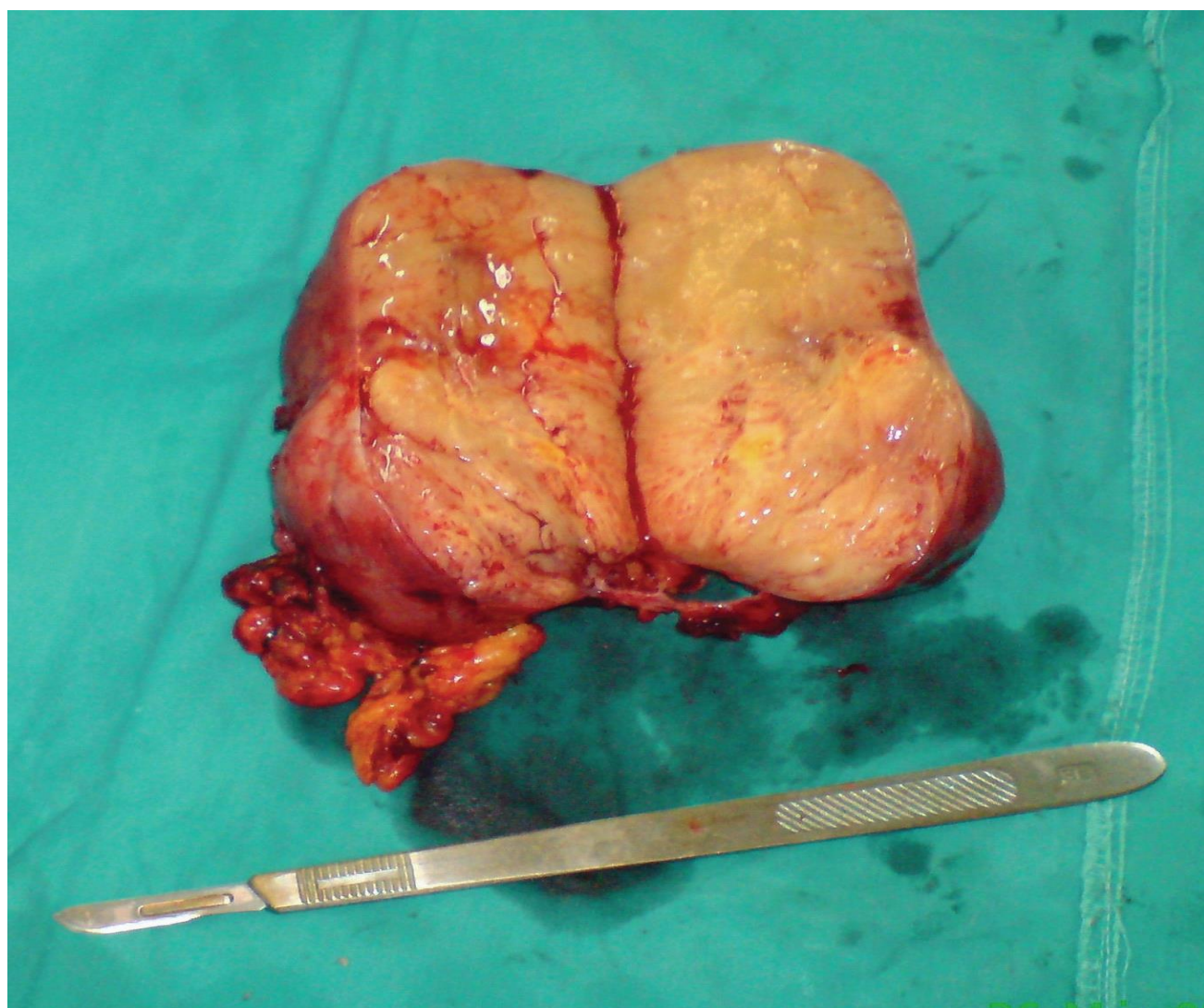


Figure 7: Pièce opératoire montrant une TMI splénique [22].

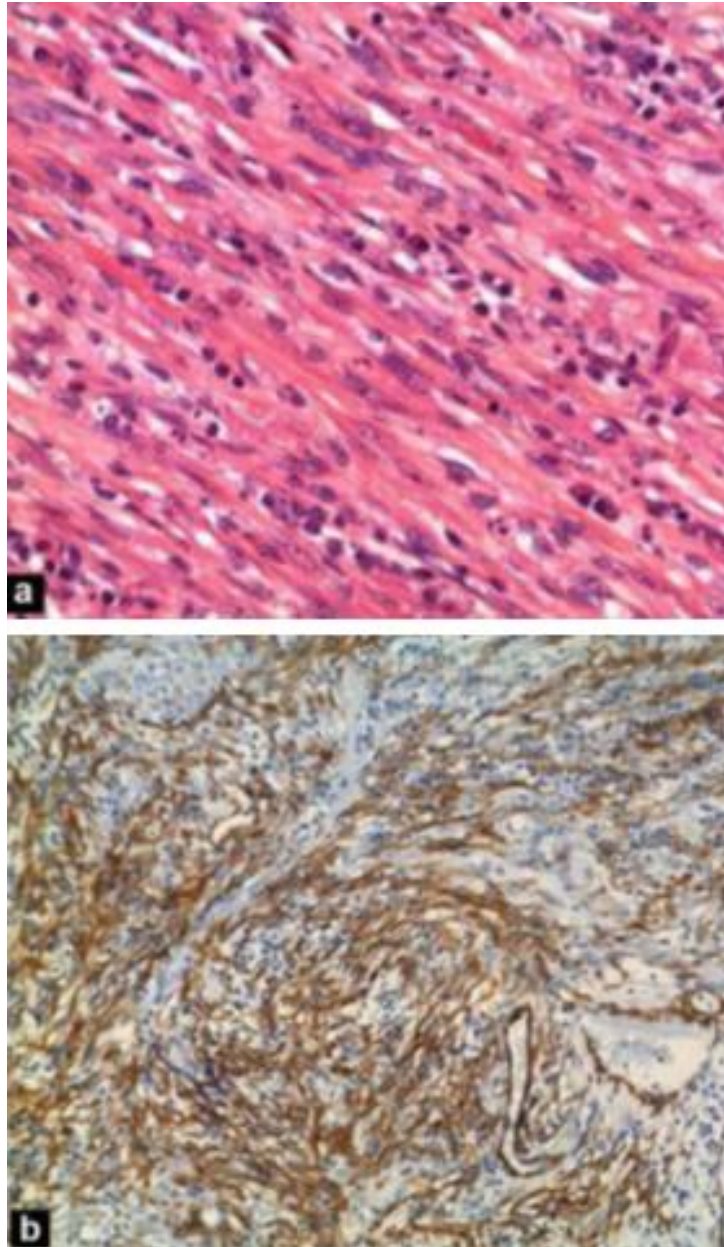


Figure 8: TMI de l'omentum HESx40: Cellules fusiformes à cytoplasme éosinophile associées à des lymphocytes et des plasmocytes (a). Expression du marqueur ALK-1 (b) ^[21].

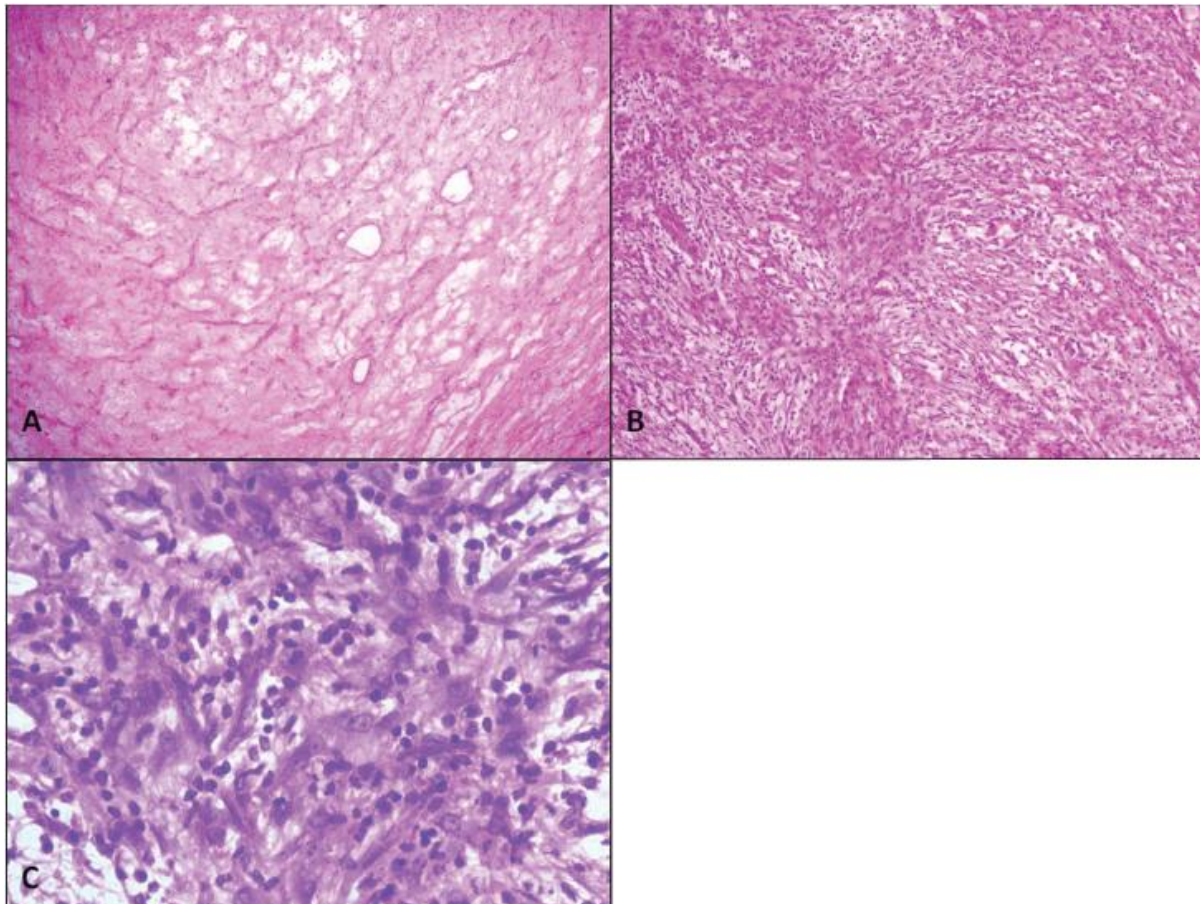


Figure 9: Coloration à l'HES d'une TMI abdominale.

A : Zone à faible cellularité avec un stroma abondant. Réseau de vaisseaux sanguins et cellules inflammatoires dispersées (x40).

B : Cellules fusiformes associées à des cellules inflammatoires (x100).

C : Cellules fusiformes à cytoplasme éosinophile abondant et noyaux ovalaires. Infiltrat inflammatoire polymorphe (x400) ^[13].

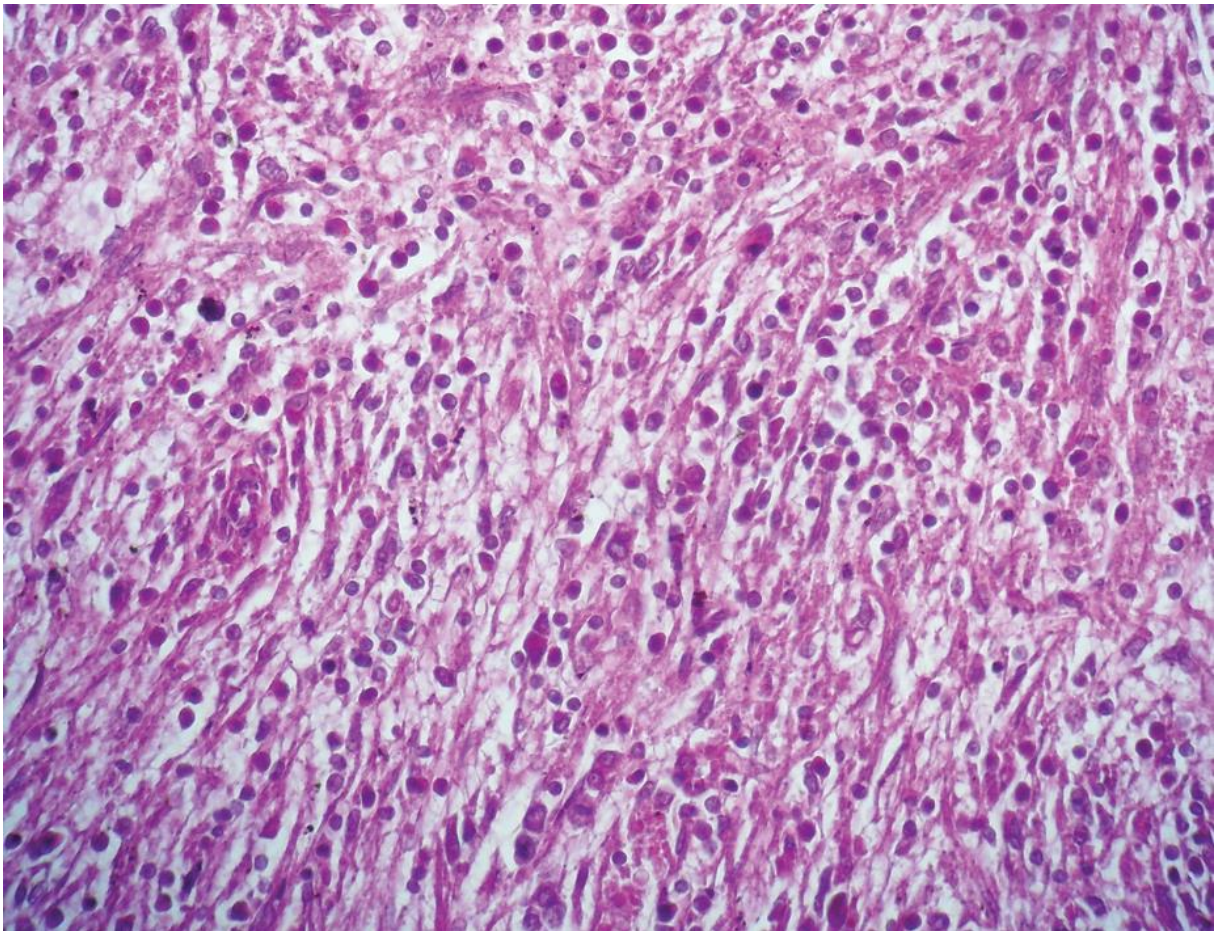


Figure 10: HES d'une TMI splénique au fort grossissement objectivant des cellules fibroblastiques et des cellules inflammatoires [8].

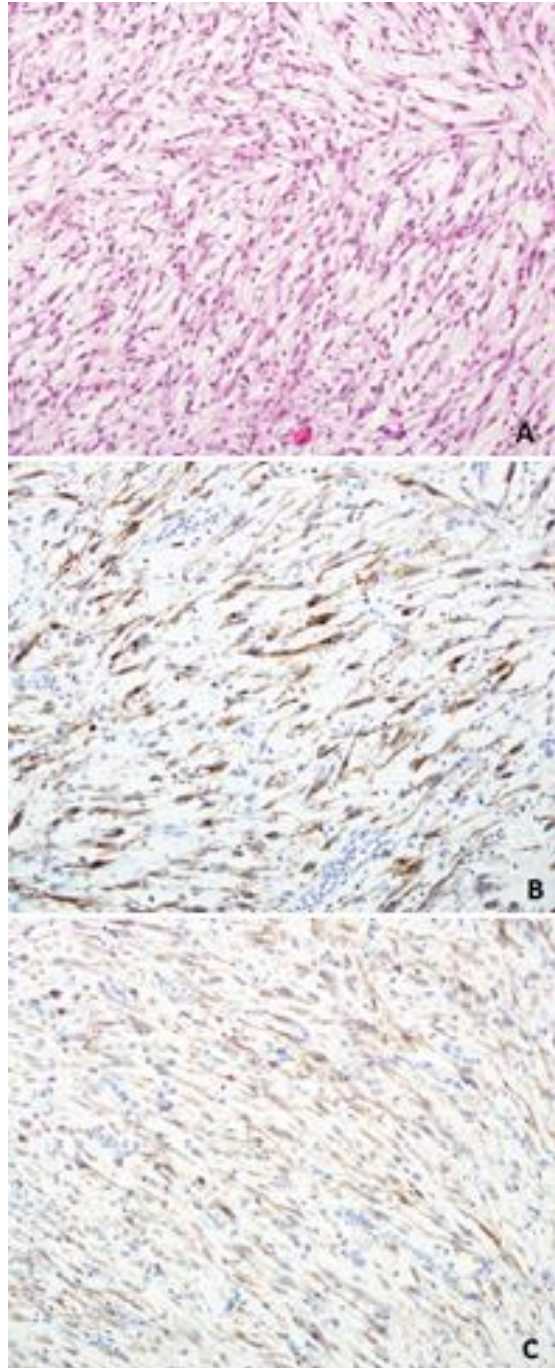


Figure 11: TMI hépatique en HES (A). Expression forte et diffuse de la cytokératine AE1/AE3 (B) et de l'ALK-1 (C) (précipité marron)^[24].

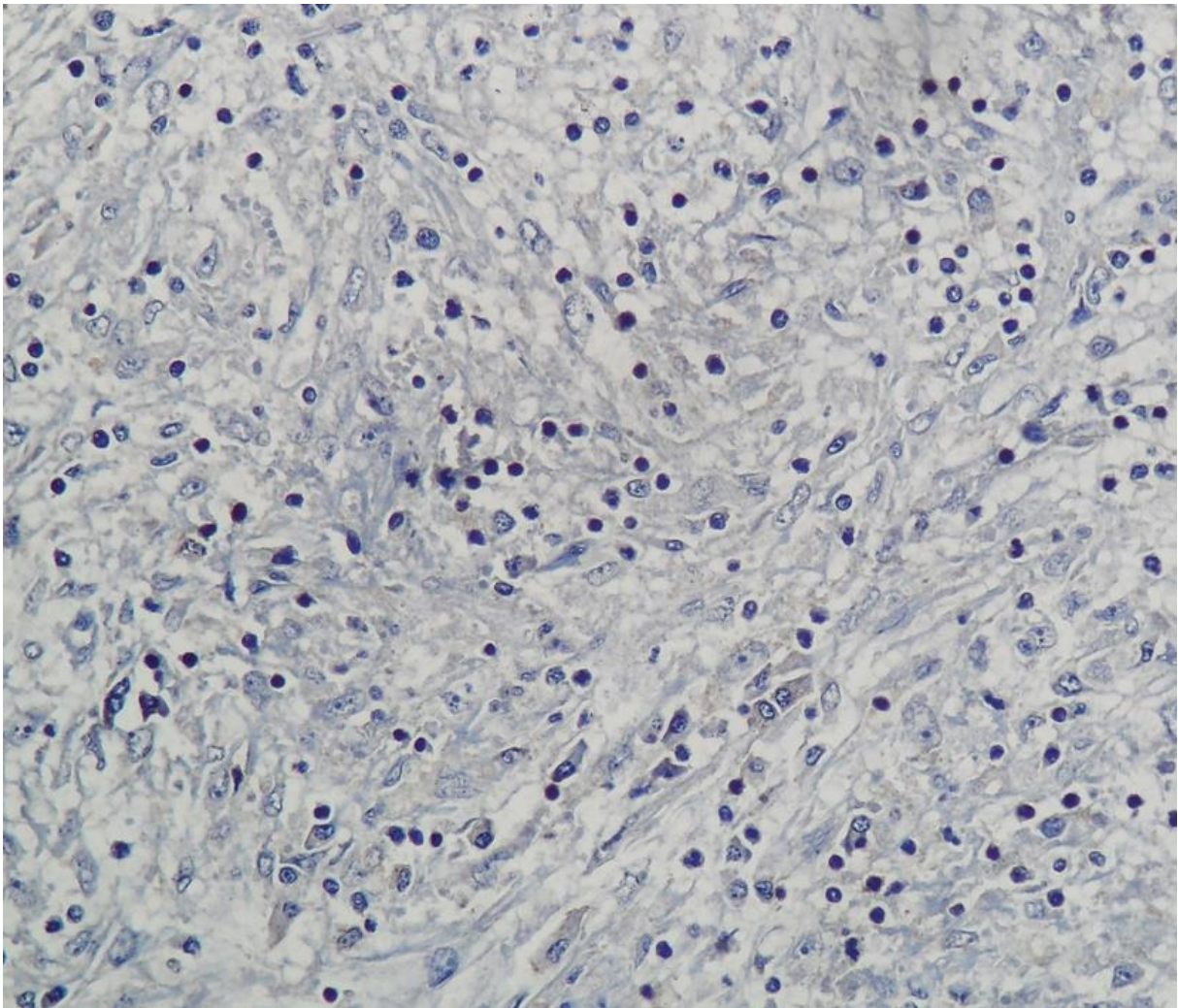
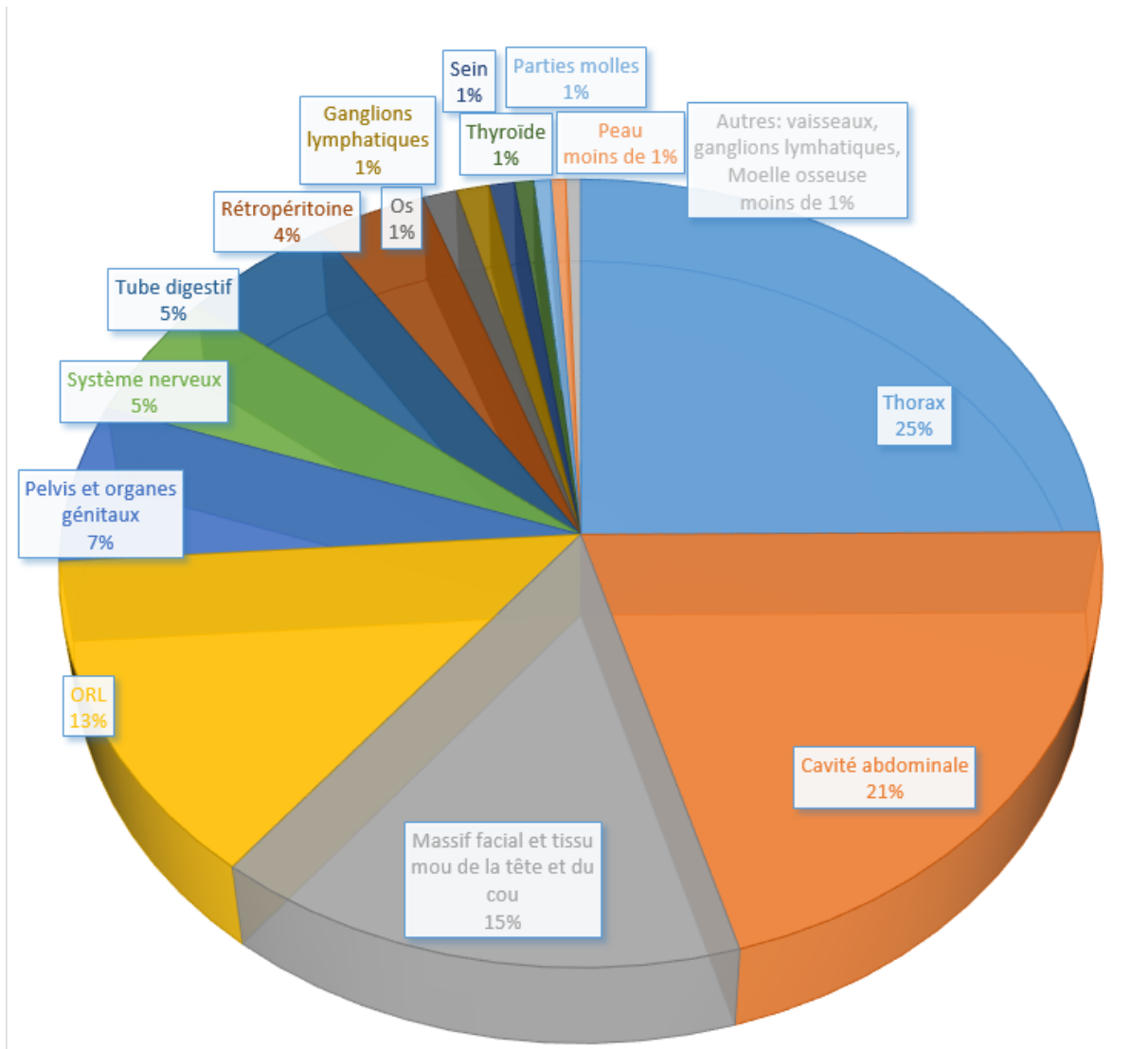
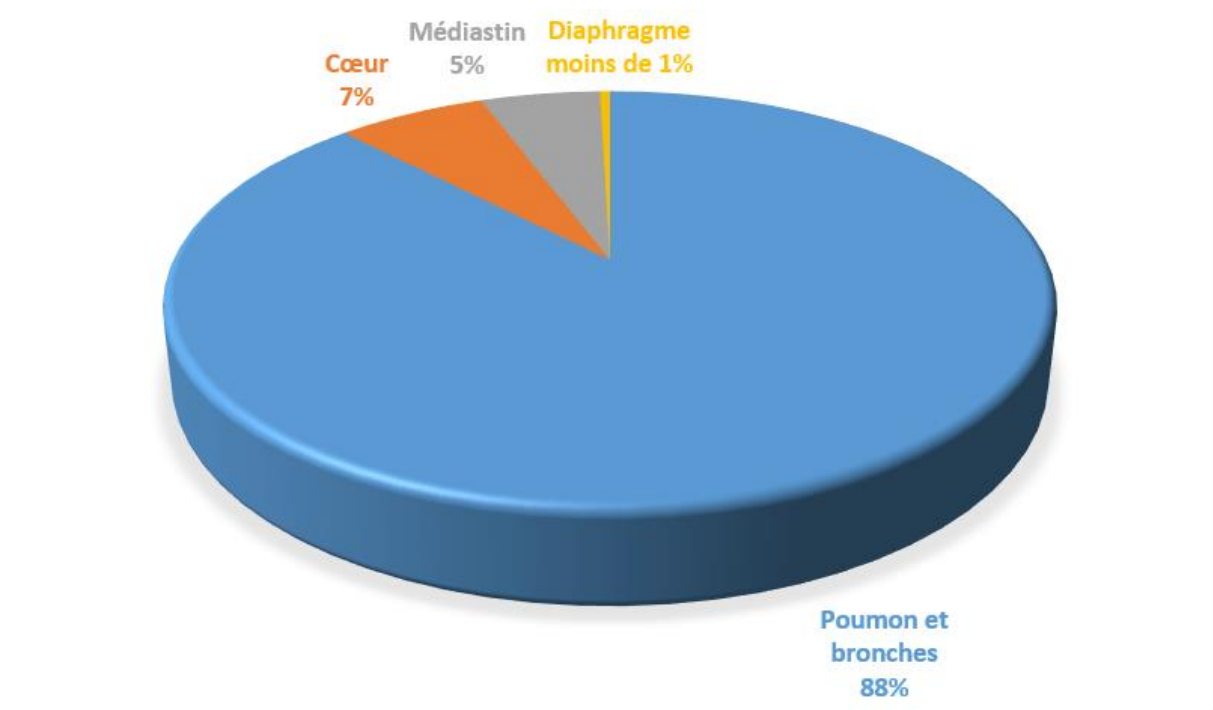


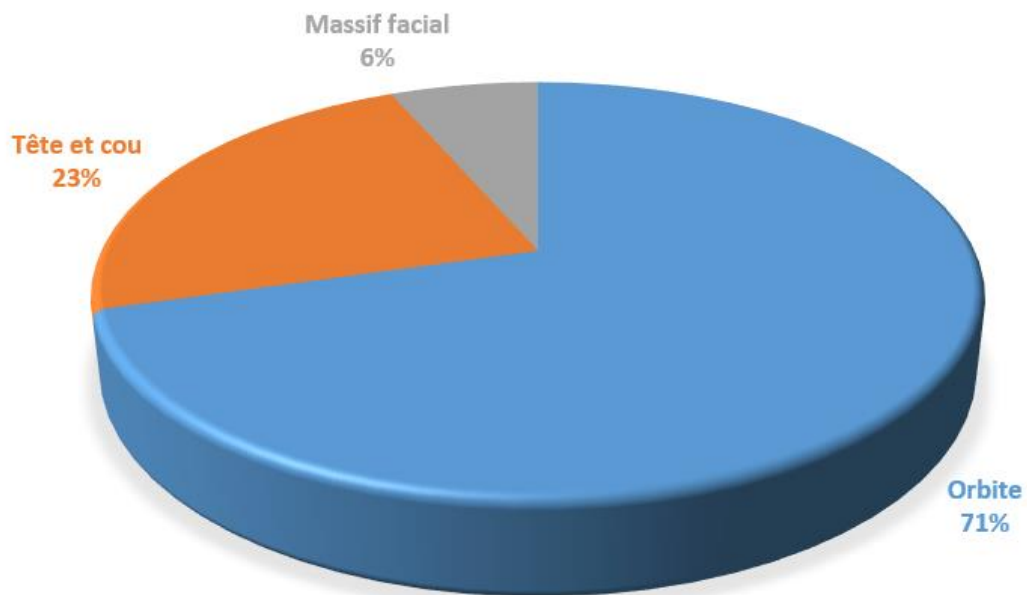
Figure 12: TMI splénique ne présentant pas le réarrangement ALK (pas de précipité marron) ^[8].



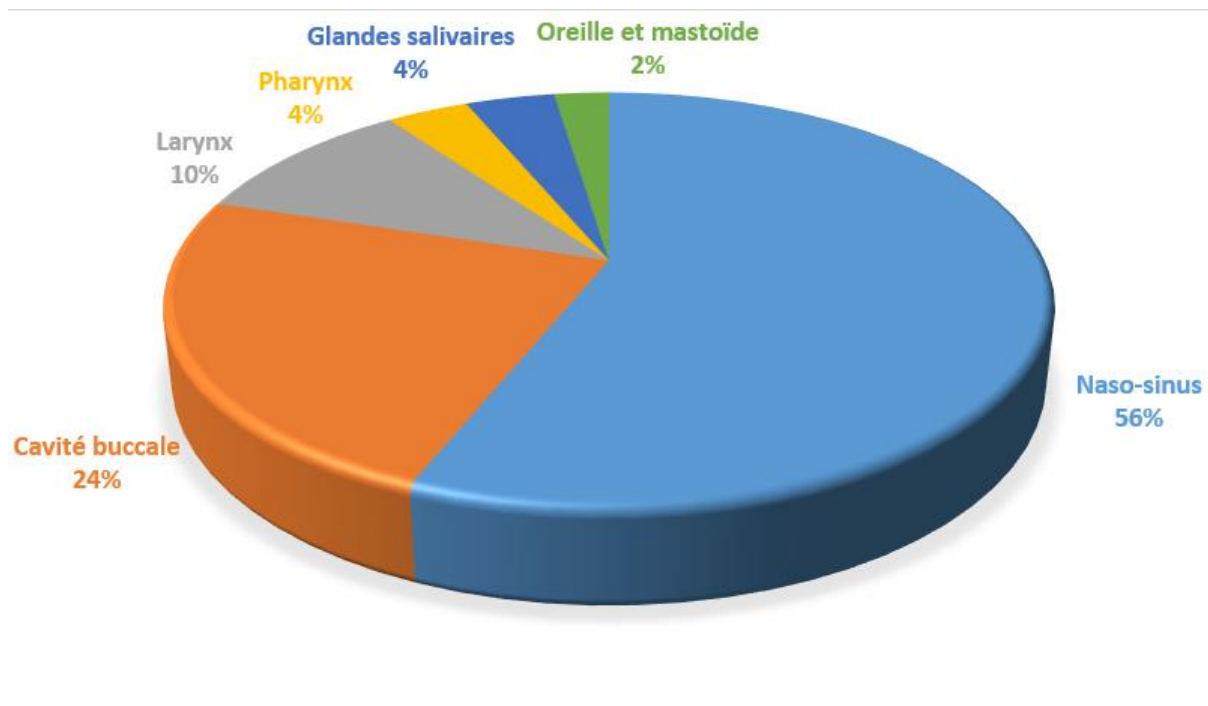
Graphique 1: TMI publiées dans la littérature par site anatomique.



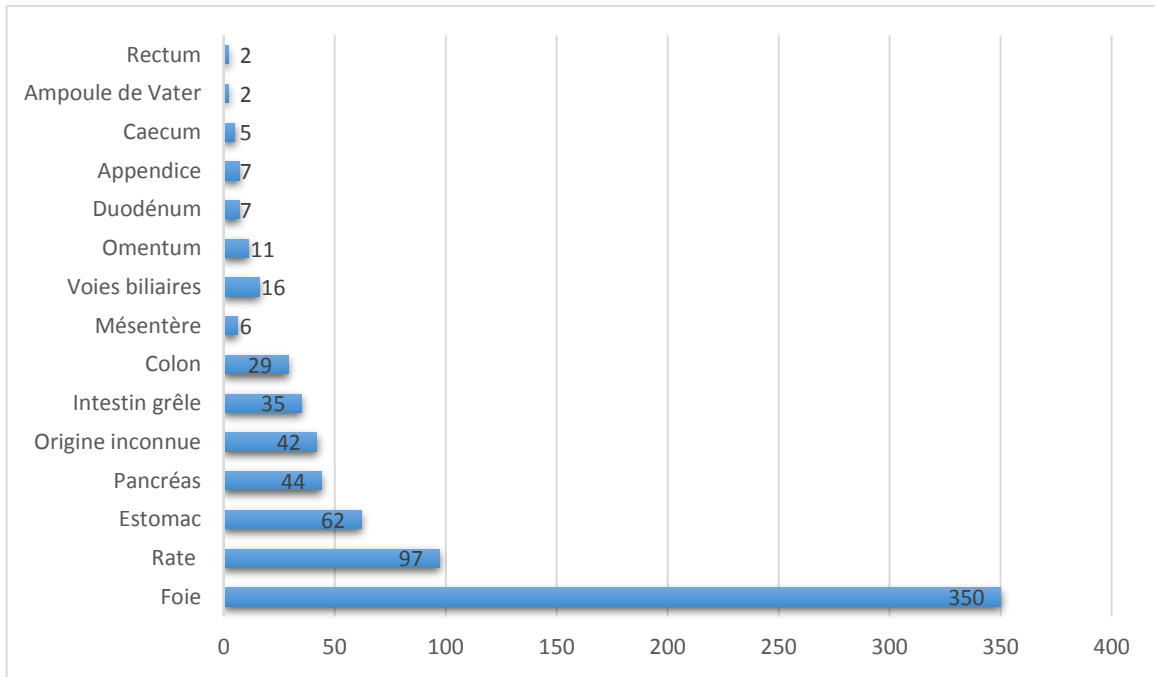
Graphique 2: TMI thoraciques.



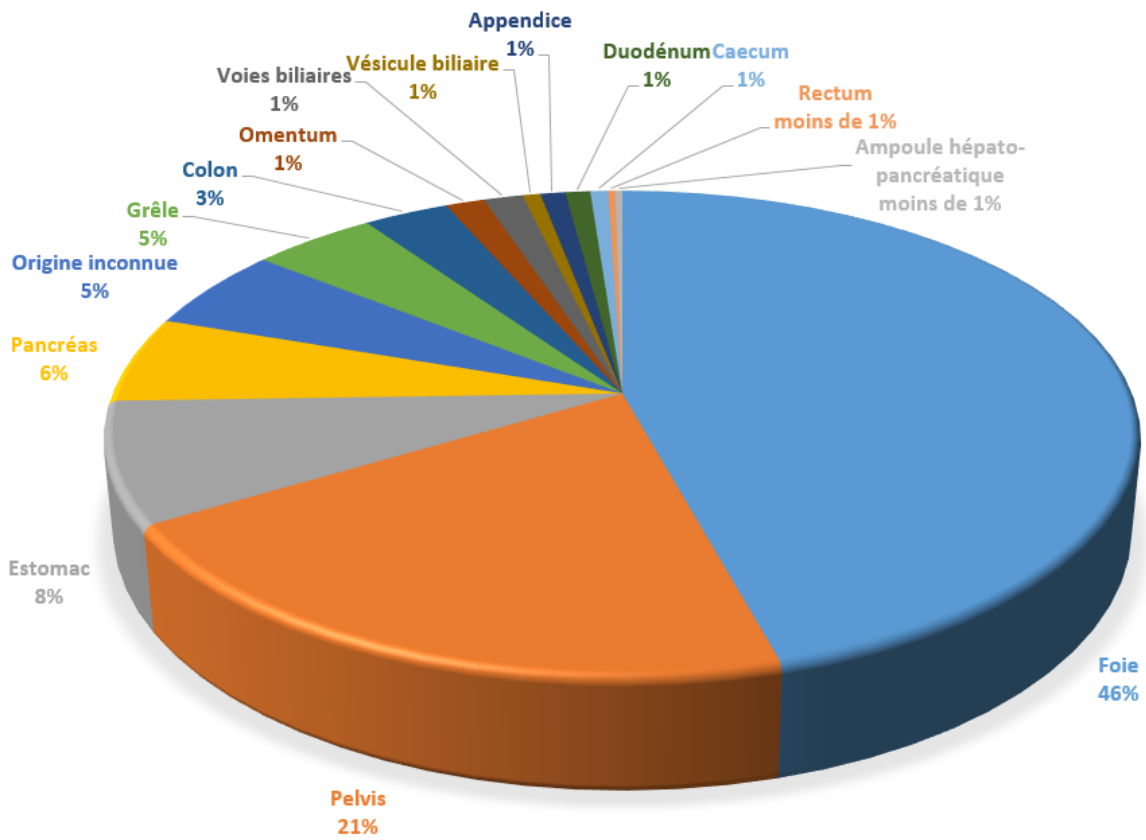
Graphique 3: TMI de la tête, cou et massif facial.



Graphique 4: TMI de la sphère ORL.



Graphique 5: TMI abdomino-pelviennes.



Graphique 6: TMI abdomino-pelviennes.

OBSERVATIONS

I. Observation N° 1 :

Il s'agit d'un patient de 39 ans, tabagique chronique depuis 15 ans non sevré, ayant présenté 3 mois avant son admission un ictère cutanéomuqueux d'allure choléstatique, associé à un prurit, sans autres signes associés, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré, ce qui a poussé le patient à consulter en privé d'où il fut adressé au service de chirurgie viscérale au CHU Hassan II pour prise en charge.

L'examen à l'admission avait trouvé un patient conscient, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique avec ictère cutanéomuqueux franc accompagné de lésions de grattage sur les jambes et abdomen. L'examen abdominal n'avait pas révélé la présence d'une vésicule biliaire palpable, l'abdomen étant souple avec absence d'hépatosplénomégalie. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Le bilan biologique réalisé avait objectivé une hémoglobine diminuée à 8.7 g/dl, des plaquettes sensiblement normales à 434000 U/mm³, des leucocytes élevés à 12000 U/mm³, un taux de prothrombine correct à 80%, une fonction rénale correcte, une bilirubine directe à 78 mg/L (39 fois la normale) et une bilirubine totale à 150 mg/l (12 fois la normale), des ASAT à 97 U/l (2 fois la normale), des ALAT à 110 U/l (2 fois la normale) et une CRP à 11 mg/l.

Le patient avait bénéficié d'un bilan radiologique abdominal fait de :

- Une échographie (Figure 13) : dilatation de la vésicule biliaire, VBIH et de la VBP à 15 mm.
- Une TDM (Figure 14) : dilatation de la VBP en amont d'un obstacle.
- Une IRM (Figure 15) objectivant une sténose courte du bas cholédoque et évoquant un processus malin. Le diagnostic d'un ampullome vaterien fut retenu.

Par la suite, le patient avait bénéficié d'une duodéoscopie objectivant la présence en post-bulbaire, au niveau du genu superius, d'un processus ulcéro-bourgeonnant sténosant franchissable. La papille étant visualisée d'aspect normal. On a réalisé une biopsie du processus tumoral qui était en faveur d'une duodénite interstitielle subaigüe non spécifique, sans avoir vu de prolifération tumorale.

La décision d'une exploration chirurgicale avec une duodéno-pancréatectomie céphalique fut prise en RCP. Le malade fut donc opéré. A l'exploration chirurgicale on note

l'absence de carcinose ou de métastase hépatique et la présence d'une tumeur, d'environ 3 cm, palpable au niveau du pancréas et d'une tumeur de la vésicule biliaire paraissant envahir le genu superior du duodénum. Le geste a consisté à une DPC à la Whipple avec anastomose pancréatico-jéjunale selon le montage de Child. Les suites post-opératoires ont été marquées par la survenue la nuit de l'intervention d'une hématomèse de moyenne abondance avec issue de sang rouge par l'orifice de drainage et état de choc jugulé par les mesures de réanimation ; puis le lendemain par l'apparition d'une distension abdominale importante avec persistance de l'hématomèse et signe de choc, ayant nécessité la reprise du patient au bloc opératoire pour gestes d'hémostase où il a bénéficié d'un enfouissement par surjet de l'anastomose gastro-jéjunale qui était la cause du saignement. Les suites ont été marquées par une issue de pus à travers l'orifice de drainage. Un bilan biologique avait montré des leucocytes élevés à 12000 U/mm³ et une CRP élevée à 121mg/l. Une TDM post-opératoire avait montré des petites collections sous hépatiques sans paroi propre avec une petite collection du flanc gauche intra-péritonéale en regard de l'orifice du drainage. Le patient fut mis sous ciprofloxacine pendant 10 jours avec bonne évolution et sortie du malade à J14 de la réanimation.

Le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire (Figure 16) parle de deux tumeurs faites d'une prolifération fusocellulaire de faible densité cellulaire sur un fond lâche, ne présentant pas d'atypies cyto-nucléaires ni de mitoses, il s'y associe quelques amas de lymphocytes réguliers. La tumeur ampullaire dissocie la région ampullaire et pancréatique alors que la tumeur vésiculaire infiltre le duodénum (Figure 17 ; 18 ; 19).

Une étude immuno-histochimique a éliminé une tumeur nerveuse (PS100, NF et synaptophysine négatifs), une tumeur épithéliale (CK négatif) et l'éventualité d'une GIST (CD117 négatif). La desmine et l'ALK sont négatifs. L'AML est exprimé par une partie des cellules (Figure 20).

L'aspect histologique et immuno-histochimique sont en faveur de deux tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ampullaire et vésiculaire avec absence de malignité et absence d'embolies vasculaires. Les limites de résection pylorique, grêlique, cholédocienne et pancréatique sont saines. L'analyse du curage ganglionnaire péri-pancréatique trouve 5 ganglions sains sur 5.

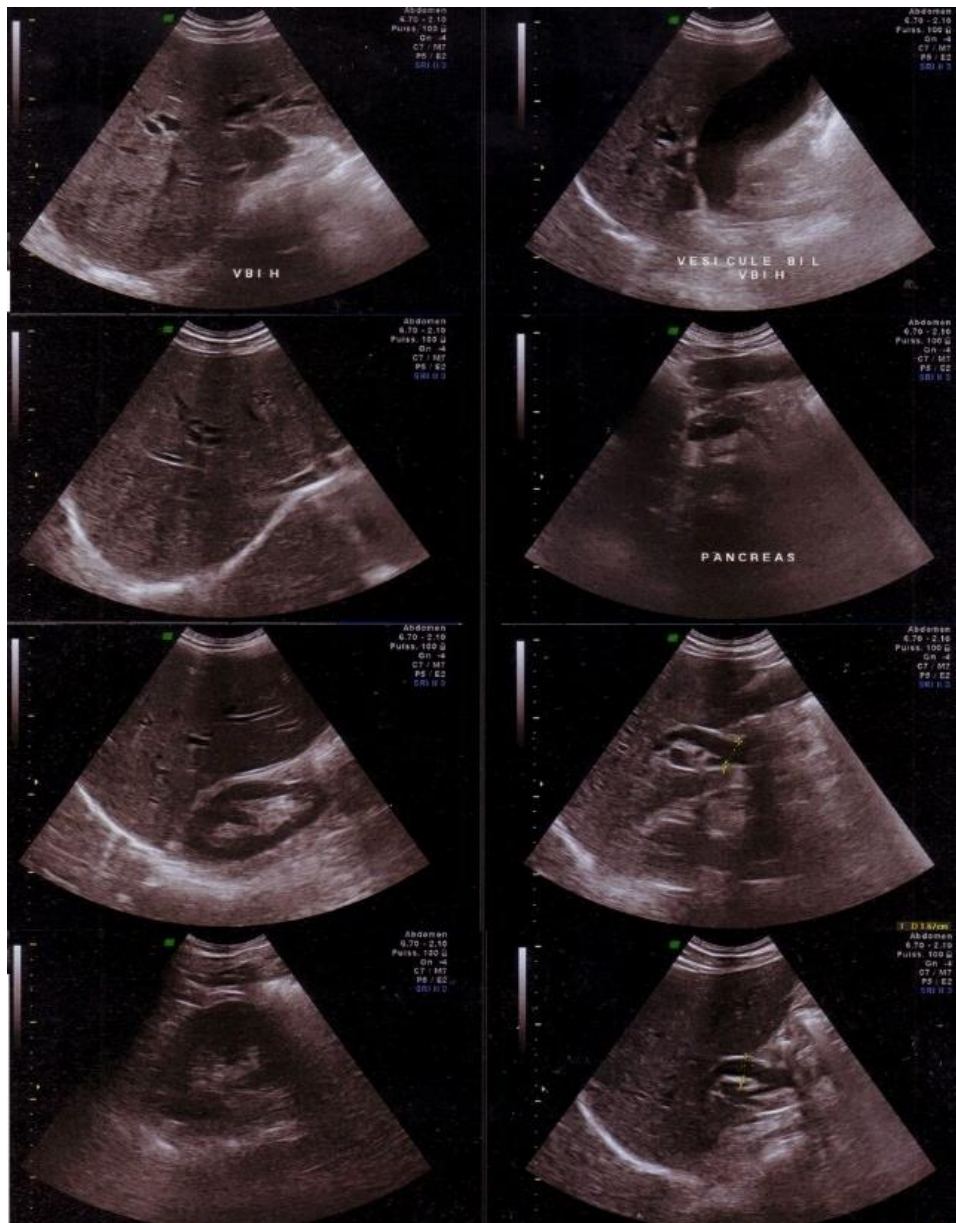
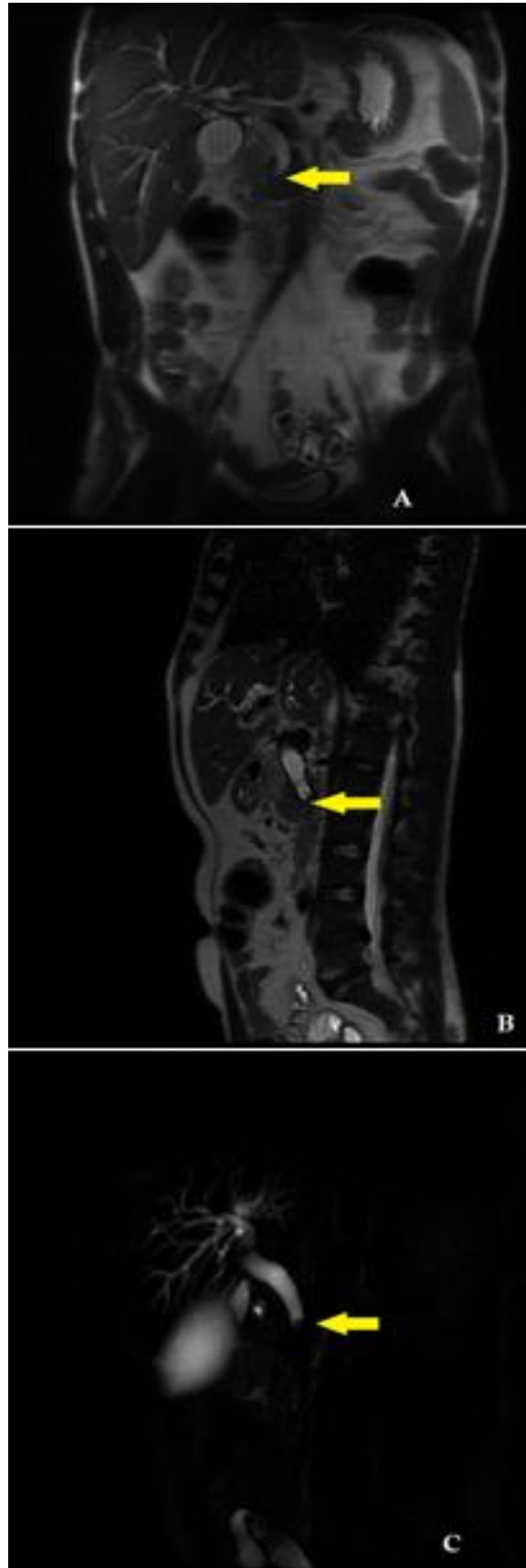


Figure 13 : Echographie abdominale : Dilatation de la vésicule biliaire, des VBH, et de la VBP à 15 mm faisant ainsi discuter une sténose du bas cholédoque.



Figure 14 : TDM abdominale : Sur des coupes axiales on note la dilatation de la VBP (diamètre en rouge) en amont d'un obstacle. Service de Radiologie. CHU Hassan II, Fès.



**Figure 15 : IRM abdominale : Sur les coupes coronale et sagittale ainsi que sur la bili-IRM on note la dilatation de la VBP en amont d'une sténose courte du bas cholédoque (Flèche).
Service de Radiologie. CHU Hassan II, Fès.**



Figure 16 : pièce de la duodéno-pancréatectomie céphalique montrant le processus tumoral de la tête du pancréas. CHU HASSAN II, Fès.

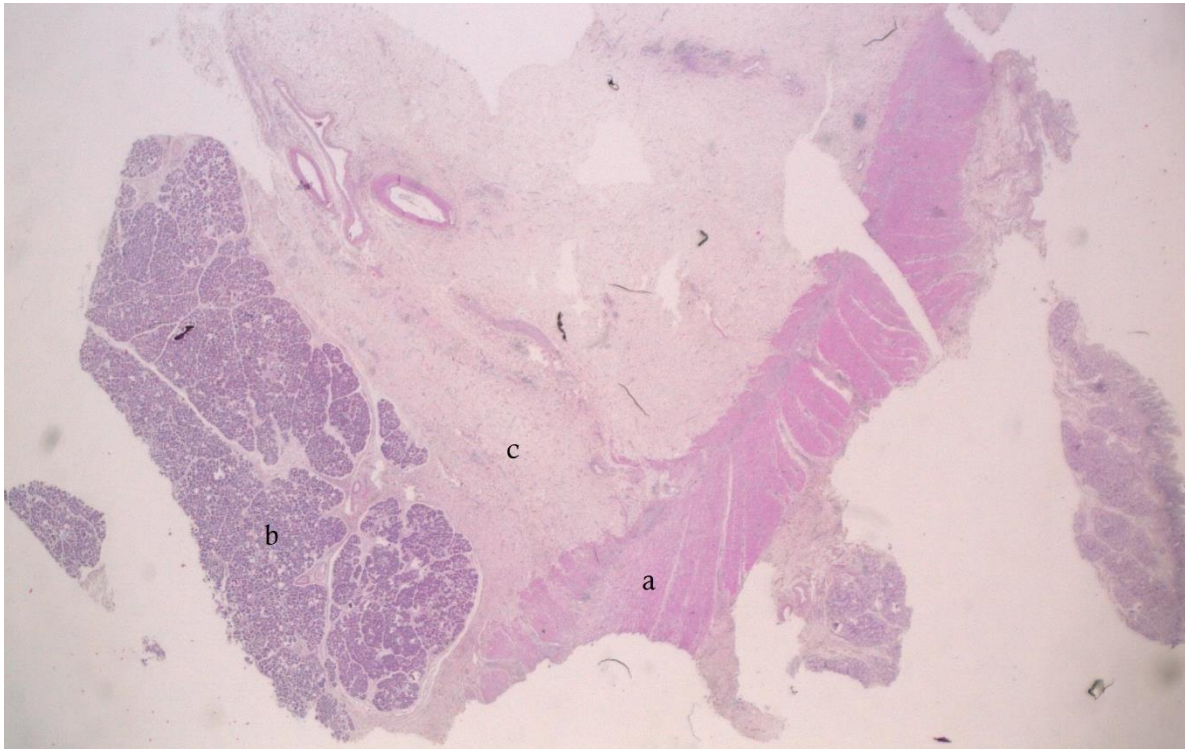


Figure 17 : Microphotographie d'un fragment affichant une muqueuse duodénale normale (a), un tissu pancréatique (b) et la TMI (c). Laboratoire Central d'Analyse Médicale, CHU HASSAN II, Fès.

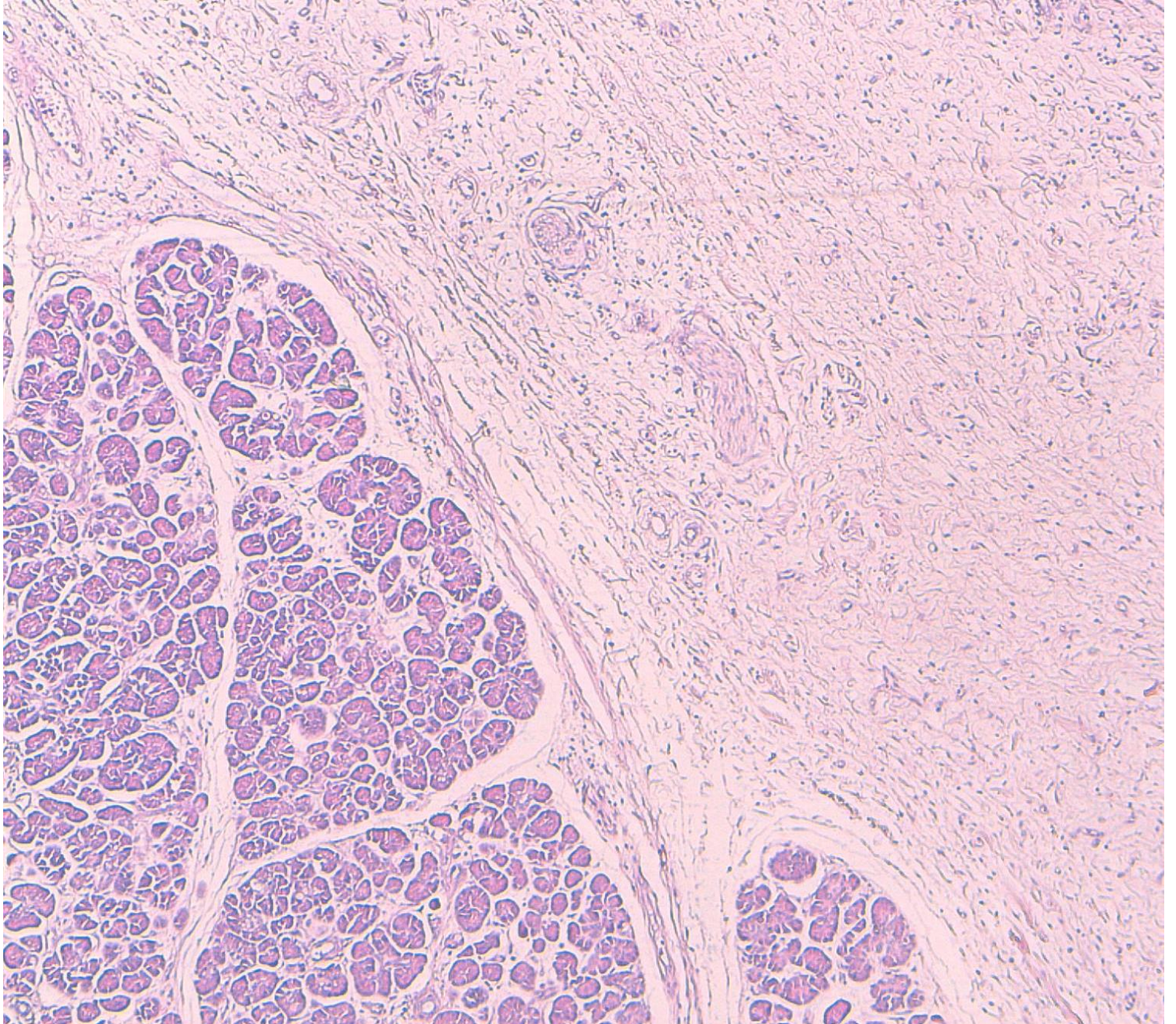


Figure 18 : TMI au contact du pancréas. HESx4. Laboratoire Central d'Analyse Médicale, CHU HASSAN II, Fès.

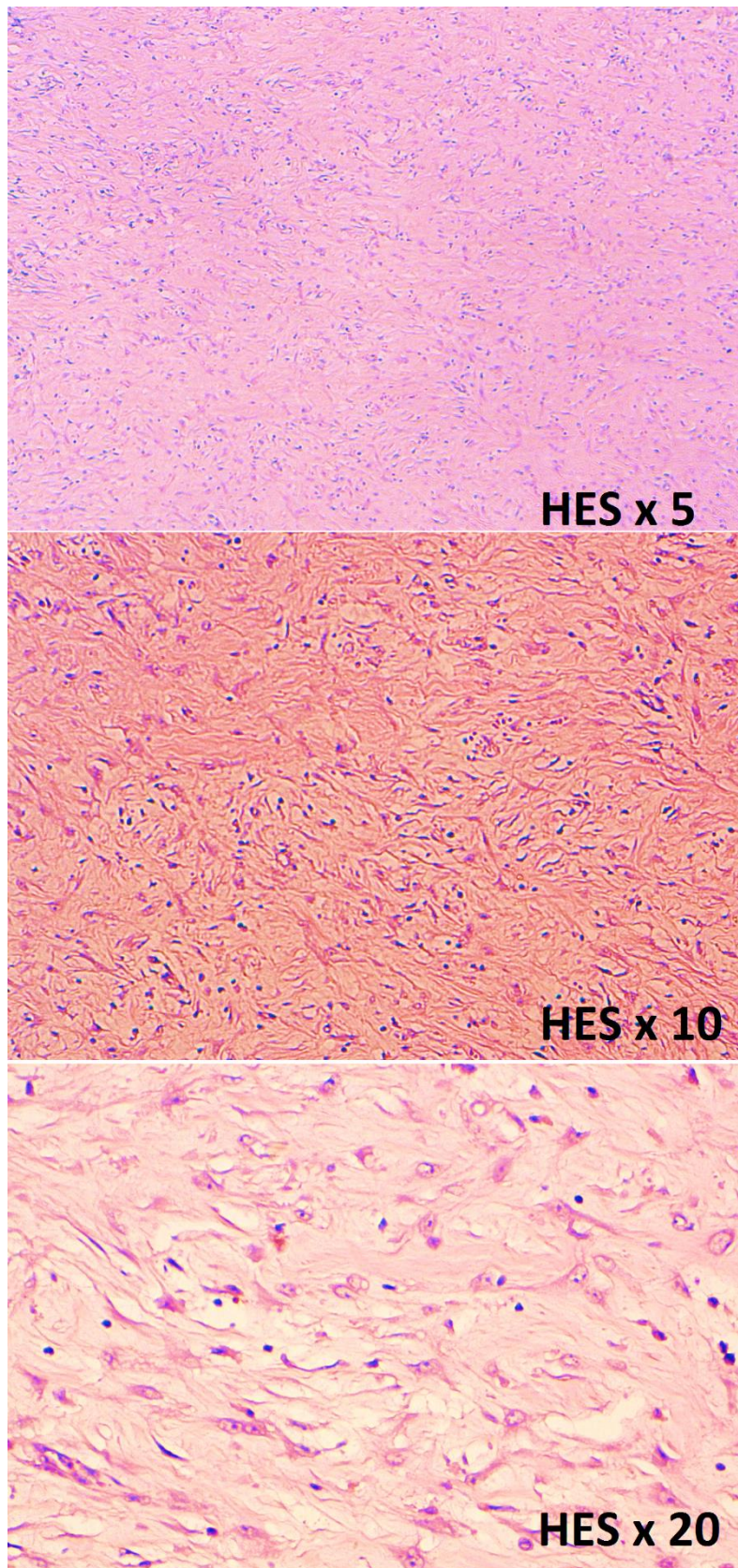


Figure 19 : La TMI est faite de cellules fusiforme sur un fond clair. Laboratoire Central d'Analyse Médicale, CHU HASSAN II, Fès.

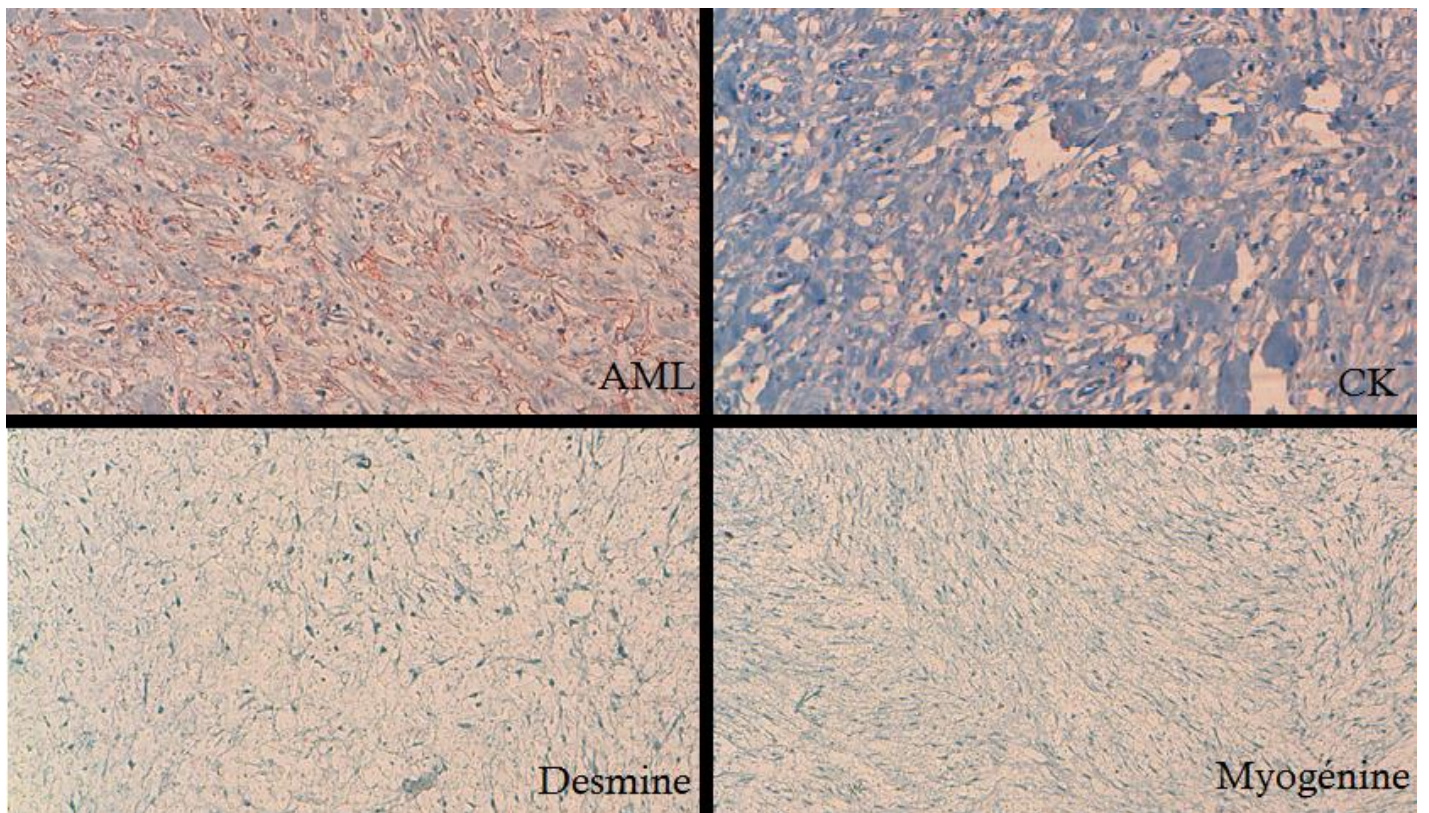


Figure 20 : Étude immuno-histochimique: des cellules tumorales expriment l'AML (précipité marron) mais négatives pour le reste des marqueurs. Laboratoire Central d'Analyse Médicale, CHU HASSAN II, Fès.

II. Observation N° 2:

Il s'agit d'un patient de 18 ans, sans antécédents pathologiques notables, ayant présenté 7 jours avant son admission des douleurs abdominales à type de crampes au niveau de la fosse iliaque droite, n'étant pas modifiées par les habitudes alimentaires ni par la position du patient, sans troubles de transit, amaigrissement ou signes urinaires associés.

L'examen à l'admission avait trouvé un patient légèrement déshydraté, tachycarde à 110 b/min et fébrile à 38,5°C. L'examen abdominal avait révélé un abdomen distendu avec à la palpation l'existence d'une masse douloureuse au niveau de la fosse iliaque droite.

Un bilan biologique avait objectivé une hémoglobine correcte à 11,3 g/dl, des leucocytes élevés à 18300 U/mm³, un taux élevé de protéine C-réactive et une vitesse de sédimentation à 50 mm/h, le reste du bilan étant sans anomalie. Le cliché abdomen sans préparation ASP était normal. L'échographie abdominale avait montré l'existence d'un abcès d'écho-structure hétérogène au niveau de la fosse iliaque droite, avec épaissement de la paroi du tractus iléo-cæcal. La TDM abdominale avait confirmé l'existence d'une masse complexe de grande taille (5 x 6 cm) avec un rehaussement hétérogène principalement périphérique ; les parois du colon droit étaient épaissies et il était impossible de différencier l'appendice de la masse (Figure 21).

Le patient avait reçu un traitement antibiotique initial à base de Céfotaxime, Gentamicine et Métronidazole ; Il n'y avait eu aucune amélioration ni de la douleur ni de la fièvre. A raison de l'aggravation de la douleur abdominale et de l'apparition de signes de péritonite de la fosse iliaque droite, la décision de l'intervention chirurgicale a été prise. Une

laparotomie en urgence avait objectivé l'existence d'une tumeur colique avec infiltration méso-colique, recouvrant un petit abcès cloisonné qui fut abondamment irrigué et drainé. Un appendice épaissi, adhérent à la masse et d'apparence douteuse avait été mise en évidence. Une inspection minutieuse du foie, de la rate, de la cavité péritonéale et du mésentère avait été réalisée. Jugeant la lésion résécable, une héli-colectomie droite avait été réalisée avec rétablissement immédiat de continuité (Figure 22).

Les suites post-opératoires étaient sans particularités et le patient fut déclaré sortant après 5 jours.

Le compte rendu anatomo-pathologique de la pièce opératoire avait défini la lésion comme étant une tumeur mesurant 8 x 6 x 4 cm avec érosion locale de la muqueuse. Une inflammation péri-appendiculaire marquée en relation avec une perforation appendiculaire avait été mise en évidence, causée probablement par une obstruction chronique de la base de l'appendice par la masse. L'examen histologique de la pièce avait montré que la tumeur était composée d'une prolifération de cellules fusiformes avec infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes, de plasmocytes et de quelques macrophages ; la lésion ne contenait pas d'atypies cyto-nucléaires et les marges de résection étaient saines. L'étude immuno-histochimique avait révélé que la tumeur était positive à l'actine des cellules musculaires lisses et à la vimentine, mais négative à la desmine, C-Kit, CD34 et à l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). Le diagnostic d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire fut retenu (Figure 23).

Une surveillance de deux ans n'avait montré aucun signe de rechute.



Figure 21: TDM abdominale objectivant la présence d'une masse de 6x5 cm, hétérogène à rehaussement périphérique (flèche). Service de Radiologie, CHU HASSAN II, Fès.

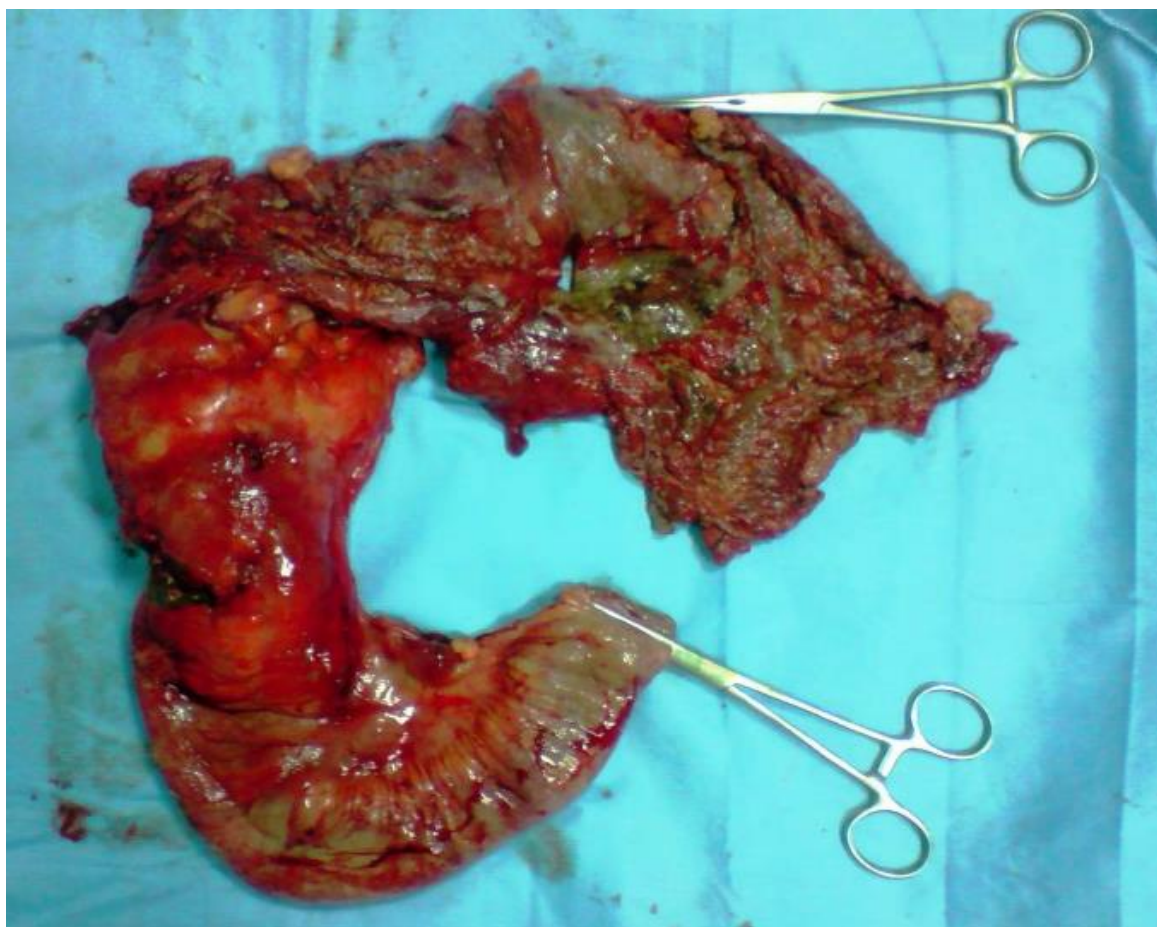


Figure 22: pièce opératoire de l'hémi-colectomie droite. CHU HASSAN II, Fès.

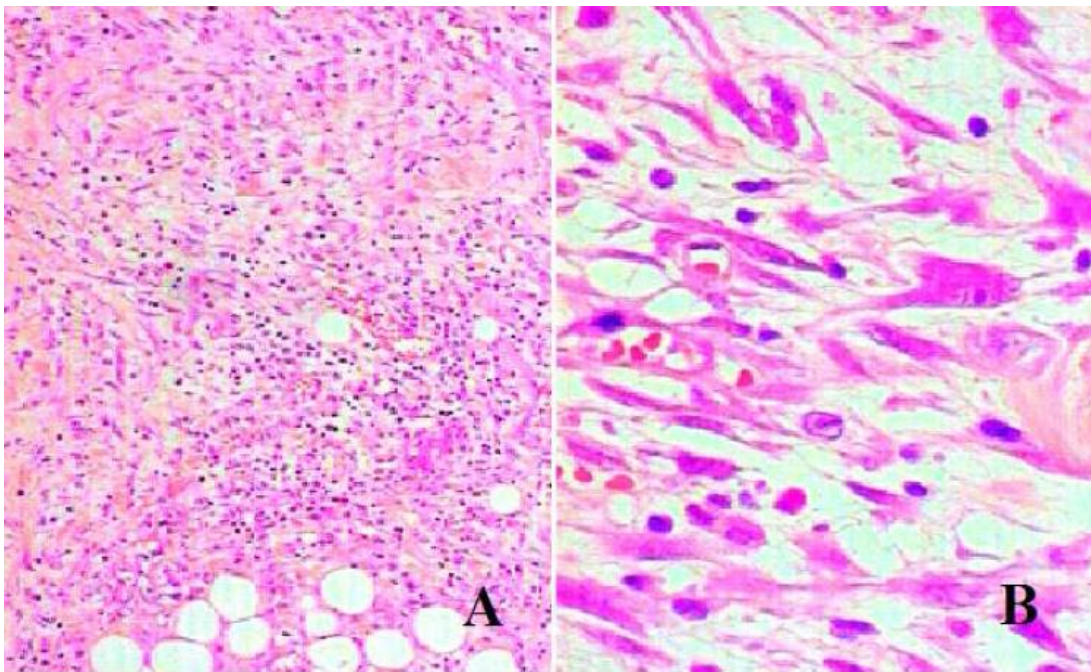


Figure 23: Prolifération fusocellulaire au sein d'un stroma hyalin associée à des cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes et macrophages. A: HESx100. B: HESx400. Laboratoire Central d'Analyse Médicale, CHU HASSAN II, Fès.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires constituent un groupe hétérogène de lésions pouvant toucher de multiples organes.

La majorité des cas sont rapportés chez des enfants et des adultes jeunes (plus de 50% des patients ont moins de 30 ans) mais elle peut se voir à tout âge de 1 à 77 ans avec une moyenne d'âge de 30 ans [28].

Les TMI touche les femmes et hommes de manière égale, H/F=1.

Il s'agit d'une lésion rare. Le poumon est la localisation princeps alors qu'elle représente à peine 1% de l'ensemble des tumeurs pulmonaires de l'adulte tandis qu'elle représente 56% des tumeurs pulmonaires bénignes de l'enfant [28].

Vient au deuxième plan la localisation orbitaire [29], et à moindre degré, la localisation abdominale. Les chefs de file de cette dernière est l'omentum et le mésentère (43% [5]). Les autres sites tels que l'appendice, le diverticule de Meckel, l'ampoule de Vater, le duodénum et l'estomac demeurent extrêmement rares [11].

À l'échelle nationale, les chiffres représentant les TMI concernent essentiellement l'atteinte pulmonaire et orbitaire. La localisation digestive, étant rare, n'a pas encore fait l'objet d'étude au Maroc.

Au CHU Hassan II de Fès, les seuls deux cas de TMI du tube digestif sont ceux étudiés dans cette thèse.

2. Epidémiologie analytique

2.1 Etiologies

Jusqu'à maintenant, l'origine des TMI reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été évoquées mais rarement démontrées [7; 8; 9].

La nature néoplasique versus réactionnelle des TMI reste toujours controversée.

2.2 Facteurs de risque [8; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16]

2.2.1 Infections

En particulier l'EBV et l'HHV8. L'association avec d'autres agents viraux, bactériens et mycosiques a été décrite également.

2.2.2 Traumatisme

2.2.3 Maladie auto-immune

2.2.4 Autres

-Antécédents de chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie.

-etc...

II. Diagnostic positif

Avant de conclure à une tumeur myofibroblastique, un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques doit être pris en compte.

Le site abdominal permet d'assembler des renseignements pertinents à l'étape clinique et paraclinique.

Etant une grande simulatrice, le diagnostic d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire doit être posé sur des prélèvements anatomo-pathologiques.

1. Clinique

1.1 Circonstances de découverte

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires sont souvent découvertes à l'étape « symptôme ». Les situations les plus fréquentes peuvent être résumées en :

- **Syndrome constitutionnel** : fièvre, perte de poids, malaise (15-30% des cas ^[30])
- **Signes non spécifiques** : vagues douleurs abdominales, plaintes gastro-intestinales
- **Complications** : abcès et péritonite, occlusion intestinale, invagination intestinale ^[33] ...
- **Découverte fortuite**: découverte d'une masse abdominale lors d'un examen abdominal systématique. En cas d'un examen radiologique dans le cadre d'une exploration ou d'une évaluation d'une autre maladie.

1.2 Anamnèse

1.2.1 Antécédents

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires succèdent parfois, à un délai variable, à un traumatisme, un épisode infectieux, une chirurgie, une chimiothérapie ou une irradiation ^[11].

Ces lésions s'associent parfois, de manière synchrone ou asynchrone, avec des pathologies comme : le carcinome à cellules claires du rein, l'adénocarcinome colique, le carcinome canalaire du sein, la cholécystite, l'anneau gastrique, l'abcès ^[8]...

1.2.2 Signes fonctionnels

L'expression clinique des TMI abdominales est aspécifique, les patients décrivent généralement un malaise, des sueurs nocturnes, ou des signes digestifs divers, fonction du site, n'évoquant pas en premier ce type de tumeurs : nausées, pyrosis, vomissements, sensation de pesanteur, vague douleur abdominale, diarrhées ou constipation...

Les signes fonctionnels sont d'habitude d'évolution chronique, mais plusieurs patients sont admis aux urgences chirurgicales pour des signes d'apparition récente, traduisant une complication aiguë de la tumeur : fièvre, douleurs abdominales intenses, arrêt des matières et des gaz, hémorragies digestives... [21]

1.3 Signes physiques

Il est rare qu'un examen clinique évoque le diagnostic des TMI, mais il suit les plaintes fonctionnelles du patient pour guider les explorations qui poseront le diagnostic de certitude.

L'idéal est de faire un examen général, à la recherche d'une pâleur, d'un ictère, d'une fièvre ou d'une altération de l'état général.

L'inspection abdominale peut mettre en évidence un abdomen distendu, rarement une voussure.

La palpation et la percussion peuvent déceler une masse abdominale et la caractériser : siège, forme, consistance, taille, rapports... mais l'évolution profonde de la plupart des tumeurs empêchent souvent de trouver ces signes directs aussi facilement.

2. Para-clinique

2.1 Biologie

Les TMI peuvent être associées à une anémie, une thrombocytose, une leucocytose, une VS accélérée, une hyper-gammaglobulinémie polyclonale ou une hypercalcémie [8]. Cependant, ces perturbations biologiques restent non spécifiques des TMI.

Les autres anomalies biologiques sont fonction de la localisation et de la complication qui en résulte (anomalies du bilan hépatique, syndrome infectieux biologique, insuffisance pancréatique exocrine...).

2.2 Imagerie

Les TMI sont des masses inflammatoires chroniques mimant un processus malin, les évoquer en pré-opératoire est primordial pour éviter les chirurgies délabrantes inutiles.

Les explorations radiologiques représentent un temps essentiel pour le diagnostic de ces tumeurs.

2.2.1 Radiographies standards et opacifications

Les radiographies standards n'ont pas d'intérêt dans le diagnostic des TMI, sauf dans le cadre des urgences. Ex : un ASP pour une occlusion intestinale sur TMI.

Les opacifications peuvent localiser une masse digestive et donner grossièrement ses caractères, mais elles n'ont pas d'apport pour le diagnostic pré-opératoire (Figure 24 ; 25 ; 26).

2.2.2 L'échographie

Tous les auteurs recommandent l'usage de l'échographie abdominale comme premier examen complémentaire à demander devant une masse abdominale. La pratique d'une échographie abdominale en première intention est justifiée (accord professionnel fort).

L'échographie est un examen anodin, rapidement accessible. Elle trouve son intérêt surtout dans les situations d'urgence, ou elle peut lier la complication aiguë à la présence d'une masse tumorale unique, à caractère variable (Figure 27).

Elle peut visualiser la tumeur sous forme d'une masse solide bien limitée, hétérogène, hypo-échogène (Figure 28). Elle met en évidence également le retentissement exercé sur l'organe hôte ou de voisinage, particulièrement pour le foie (Figure 29) et le duodéno-pancréas (Figure 30).

Les organes creux permettent l'utilisation de l'écho-endoscopie pour une meilleure analyse de la masse (Figure 31 ; 32).



Figure 24: Opacification de l'estomac (barium). Image de lacune au niveau de la petite courbure gastrique, ronde, bien circonscrite, faisant 2,5cm de diamètre ^[31].

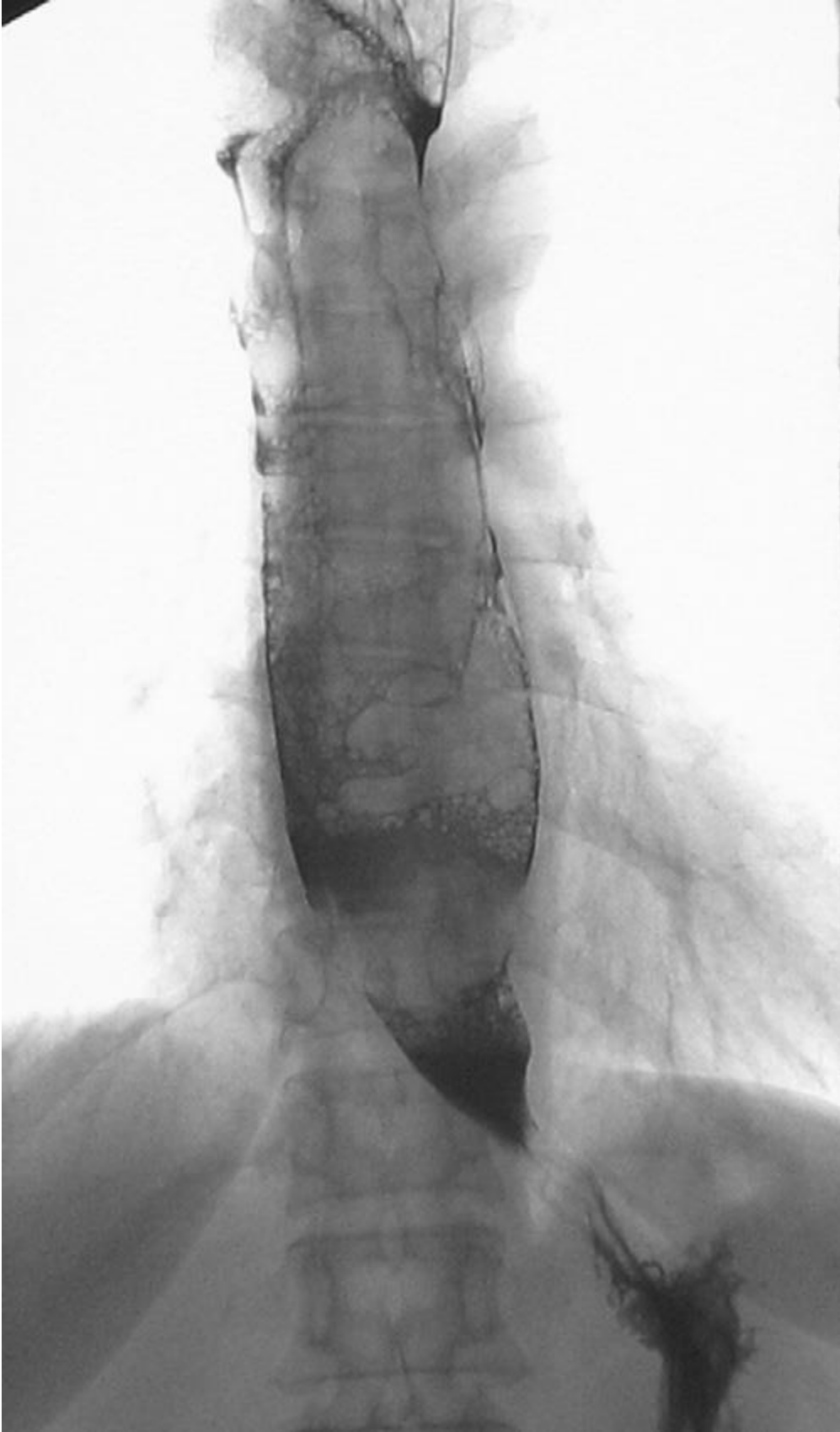


Figure 25: Opacification de l'œsophage. Lacune de l'œsophage thoracique évoquant un néoplasme ^[32].



Figure 26: Opacification intestinale : Rétrécissement de la portion D4 du duodénum ^[11].

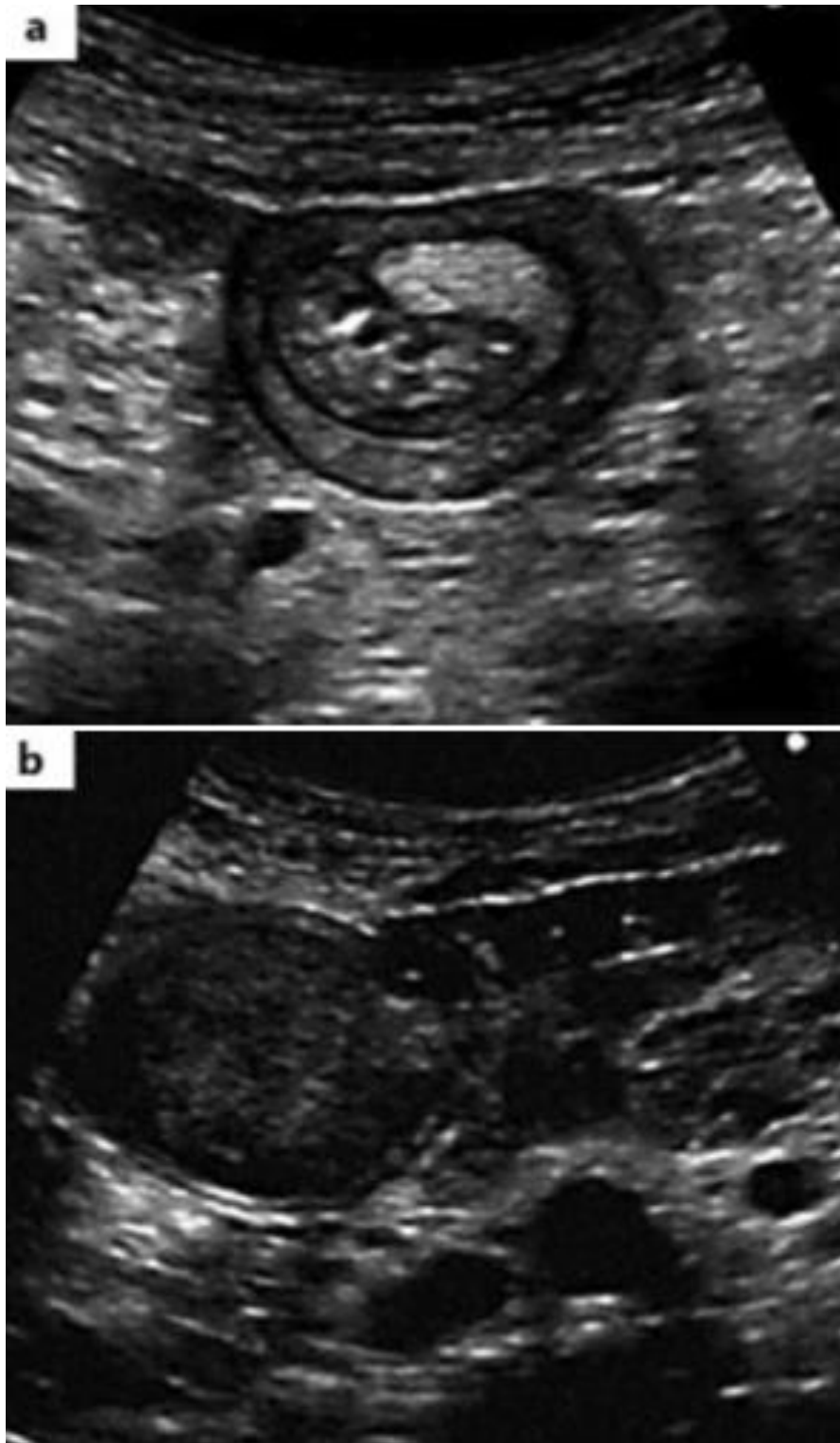


Figure 27: Echographie abdominale faite en urgence d'une invagination intestinale aiguë sur TMI. (a): coupe transversale d'une anse grêlique objectivant l'image « en cocarde ». (b): coupe longitudinale montrant l'image de « sandwich » ^[33].

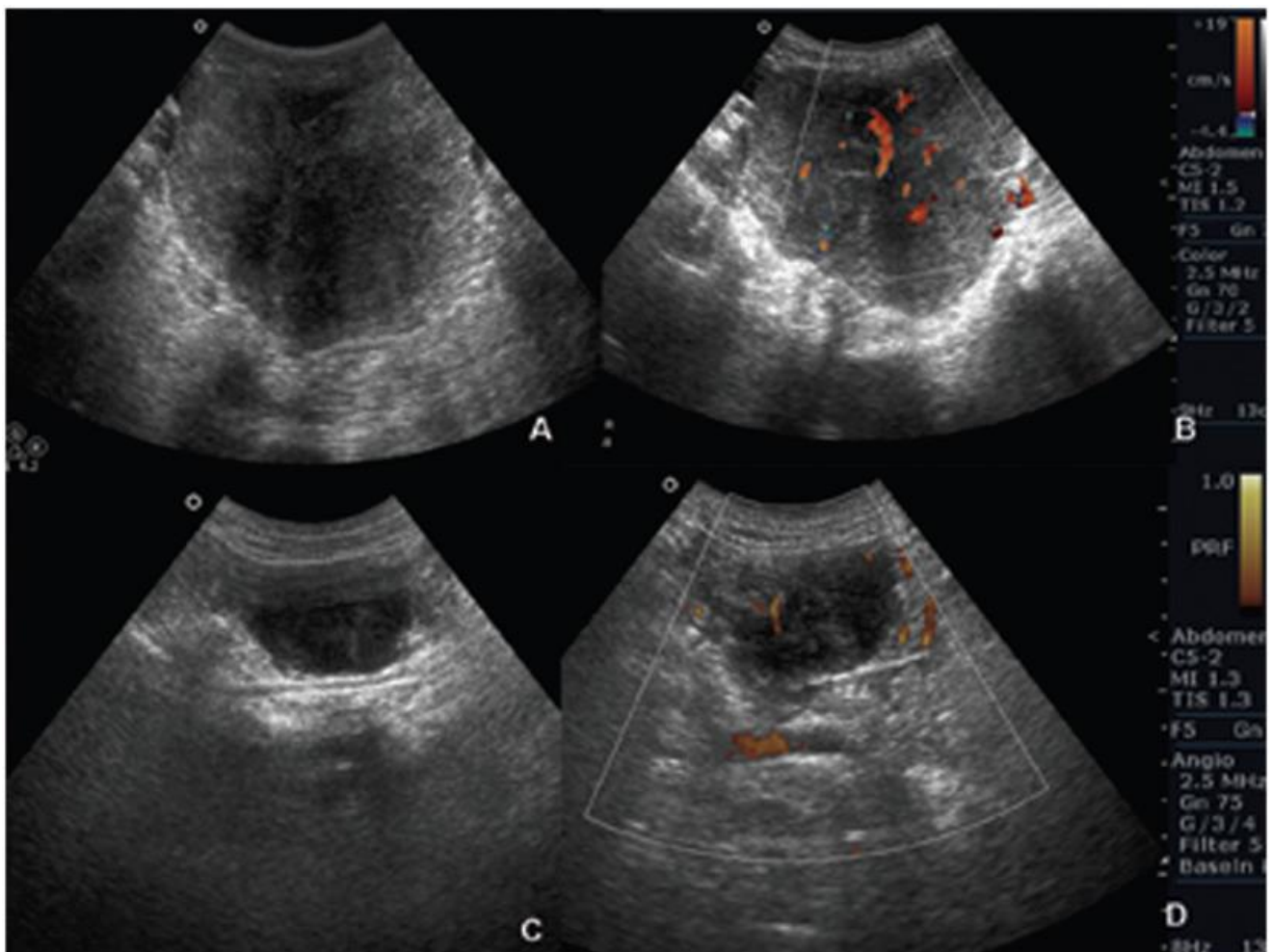


Figure 28: Images échographiques d'une lésion hypo-échogène pelvienne (A) et sur le péritoine pariétale (C). absence de vascularisation au doppler (B,D) [35].

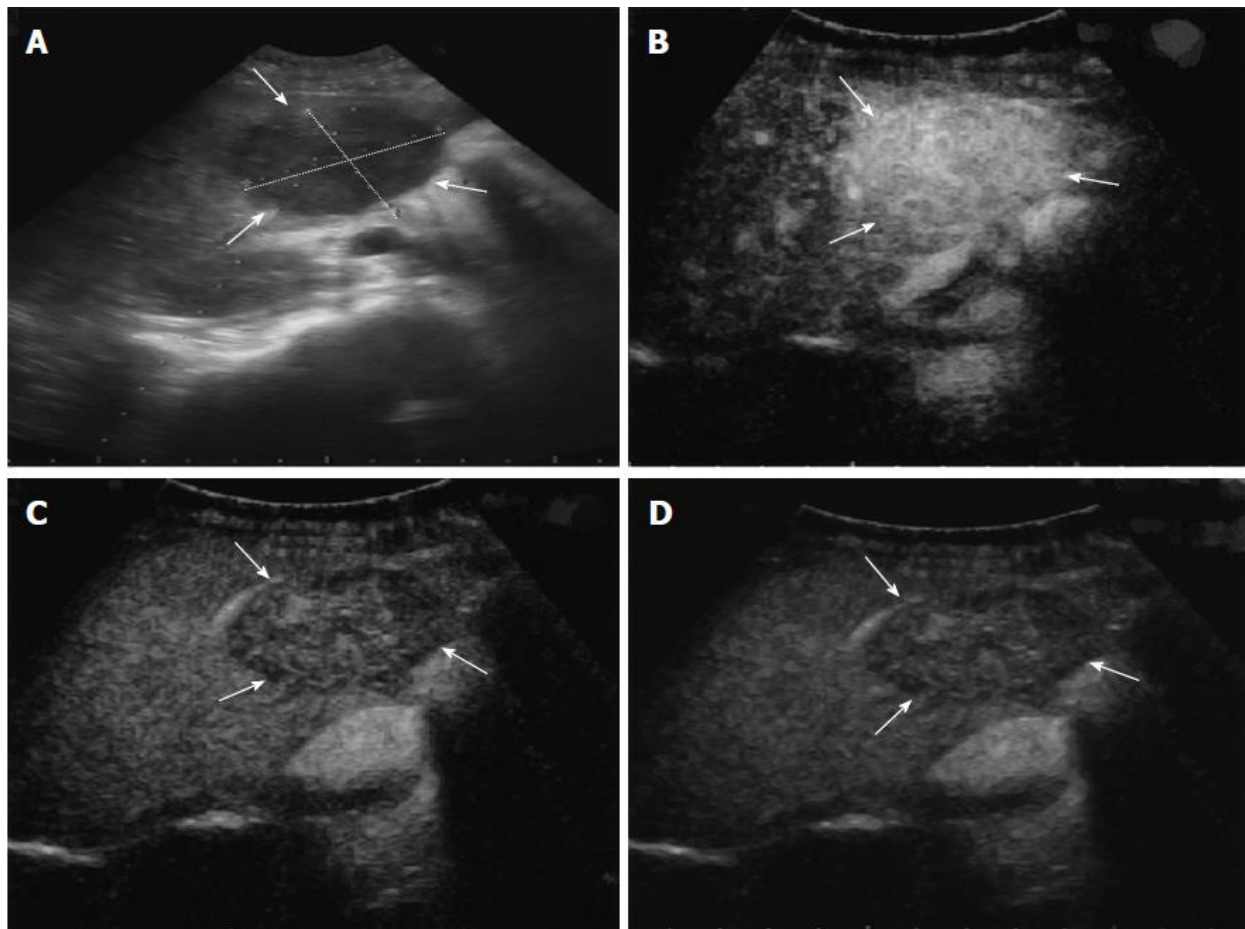


Figure 29: Échographie hépatique : TMI du foie. A: masse hypo-échogène mesurant 3,8 cm x 4,6 cm au niveau du lobe antérieur droit du foie, contours précis (flèches). B: les images de la phase artérielle montrent une masse hépatique hyper-échogène. C: les images de la phase veineuse portale objectivent une échogénicité moindre avec phénomène du wash-out. D: image de la phase parenchymale : fin du phénomène du wash-out ^[36].

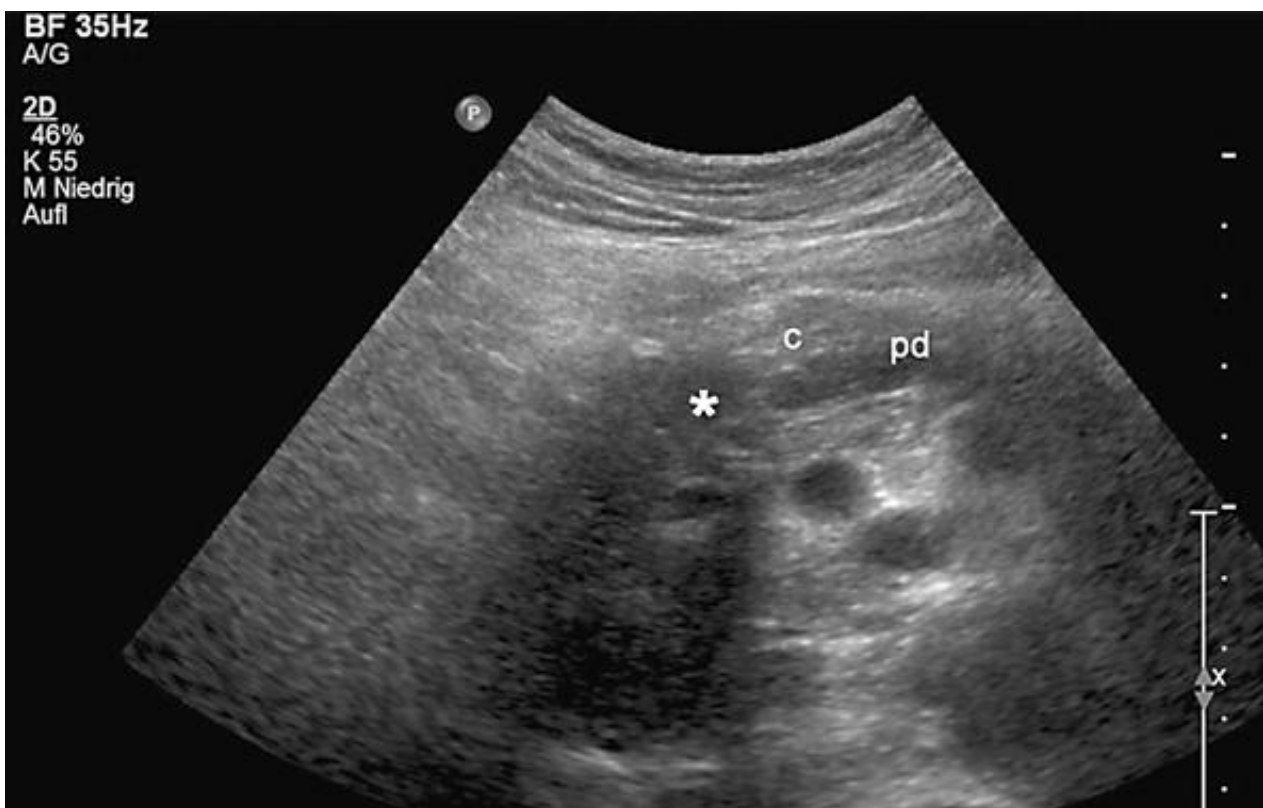


Figure 30: Echographie abdominale : élargissement de la tête du pancréas (étoile) et dilatation du canal pancréatique (pd). Petites calcification de la tête du pancréas (c). Queue du pancréas d'aspect normal ^[34].

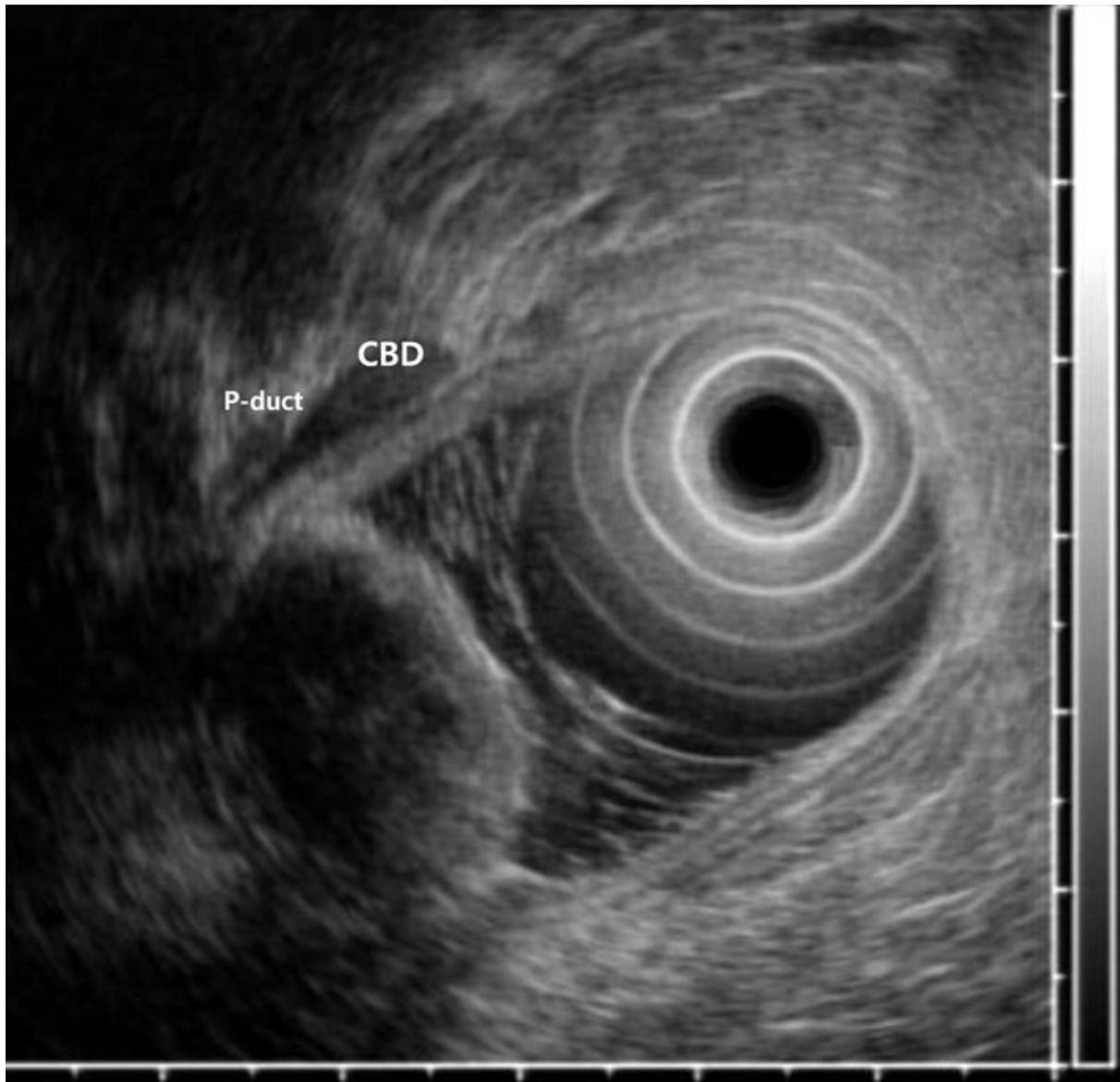


Figure 31: Écho-endoscopie: masse ovale bien limitée hypo-échogène et dilatation du cholédoque (CBD) ^[37].

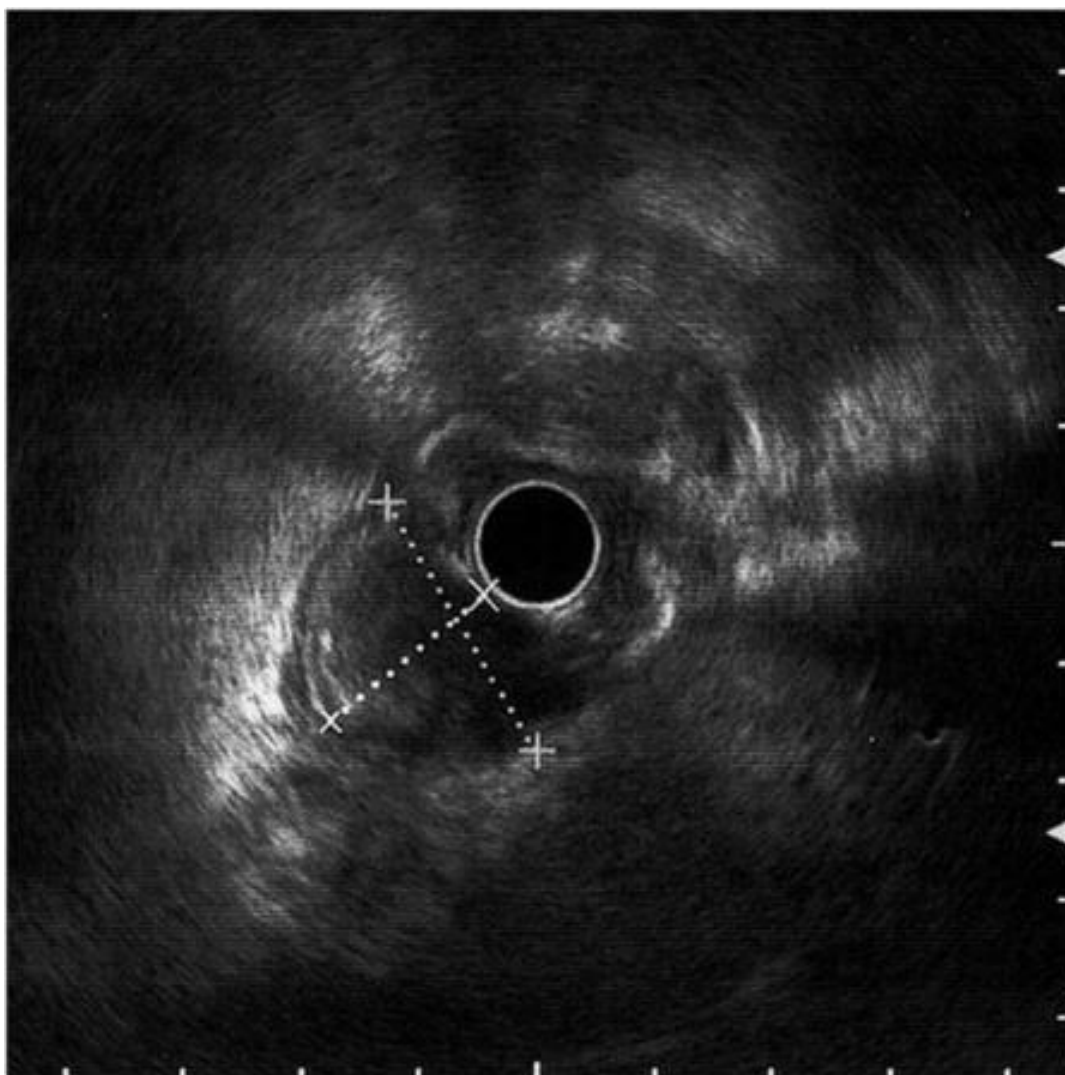


Figure 32: Écho-endoscopie d'une TMI gastrique. Masse hypo-échogène ovale de 2,5 x 1,7 cm naissant de la musculuse ^[31].

2.2.3 La tomodensitométrie TDM

La sémiologie radiologique est mal définie en raison :

- De petites séries de cas décrits.
- Du grand polymorphisme des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.
- Et d'un nombre limité d'acquisitions réalisées (phases artérielle ou tardive non réalisées) pour des raisons de radio-protection chez les patients jeunes [21].

Les TMI peuvent avoir plusieurs aspects scannographiques. La description classique de la plupart des cas peut être résumée en [21] :

- Il s'agit d'une lésion unique le plus souvent (Figure 33), parfois multiple ...
- Sa croissance est lente.
- Elle est volumineuse (diagnostic souvent tardif).
- Il existe un effet de masse sur les structures voisines.
- Les marges sont plus ou moins bien limitées (Figure 33).
- La lésion est habituellement hypo-dense ou iso-dense par rapport au muscle (séries sans injection) (Figure 34).
- Elle peut être hétérogène ou homogène (Figure 35 ; 36).
- La présence de calcifications est rare (Figure 37). Elle est décrite en cas de localisation pancréatique, gastrique ou hépatique.
- On perçoit rarement des adénopathies loco-régionales.
- La prise de contraste est variable : Absence de prise de contraste ; prise de contraste précoce ou tardive, homogène ou non ; prise de contraste périphérique en cas de volumineuse lésion (possible zone de fibrose ou nécrose centrale ou périphérique) (Figure 34, 38).

Les TMI comportent un contingent fibreux, correspondant à du tissu cicatriciel plus ou moins vascularisé.

Le délai de prise de contraste dépend du contingent vasculaire :

- prise de contraste précoce si fibrose jeune, inflammatoire.
- prise de contraste tardive si fibrose ancienne, collagène.

Il est donc souhaitable de réaliser des acquisitions tardives après injection, afin de mettre en évidence une prise de contraste tardive, même discrète [21].

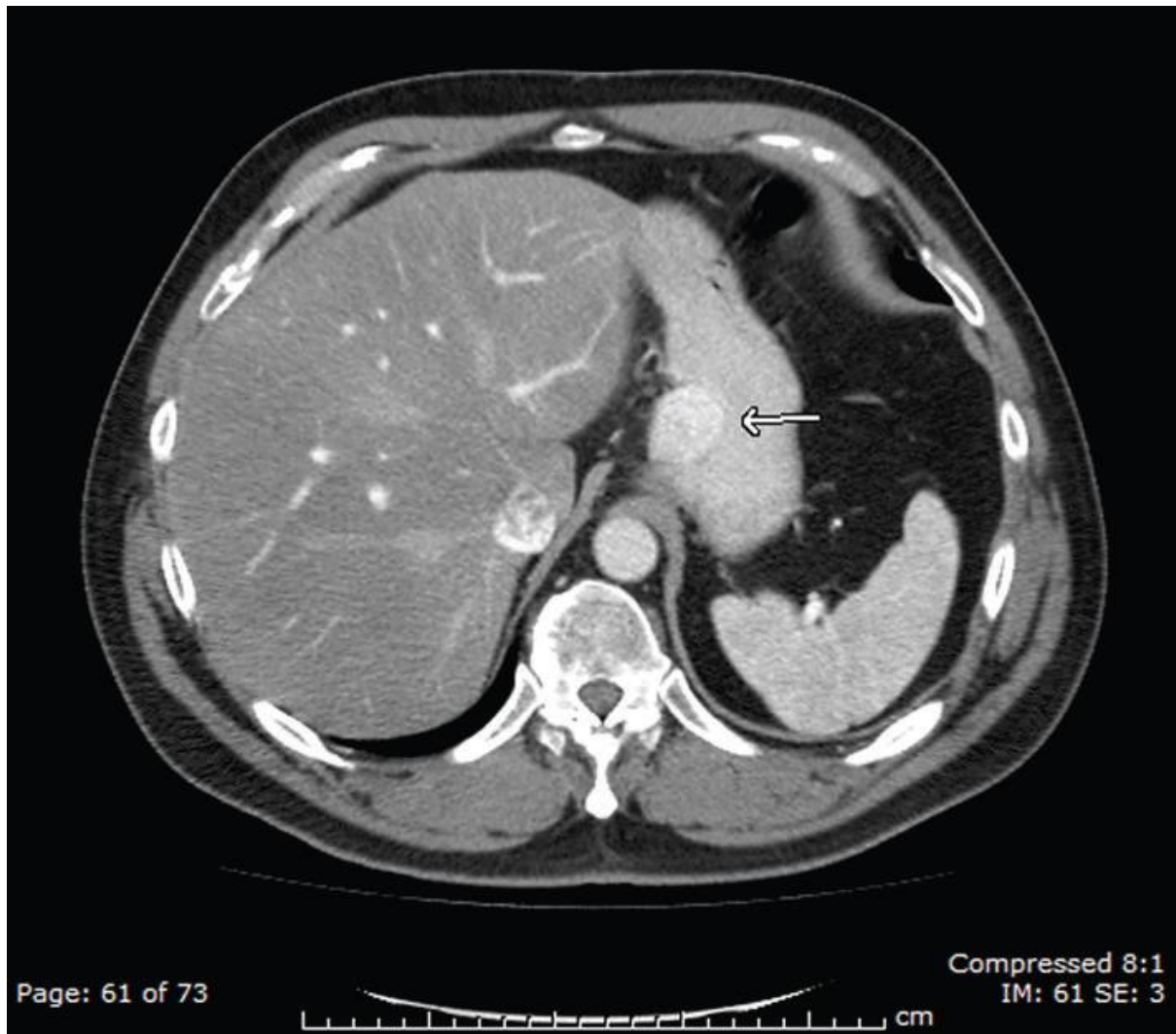


Figure 33: Coupe axiale d'une TDM abdominale. Masse de la sous muqueuse gastrique, circonscrite, mesurant 36 x 34 mm (flèche) ^[38].



Figure 34: TDM abdomino-pelvienne. Coupe axiale. Tumeur du grand épiploon iso-dense par rapport au muscle. Prenant le contraste en périphérie ^[21].



Figure 35: TDM abdominale. Coupe axiale. Masse mésentérique hétérogène de 11 cm ^[39].

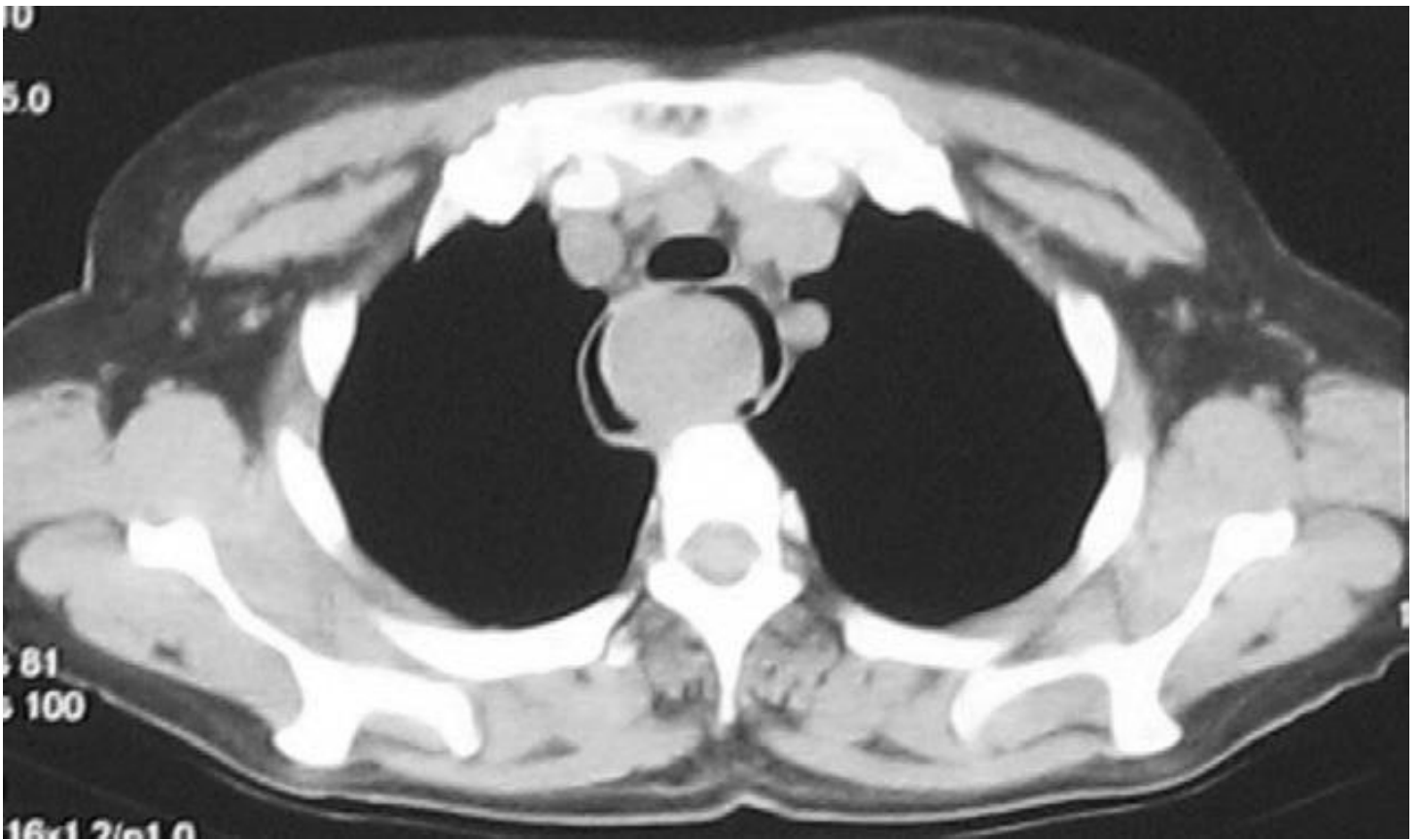


Figure 36: TDM thoracique, coupe axiale. Expansion de la lumière œsophagienne qui est siège d'une masse hétérogène dont la densité rappelle le tissu mou ^[32].

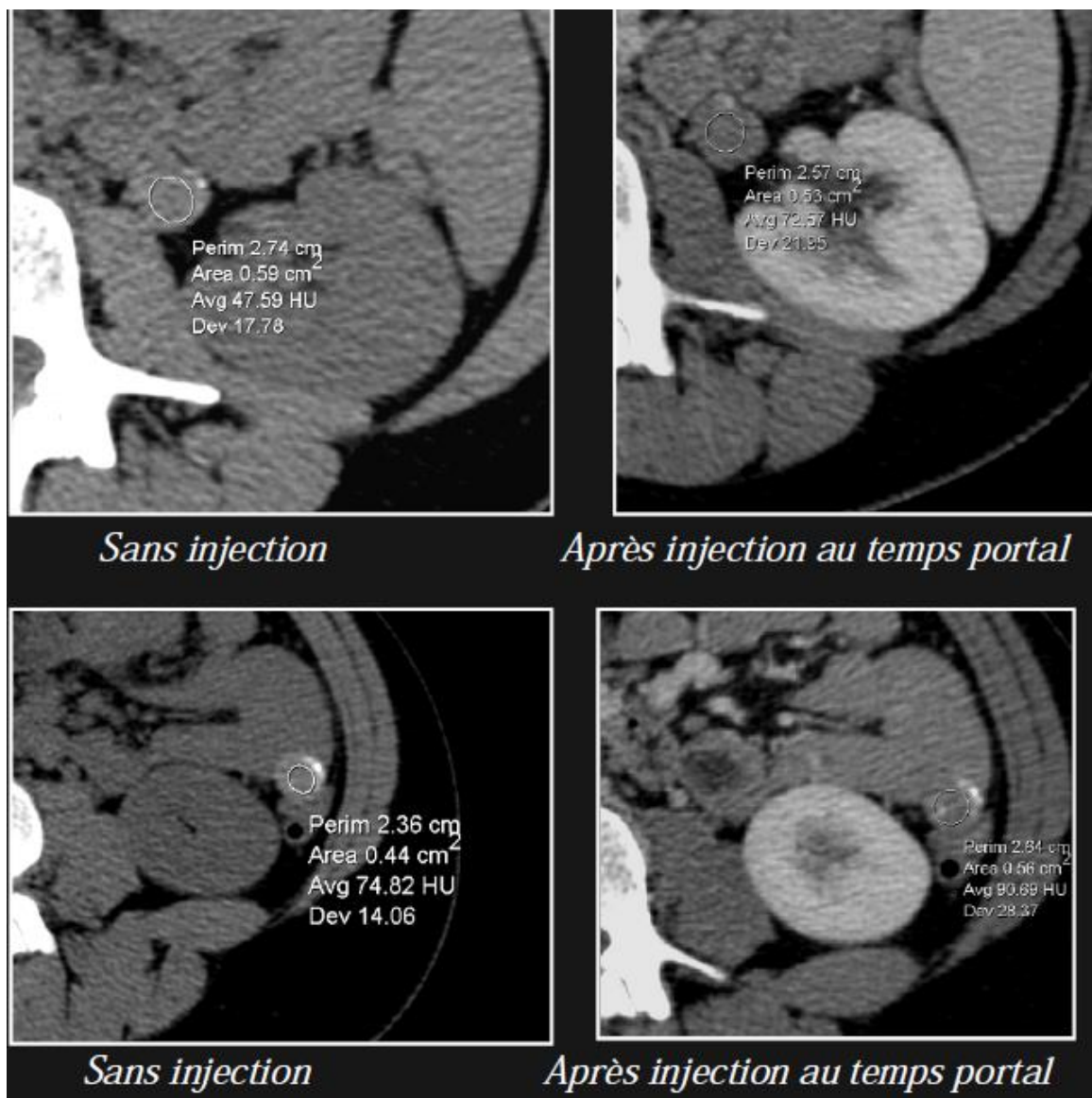


Figure 37: TDM abdominale. Lésions mésentériques et grêliques, présence de fines calcifications, prise de contraste modérée [21].



Figure 38: TDM abdominale. Formation tissulaire intra-péritonéale de 89mm de grand axe. Zone centrale homogène tissulaire. Halo périphérique hypo-dense évoquant une nécrose à la périphérie ^[20].

2.2.4 La tomographie par émission de positons PET scan

Les TMI sont des lésions hyper-métaboliques, elles fixent le traceur de manière intense dans les zones jeunes et inflammatoires (Figure 39 ; 40).

2.2.5 L'imagerie par résonance magnétique IRM

Les TMI paraissent iso ou hypo-intenses dans les séquences T1 pondérées, mais variables sur les séquences T2 selon la cellularité et la fibrose (Figure 41 ; 42). Plus il y a de contingent fibreux plus il donne respectivement l'hyper-intensité ou l'hypo-intensité. L'injection du gadolinium révèle un rehaussement artériel précoce avec hypo-intensité en T2 (Figure 43).

La nécrose tumorale, d'habitude centrale, a un signal hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2, l'injection du gadolinium montre un rehaussement faible (Figure 44).

Ces résultats ont été rapportés être très suggestifs des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires [8].

On rapporte souvent un changement de l'aspect IRM des TMI, ceci est dû à l'évolution, naturelle ou sous traitement, de ces tumeurs en lésions sclérosantes (augmentation de la composante fibreuse). L'IRM peut donc s'avérer un bon outil de surveillance, essentiellement pour les tumeurs non opérables [41].

2.3 Endoscopie

Le recours à l'endoscopie s'avère intéressant dans le diagnostic voire le traitement des TMI.

L'endoscopie digestive, haute et basse, permet la visualisation de ces lésions qui sont en général arrondies ou ovalaires, bien circonscrites et dures (Figure 44).

Cette exploration pourrait permettre de faire un diagnostic anatomo-pathologique pré-opératoire, évitant ainsi le geste délabrant, mais les fragments biopsiques ne montrent que des remaniements inflammatoires chroniques le plus souvent.

Parfois la localisation ainsi que le type de la masse permettent de réaliser un geste thérapeutique endoscopique. Exemple: en 2010, les médecins en Seoul ont pu effectuer une papillectomie par voie endoscopique ; l'étude anatomo-pathologique a conclu à une TMI de l'ampoule de Vater. Aucune récurrence n'a été rapportée pour ce cas (Figure 45) [37].

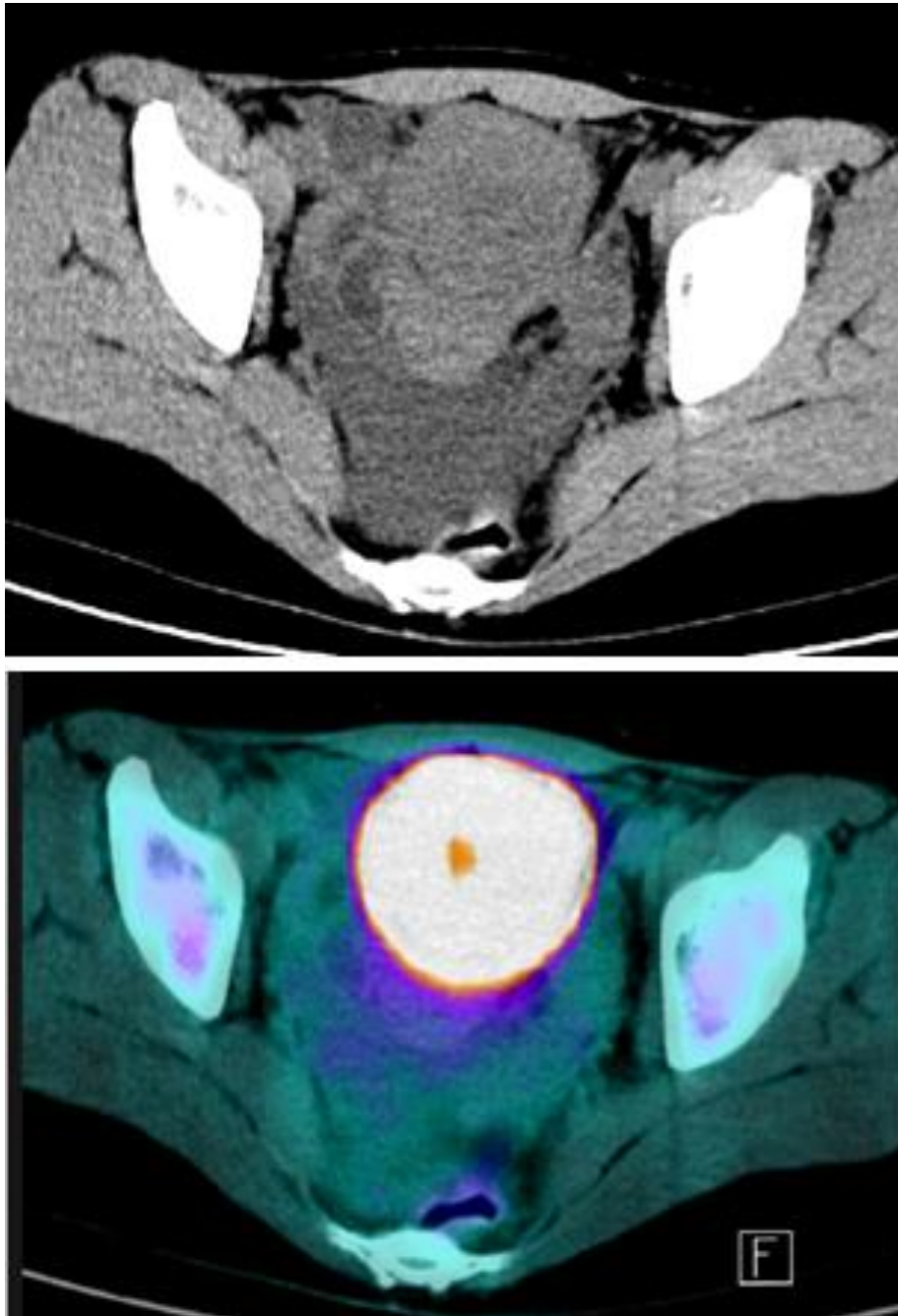


Figure 39: Coupe axiale au niveau pelvien d'un PET scan montrant une lésion hypermétabolique en périphérie ^[21].



Figure 40: Coupe frontale d'un PET scan. Masse rétro péritonéale hyper-métabolique ^[40].

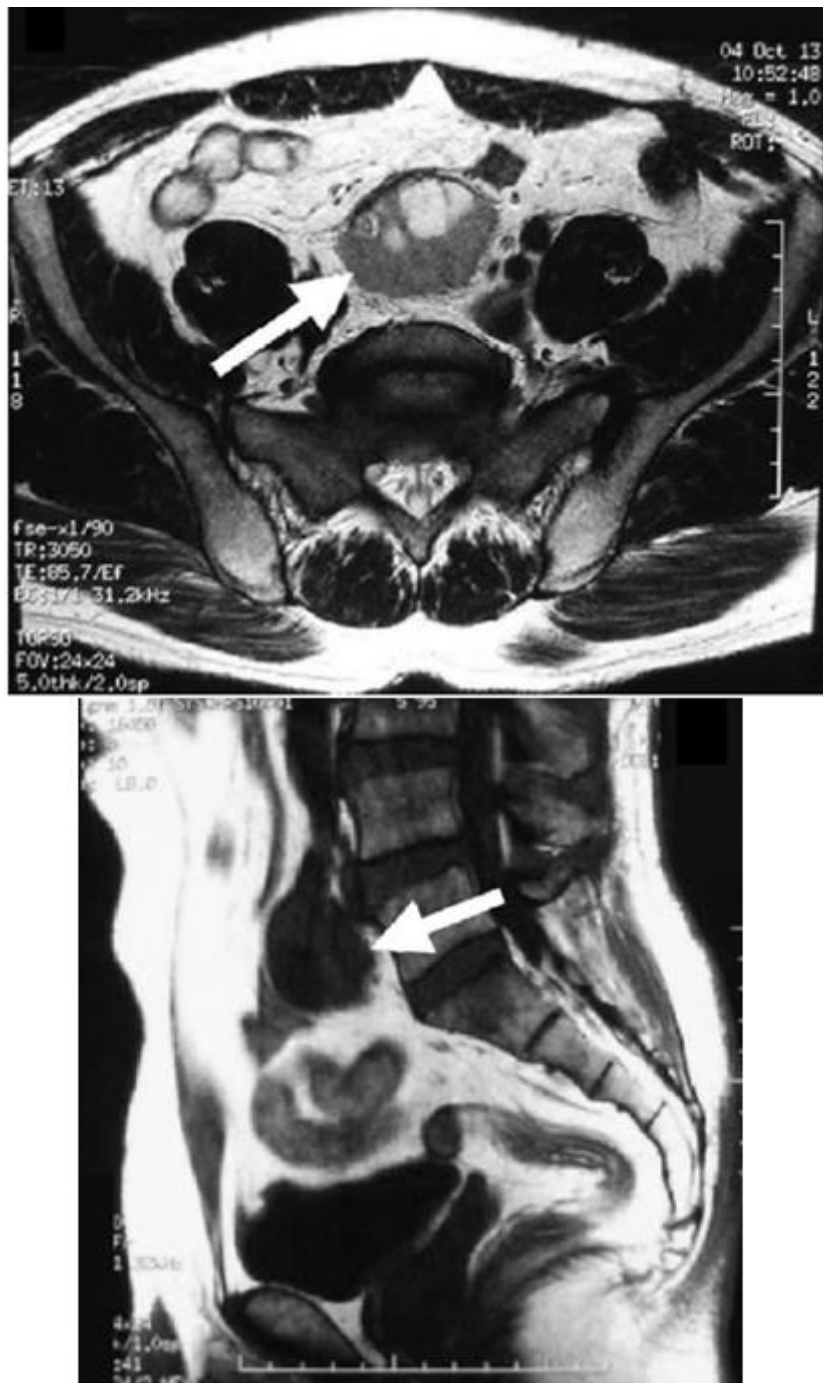


Figure 41: IRM pelvienne. Masse bien limitée hypo-intense en T1 hyper-intense en T2 d'une TMI du rétropéritoine [42].

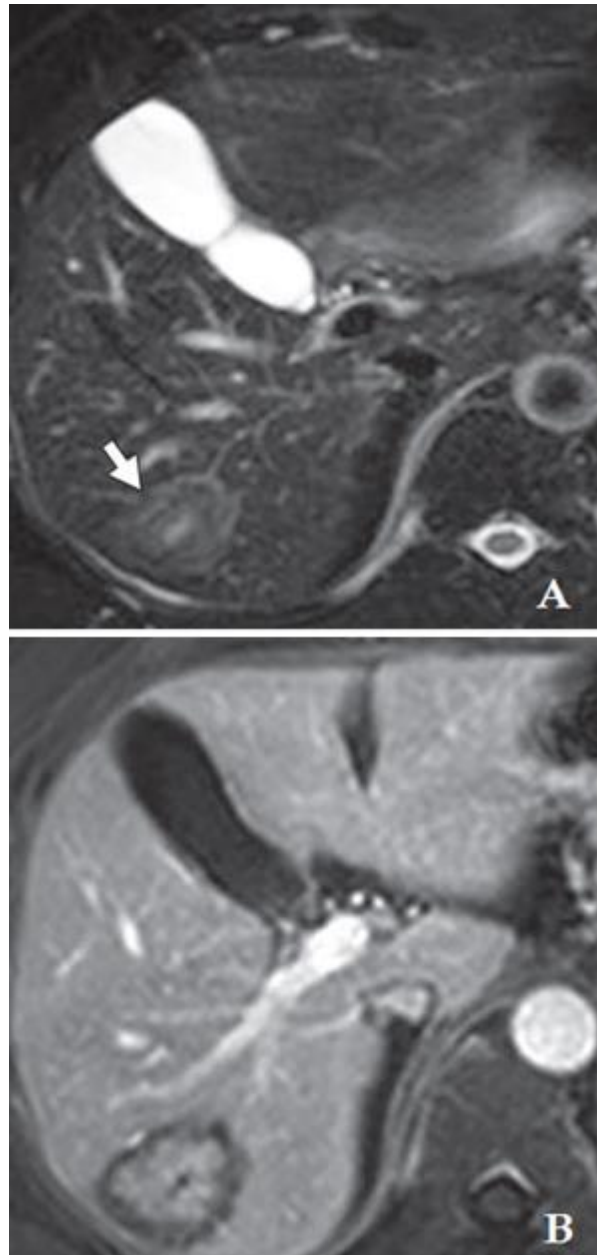


Figure 42: Coupe axiale d'une IRM abdominale montrant une masse hépatique iso-intense à légèrement hyper-intense en T2 avec centre hyper-intense (A). L'injection du gadolinium pondérée en T1 montre un aspect en « cible » avec hypo-intensité centrale (B) ^[43].

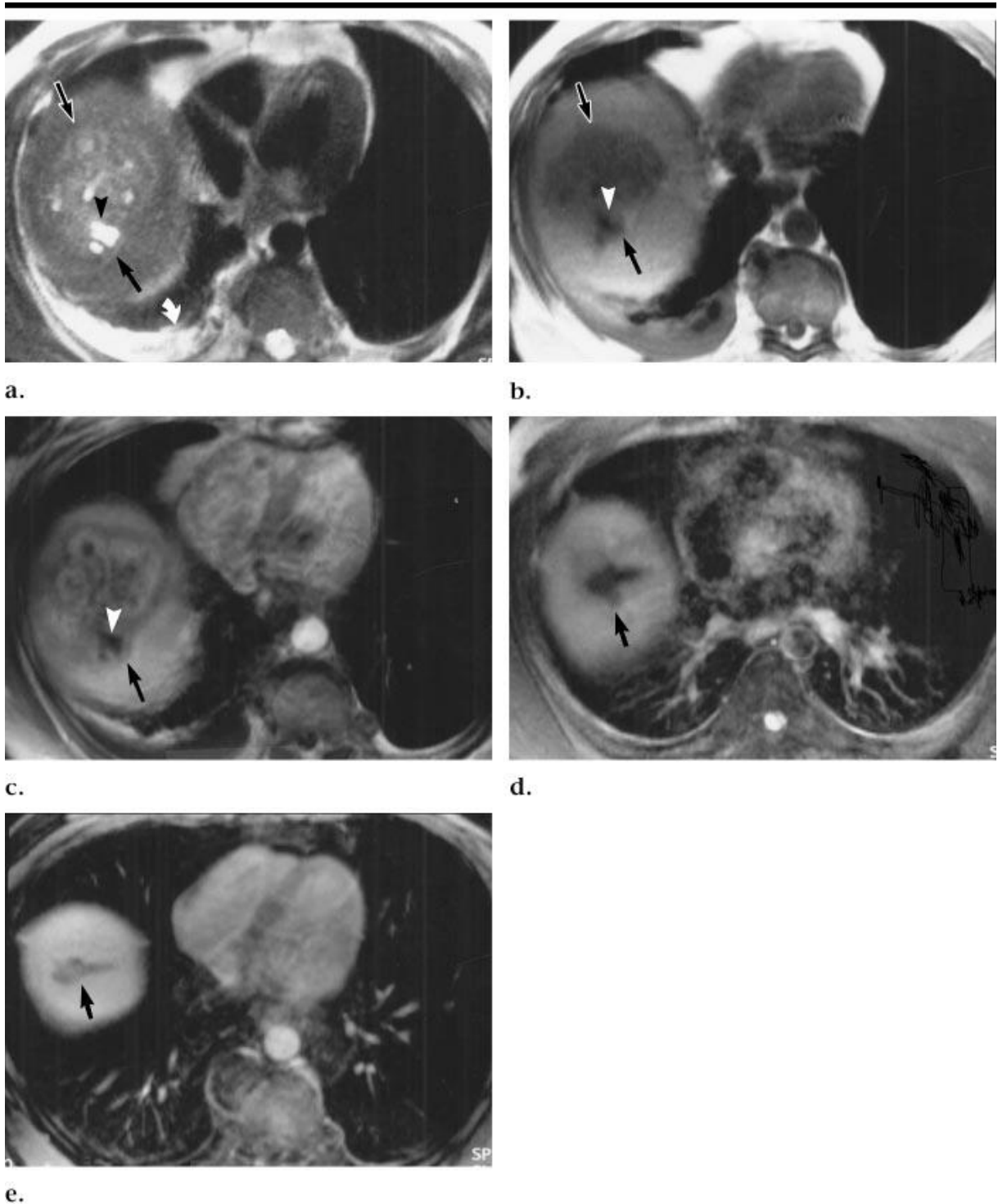


Figure 43: Large masse du segment VIII hépatique (a,b,c). La masse est hyper-intense à l'image T2 pondérée (triangle, (a)), et hypo-intense en T1 (triangle, (b)). Prise de contraste intense en périphérie de la tumeur et faible rehaussement central (triangle, (c)) synonyme d'une nécrose. Réaction pleurale au poumon droit (triangle (a)). (d) Image T2 pondérée avec suppression du signal de la graisse en écho du spin SE ($\perp/90$) et (e) image en écho du gradient GRE (140/4.1) obtenues immédiatement après administration du gadolinium chez le même patient mais 5 mois après les images (a)(b) et (c). Le patient n'a pas bénéficié de traitement, on note l'augmentation du volume de la masse ^[41].



Figure 44: FOGD d'une TMI de l'estomac. Masse ronde, grisâtre, sessile et dure sur la paroi gastrique au-dessous de la petite courbure dans la portion distale de l'estomac. La lésion est entourée d'une infiltration de la paroi gastrique et surmontée de fibrine ^[31].

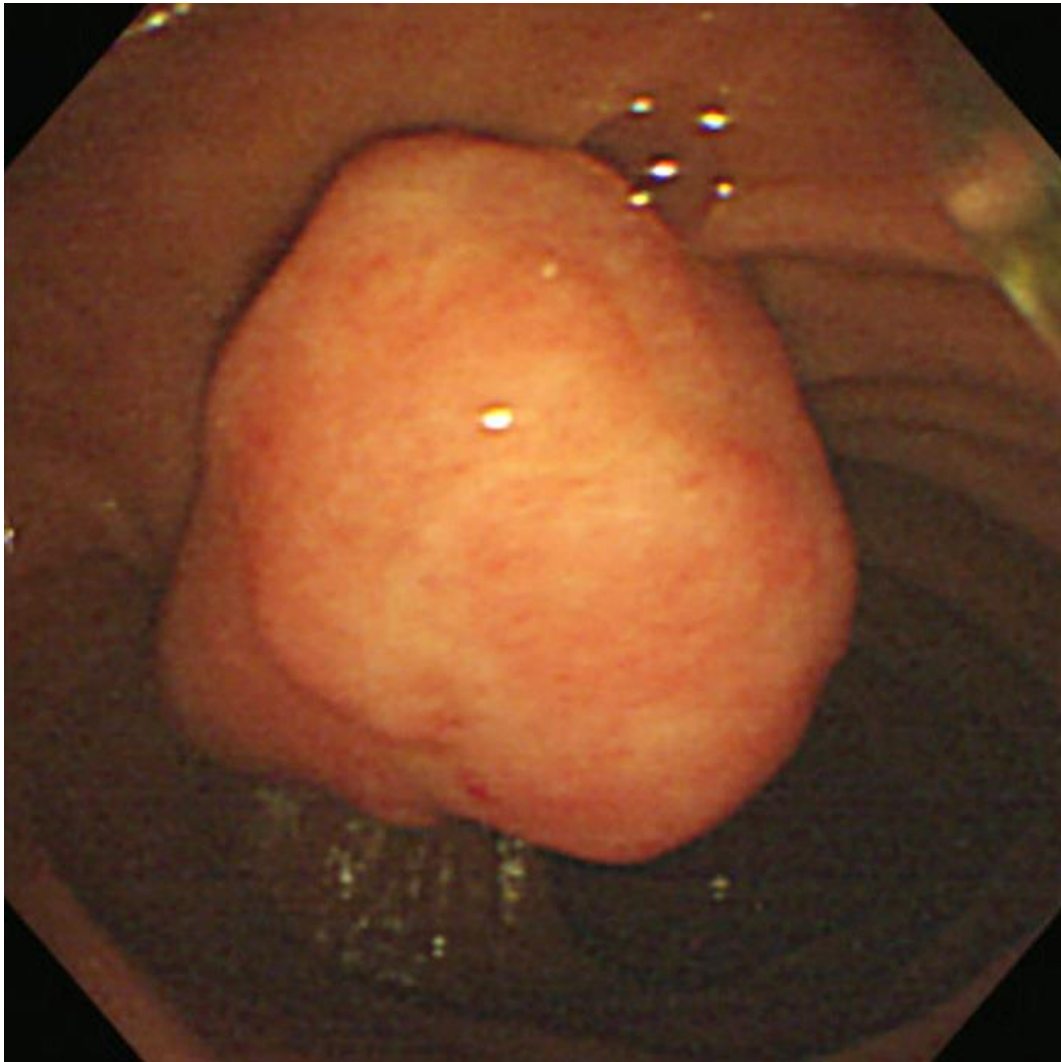


Figure 45: Vue endoscopique latérale visualisant une masse ovale bien circonscrite de l'ampoule de Vater ^[37].

2.4 Diagnostic de certitude

Avoir un diagnostic avant la chirurgie est toujours souhaitable. Cependant, les caractéristiques histologiques de ces tumeurs rendent les biopsies à l'aiguille fine presque inefficaces. La biopsie au Tru-cut permet tout de même d'avoir assez de matériel pour orienter le diagnostic ^[44]. Néanmoins, l'interprétation histologique doit être très prudente car un aspect de tumeur myofibroblastique inflammatoire peut être observé en périphérie d'une tumeur mésenchymateuse maligne ce qui justifie l'étude de toute la pièce opératoire. Le diagnostic définitif est donc obtenu par l'étude de la pièce opératoire après résection partielle ou totale de la tumeur.

L'aspect macroscopique d'une TMI est une masse volontiers unique, polylobée, non encapsulée, ferme à surface jaune ou brunâtre, détruisant le tissu qu'elle envahit, de croissance lente. Elle peut comporter des remaniements nécrotico-hémorragiques ainsi que des calcifications. La taille est de 1 à 20 cm avec une moyenne de 7 cm.

En microscopie il existe une composante de cellules fusiformes peu atypiques de type myofibroblastique, plus ou moins fasciculée, dans un stroma hyalin, associée à de nombreuses cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires. Il existe peu d'activité mitotique. La tumeur est positive à l'AML et au cytokératine à un degré variable (voire chapitre Anatomie pathologique).

L'expression du gène ALK, bien que non spécifique aux TMI, est observée dans environ 50 % (Figure 46). Le gène ALK, présent en 2p23, est impliqué dans la pathogénèse de cette lésion. La présence de réarrangements clonaux de ce gène dans les TMI de l'enfant et du jeune adulte est en faveur d'une lésion de nature tumorale plutôt que réactionnelle.

2.5 Diagnostic étiologique

Un germe pathogène intra-tumoral doit être systématiquement recherché sur une partie de la biopsie par un examen direct (Gram, BAAR, Grocott), une culture microbiologique, une PCR 16S couplée à une hémoculture ou à une PCR 16S dans le sang selon la présentation clinique. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont les mycobactéries atypiques, les corynébactéries et les virus EBV et HSV ^[45].

2.6 Bilan d'extension

Quel que soit le site atteint, devant la possibilité d'atteinte multi-site (pulmonaire, cérébrale, hépatique, ganglionnaire, osseuse et médullaire), un bilan d'extension doit être réalisé par un scanner du parenchyme pulmonaire et du médiastin (la radiographie pulmonaire peut être mise à défaut), une échographie abdominale informant sur le foie, la rate, les reins, les ganglions et une IRM cérébrale. Des radiographies osseuses voire une scintigraphie osseuse sont réalisées en cas d'appel clinique osseux. Des données récentes indiquent que le PET-scan est un examen pertinent dans le bilan d'extension. En revanche, il n'y a pas de donnée précise sur l'apport de l'IRM corps entier qui pourrait trouver ici une place ^[45].

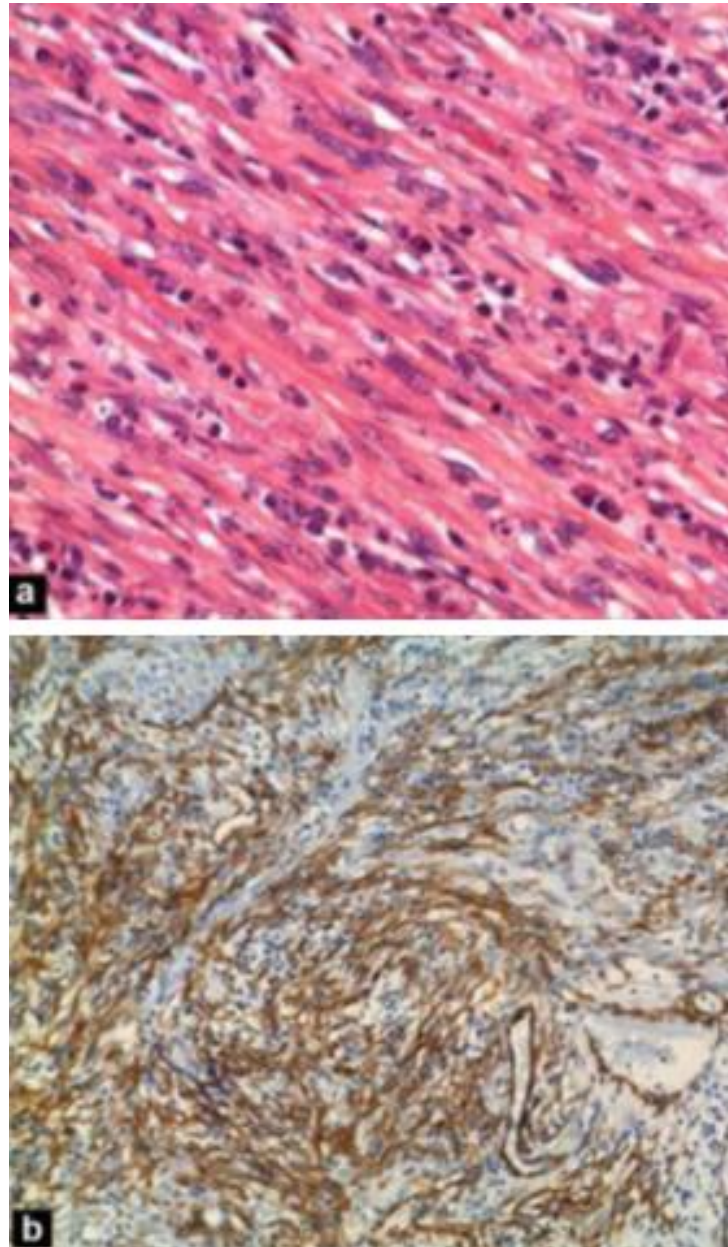


Figure 46: TMI de l'omentum HESx40: Cellules fusiformes à cytoplasme éosinophile associées à des lymphocytes et des plasmocytes (a). Expression du marqueur ALK-1 (b) ^[21].

III. Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire ne peut être établi qu'après avoir écarté d'autres possibilités. Le diagnostic différentiel se fait aux différentes étapes de l'investigation clinique et paraclinique. La TMI est donc un diagnostic d'élimination.

1. Clinique

À l'étape clinique, il est difficile de poser le diagnostic d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire, mais elle reste évocable devant l'âge jeune du patient et le site anatomique de la masse abdominale retrouvée.

Devant une masse abdominale, toutes les tumeurs, bénignes ou malignes, sont à évoquer en fonction de leur fréquence à un site donné. Il est donc sage de dire que les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires sont un diagnostic d'élimination au niveau abdominale.

Certains tableaux cliniques, dus à des complications aiguës, miment des pathologies non tumorales telles que l'abcès et la péritonite.

L'altération de l'état général et les sueurs nocturnes rapportées dans plusieurs cas rappellent fortement une tuberculose intestinale.

Mais dans la plupart des cas, un processus malin est difficile à écarter cliniquement.

2. Imagerie

Sur le plan radiologique, les TMI demeurent également un diagnostic d'élimination. Les principales pathologies à évoquer sont :

2.1 Les tumeurs malignes

Pour des raisons épidémiologiques, cliniques et radiologiques, éliminer un processus tumoral malin n'est pas aisé. Le premier cas de la thèse prouve la difficulté de cette situation. Chez notre malade, l'ampullome vaterien était le plus probable. Le patient a subi une chirurgie lourde (Duodéno-pancréatectomie céphalique) avant de poser le diagnostic de TMI sur pièce opératoire.

2.1.1 Métastases

La carcinomatose péritonéale peut se présenter sous forme de nodules péritonéaux isolés (Figure 47) ou multifocaux. La tumeur primitive n'est pas toujours visible.

2.1.2 Lymphomes

Ils peuvent se manifester par une masse mésentérique. La présence de multiples adénopathies oriente vers ce diagnostic.

2.1.3 Sarcomes et Rhabdomyosarcomes

Il s'agit d'une situation fréquente chez l'enfant posant un problème de diagnostic différentiel avec les TMI (Figure 48).

2.2 Les tumeurs bénignes

2.2.1 Maladie de Castelman

Elle peut se présenter par une masse abdominale de siège ganglionnaire, typiquement unique et hyper-vasculaire (Figure 49). Les formes multicentriques sont possibles.

2.2.2 Tumeurs desmoïdes

C'est une néoplasie bénigne ou maligne de bas grade évoluant sous forme d'une fibromatose profonde, localement agressive, sans métastase. La première localisation abdominale est le mésentère. Il s'agit d'une masse non encapsulée, bien limitée (Figure 50).

2.3 Les lésions non tumorales

2.3.1 Abcès

Les TMI se compliquent souvent d'un abcès, le siège hépatique est pourvoyeur de cette évolution (Figure 51).

2.3.2 Granulomes

Le granulome, tuberculeux par exemple, peut être confondu à une TMI sur les clichés radiologiques.

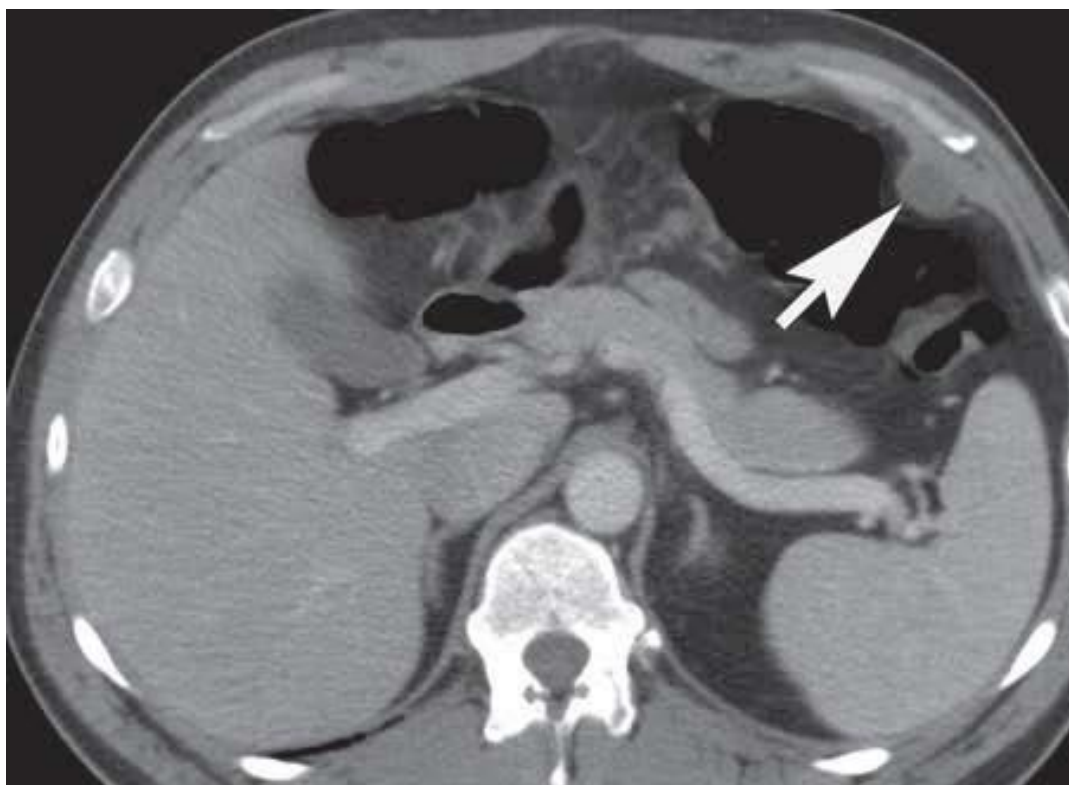


Figure 47: TDM abdominale. Nodule de carcinose dans le cadre d'une tumeur colique ^[46].

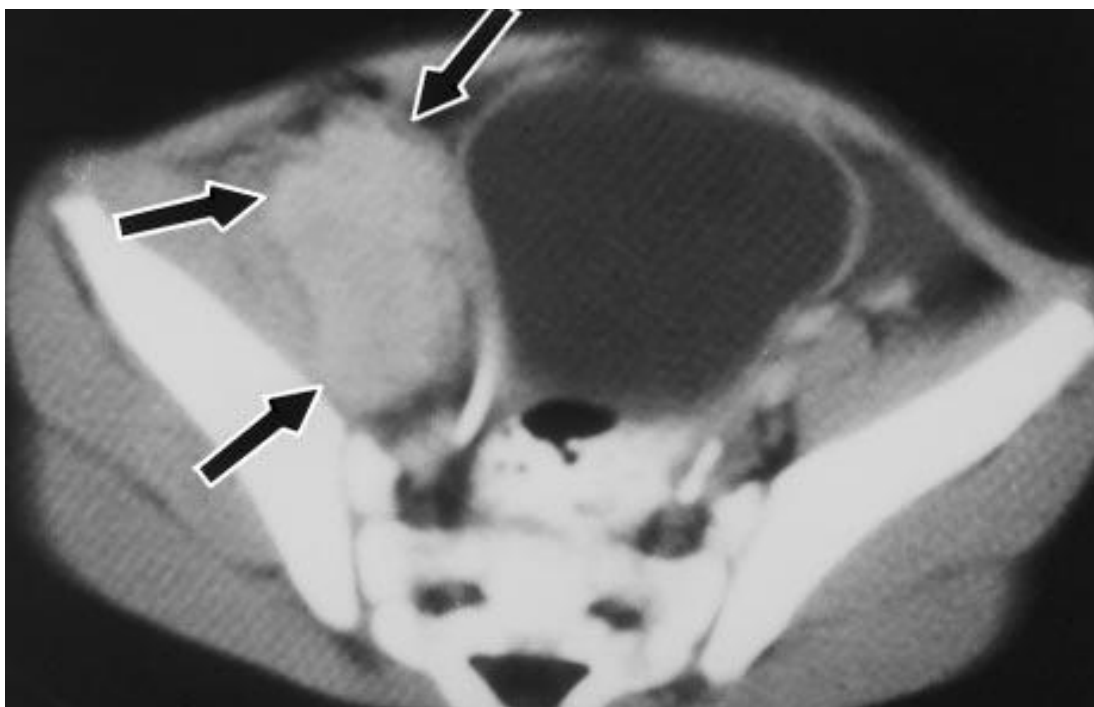


Figure 48: TDM abdomino-pelvienne. TMI du muscle psoas-iliaque droit mimant un rhabdomyosarcome ^[29].

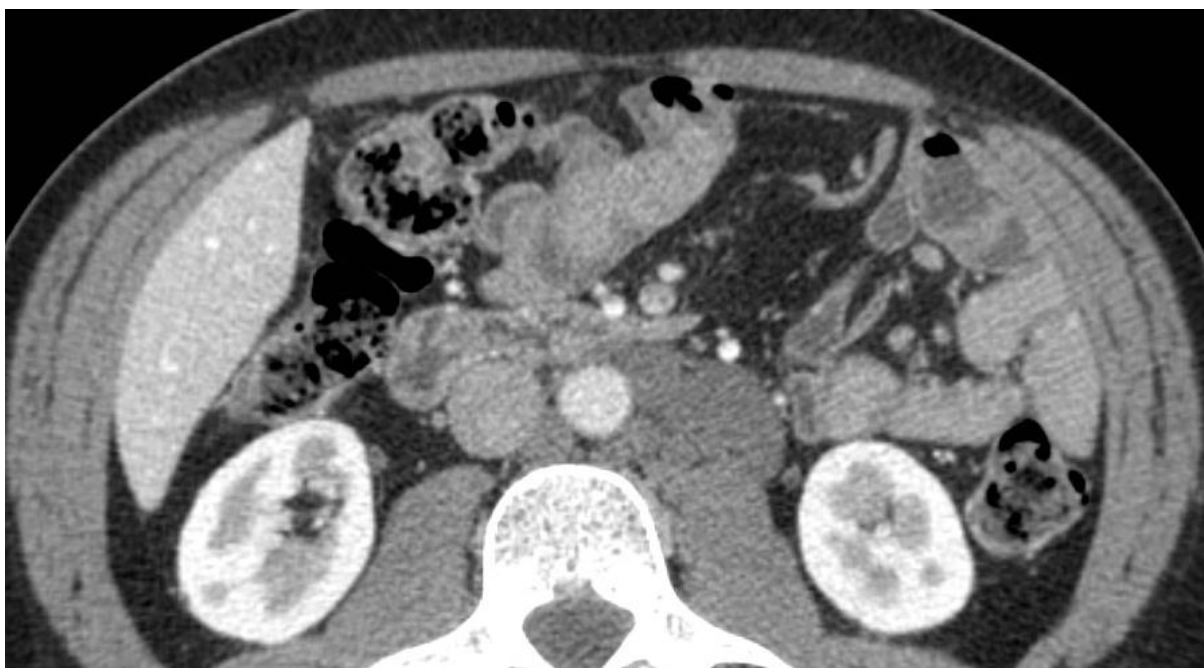


Figure 49: Scanner abdomino-pelvien injecté au temps portal : Homme de 44 ans suivi pour une maladie de Castelman. Amas ganglionnaire centré sur le mésentère, polycyclique, bien limité, prenant le contraste ^[21].



Figure 50: Scanner avec injection de produit de contraste au temps portal et ingestion de produit de contraste. Tumeur desmoïde: masse bien limitée centrée sur le mésentère, prenant le contraste ^[21].



Figure 51: TMI hépatique mimant un abcès hépatique [47].

3 Anatomie pathologique

Lorsqu'on est confronté à une lésion à cellules fusiformes associées à un infiltrat inflammatoire, il faut, avant de conclure à une TMI, considérer un ensemble de critères cliniques et anatomo-pathologiques ^(Tableau 3).

Dans la littérature, les TMI sont souvent sur-diagnostiquées. L'attention portée au contexte clinique préviendrait cette erreur : âge, site anatomique...

L'immuno-histochimie ne joue pas un grand rôle pour confirmer le diagnostic car il existe un manque de spécificité des marqueurs myofibroblastiques. La présence de la positivité ALK est en faveur des TMI mais son absence n'élimine pas leur diagnostic ^(Figure 52).

L'agencement de cellules fusiformes dans les TMI peut prêter confusion à un ensemble de modèles histologiques. Des sarcomes, mélanomes, et carcinomes sarcomatoïdes composés d'infiltrat inflammatoire peuvent n'afficher que des atypies modérées à l'instar des TMI. Cependant, les plasmocytes ne font pas partie de l'infiltrat de ces tumeurs. De plus, la plupart des exemples affichent des noyaux hyper-chromatiques, des mitoses atypiques, une nécrose ou des embolies vasculaires qui sont des anomalies inhabituelles dans les TMI ^[30].

Le liposarcome indifférencié est une lésion morphologiquement de bas grade. Cette tumeur peut être particulièrement difficile à distinguer, surtout sur biopsie. Le MDM2, marqueur de différenciation des liposarcomes, n'a pas d'apport pour les distinguer des TMI, étant donné qu'une proportion significative des TMI a une expression nucléaire de MDM2 ^[30]. Néanmoins, ces liposarcomes touchent essentiellement le sujet âgé contrairement aux TMI.

Au niveau abdominales, et en prenant en considération leur fréquence, le premier diagnostic différentiel des TMI est : les tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST. Cependant, leur cytoplasme éosinophile pâle syncytial et leur homogénéité cellulaire contrastent avec l'architecture des TMI. En outre, l'infiltrat inflammatoire des GIST est

généralement fait de nappes cellulaires pauvres en plasmocytes. La négativité constante des TMI au C-kit est utile pour ce diagnostic différentiel [30].

Autres entités peuvent être considérées comme des diagnostics différentiels, à savoir les néoplasmes à cellules dendritiques, vu qu'ils ont un infiltrat inflammatoire chronique, uniformément distribué, contenant des cellules fusiformes. Les sarcomes à cellules dendritiques folliculaire (FDC) et à cellules dendritiques interdigitées (IDC) se distinguent facilement des TMI par immuno-histochimie. Les premiers sont positifs à CD21 et/ou CD35, les seconds positifs à la protéine S100 [30].

Les tumeurs à cellules fibroblastiques réticulaires (FBRC) sont très rares. De rares cas sont rapportés dans la littérature où elles naissent des ganglions lymphatiques qui est une localisation peu habituelle pour les TMI [30].

Enfin, le leiomyosarcome inflammatoire, quoiqu'il représente une variante histologique rare, mérite d'être mentionné car il partage plusieurs caractéristiques avec les TMI, y compris la prédilection pour l'adulte jeune et l'architecture fasciculaire et storiforme des cellules fusiformes associée à un important infiltrat inflammatoire souvent avec de nombreux histiocytes [30].

Les TMI fibromatose-like ou fibreuses hypo-cellulaires peuvent se confondre avec les fibromatoses desmoïdes (Figure 53) ou les tumeurs fibreuses calcifiées, et cela dépend du degré de l'hyalinisation stromale. Quelques auteurs suggèrent que les tumeurs fibreuses calcifiées représentent un devenir des TMI à un stade avancé, alors que d'autres nient la présence d'un lien significatif entre les deux [30].

En faveur d'une TMI	Contre une TMI
Enfant ou jeune adulte	Sujet âgé
Masse du poumon, tissu mou de l'abdomen, pelvis ou du rétropéritoine	Masse cutanée ou sous-cutanée, ganglion lymphatique, rate ou vessie
Infiltrat inflammatoire diffus et plasmocytes prédominants	Infiltrat inflammatoire lymphocytaire
Atypies nucléaires de bas grade	Atypies nucléaires de grade modéré à sévère
Index mitotique faible	Mitoses atypiques
Positivité à l'ALK	-
-	Nécrose

Tableau 3: caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques à prendre en considération avant de poser le diagnostic d'une TMI [30].

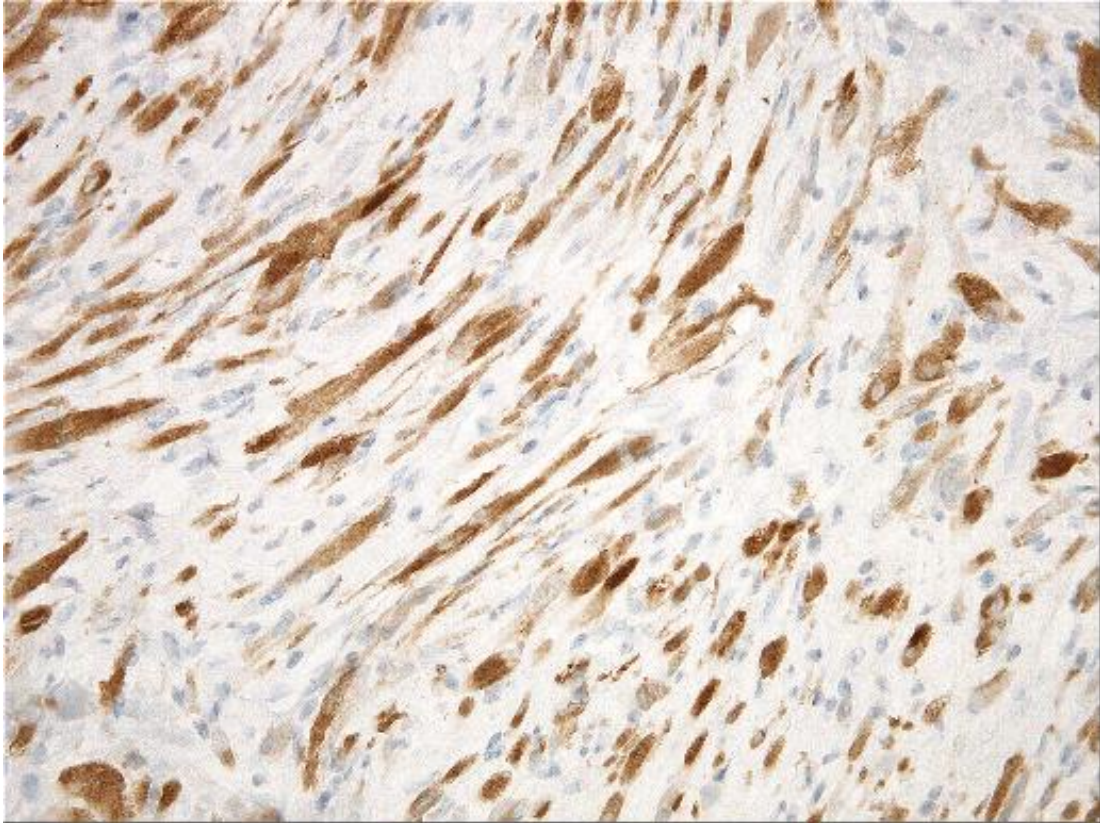


Figure 52: Immuno-histochimie d'une TMI : positivité ALK (précipité marron) ^[30] .

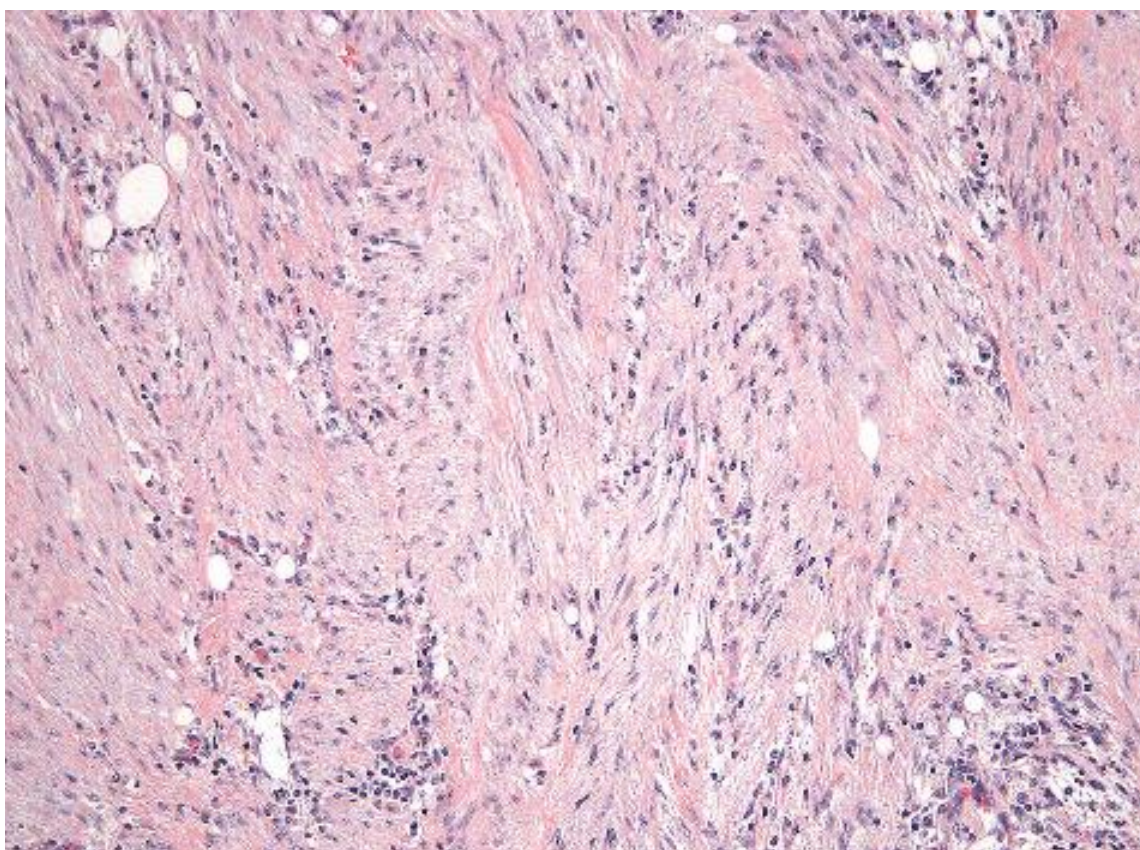


Figure 53: TMI abdominale hypo-cellulaire mimant une fibromatose desmoïde ^[30].

IV. Traitement

1. Buts

Le traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires vise à obtenir la guérison ainsi que la réduction du risque de récurrence. Si la maîtrise de la maladie n'est pas possible ou difficile à atteindre via une chirurgie optimale, d'autres mesures thérapeutiques sont discutées. Le traitement dans ce deuxième cas de figure est donc administré afin de contrôler la taille de la tumeur, atténuer les symptômes et améliorer le confort et la qualité de vie de la personne atteinte.

2. Moyens

2.1 Traitement médicamenteux

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires représentent une pathologie chirurgicale. Etant donné que les interventions chirurgicales sont liées à une morbidité importante, des traitements adjuvants ont été proposés et ont prouvé leur efficacité de manière variable.

2.1.1 Anti-inflammatoires

– Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il paraît logique de cibler la composante inflammatoire des TMI, mais lier la thérapeutique anti-inflammatoire à cette entité tumorale a nécessité de suivre un raisonnement scientifique bien précis.

L'hypothèse suggère que les médicaments anti-inflammatoires sont anti-angiogéniques pour les TMI en interférant avec le signal du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) via l'inhibition de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

Pour soutenir cette hypothèse, Applebaum et al a étudié l'intensité de la COX-2 et du VEGF sur des TMI, ainsi que la recherche de la protéine ALK-1. L'expression de la COX-2 et du VEGF était identifiée sur tous les tissus examinés, avec une intensité variable. L'expression de

la protéine ALK-1 était présente dans 33% des cas indépendamment de l'intensité de la COX-2 et du VEGF.

Ces données suggèrent que ces deux médiateurs de l'angiogenèse jouent un rôle remarquable dans la croissance des TMI, d'où l'intérêt des inhibiteurs de la COX-2 dans les TMI. Des données anecdotiques ont montré que les tumeurs abdominales répondent mieux aux inhibiteurs de la COX que celles localisées au niveau thoracique [48].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS, ont donné de bons résultats dans les cas où les tumeurs sont non résecables. L'utilisation de l'ibuprofène, le diclofénac sodique ou l'indométacine a réussi à réduire la taille tumorale de certaines TMI et à éradiquer le résidu tumoral après des résections incomplètes dans d'autres cas [20; 49; 50].

Les études ont aussi ciblé les tumeurs à localisation multiple (surtout pulmonaire).

Dans les études où on a réussi à manipulé les AINS en monothérapie pour traiter des TMI (Tableau 4), on note une réponse complète chez dix patients, et une stabilité chez un patient au moment de la publication des études. Le manque d'étude à ce sujet dans la revue de littérature est remarquable, il reflète probablement le biais de publication, puisque logiquement les études ou le recours aux AINS est infructueux ne sont jamais publiées.

Les AINS sont pris aussi en association à d'autres thérapeutiques. Tao YL et al a combiné les AINS per os à une dose conventionnelle de méthotrexate et de cisplatine afin de traiter une tumeur retro péritonéale non résecable, la surveillance durant 3 ans a montré une disparition des symptômes et une absence de rechute ou de métastases [50].

Dans un autre contexte, B. Diop et al a opéré une tumeur de la racine du mésentère sans pour autant pouvoir réaliser une exérèse complète. Une reprise évolutive clinique a été notée trois mois plus tard. Le patient a reçu un traitement médical à base de 60 mg de prednisone pendant sept jours suivi de 100 mg d'indométacine. Le patient était vu à six et à neuf mois après l'intervention, la masse n'était plus palpée cliniquement et avait disparu sur les clichés du scanner [20].

Author (Ref.)	Age (years)	Gender	Primary site	Prior treatment	Therapy (duration)	Result (duration)
Chavez and Hoffman	52	F	Lung	Two surgeries Corticosteroids	Celecoxib (32 months)	CR (32 months)
Colangelo <i>et al</i> (18)	4	M	Pancreas	None	Ibuprofen (6 months)	CR (4 years)
Mattei <i>et al</i> (17)	13	M	Duodenum	None	Ketorolac (24 h)	CR (NS)
Vassiliadis <i>et al</i> (16)	16	M	Liver	None	Naproxen (1 month)	CR (1 year)
Colakoglu <i>et al</i> (15)	62	F	Liver	None	NSAID (1 month)	CR (1 year)
Przkora <i>et al</i> (14)	63	F	Mesentery	None	Diclofenac (ongoing)	CR (14 months)
	22	M	Retroperitoneum	None	Ibuprofen (ongoing)	SD (1 year)
Chan <i>et al</i> (13)	7	F	Lung	None	Rofecoxib (8 months)	CR (NS)
Su <i>et al</i> (12)	6	F	Pelvis	None	Naproxen (4 months)	CR (2 years)
	14	M	Mesentery	None	Ibuprofen (2 months)	CR (6 months)
Hakozaki <i>et al</i> (8)	52	F	Liver	None	Loxoprofen (1 month)	CR (6 months)

CR, complete response; SD, stable disease; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory agent; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; F, female; M, male; NS, not stated.

Tableau 4 : études publiées des TMI traitée par AINS en monothérapie ^[51].

– Anti-inflammatoires stéroïdiens : Corticoïdes

Des TMI pulmonaires inextirpables ou récidivantes ont été traitées par une corticothérapie. On a rapporté une diminution de la taille ou une régression dans la majorité des cas. Bando et al a traité avec succès deux cas de TMI des poumons avec 30 mg / j de prednisolone et a noté la disparition totale des tumeurs. Ishioka et al a utilisé également la prednisolone mais à une dose de 20 mg / j dans le traitement d'une TMI du poumon chez un homme de 56 ans. Les symptômes ont disparu après 2 semaines de traitement, et la dose de corticoïdes a été dégradée progressivement. Aucune récurrence n'a été observée après 10 ans de suivi. Ikeda et al a administré de fortes doses de corticoïdes à un homme de 43 ans ayant une TMI de la vésicule biliaire, il a noté une diminution de l'épaississement des voies biliaires ainsi que la normalisation des paramètres biologiques. En 2009, Dagash et al a traité deux enfants ayant des TMI de pancréas. Le premier cas a bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avec bonne évolution en dehors des complications de la chirurgie telles que la vidange gastrique retardée. Par conséquent, dans le second cas, lors de la confirmation du diagnostic, il a été décidé de traiter le patient avec une dose forte de corticoïdes pour voir si une intervention chirurgicale pourrait être évitée, et cela a entraîné la régression du processus tumoral. Il s'agissait du premier cas rapporté de la régression des TMI du pancréas par l'utilisation de stéroïdes ^[52].

Cependant, le fait d'éviter la morbi-mortalité liée aux interventions chirurgicales en utilisant la corticothérapie ne permet pas d'échapper aux effets secondaires de cette thérapeutique. Son utilisation nécessite donc quelques précautions, en particulier en ce qui concerne le risque infectieux et la potentialisation des troubles métaboliques.

Les corticoïdes sont responsables de nombreux effets indésirables potentiels dont nombre d'entre eux peuvent être prévenus ou dépistés. Ils surviennent surtout pour des corticothérapies prolongées et à dose supérieure à 7 mg par jour d'équivalent prednisone. Il s'agit de :

- ✓ Syndrome de sevrage.
- ✓ Complications métaboliques :
 - Diabète cortico-induit ou aggravation d'un diabète préexistant.
 - Hypertension artérielle.
 - Décompensation d'une insuffisance cardiaque.
 - Hypokaliémie.
 - Hyperlipidémie (hyper-cholestérolémie, hyper-triglycéridémie).
- ✓ Ostéoporose cortisonique.
- ✓ Ostéonécroses cortisoniques et troubles de la croissance.
- ✓ Myopathie cortisonique.
- ✓ Effets indésirables cutanés : atrophie cutanée, retard de cicatrisation, acné, hirsutisme et vergetures.
- ✓ Complications ophtalmologiques : cataracte, glaucome aigu ou chronique à angle ouvert.
- ✓ Complications infectieuses.
- ✓ Troubles neuro-psychiques : syndromes dépressifs, névroses ou psychoses, agitation ou insomnie.
- ✓ Troubles digestifs : Au niveau abdominal, la toxicité digestive des corticoïdes fait l'objet d'une grande polémique. Cependant, il est actuellement bien établi que la corticothérapie n'est pas ulcérogène et que les pansements gastriques que nous prescrivions de manière systématique n'ont plus leur place chez un patient indemne de toute affection gastro-duodénale. Les dyspepsies sous corticoïdes sont rares. Des cas de pancréatite aiguë ou de perforation sur diverticulose colique peuvent survenir sous traitement corticoïde ^[53].

De ce fait découle la règle d'or de la prescription des corticoïdes à savoir toujours recourir à la dose la plus faible possible pour la durée la plus courte possible.

2.1.2 Chimiothérapie

Le développement des cancers est la résultante de l'activation aberrante de certains signaux moléculaires, à cause de facteurs environnementaux et des anomalies cellulaires.

L'identification des cibles moléculaires à potentiel oncogène est la pierre angulaire de la découverte des nouvelles thérapies sélectives anti-cancéreuse.

Depuis la découverte de la translocation chromosomique t (2, 5) (p23, q25) et les protéines de fusion NPM-ALK dans les ALCL, plusieurs réarrangements et mutations qui activent le gène ALK furent identifiés dans plusieurs tumeurs humaines, y compris les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.

En général, la chimiothérapie semble sans effet sur ce type de tumeurs, mais les essais les plus récents expérimentent le crizotinib comme nouvelle perspective.

Le crizotinib est une molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et ses variantes oncogéniques. Il a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité de l'ALK et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et la fonction dépendante des kinases dans des essais cellulaires. Le crizotinib exerce une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variantes de fusion ALK (NPM-ALK) ou présentant une amplification du locus génique ALK ou c-Met. Il s'agit d'une efficacité anti-tumorale.

Le crizotinib, commercialisé sous le nom Xalkori[®], est indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules CPNPC localement avancé ou métastatique, chez des patients pré-traités présentant un réarrangement ALK (ALK positifs) ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Pour les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ALK positives, le Crizotinib a trouvé son intérêt pour le contrôle des TMI avancées.

James E. Butrynski et al a rapporté les cas de deux patients inscrits dans un essai clinique de crizotinib. Le premier avait déjà bénéficié d'une réduction tumorale d'une TMI mésentérique localement avancée, une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (cisplatine, doxorubicine et mitomycine C) et une chimiothérapie à base de doxorubicine et ifosfamide puis imatinib. Le scanner abdominal d'évaluation a montré de multiples nodules péritonéaux de récurrence. Le patient a commencé, après avoir rempli les critères d'éligibilité, le crizotinib à une dose de 200 mg deux fois par jour. Deux mois plus tard, un scanner de contrôle a été en

faveur d'une réponse partielle. Cependant d'autres nodules sont apparus d'où la chirurgie pour réduction maximale. Le crizotinib a été redémarré à une dose de 250mg deux fois par jour (dose maximale). Deux années plus tard, le patient est resté en rémission radiologique complète. Le deuxième fut retiré de l'essai, vu la progression grave de la maladie [54].

Les travaux les plus récents essayent également de chercher des cibles thérapeutiques dans les TMI ALK-négatives.

En août 2014, Lovly et al a pu identifier de nouvelles signatures biologiques de ces tumeurs, il s'agit des gènes de fusions ROS1 et PDGFR β . Au jour d'aujourd'hui, cette étude décrit le profil génomique le plus complet des TMI. L'identification de ces altérations, en plus du réarrangement ALK, devrait redéfinir les stratégies de gestion pour les patients atteints de cette maladie [55].

2.1.3 Antibiothérapie

Certaines tumeurs myofibroblastiques inflammatoires abdominales, particulièrement de localisation hépatique, sont guéries ou modifiée après administration d'antibiotiques. Le contexte infectieux initial (fièvre, image d'abcès) oriente le choix vers une antibiothérapie. Après l'identification de la tumeur, on remarque généralement une évolution entre la suppuration franche et la cicatrisation complète [56 ; 57; 58].

2.2 Traitement chirurgical

Le premier traitement proposé pour tous les cas est chirurgical, imposant une résection carcinologique. Il s'agit d'une chirurgie curative. Les marges de résection doivent être respectées chaque fois que possible pour éviter les récives locales. La chirurgie est également le seul moyen pour confirmer le diagnostic d'une TMI à l'heure actuelle.

La chirurgie à ciel ouvert est toujours de mise, permettant une meilleure exploration de la cavité abdominale. La laparoscopie est une voie d'abord de plus en plus utilisée dans le domaine tumorale, préférée à chaque fois qu'elle est possible pour ses avantages :

- Moins de douleurs post-opératoires.
- Réduire la durée d'hospitalisation.
- Diminuer le préjudice pariétal ... etc.

Des chirurgiens gallois ont réalisé une résection laparoscopique intra-gastrique d'une TMI de la petite courbure de l'estomac faisant 70 x 40 x 20 mm. Après la confirmation anatomo-pathologique, une surveillance de 18 mois n'a pas objectivé de récive [38].

2.2.1 Traitement chirurgical des TMI de l'œsophage

La technique standard est l'œsophagectomie trans-thoracique subtotale avec plastie gastrique.

L'exérèse complète de la tumeur doit passer 5 cm au-dessus du pôle supérieur de la tumeur. Différentes voies d'abord sont possibles:

- Les tumeurs du tiers supérieur de l'œsophage sont abordées par thoracotomie postéro-latérale droite, laparotomie et incision latéro-cervicale gauche (Mc Keown ou Akiyama) (Figure 54).
- Les tumeurs localisées dans les tiers moyen et inférieur de l'œsophage thoracique peuvent être traitées soit par voie trans-hiatale (laparotomie) ou double approche thoraco-abdominale.
- Les tumeurs du tiers inférieur et celles de la jonction œsogastrique sont approchées par une thoracotomie gauche (Adam et Phemister, 1938, Churchill et Sweet, 1942) (Figure 54), l'incision peut être agrandie et transformée en une incision thoraco-abdominale.

Le remplacement de l'œsophage réséqué est généralement réalisé au moyen d'une plastie gastrique. L'estomac est le premier choix pour de nombreux chirurgiens pour la reconstruction en raison des multiples avantages de ce substitut. Dans une étude publiée en 2000 sur un total de 1874 patients, Huang a déclaré avoir utilisé l'estomac dans 98,2% des cas.

Avec le développement des instruments appropriés pour ces procédures, une technique mini-invasive est possible par thoracoscopie et laparoscopie, donnant des résultats semblables avec, toutefois, un peu moins de complications pulmonaires.

Le traitement chirurgical n'est possible que chez les malades capables de supporter cette intervention (âge, état général, fonctions respiratoire, cardiaque et hépatique) et dont la tumeur ne comporte pas d'envahissement des structures adjacentes ni de métastases. Le traitement chirurgical est une option recommandée pour les petites tumeurs localisées à la paroi œsophagienne.

Ce traitement reste une option pour les tumeurs franchissant la paroi œsophagienne (atteinte de l'adventice T3). La chirurgie n'est pas recommandée pour les tumeurs envahissant les organes médiastinaux (T4).

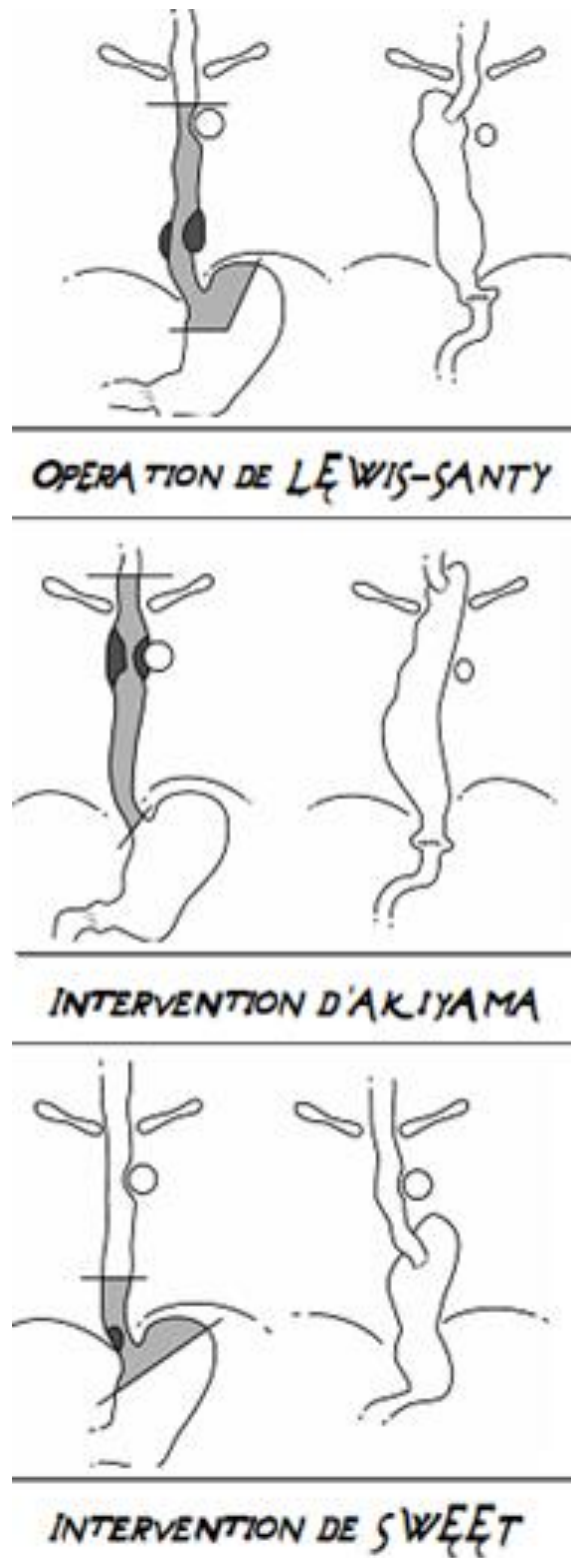


Figure 54 : Chirurgie curative de l'œsophage.

2.2.2 Traitement chirurgical des TMI de l'estomac

La gastrectomie est l'intervention la plus pratiquée. Il peut s'agir d'une gastrectomie des 4/5^{èmes} avec anastomose gastro-jéjunale (Figure 55 ; 56) (une anastomose gastro-duodénale est contre-indiquée en raison du risque d'envahissement en cas de récurrence loco-régionale) ou d'une gastrectomie totale avec anastomose gastro-jéjunale en Y (Figure 57). Dans certains cas on peut être amené à pratiquer une résection œsophagienne associée à la gastrectomie : soit une œso-gastrectomie polaire supérieure (Figure 58) avec anastomose œso-gastrique soit une œso-gastrectomie totale avec anastomose œso-jejunale. Dans les deux cas une double voie d'abord abdominale et thoracique est nécessaire.

Dans les œso-gastrectomies il faut associer une pyloroplastie en raison de la section des pneumogastriques. Une splénectomie voire une spléno-pancréatectomie associée est parfois nécessaire. Néanmoins, les TMI gastriques peuvent en général bénéficier d'une gastrectomie atypique (Figure 59) et épargner ainsi le malade d'une chirurgie mutilante.

2.2.3 Traitement chirurgical des TMI du foie

Il n'existe pas d'indication formelle à une résection des TMI hépatiques. Cependant, dans les cas de grosses tumeurs symptomatiques, la chirurgie est de mise.

L'incision est une sous costale droite éventuellement élargie à gauche. Il est possible de faire des hépatectomies sous coelioscopie, le recours à cette dernière est d'un nombre croissant (lobectomie gauche ou tumorectomie).

Il peut s'agir d'une tumorectomie, d'une exérèse cunéiforme ou d'une hépatectomie réglée (Figure 60). L'exigence commune à toutes ces exérèses est double :

- Ne pas laisser en place de tissu hépatique dévascularisé, ou mal drainé, ou amputé de ses canaux biliaires.
- Laisser suffisamment de tissu pour que la fonction hépatique soit assurée.

2.2.4 Traitement chirurgical des TMI de la vésicule biliaire

Il peut s'agir d'une cholécystectomie simple ou élargie selon l'étendue de la tumeur. Le recours à l'hépatoduodéno-pancréatectomie n'est pas justifié du fait de l'évolution bénigne des TMI.

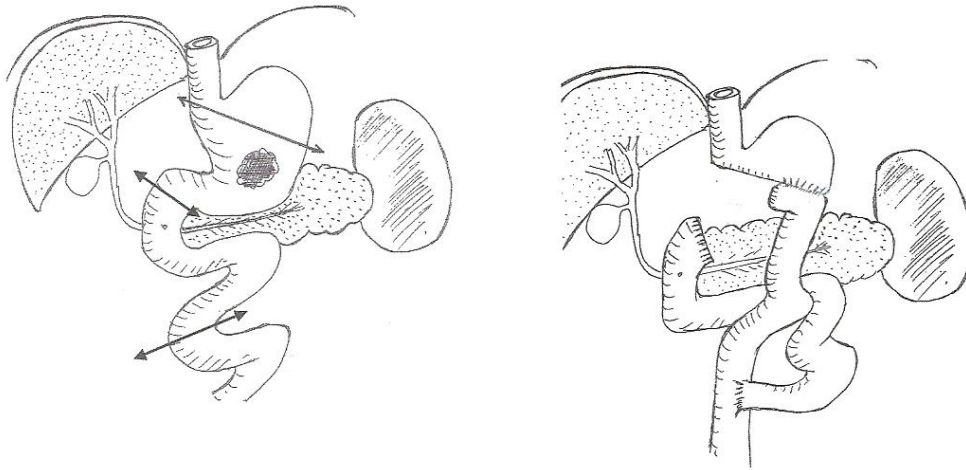


Figure 55: gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale termino-latérale (sur anse en Y à la Roux).

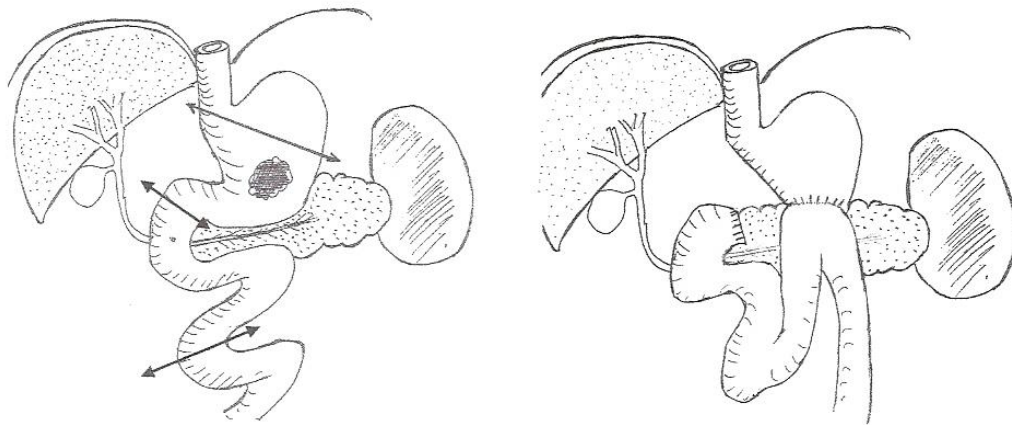


Figure 56: Gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale termino-latérale (Intervention de Finsterer).

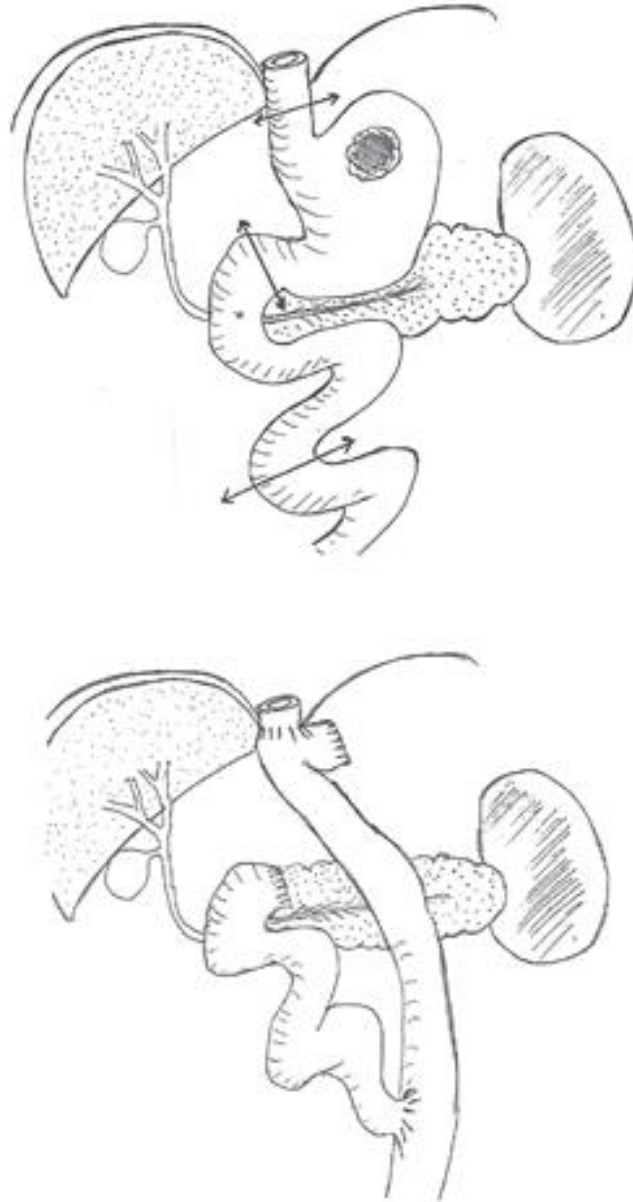


Figure 57 : Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y à la Roux.

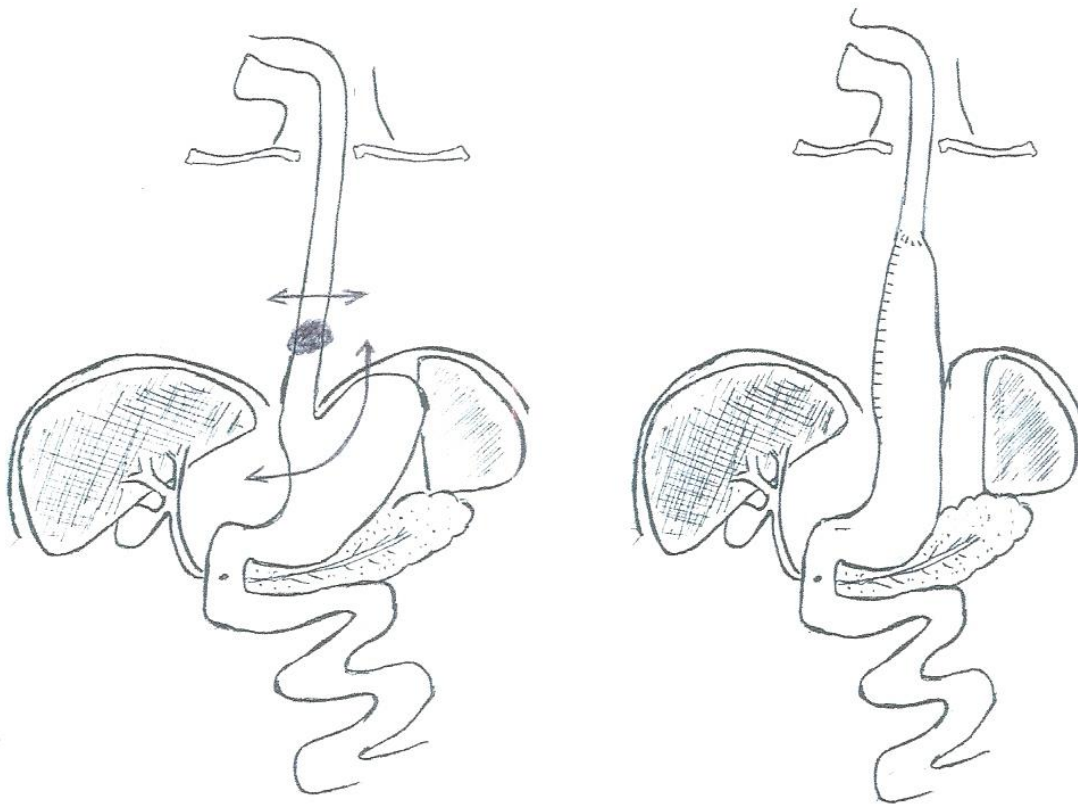


Figure 58: intervention de Lewis Santy (oeso-gastrectomie polaire supérieure)

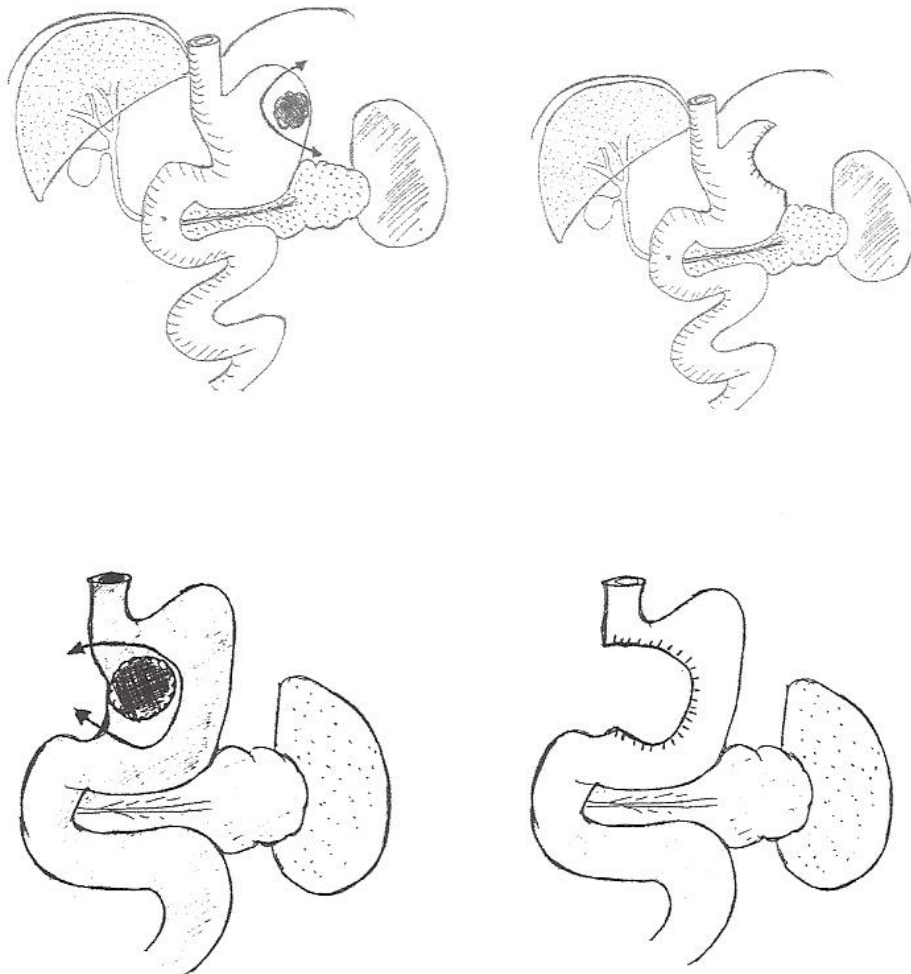


Figure 59: Gastrectomie coelioscopique atypique (gastrectomie n'interrompant pas la continuité digestive).

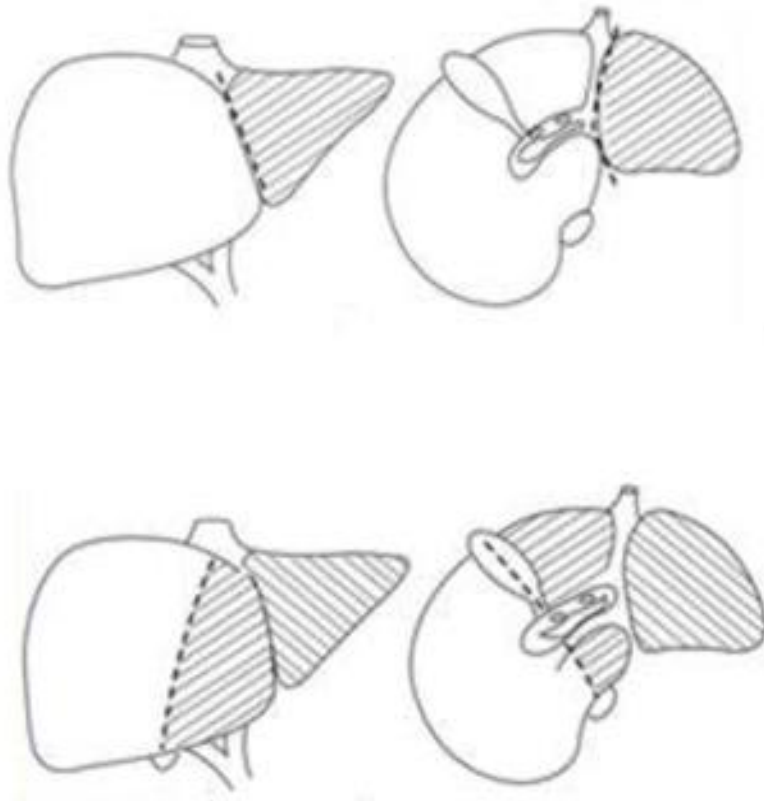


Figure 60 : Lobectomie gauche (en haut) et hépatectomie gauche (en bas).

2.2.5 Traitement chirurgical des TMI du duodéno-pancréas

Les deux principales interventions pratiquées sur le pancréas sont la duodéno-pancréatectomie céphalique et la pancréatectomie gauche. Plus rarement, une pancréatectomie totale peut être réalisée.

La DPC (Figure 61 ; 62) est proposée pour le traitement des tumeurs de la tête du pancréas, de la voie biliaire, de l'ampoule de Vater et du duodénum. L'opération consiste à réséquer la tête du pancréas en bloc avec le cadre duodéal. Il est nécessaire de réaliser une section de l'antra gastrique et de l'intestin grêle, au-delà de l'angle de Treitz, ainsi qu'une section de l'isthme du pancréas et du cholédoque. Une cholécystectomie est également pratiquée. Il est possible dans certains cas de conserver la totalité de l'estomac (DPC préservant le pylore). Ensuite la reconstruction se fait d'abord par une anastomose pancréatico-jéjunale à l'aide du moignon intestinal, puis plus distalement sur l'intestin une anastomose cholédoco-jéjunale, et enfin plus loin une anastomose gastro-jéjunale.

La pancréatectomie gauche (Figure 63) est une intervention plus simple que la DPC car elle ne nécessite pas de reconstruction digestive ou biliaire en fin d'intervention. Elle consiste en une résection du corps et de la queue du pancréas. Souvent proposée pour les tumeurs du pancréas situées à gauche de l'axe vasculaire veineux mésentérico-porte, elle peut comporter une splénectomie simultanée pour des raisons carcinologiques. La tranche pancréatique est simplement fermée car les sucs pancréatiques produits par la partie droite restante du pancréas se drainent normalement dans le duodénum par le canal pancréatique principal de Wirsung. Souvent réalisées par incision abdominale médiane verticale sus-ombilicale ou sous costale transverse pour les lésions malignes, ces pancréatectomies gauches peuvent dans les TMI être réalisées par coelioscopie.

La pancréatectomie totale est rarement réalisée car elle expose à des complications endo et exocriniennes à savoir un diabète post opératoire et une dépendance aux extraits enzymatiques du pancréas à vie.

Enfin, il existe des résections pancréatiques atypiques préservant un maximum de fonction pancréatique. On peut réaliser une isthmectomie, une résection isolée du crochet pancréatique ou de la queue, ou une simple énucléation. Il paraît que ces méthodes sont les plus efficaces et les moins invasives dans notre contexte puisque les TMI ont une évolution favorable.

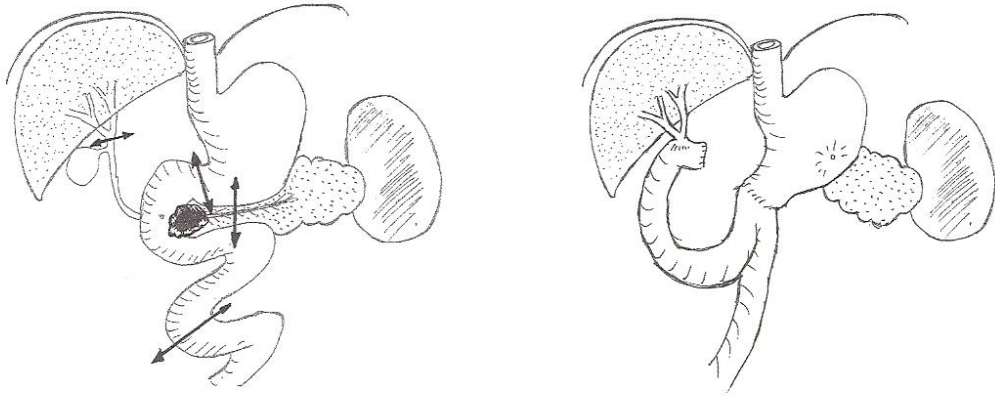
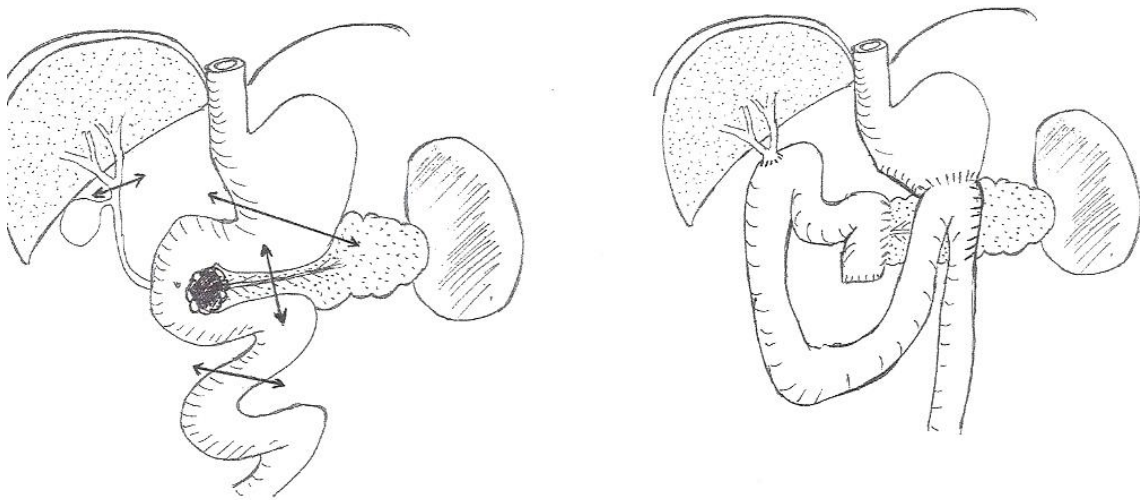


Figure 61: Duodéno-pancréatectomie céphalique avec conservation pylorique (Imanaga)



**Figure 62: Duodéno-pancréatectomie céphalique avec anastomose pancréatico-jéjunale
(reconstruction de Child)**

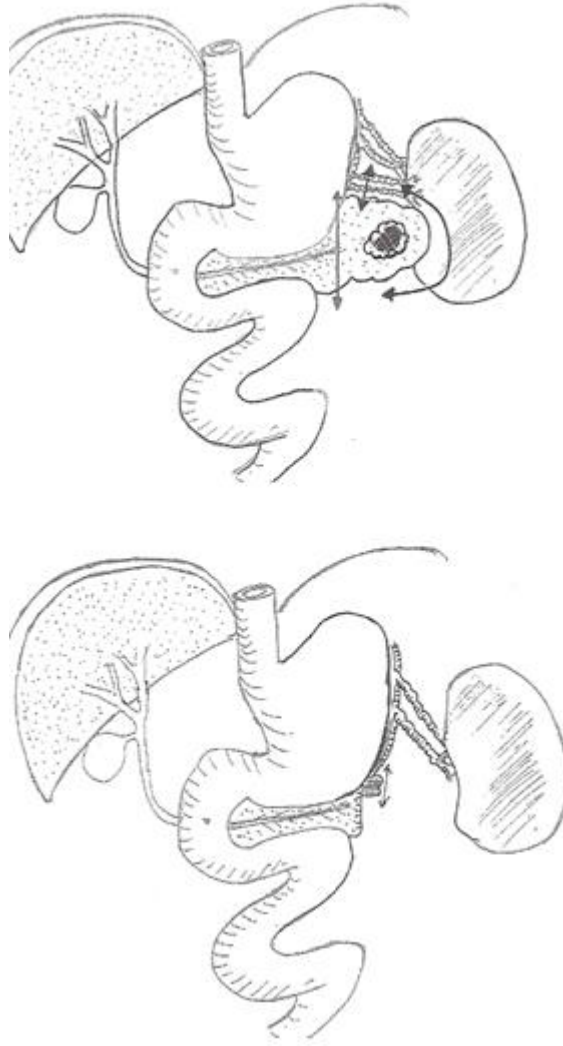


Figure 63: Pancréatectomie gauche coelioscopie avec conservation splénique.

2.2.6 Traitement chirurgical des TMI de l'intestin

La résection intestinale segmentaire est justifiée. Les gestes mutilant n'ont pas d'indication. Cependant, il s'agit d'une localisation pourvoyeuse de complications aiguës ce qui modifierait le geste simple en un traitement d'occlusion intestinal ou d'invagination par exemple.

Pour l'angle duodéno-jéjunale, les circonstances sont celles d'une tumeur mobile sans envahissement de voisinage. L'exploration chirurgicale confirme l'absence d'extension. Cette lésion relève d'une duodéno-jéjunectomie isolée. Après mobilisation du jéjunum proximal, le muscle de Treitz est sectionné. Les éléments artériels destinés au quatrième duodénum issus des arcades pancréatico-duodénales inférieures au trajet rétro-mésentérique sont ensuite sectionnés.

Pour les TMI du colon, le type d'intervention est fonction de la localisation tumorale. Il peut s'agir d'une colectomie droite (Figure 64) ou d'une colectomie gauche (Figure 65). Respectivement, l'anastomose iléo-colique ou colo-colique est ensuite réalisée si les conditions locales la permettent ; sinon une stomie est pratiquée avant de rétablir la continuité digestive. Les indications d'une colo-proctomie totale sont limitées.

Pour les tumeurs du rectum on distingue les trois cas de figure suivants :

- **Tumeur du haut rectum** : exérèse du rectum et du méso-rectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colo-rectale mécanique a priori non protégée.
- **Tumeur du moyen rectum** : exérèse complète du méso-rectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée lorsque la résection ne préserve pas au moins 3 cm de moignon rectal au-dessus du plan des releveurs. Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose directe est recommandée (Fazio V, 2007).
- **Tumeur du bas rectum** : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins est obtenue d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés) : anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique. Si la marge distale est inférieure à 1 cm, notamment si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter ou releveur) ou en cas de

raison particulière (incontinence préopératoire ancienne) : amputation abdomino-périnéale (Figure 66 ; 67).

Pour la localisation anale, plusieurs interventions sont possibles : exérèse simple, technique du parachute de Francillon, technique du lambeau tracteur. Lorsque cela est possible, l'exérèse par voie endoscopique est préférable.

2.2.7 Traitement chirurgical des TMI du mésentère

Il dépend de la masse et de son extension. Les tumeurs bien circonscrites relèvent d'une simple énucléation.

Les tumeurs infiltrantes nécessitent des résections plus étendues, limitées par la préservation de la vascularisation pour les tumeurs de la racine du mésentère, et par la quantité de grêle restant. Le syndrome du grêle court (moins d'1,5 mètre) ou ultracourt (moins d'un mètre) peut être responsable d'une insuffisance intestinale chronique nécessitant une optimisation nutritionnelle et médicamenteuse, voire une nutrition parentérale. Le syndrome de malabsorption est d'autant plus transitoire et modéré que la jonction iléo-cæcale (assurant un ralentissement du transit) et le côlon droit (capable d'une adaptation à l'absorption des graisses notamment) ont pu être conservés. Les options complémentaires comprennent la chirurgie réhabilitatrice du grêle (anse reverse dans le grêle court avec anastomose jéjunocolique ou en cas d'entérostomie terminale).

Dans certaines indications, une chirurgie de réduction tumorale est discutée. Ainsi, dans le cas de la mésentérite rétractile liée à une tumeur du grêle, en présence d'une masse mésentérique non résécable en totalité, une chirurgie de debulking et l'ablation de la tumeur primitive peuvent être indiquées afin de prévenir les complications ischémiques et occlusives et améliorer la qualité de vie.

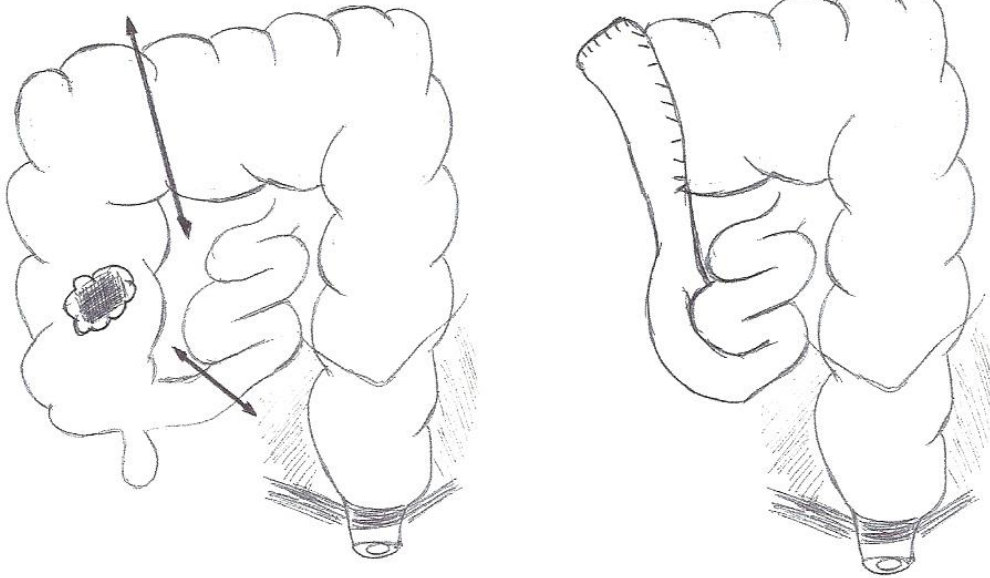


Figure 64 : Iléo-colectomie droite avec anastomose iléo-colique transverse droite

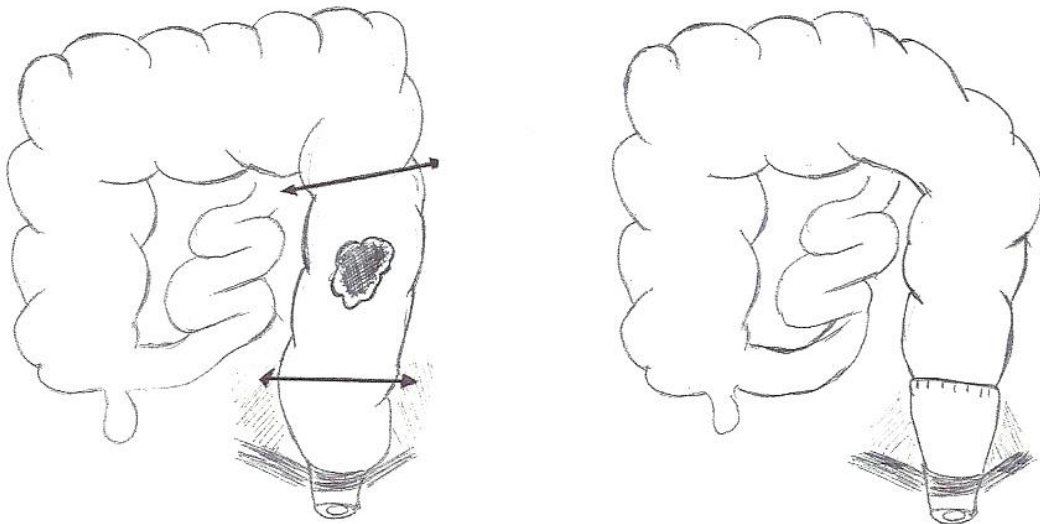


Figure 65 : Colectomie gauche avec anastomose colo-rectale

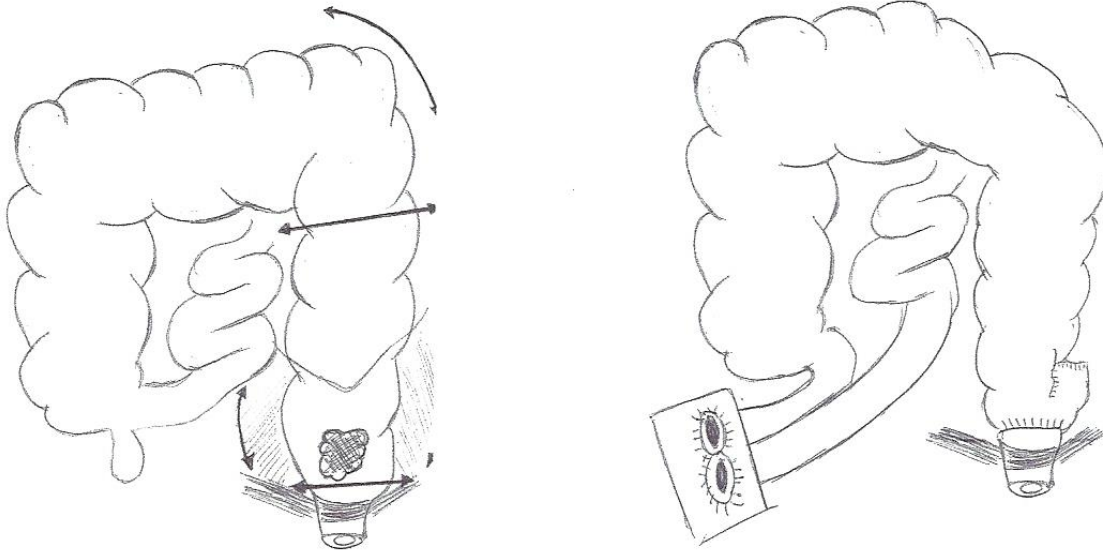


Figure 66 : Résection antérieure du Rectum avec anastomose colo-rectale basse et iléostomie latérale de protection

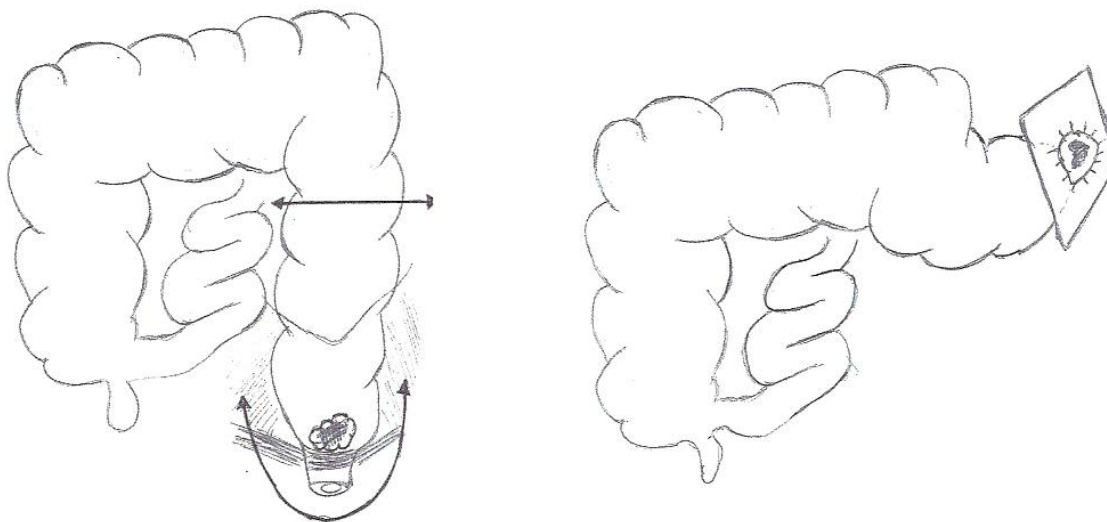


Figure 67 : Résection antérieure du rectum avec colostomie iliaque terminale définitive (Amputation abdomino-périnéale).

2.3 Traitement endoscopique

Pour les organes creux, et pour les tumeurs endo-luminales sans véritable extension intramurales, le traitement endoscopique peut être effectué. Kwak JW et al a traité une TMI de l'ampoule de Vater de 23 x 17 mm par papillectomie endoscopique. Un an après l'intervention, aucun signe de récurrence n'a été détecté (Figure 68) [37].

2.4 Radiothérapie

La radiothérapie a été choisie pour des situations palliatives avec ou sans autres thérapeutiques médicales. Elle ne semble pas avoir un effet curateur sur ces tumeurs [34].

3 Indications

3.1 Généralités thérapeutiques

Le traitement principal est la chirurgie la plus complète possible sans être mutilante et ce quel que soit la localisation. Si le pronostic fonctionnel est engagé par la nécessité d'une chirurgie large, il peut être utile d'administrer des corticoïdes ou autres anti-inflammatoires selon la localisation considérée. Si une étiologie infectieuse est identifiée, il est recommandé d'éradiquer le germe sur une période prolongée de six mois pour briser le processus inflammatoire associé [45].

Les médicaments de type chimiothérapie sont réservés aux cas de récurrence ou d'échec de la corticothérapie. Les cas rapportés sont rares et ne concernent pas la localisation digestive. L'efficacité de la radiothérapie étant différente d'une publication à l'autre, elle n'est pas recommandée, ce d'autant que la dose précise à administrer reste non définie et que les séquelles à long terme peuvent être importantes pour une pathologie non strictement maligne [45].

3.2 Particularités thérapeutiques en fonction de la localisation

La localisation du tractus gastro-intestinal nécessite un traitement chirurgical associé à une corticothérapie en cas de résection incomplète. La localisation hépatique nécessite un traitement chirurgical associé à des antibiotiques et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. La localisation pancréatique nécessite un traitement chirurgical (un seul cas récent fait état d'un succès thérapeutique par corticothérapie) [45] (Tableau 5 ; 6 ; 7).

4 Surveillance

Elle concerne tous les sites initialement atteints avec surveillance clinique et radiologique sur une période allant jusqu'à dix ans, les récurrences tardives étant décrites.

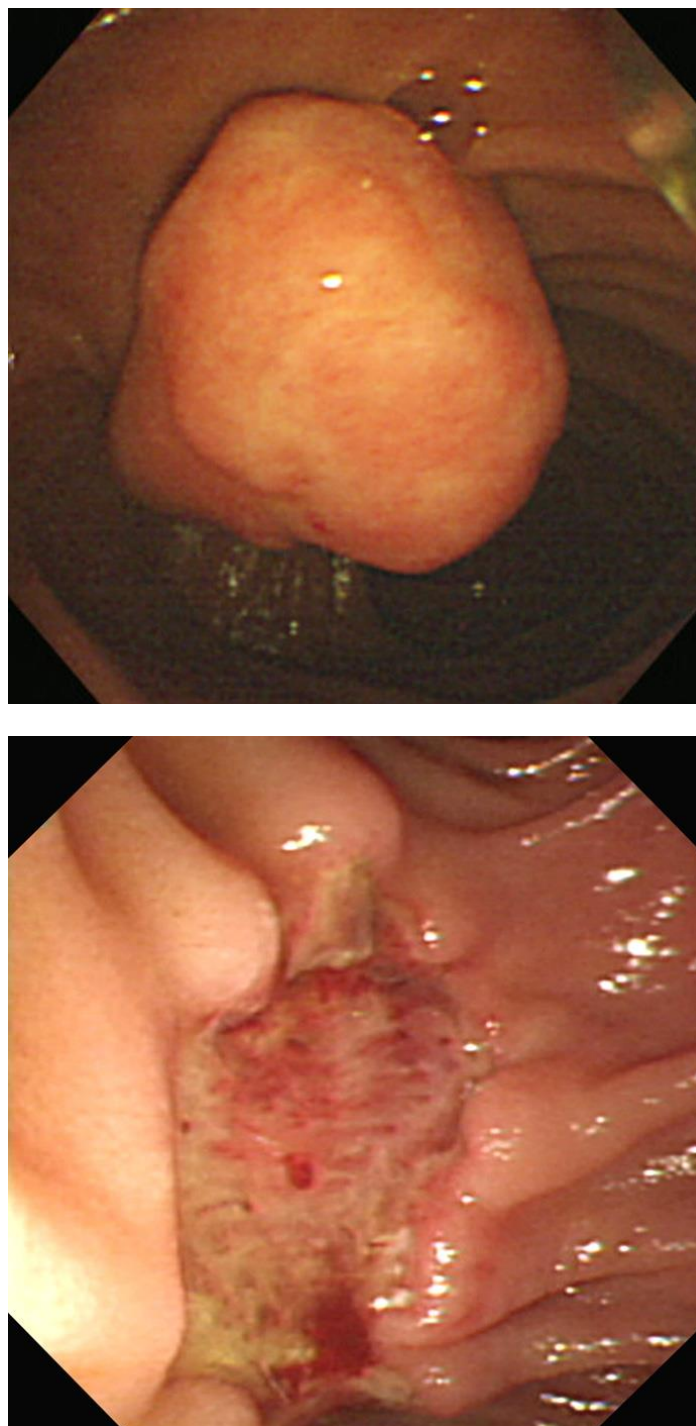


Figure 68 : Vue endoscopique d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire de l'ampoule de Vater et aspect après papillectomie ^[37].

Author	Sex/Age	Presenting symptoms	Tumor localization in the stomach	Tumor size (in cm)	Mitosis (10 HPFs)	Histologic pattern*	Treatment	Follow-up
Shi et al. [5]	M/36	AP, AM	Antrum, LC	4.5 cm	1-2	Myxoid hypocellular with some fascicular areas	PG	NED, 5 years
Shi et al. [5]	M/42	AP, UGH, AM	Upper body, GC	8.0 cm	1-2, focally up to 5	Fascicular with some myxoid areas	PG	Recurrence at 12 months after the first surgery, now NED at 2 years (11 month after the second surgery)
Shi et al. [5]	M/40	AM	Upper body, AW	6.3 cm	1-2	Myxoid hypocellular with some fascicular areas	PG	NED 3.3 years
Shi et al. [5]	M/45	AP, AM	Angle	5.5 cm	1-2	Myxoid hypocellular with some fascicular areas	PG	NED, 2.6 years
Shi et al. [5]	W/40	AP, AM	Lower body, PW	5.8 cm	1-2	Fascicular with some myxoid and sclerotic areas	PG	NED, 4 years
Albaryak et al. [7]	W/56	UGH, nausea, vomiting	C extending towards P	11 cm	1-2	Granulation-type and storiform spindle cell proliferation	PG	NED, 8 months
Leon et al. [3]	W/50	Vomiting, early satiety, weight loss	PW	7 cm	1-2	Patternless round and spindle cell proliferation	PG	NED, 2 years
Park et al. [8]	W/55	AP, hemato-peritoneum	Upper body, AW near GC	8 cm	1-2	Vague fascicular proliferation	Gastric wedge resection	/
Bjelovic et al.	W/43	AP, pyrosis, nausea	Distal stomach, below AI	6 cm	1-2	Hypercellular spindle cell proliferation with vague fascicular areas	DG	2 years

AP, abdominal pain; AM, abdominal mass; UGH, upper gastrointestinal hemorrhage, LC, lesser curvature of the stomach; GC, greater curvature of the stomach; AW, anterior wall of the stomach; PW, posterior wall of the stomach; C, cardia; AI, angular incisure of the stomach; PG, partial gastrectomy; DG, distal gastrectomy; NED, no evidence of disease.

Tableau 5 : Récapitulatif des cas de TMI gastriques publiés. [31]

Author	Segment of duodenum	Age (y)/ sex	Symptoms and signs	Treatment	Recurrence (treatment)
Fong et al ³	Second/third	57/F	Gastric outlet obstruction	Whipple operation	None
Stringer et al ⁴	Second	5/F	Nonbilious vomiting; significant weight loss	Whipple operation with standard reconstruction	None
Mattei and Barnaby ⁵	First/second	13/M	Asymptomatic (incidentally diagnosed IMT)	Intravenous NSAID application (ketorolac); laparotomy (tumor mass regression)—Roux-en-Y gastrojejunostomy	None
Wynn et al ⁶	First	16/M	Abdominal pain; night sweats; malaise	En-bloc excision with primary closure of the duodenum	Yes (perioral corticosteroids; azathioprine)
Mirshemirani et al ⁷	First	13/M	Abdominal pain; weight loss; epigastric mass	Surgical resection of the tumor; duodeno-duodenostomy	None
Xiang et al ⁸	Multiple IMT (from the first part of the duodenum to starting part of the jejunum)	20/M	Intermittent right epigastric pain; nausea; vomiting	Whipple operation	None
Petrovic et al	Fourth	58/M	Bilious vomiting; epigastric pain; significant weight loss	Resection of the duodenojejunal flexure with termino-terminal anastomosis	None

IMT = inflammatory myofibroblastic tumor; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Tableau 6 : Récapitulatif des TMI duodénales publiées. ^[11]

Author	Age	Sex	Anatomic site(s)	Size (cm)	Treatment	Follow-up
Ma [5] (2003)	7 y	Male	Unspecified abdominal mass	NA	SE + CT	Recurred 5 weeks later after first resection. A re-excision was performed. Five months later, the tumor recurred again and was re-excised.
	7 m	Male	Mesentery and omentum	11	SE	Recurred 8 months later after first resection. A re-excision was performed.
Patel [7] (2007)	2 y	Male	Retroperitoneal abdominal mass	10	SE	No evidence of recurrence with 3 years of follow-up.
Chen [8] (2008)	34 y	Male	Liver	8	SE	Recurred 5 months later after resection. Died of the disease approximately 2 weeks after discovery of the recurrence.
Butrynski [9] (2010)	44 y	Male	Omentum	NA	SE + CT + ALKI	Hepatic, peripancreatic, and perirectal masses recurred 1 year later after resection. Subsequent exploratory laparotomy with maximal debulking was performed.
Marino-Enriquez [10] (2011)	41 y	Male	Omentum	26	SE + CT + ALKI	Multifocal local recurrence and liver metastases. Alive with no evidence of disease for 40 months.
	6 y	Male	Omentum and Mesentery	14	SE	NA
	39 y	Male	Mesentery of the small bowel	14	SE	NA
Present cases (2013)	19 y	Female	Mesentery of the small bowel	19	SE	Recurred 9 weeks later after resection. Died of the disease 3 weeks later after discovery of the recurrence.
	39 y	Male	Mesentery of the colon	15	SE + CT	Recurred 4 months later after resection. Alive with disease for 12 months.

SE surgical excision, CT chemotherapy, ALKI ALK inhibitor, NA data not available.

Tableau 7 : Traitement des TMI abdominales ayant le gène de fusion RANBP2-ALK

[18].

V. Évolution et Pronostic

Le pronostic des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires apparaît excellent, d'autant plus qu'elles n'ont pas de pouvoir métastatique au sens strict du terme.

Le traitement chirurgical radical suffit dans la majorité des cas pour la prise en charge.

Le taux de récurrence varie selon la localisation : 2% pour les tumeurs pulmonaires et jusqu'à 25% pour l'atteinte extra pulmonaire avec un intervalle libre de 6 mois à 11 ans [28 ; 30], elle est d'autant plus rare qu'une exérèse chirurgicale est réalisée.

Les métastases à distance surviennent dans moins de 5% des cas avec une prédilection pulmonaire, cérébrale, hépatique et osseuse. Les métastases peuvent apparaître 9 ans plus tard [24 ; 30 ; 59].

Devant ce potentiel biologique intermédiaire de ce néoplasme, l'Organisation Mondiale de la Santé OMS l'a classé dans la catégorie intermédiaire [30].

Quelques études suggèrent que la localisation abdominale, à côté de la localisation naso-sinusienne, a un comportement plus agressif que le reste des localisations [8].

L'agressivité des TMI est liée à un ensemble de critères. Les facteurs suivants sont corrélés à un mauvais pronostic [28 ; 60]:

- La taille importante de la tumeur,
- Son site et ses rapports avec des structures vitales adjacentes,
- La présence de métastases,
- La récurrence malgré exérèse,
- La mauvaise limitation et l'extension per-opératoire.

Histologiquement, sur les tumeurs à transformation maligne, on note des noyaux vésiculaires, des nucléoles proéminents et des mitoses atypiques (Figure 69). Néanmoins, certains auteurs infirment la relation entre ces atypies cyto-nucléaire et le risque de métastases [9]. D'autres par contre ont retenu comme facteur de mauvais pronostic histologique: la forte cellularité, la nécrose supérieure à 15% et les mitoses en nombre supérieur ou égal à 3 pour 50 champs (grossissement x 400) [28].

Des études de l'ADN ont conclu que les TMI aneuploïdes sont plus malignes. La cytométrie de flux est donc un outil intéressant pour avancer les recherches à l'échelle moléculaire et prédire l'évolution des TMI [16].

L'étude des tumeurs ALK-positives de la part de Coffin et Cheryl M en 2007 les a liées à un taux élevé de récurrence locale, tandis que les tumeurs ALK-négatives sont plus pourvoyeuses de métastases. La réactivité à l'ALK peut être un facteur pronostic [59].

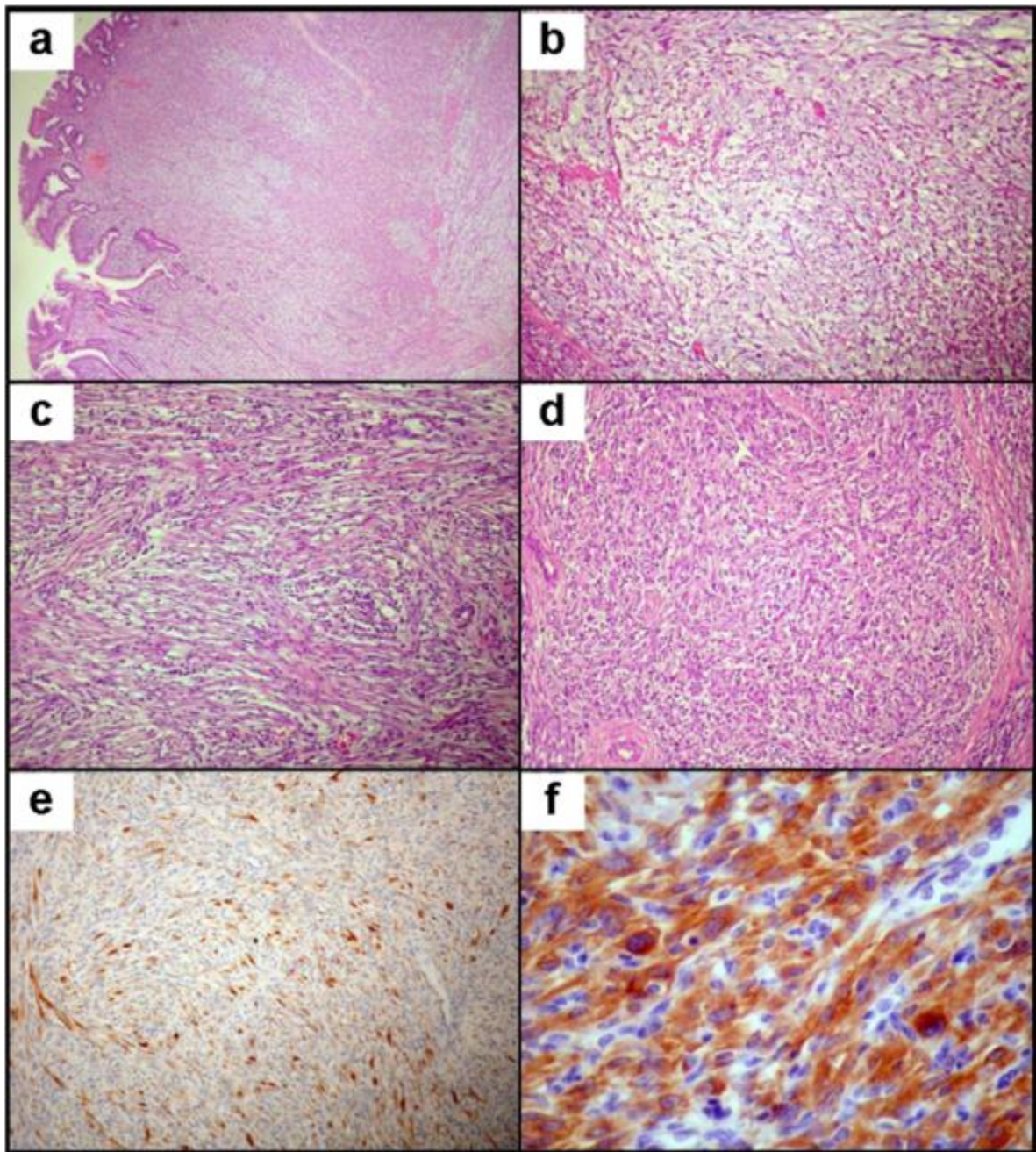


Figure 69 : Histologie d'une TMI gastrique à comportement suspect. Infiltration muqueuse et transmurale des cellules mésenchymateuses et inflammatoires (a) avec transformation mucoïde focale (b). Aspect caractéristique de l'organisation fasciculaire des myofibroblastes avec infiltrat inflammatoire diffus (c) et cellules épithélioïdes et fusiformes. A l'immunohistochimie expression sporadique de desmine (e) expression cytoplasmique forte de la protéine ALK (f) associée à une intensification nucléaire ^[31].

CONCLUSION

Il paraît que l'étiopathogénie des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) est loin d'être complètement élucidée. Leur nature réactionnelle aux différentes agressions, notamment infectieuse, est à méditer. Leur profil génomique et en particulier le réarrangement ALK laisse à discuter leur nature néoplasique mais surtout à chercher leur signature biologique spécifique.

Le diagnostic de tumeur myofibroblastique inflammatoire reste généralement une surprise de l'examen histologique. Cette difficulté réside d'abord dans le fait que les prélèvements biopsiques endoscopiques et trans-pariétaux ne sont pas contributifs pour le diagnostic et que certains malades peuvent subir des prélèvements itératifs où le résultat sera une inflammation non spécifique, à l'instar du patient de la première observation où la biopsie n'était qu'en faveur de duodénite non spécifique.

C'est un diagnostic d'exclusion dont la certitude ne peut se concevoir qu'avec un prélèvement chirurgical de bonne qualité, complété par une exérèse aussi complète que possible. Cette résection serait à la fois à but diagnostique et thérapeutique. Connaître les diagnostics différentiels de cette tumeur permet de guider l'analyse morphologique et le panel immuno-histochimique et d'éviter ainsi les erreurs diagnostiques.

Au niveau abdominal, et dans les cas où la chirurgie est intimidée par les rapports vitaux de la tumeur, il est sage de proposer un traitement anti-inflammatoire pour le contrôle de la taille tumorale mais surtout d'inscrire les patients dans un essai dont les résultats seraient préférablement publiés afin d'élargir l'éventail thérapeutique de ces tumeurs.

Le pronostic des TMI semble excellent. Cependant, il est lié à la qualité d'exérèse chirurgicale mais aussi au passage du cap des complications post-opératoires. Chez les deux patients, aucun signe de récurrence ou de métastase n'a été décelé mais le premier malade n'a pas échappé aux complications de la duodéno-pancréatectomie céphalique notamment hémorragique et infectieuse.

RESUME

ABSTRACT

ملخص

RESUME

Mots clés : tumeur myofibroblastique inflammatoire – tube digestif – cavité abdominale – duodéno pancréatectomie céphalique – hémicolectomie droite

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, connues sous plusieurs noms, constituent un groupe de tumeurs mésenchymateuses survenant surtout chez le sujet jeune. Il s'agit d'une lésion classée par l'Organisation Mondiale de la Santé parmi les néoplasies intermédiaires. Elles sont observées dans un grand nombre d'organes et particulièrement dans les poumons. La localisation digestive est rare.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 39 ans, qui a été admis pour deux masses tumorales : ampullaire étendue sur le pancréas et de la vésicule biliaire envahissant le genu superius du duodénum. Il a bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avant de retenir le diagnostic d'une double localisation synchrone de TMI sur pièce. Le deuxième patient, un jeune de 18 ans, a été admis dans un tableau d'abcès appendiculaire. La découverte de la masse tumorale en per-opératoire a obligé les chirurgiens à réaliser une hémicolectomie droite. Ce n'est qu'après l'examen anatomo-pathologique que le diagnostic de TMI a été posé.

À partir de ces observations, nous discutons le profil épidémiologique et les particularités anatomopathologiques de cette lésion rare. Nous présentons également la stratégie diagnostique et thérapeutique optimale, à travers une revue homogène de la littérature.

ABSTRACT

Keywords: inflammatory myofibroblastic tumor - digestive tract - abdominal cavity - cephalic duodenopancreatectomy - right hemicolectomy

Inflammatory myofibroblastic tumors, referred to by many appellations, are a group of mesenchymal tumors that occur mostly in young adults. These lesions are classified by the World Health Organization in the intermediate category of neoplasms. They are observed in multiple anatomical locations but the most common site is the lung. Digestive tract involvement is rare.

We report the case of a 39 years old male patient who was presented with two tumors: an ampullary mass extended to the pancreas and a gallbladder mass invading the genu superius of the duodenum. A cephalic duodenopancreatectomy was performed and the diagnosis of two synchronous inflammatory myofibroblastic tumors was based on histopathological examination.

The second case is about an 18 years old patient who was presented with an appendicular abscess. Performing a laparotomy revealed a colic mass and that led to a right hemicolectomy. Only after the histopathological examination of the specimen that the diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumor was made.

Based on the two observations, we discuss the epidemiology and pathological features of this rare Disease. We also present the optimal diagnostic and therapeutic strategy, through a homogeneous review of the literature.

ملخص

الكلمات الرئيسية: الورم الميوفيبروبلاستيكي الإلتهابي - الجهاز الهضمي - تجويف البطن - الاستئصال الرأسي للبنكرياس و الاثنا عشري - استئصال نصف القولون الأيمن

الأورام الميوفيبروبلاستيكية الإلتهابية، التي يشار إليها بالعديد من المفردات، هي مجموعة من الأورام التي تصيب اليافعين في الغالب. تصنف هذه الأورام من قبل منظمة الصحة العالمية ضمن الفئة المتوسطة. ويلاحظ أنها تصيب العديد من الأجهزة، لكن العضو الأكثر شيوعا هو الرئة. إصابة الجهاز الهضمي هو أمر نادر الحدوث. نبلغ عن حالة مريض يبلغ من العمر 39 سنة، الذي استقبل بالمستشفى لتَقْدُ ورمين: الأول بأمبول فاتير و يمتد إلى البنكرياس، والثاني بالحويلة الصفراوية ويصل إلى الزاوية العليا للاثنا عشري. تم إجراء الاستئصال الرأسي للبنكرياس و الاثنا عشري واستنادا لفحص الأنسجة بالتشريح الدقيق، تم تشخيص موقعين متزامنين من الأورام الميوفيبروبلاستيكية الإلتهابية.

الحالة الثانية هي حول المريض يبلغ من العمر 18 عاما الذي قدم للمستعجلات بتقيح الزائدة. إجراء عملية فتح البطن كشف كتلة بالقولون مما أدى إلى استئصال نصف القولون الأيمن. بعد فحص الأنسجة للعينة تم تشخيص ورم ميوفيبروبلاستيكي التهابي. من هاتين الملاحظتين، نناقش الخصائص الإيدميولوجية والتشريحية لهذا الداء النادر. نقدم أيضا الاستراتيجيات المثلى للتشخيص والعلاج، من خلال مراجعة متجانسة للمقالات الطبية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Brunn H (1939).** Two interesting benign lung tumours of contradictory histopathology: remarks on the necessity for maintaining the chest tumour registry. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 9,119–131.
2. **Spencer H. (1984).** The pulmonary plasma cell/histiocytoma complex. *Histopathology*, 8(6), 903–916.
3. **Coffin C.M., Dehner L. P., Meis-Kindblom, J. M. (1998).** Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. In *Seminars in diagnostic pathology*. (Vol. 15, No. 2, pp. 102–110).
4. **Meis J. M., Enzinger F. M. (1991).** Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum: a tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *The American journal of surgical pathology*, 15(12), 1146–1156.
5. **Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P (1995).** Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *The American journal of surgical pathology*, 19(8), 859–872.
6. **Griffin C.A., Hawkins A.L., Dvorak C., Henkle C., Ellingham T., Perlman E.J. (1999).** Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Research*, 59(12), 2776–2780.
7. **Dakir M., Taha A., Attar H., Sarf I., Aboutaib R., Moussaoui A., Meziane F. (2004).** Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires de la vessie. *Prog. Urol*, 14, 1213–1215.
8. **Rajabi P., Noorollahi H., Hani M., Bagheri M. (2014).** Inflammatory pseudotumor of spleen. *Advanced biomedical research*, 3.

9. **Murga-Zamalloa C., Lim M. S. (2014).** ALK-driven tumors and targeted therapy: focus on crizotinib. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 7, 87.
10. **Cheuk W., Chan J.K.C., Shek T.W.H., Chang J.H., Tsou M.H., Yue N.W.F. (2001).** Inflammatory pseudotumor – like follicular dendritic cell tumor: a distinctive low grade malignant intra-abdominal neoplasm with consistent Epstein barr virus association. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 721–731.
11. **Petrovic I., Augustin G., Hlupic L., Nedic A., Romc I., Skegro M. (2013).** Inflammatory myofibroblastic tumors of the duodenum. *Asian Journal of Surgery*.
12. **Majumdar K, Sakhuja P, Kaur S, Rastogi A, Gondal R, Agarwal A.** Inflammatory myofibroblastic tumor appendix with concomitant mucosal dysplasia, simulating pseudomyxoma on preoperative aspiration cytology. *Journal of cancer research and therapeutics*, 8(2), 317.
13. **Jain A., Kasana S., Ramrakhiani D., Sharma M. (2012).** Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult female report of a rare case and review of the literature. *Turk J Gastroenterol*, 23(4), 399–405.
14. **Coffin C. M., Humphrey P. A., Dehner, L. P. (1998).** Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Seminars in diagnostic pathology* (Vol. 15, No. 2, pp. 85–101).
15. **Sirvent N., Coindre J. M., Pedeutour F. (2002).** Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires. In *Annales de pathologie* (Vol. 22, No. 6, pp. 453–460). Masson.

16. **Kosma L., Khaldi L., Galani P., Mytas D., Lafoyianni S. (2012).** A Rare Case of an Inflammatory Myofibroblastic Tumor in a Middle-Aged Female. Case reports in oncological medicine, 2012.
17. **Barreca A., Lasorsa E., Riera L., Machiorlatti R., Piva R., Ponzoni M., Inghirami, G. (2011).** Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. Journal of molecular endocrinology, 47(1), R11–R23.
18. **Li J., Yin W. H., Takeuchi K., Guan H., Huang Y. H., Chan J. K. (2013).** Inflammatory myofibroblastic tumor with RANBP2 and ALK gene rearrangement: a report of two cases and literature review. Diagn Pathol, 8, 147.
19. **Groenveld R. L., Raber M. H., Oosterhof–Berktaş R., Eijken E., Klaase, J. M. (2014).** Abdominal Inflammatory Myofibroblastic Tumor. Case reports in gastroenterology, 8(1), 67–71.
20. **Diop B., Konate I., Ka S., Sall I., Fall D., Dieng M., Sarre S. M. (2011).** Clinical cases–Mesenteric myofibroblastic tumor: Anti-inflammatory drug for incomplete resection. Journal de Chirurgie Viscerale, 148(4), 352.
21. **S. Aptel, A. Gervaise, A. Fairise, P. Henrot, A. Leroux, F. Guillemin, V. Laurent, D. Régent. (2012).** Tumeur myofibroblastique inflammatoire abdominale. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 93(5), 438–441.
22. **Bawahab M. A. (2013).** Inflammatory myofibroblastic tumor of the small intestine presenting as septic shock in a young woman. Pak J Surg, 29(2), 143–146.

23. **Sternebrg S.S., Antonioll D.A., Carter D., Mills S.E., Oberman H.A.** Diagnostic Surgical Pathology. 3rd edition. pp. 799, 1102–1103, 1397, 1612–1613.
24. **Christopher D.M. Fletcher.** Diagnostic Histopathology of Tumors. 4th edition. pp 231, 503, 1042.
25. **Solomon G. J., Kinkhabwala M. M., Akhtar M. (2006).** Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. Archives of pathology & laboratory medicine, 130 (10), 1548–1551.
26. **Oh E., Ro J. Y., Gardner J. M., Kim J. W., Jung W. H., Yoon, S. O. (2013).** Inflammatory myofibroblastic tumor of the appendix arising after treatment of gastric cancer: a case report and review of the literature. APMIS.
27. **Fletcher C. D., Unni K. K., Mertens F. (Eds.). (2002).** Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone (Vol. 4). Iarc. pp. 91–93
28. **Dubut F., Benhamou D., Metayer J., Testard J., MUIR J. F. (2000).** Un tableau tumoral trompeur. Revue des maladies respiratoires, 17(5), 983–986.
29. **Narla L. D., Newman B., Spottswood S. S., Narla S., Kolli R. (2003).** Inflammatory Pseudotumor 1. Radiographics, 23(3), 719–729.
30. **Gleason B. C., Hornick J. L. (2008).** Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now?. Journal of Clinical Pathology, 61(4), 428–437.
31. **Bjelovic M., Micev M., Spica B., Babic T., Gunjic D., Djuric A., Pesko P. (2013).** Primary inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol, 11, 35.

32. **Chen Y., Tang Y., Li H., Zhang P., Cui Y., Zhang H., Deslauriers J. (2010).** Inflammatory myofibroblastic tumor of the esophagus. *The Annals of thoracic surgery*, 89(2), 607–610.
33. **Ida S., Matsuzaki, H., Kawashima S., Watanabe M., Akiyama Y., Baba H. (2013).** Adult intestinal intussusception caused by an inflammatory myofibroblastic tumor. *Case reports in gastroenterology*, 7(2), 224–228.
34. **Schütte K., Kandulski A., Kuester D., Meyer F., Wieners G., Schulz H. U., Malfertheiner P. (2010).** Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Pancreatic Head: An Unusual Cause of Recurrent Acute Pancreatitis–Case Presentation of a Palliative Approach after Failed Resection and Review of the Literature. *Case reports in gastroenterology*, 4(3), 443–451.
35. **Singhal M., Ramanathan S., Das A., Singh G., Bagga R., Khandelwal N. (2011).** Omental inflammatory myofibroblastic tumour mimicking peritoneal carcinomatosis. *Cancer Imaging*, 11(1), 19.
36. **Liu X. F., He B. M., Ou–Yang X. H., Wang Z. Z., Su J. G. (2012).** Different imaging findings of inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(40), 5821.
37. **Kwak J. W., Paik C. N., Jung S. H., Chang U. I., Lee K. M., Chung W. C., ... Yang J. M. (2010).** An inflammatory myofibroblastic tumor of the ampulla of vater successfully managed with endoscopic papillectomy: report of a case. *Gut and liver*, 4(3), 419–422.
38. **Horn C., Jones H. G., Leopold G., Mainwaring A., Rasheed A. (2012).** Laparoscopic resection of a gastric plasma cell granuloma: a case report. *Case reports in pathology*, 2012.

39. **Chen S. S., Liu S. I., Mok K. T., Wang B. W., Yeh M. H., Chen Y. C., Chen I. S. (2007).** Mesenteric inflammatory myofibroblastic tumors in an elder patient with early recurrence: A case report. *World Journal of Gastroenterology*, 13(26), 3645.
40. **Firat O., Ozturk S., Akalin T., Coker A. (2009).** Inflammatory myofibroblastic tumour. *Canadian Journal of Surgery*, 52(3), E60.
41. **Venkataraman S., Semelka R. C., Braga L., Danet I. M., Woosley J. T. (2003).** Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Hepatobiliary System: Report of MR Imaging Appearance in Four Patients 1. *Radiology*, 227(3), 758–763.
42. **Soga H., Yao A., Matsushita K., Shimogaki H., Kawabata G. (2011).** Inflammatory pseudotumor of the retroperitoneum removed via a retroperitoneoscopic approach. *JLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 15(2), 272.
43. **Patnana M., Sevrakov A. B., Elsayes K. M., Viswanathan C., Lubner M., Menias C. O. (2012).** Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *American Journal of Roentgenology*, 198(3), W217–W227.
44. **Ahn K. S., Kang K. J., Kim Y. H., Lim T. J., Jung H. R., Kang Y. N., Kwon, J. H. (2012).** Inflammatory pseudotumors mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver; IgG4-positivity and its clinical significance. *Journal of hepato–biliary–pancreatic sciences*, 19(4), 405–412.
45. **Marie–Cardine A., Berrebi D., Orbach D. (2011).** Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires localisées de l'enfant:

- recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Bulletin du Cancer*, 98(2), 209–216.
46. **Levy A. D., Shaw J. C., Sobin, L. H. (2009).** Secondary Tumors and Tumorlike Lesions of the Peritoneal Cavity: Imaging Features with Pathologic Correlation 1. *Radiographics*, 29(2), 347–373.
47. **Caramella T., Novellas S., Fournol M., Saint–Paul M. C., Bruneton J. N., Chevallier P. (2007).** Imagerie des pseudo–tumeurs inflammatoires hépatiques. *Journal de Radiologie*, 88(6), 882–888.
48. **Applebaum H., Kieran M. W., Cripe T. P., Coffin C. M., Collins M. H., Kaipainen A., ... Shamberger R. C. (2005).** The rationale for nonsteroidal anti–inflammatory drug therapy for inflammatory myofibroblastic tumors: a Children's Oncology Group study. *Journal of pediatric surgery*, 40(6), 999–1003.
49. **Kye B. H., Kim H. J., Kang S. G., Yoo C., Cho H. M. (2012).** A case of inflammatory myofibroblastic tumor originated from the greater omentum in young adult. *Journal of the Korean Surgical Society*, 82(6), 380–384.
50. **Tao Y. L., Wang Z. J., Han J. G., Wei P. (2012).** Inflammatory myofibroblastic tumor successfully treated with chemotherapy and nonsteroidals: A case report. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(47), 7100.
51. **Chavez C., Hoffman M. A. (2013).** Complete remission of ALK–negative plasma cell granuloma (inflammatory myofibroblastic tumor) of the lung induced by celecoxib: A case report and review of the literature. *Oncology letters*, 5(5), 1672–1676.

52. **Dagash H., Koh C., Cohen M., Sprigg A., Walker J. (2009).** Inflammatory myofibroblastic tumor of the pancreas: a case report of 2 pediatric cases—steroids or surgery?. *Journal of pediatric surgery*, 44(9), 1839–1841.
53. **Harmouche H., Mezalek Z. T., Adanouï M., Maaouni A., Berbich A. (1999).** Les complications de la corticothérapie vues dans le cadre de l'urgence. *Maghreb médical*, (333), 11–13.
54. **Butrynski J. E., D'Adamo D. R., Hornick J. L., Dal Cin P., Antonescu C. R., Jhanwar S. C., ... Shapiro G. I. (2010).** Crizotinib in ALK–rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *New England Journal of Medicine*, 363(18), 1727–1733.
55. **Lovly C. M., Gupta A., Lipson D., Otto G., Brennan T., Chung, C. T., ... Coffin, C. M. (2014).** Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer discovery*, CD–14.
56. **Paineau J., Gaillard F., Visset J. (1983).** Pseudo–tumeur inflammatoire du foie. Evolution inhabituelle d'un abcès méconnu? A propos d'une observation. *Journal de chirurgie*, 120(10), 529–533.
57. **Jaïs P., Berger J. F., Vissuzaine C., Paramelle O., Clays–Schouman E., Potet F., Mignon M. (1995).** Regression of inflammatory pseudotumor of the liver under conservative therapy. *Digestive diseases and sciences*, 40(4), 752–756.
58. **Casassus–Builhe D., Le Bougeant P., Carmois T., Terrier F., Chauveau E., Armand J. P., ODDES B. (2002).** Pseudo–tumeur inflammatoire hépatique régressant sous antibiothérapie. *La Presse médicale*, 31(18), 838–840.

59. **Coffin C. M., Hornick J. L., Fletcher C. D. (2007).** Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *The American journal of surgical pathology*, 31(4), 509–520.
60. **Bronzino P., Abbo L., Bagnasco F., Barisone P., Dezzani C., Genovese A. M., ... Aimo, I. (2005).** Intra-abdominal inflammatory myofibroblastic pseudotumor: case report and review of the literature. *Il Giornale di chirurgia*, 26(10), 362–364.