

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1 ^{ère} PARTIE : RAPPEL.....	3
I. GENERALITES.....	3
I.1. HISTORIQUE.....	3
I.2. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES.....	3
I.3. ONCOGENESE.....	4
I.4. RAPPELS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.....	5
I.4.1. Macroscopie.....	5
I.4.2. Histologie.....	6
I.4.3. Immunohistochimie.....	8
I.4.4. Biologie moléculaire.....	9
II. DIAGNOSTIC.....	10
II.1. DIAGNOSTIC POSITIF.....	10
II.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	15
II.3. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE.....	15
II.4. DIAGNOSTIC D'EXTENSION.....	16
II.5. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	17
III. TRAITEMENT.....	21
III.1. BUT.....	21
III.2. MOYENS ET METHODES.....	21
III.3. INDICATIONS.....	26
III.4. RESULTATS.....	28
III.5. SURVEILLANCE.....	29
2 ^e PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	33
I. OBJECTIF.....	34
II. PATIENTS	34
III. METHODOLOGIE.....	34
IV. RESULTATS.....	35
V. DISCUSSION.....	47
V.1. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....	47
V.2. ASPECTS DIAGNOSTIQUES.....	48

V.3. ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	51
CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	58

LISTE ABREVIATION

GIST : gastro-intestinal-stromal-tumor

TDM: tomodesitométrie

NSE : neurone specific enolase

PDGFRA : Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha

AFIP : Armed Forces Institute of Pathology

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASCO : American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (Gastrointestinal-Stromal-Tumor : GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles représentent 1 à 3 % des tumeurs malignes du tube digestif [9] et 80 % des sarcomes gastro-intestinales [56].

Les *GIST* sont définies comme des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le plus souvent fusiformes, parfois épithélioïdes, rarement pléiomorphes) et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immuno-histochimique. [15] Comme on le voit, la définition des GIST repose sur des arguments histologiques et immuno-histochimiques (expression de la protéine KIT).

Bien que leur description initiale date de 1983, les GIST ne sont réellement individualisées que depuis la découverte de l'expression fréquente du CD34 et de celle quasi constante de la protéine C-KIT ou CD 117. En pratique, ce n'est que depuis le début du millénaire que les GIST sont diagnostiquées en routine, et distinguées des autres tumeurs mésoenchymateuses digestives telles que les léiomyomes, les léiomyosarcomes ou les schwannomes [19].

La localisation des GIST à la musculature, tout le long du tractus digestif, et leur expression quasi-constante de *la protéine C-KIT* suggèrent fortement que ces tumeurs se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal. Ces cellules, découvertes pour la première fois par Cajal en 1906, sont responsables du péristaltisme digestif et expriment *KIT* à l'état normal [19].

Ce développement peut se faire à partir de tous les segments du tube digestif, de l'œsophage à l'anus, et exceptionnellement du mésentère et du péritoine. Elles siègent le plus souvent au niveau de l'estomac (50-70%) et de l'intestin grêle (20-30%) [56].

L'âge médian au diagnostic est de 60 ans. La fréquence est identique dans les deux sexes et est actuellement évaluée à 10 à 20 nouveaux cas par million d'habitants par an [15].

Elles peuvent rester longtemps asymptomatiques, donner des symptômes peu spécifiques, ou encore se traduire par des complications mettant parfois en jeu le pronostic vital du patient. Leur caractère bénin ou malin est difficile à définir et s'évalue en termes de risque sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques [59.]

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif. Il est essentiel d'éviter une rupture tumorale per-

opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Le risque de récurrence ou de métastase est actuellement évalué grâce à la localisation initiale, la taille tumorale et l'activité mitotique. Des métastases se développent chez 30 à 50 % des patients atteints de GIST. Elles sont totalement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles, mais l'utilisation des thérapies ciblées avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase tel que l'imatinib constitue l'un des progrès thérapeutiques majeurs de la cancérologie des dix dernières années [31].

Le but de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques à travers une étude rétrospective multicentrique de dossiers de patients.

1^{ère} PARTIE : RAPPELS

I. GENERALITE

I.1. HISTORIQUE

Jusqu'à dans les années 1980, les tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif étaient classées selon des critères morphologiques en deux groupes : les tumeurs des cellules musculaires lisses (comprenant les léiomyomes et les léiomyosarcomes) et les tumeurs nerveuses (schwannomes) [10].

L'arrivée de la microscopie électronique dans les années 1970 a permis de constater qu'au final très peu de ces tumeurs dérivait des cellules musculaires lisses ou nerveuses.

C'est dans ce contexte que Mazur et Clark introduisirent en 1983 le terme de « tumeur stromale » pour désigner ces tumeurs conjonctives indifférenciées, morphologiquement proches des léiomyomes ou des schwannomes [40], mais n'exprimant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse.

Dans les années 1990, deux nouveaux marqueurs immunohistochimiques participant à la reconnaissance du terme de « tumeur stromale gastro-intestinale » sont identifiés : le CD34 découvert en 1994 [50] et la protéine KIT ou CD117 découverte en 1998 [57].

L'expression du CD34 est présente dans seulement 60 à 70 % des GIST et peut être retrouvée dans d'autres tumeurs mésoenchymateuses tel que les léiomyosarcomes [58]. Ce qui en fait un marqueur peu sensible et peu spécifique.

La protéine KIT ou CD117 se révèle quant à elle être un meilleur marqueur diagnostique étant retrouvée dans la majorité (95 %) des GIST [32].

I.2. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES

Leur incidence exacte a été pendant longtemps sous-évaluée, du fait que ces tumeurs n'étaient au départ pas clairement identifiées comme une entité nosologique. De plus, les formes asymptomatiques sont fréquentes et donc non diagnostiquées et la plupart des études sont rétrospectives [58].

L'étude prospective PROGIST réalisée en France a ainsi permis de recenser 535 nouveaux cas au cours de l'année 2005 [44].

Actuellement, on estime l'incidence en France à environ 12 à 15 cas par millions d'habitants [35,61]

En Afrique, le dénombrement hospitalier est de 54 cas à Pretoria, 85 cas au Maroc et 96 au Nigeria. Au Mali, 25 cas de GIST ont été recensés sur une période de 10 ans entre 2006 -2015 [22,26,49,65]. Au Sénégal la documentation sur les tumeurs stromales est rare. Cependant un mémoire de chirurgie à l'hôpital Aristide Le Dantec de 2011 du Dr Yassine nous rapporte 5 cas de tumeurs stromales [68].

Leur incidence selon l'âge est unimodale avec un pic de fréquence différent selon les séries, variant de 46 ans au Nigeria à 66,6 ans en Chine [67]. Globalement, l'âge moyen de survenue est de 50 ans [52]. Elles sont rarement observées dans la population pédiatrique avec seulement 140 cas rapportés dans la littérature, sans prédominance de sexe [56].

Le siège des GIST est préférentiellement l'estomac (60 à 70 % des cas), suivi de l'intestin grêle (20 à 30 % des cas). Moins fréquemment (5% des cas), elles sont rectales, coliques, œsophagiennes, mésentériques ou omentales [56].

Les métastases concomitantes se voient dans 25 à 30 % des cas, surtout au niveau du foie et sont souvent associées à un mauvais pronostic [56].

I.3. ONCOGENESE

Les récepteurs qui interviennent le plus souvent dans le phénomène de tumorigenèse des GIST sont le C Kit et le PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor). Ce sont des récepteurs de la famille des tyrosine kinases, formés de trois parties : extra-membranaire, trans-membranaire et intra-membranaire. Une fois activés, ces récepteurs entraînent deux types d'effets : au niveau tissulaire, ils induisent entre autres des mécanismes comme une hépatogenèse, une gamétogenèse et une mélanogenèse, et au niveau cellulaire ils provoquent une prolifération, une différenciation, une apoptose et une adhésion [56].

La mutation de ces récepteurs joue un rôle majeur dans l'oncogenèse. Il s'agit de mutation hétérozygote type « gain de fonction », qui touche le gène c-Kit dans 80 à 86 % des cas et le gène PDGFR dans 10 à 15 % des cas. Spontanément activées, indépendamment de la liaison avec leur ligand spécifique le stem cell factor (SCF), les mutations de c-Kit assurent une phosphorylation active d'autres protéines que le SCF et par conséquent la croissance et la survie cellulaire des GIST [56].

Ces mutations sont très différentes dans leurs types (délétion, insertion, substitution) et dans leurs localisations. Elles se localisent préférentiellement au niveau des exons 11 et 9 du gène Kit et de l'exon 18 du PDGFR [20,56].

Certaines mutations sont plus souvent rencontrées dans certaines localisations, comme les mutations des exons 18, 14 et 12 du PDGFR présentes au niveau des GIST de l'estomac, et la mutation de l'exon 9 du Kit fréquente au niveau des GIST de l'intestin grêle [63].

Il reste une entité à part de GIST sans mutation de Kit ni de PDGFR, observée dans 5 % des cas [11]. Quelques cas sont en rapport avec des prédispositions familiales comme la neurofibromatose de type I, le syndrome de Strakakis-Carney (tumeurs stromales gastriques multiples, de malignité faible, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien fonctionnel) et de rarissimes mutations familiales de Kit et de PDGFR [11,56].

I.4. RAPPELS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUES

I.4.1. Macroscopie

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses (*figure 1*) [52].

À la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre.

Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-kystiques [15].

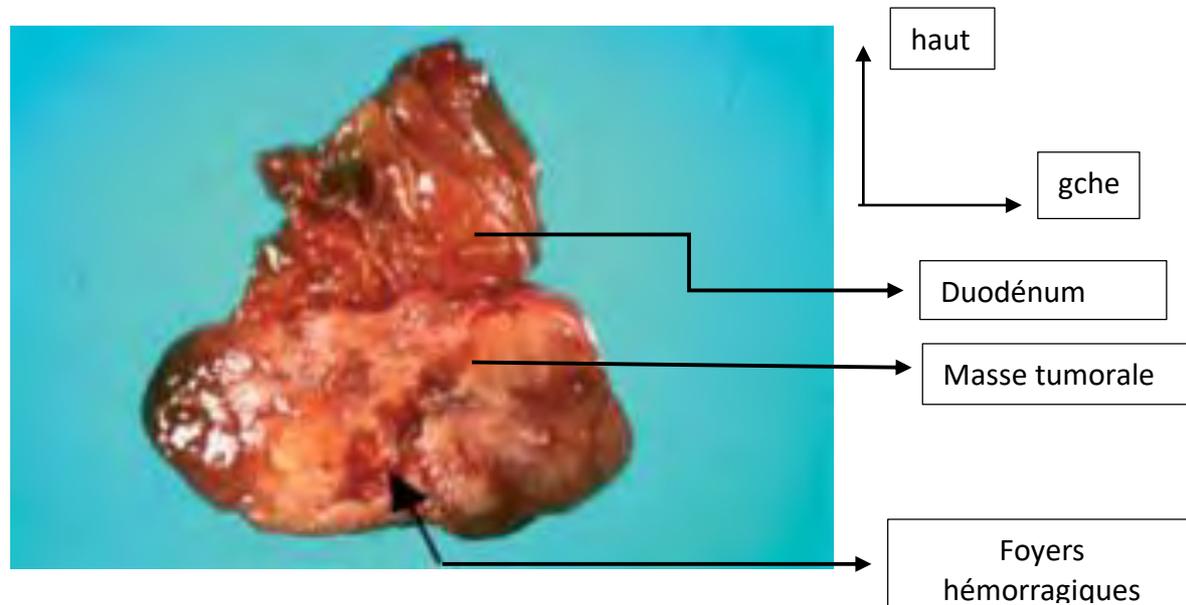


Figure 1 : Aspect macroscopique typique d'un GIST : masse de 7,5 × 3,5 × 3 cm développée dans la paroi d'un segment duodénal de 5 cm, bien limitée, charnue, blanchâtre avec quelques foyers hémorragiques (flèche) [52].

I.4.2. Histologie.

Microscopiquement, il existe 3 catégories principales de GIST [6,12,15,24,58] :

- le type à cellules fusiformes. Il représente 70 à 80 % des GIST.
- le type épithélioïde représente 20 à 30 %.
- le type mixte représente moins de 10 %.

Le type à cellules fusiformes est constitué de cellules fusiformes uniformes avec un cytoplasme éosinophile souvent fibrillaire et un noyau ovoïde, régulier, à chromatine souvent vésiculaire. Les cellules sont arrangées en courts faisceaux enchevêtrés ou tourbillonnants (*figure 2*) [6,58].

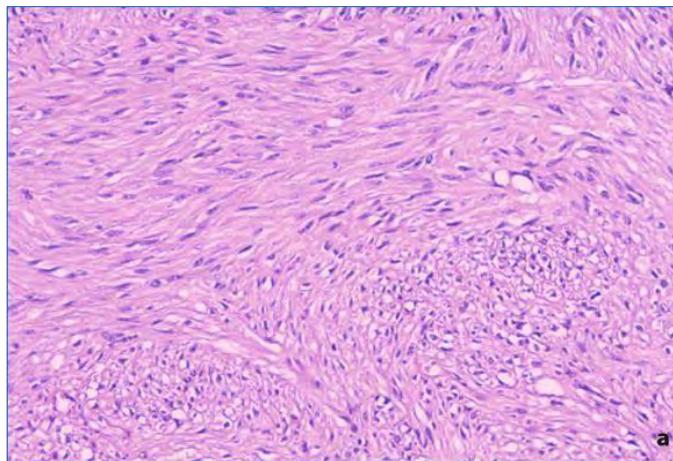


Figure 2 : type à cellules fusiformes (grossissement *100)[12].

Le type épithélioïde est constitué de cellules arrondies avec un cytoplasme d'aspect éosinophile ou clair et un noyau ovoïde ou rond à chromatine vésiculaire. Les cellules tumorales ont souvent tendance à avoir un arrangement imbriqué (*figure 3*).

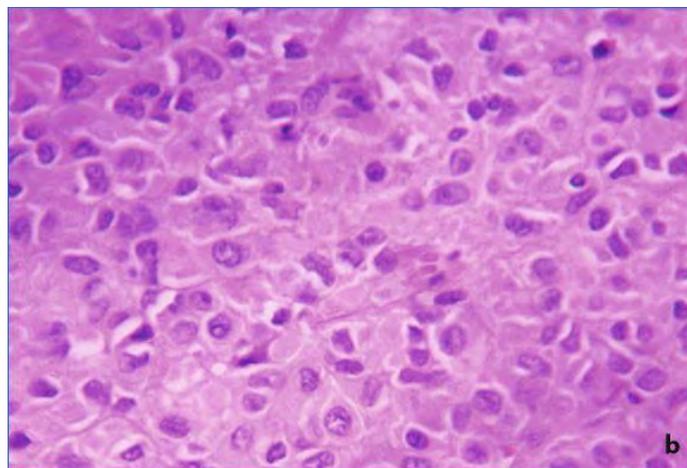


Figure 3 : type épithélioïde (grossissement *200)[[12].

Le type mixte correspond à une association de cellules fusiformes et de type épithélioïde, soit en zones bien distinctes, soit de manière entremêlée (*figure 4*).

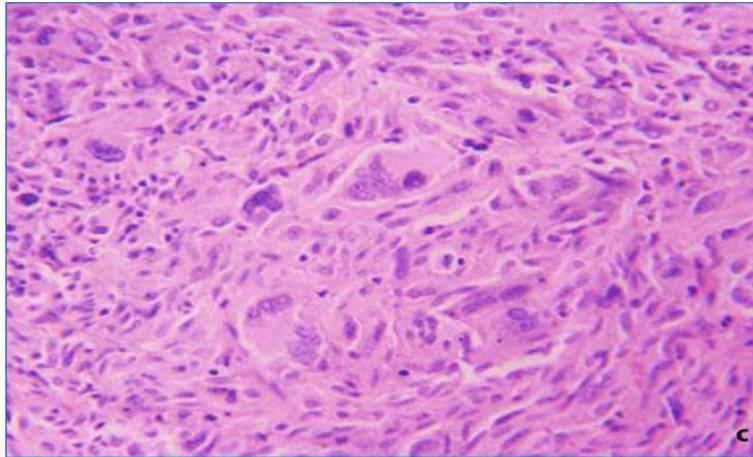


Figure 4 : Type mixte (grossissement *200) [12].

Dans 10 à 20 % des cas (type fusiforme et épithélioïde), on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles, décrites par Min sous le nom de fibres skénoïdes, fibres correspondant à des globules de collagène intracellulaire (*figure 5*) [6,15].

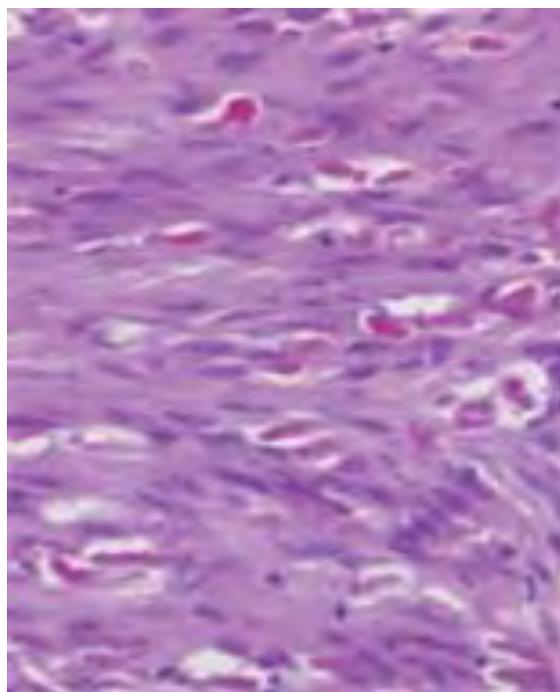


Figure 5 : type avec fibres skénoïdes (grossissement *400) [15].

L'étude histologique permet également d'évaluer le potentiel évolutif de la tumeur en précisant le caractère sain ou infiltré des marges de résection, l'envahissement de la muqueuse, la présence ou non de nécrose, la densité cellulaire et l'activité mitotique.

L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur. Les tumeurs de siège œsophagien, colique et rectal sont habituellement de type fusiforme. Les tumeurs de siège gastrique ont un aspect histologique plus variable, souvent fusiforme, parfois pseudo-palissadique (pouvant évoquer un schwannome), assez fréquemment épithélioïde (correspondant à l'ancien léiomyoblastome ou tumeur myoïde). Les tumeurs de l'intestin grêle contiennent parfois des fibres skénoïdes [15].

I.4.3. Immunohistochimie

La notion de tumeur stromale ou GIST est relativement récente et correspond à une tumeur mésenchymateuse du tube digestif développée à partir des cellules de Cajal qui sont le pacemaker intestinal [52].

Les GIST représentent la majorité des tumeurs conjonctives du tube digestif. Cette entité a été définie récemment sur la base de similitudes ultra-structurales et immuno-histochimiques avec les cellules interstitielles de Cajal. Ces cellules « pacemaker » présentes autour des plexus myentériques dans la musculature digestive joueraient un rôle régulateur du péristaltisme intestinal [52].

Les GIST expriment le CD 117 ou le c-Kit dans 90 à 95 % des cas, le CD34 dans 60 à 80% des cas, la NSE (neurone specific enolase) dans 85 à 90% des cas, la H Caldesmone dans 50 à 80 % des cas, l'actine dans 40% des cas, la protéine S100 dans 5 à 15 % des cas.

Dernièrement, il y a eu le développement de deux marqueurs ; le DOG-1 exprimé par toutes les GIST et le PKC thêta exprimé dans 90 à 100 % des cas. Ces deux marqueurs sont positifs même dans les GIST à Kit et PDGFR négatives [31,56].

La protéine kit est un récepteur transmembranaire de facteur de croissance (stem cell factor) ayant une activité tyrosine kinase. La mutation entraîne un gain de fonction se traduisant par une activation de la tyrosine kinase indépendante de la fixation à son ligand. Il s'ensuit une cascade de signaux activateurs dans la cellule ayant un effet prolifératif [52].

Le diagnostic différentiel immunohistochimique se fait essentiellement avec les léiomyosarcomes, les synoviosarcomes, les dermatofibrosarcomes, le sarcome folliculaire à cellules dendritiques, et les schwannomes [56].

I.4.4. Biologie moléculaire

La recherche de mutations a un double intérêt, thérapeutique et pronostique. Elle est recommandée en cas de forte suspicion de GIST malgré une immunohistochimie négative.

Les GIST sont caractérisées par la présence de mutations intéressant les gènes KIT et PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha) présents sur le chromosome 4 [56].

Au niveau du gène KIT, les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 11 (66,1% des GIST) qui code pour le domaine juxta membranaire du récepteur. Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 13 % des cas et de manière plus fréquente dans les localisations intestinales. Les exons 13 et 17 du gène KIT sont plus rarement touchés (respectivement 1,2 % et 0,6 %) [16,56].

Les mutations du gène PDGFRA sont principalement retrouvées au niveau de l'exon 18 (6 % des GIST) et de l'exon 12 (1,5 %) [16,56].

Tableau 1 : Les mutations KIT et PDGFR les plus fréquentes [56].

Mutation KIT	Fréquence (%)	Mutation PDGFR	Fréquence (%)
Exon 11	67	Exon 12 et 14	2
Exon 9	10	Exon 18	5
Exon 13 et 17	3		

Enfin une équipe chinoise a étudié les mutations de c-Kit et l'expression des marqueurs immuno-histochimiques chez 145 patients avec un GIST. Ils ont trouvé une corrélation entre l'expression de certains marqueurs immuno-histochimiques et la présence de mutation de c-Kit. Ainsi pour les patients exprimant le CD 117 (S100+ et/ou CD34+), la mutation de c-Kit est présente dans 80 % des cas, et pour les patients n'exprimant pas le CD117, la probabilité de mutation KIT dans le GIST CD117- avec CD34+ SMA+ S100-, CD34-SMA-S100+ et CD34+SMA-S100+ était de 100 %, 100 %, et 67 %, respectivement [31,56].

II. DIAGNOSTIC

II.1. DIAGNOSTIC POSITIF.

II.1.1. Circonstances de découverte

II.1.1.1. Découverte lors de manifestations cliniques

Les symptômes engendrés par les tumeurs stromales gastro-intestinales sont la plupart du temps non spécifiques même si certains d'entre-eux donnent parfois des indications sur leur origine. De nombreuses pathologies et autres tumeurs abdominales peuvent en effet être responsables d'une symptomatologie identique. Les deux symptômes les plus fréquemment révélateurs sont des douleurs abdominales mal systématisées et des saignements digestifs la plupart du temps occultes [59].

D'autres signes cliniques peuvent être rencontrés [45] :

- une altération de l'état général
- une masse abdominale
- une anémie ferriprive, liée à un saignement occulte
- des nausées et vomissements
- des troubles du transit (diarrhée ou constipation)
- une dysphagie, principalement dans le cadre de tumeurs cardiales ou œsophagiennes.
- un syndrome rectal
- un syndrome paranéoplasique (rare)

II.1.1.2. Découverte lors des complications

Leur découverte et prise en charge se fait parfois dans un contexte d'urgence lors des complications qui peuvent être [56] :

- l'hémorragie digestive
- l'occlusion intestinale
- l'hémorragie intrapéritonéale
- une perforation tumorale associée à un tableau de péritonite.

II.1.1.3. Découverte fortuite

Les tumeurs stromales gastro-intestinales pouvant rester longtemps asymptomatiques ; leur découverte est souvent fortuite. Les signes cliniques et complications apparaissent généralement lorsque le volume de la tumeur est important.

Ce mode de révélation représente environ 20 à 30 % des diagnostics et la découverte a lieu principalement lors d'une endoscopie digestive, un scanner ou une intervention chirurgicale abdominale [45].

II.1.1.4. Associations pathologiques

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales. Les GIST peuvent être observées dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromatose de type 1.

→ Triade de Carney [31,59]

Il s'agit d'une association lésionnelle rare identifiée pour la première fois par Carney en 1977. D'étiologie incertaine, elle est caractérisée par l'association de plusieurs tumeurs :

- tumeurs stromales gastriques multiples
- chondrome pulmonaire
- paragangliome extra-surrénalien fonctionnel

La triade de Carney affecte préférentiellement les femmes et se caractérise au niveau de l'estomac par une maladie multifocale, nécessitant souvent de nombreuses interventions chirurgicales [59].

→ Maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 [31,59]

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante qui implique une anomalie sur le chromosome 17.

Habituellement, les TSD sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées. Les TSD survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques mais elles sont souvent multiples et de faible malignité.

En pratique la découverte de TSD multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille.

→ Tumeurs stromales gastro-intestinales de forme familiale

Il existe de rares formes familiales de tumeurs stromales gastro-intestinales, le plus souvent liées à une mutation du gène KIT. Elles sont à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de tumeur stromale [59].

II.1.2. Etude paraclinique

II.1.2.1. Biologie

Le bilan biologique reste généralement peu contributif.

Le taux normal de l'hémoglobine est compris entre 13 à 18 g/dl chez l'homme et 12 à 16 g /dl chez la femme.

Une anémie, en rapport avec un saignement parfois occulte, peut être un signe d'appel. Une cytolyse hépatique ou une cholestase peuvent être retrouvées en cas de lésions secondaires hépatiques.

Un syndrome inflammatoire biologique peut parfois être observé.

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux sériques spécifiques [14].

II.1.2.2. Examens morphologiques

II.1.2.2.1 – L'échographie abdominale

L'échographie abdominale reste principalement un examen de débrouillage, utilisé en première intention lors de douleurs ou de perception d'une masse abdominale. L'apport de l'échographie se limite donc à la confirmation du syndrome tumoral, et permet surtout de faire un bilan d'extension local et régional [49].

II.1.2.2.2 – La Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner abdominale permet souvent de retrouver la tumeur (fig. 6).

La tomodensitométrie (ou scanner) abdomino-pelvienne est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour l'orientation diagnostique, le bilan d'extension, l'évaluation des possibilités chirurgicales et le suivi thérapeutique des tumeurs stromales gastro-intestinales [5,49]. Elle est souvent associée à une étude de l'étage thoracique.

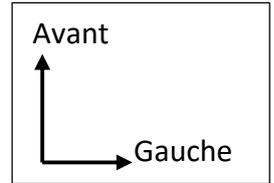


Figure 6 : TDM d'une tumeur stromale gastrique de développement intra-luminal, d'aspect plutôt homogène, avec signes évidents d'infiltration de la séreuse et du tissu péritonéal adjacent [49].

II.1.2.2.3 – L'Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM abdominale avec injection de produit de contraste constitue une bonne alternative au scanner et évite l'irradiation mais reste peu utilisée en pratique courante.

Elle est principalement utilisée pour le bilan local pré-opératoire des lésions pelviennes (surtout pour les TSD rectales), permettant une analyse des rapports entre la lésion et les structures tissulaires [49].

II.1.2.2.4 – La Tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons (ou TEP-scanner) est un examen principalement utile dans l'évaluation de la réponse au traitement médical par imatinib ainsi que dans l'étude et le suivi des métastases [56].

II.1.2.3. Explorations digestives

▪ L'endoscopie

Les tumeurs stromales sont plus fréquentes au niveau gastrique (60 à 70 %) et lorsqu'elles sont symptomatiques s'expriment principalement par un saignement gastro-intestinal [58]. De ce fait, elles sont souvent découvertes lors d'une endoscopie digestive haute.

Lorsqu'elles sont asymptomatiques, leur découverte en endoscopie peut être fortuite. Attention aux cas de tumeurs stromales à développement exoluminale chez lesquelles la muqueuse gastrique peut paraître normale à l'endoscopie.

Selon la localisation, la fibroscopie œsogastroduodénale, la rectoscopie ou la coloscopie peuvent être contributifs. En cas de tumeur grêlique, l'entéroscopie ou la vidéo-capsule peuvent être utilisées [58].

- **L'écho-endoscopie**

L'écho-endoscopie est un bon examen pour caractériser les lésions sous-muqueuses œsogastroduodénales ou rectales quand elles sont de taille modérée. Elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, pouvant mimer une tumeur sous-muqueuse en endoscopie.

L'aspect écho-endoscopique peut également permettre un diagnostic présomptif de tumeur stromale et correspond typiquement à une lésion hypoéchogène, souvent homogène, ovale, bien limitée, se développant à partir de la musculuse (quatrième couche hypoéchogène) (Figure7) [58]



Figure 7 : Écho-endoscopie d'une lésion sous-muqueuse, hypoéchogène, se développant à partir de la musculuse, évocatrice de tumeur stromale. [58]

II.1.2.4. Examen anatomo-pathologique et immunohistochimique.

Le diagnostic de tumeur stromale repose principalement sur une analyse histologique associée à des techniques d'immunohistochimie.

L'étude anatomopathologique de la tumeur permet également d'évaluer le potentiel évolutif et de malignité d'une tumeur stromale, mais aussi d'orienter la prise en charge thérapeutique.

II.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel anatomopathologique des GIST se pose avec les autres tumeurs mésoenchymateuses :

- **léiomyome et léiomyosarcome** : ils sont formés de grandes cellules fusiformes, à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi. Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment fortement la desmine et l'alpha actine musculaire lisse. La distinction est importante pour le traitement des tumeurs malignes car la modalité thérapeutique est totalement différente [29,31,51].
- **schwannome** : c'est une tumeur développée à partir des cellules de Schwann qui engainent les axones des neurones périphériques. Sa localisation dans le tube digestif est rare, essentiellement l'estomac et plus exceptionnellement le rectum. Le recours au marquage immunohistochimique montre une positivité typique pour la protéine S100 et pour la protéine gliale fibrillaire [31,47,66].
- **sarcome de Kaposi** : le CD31 (marqueur endothélial spécifique) est positif dans le sarcome de Kaposi et négatif dans les tumeurs stromales.
- **carcinome sarcomatoïde** : ces tumeurs malignes simulent les sarcomes : cependant elles renferment des éléments épithéliaux. Elles infiltrent très souvent la muqueuse dans les formes exophytiques, alors que l'ulcération muqueuse est exceptionnelle. L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokératine, pour le CD34 et le CD117 [29,31].
- **mélanome** : il peut être soit primitif soit secondaire. Les cellules mélaniques peuvent prendre parfois l'aspect de cellules fusiformes, épithélioïde ou pléiomorphes. Ces tumeurs expriment le CD 117 dans 36% des cas. Elles présentent une positivité vive pour la PS100, le CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques sont positifs [31,41].

II.3. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE

Lorsqu'elles deviennent symptomatiques, les manifestations cliniques peuvent varier en fonction de la localisation [9] :

- **œsophage** : les symptômes les plus fréquents des tumeurs stromales digestives (TSD) œsophagiennes sont la dysphagie et la perte de poids.
- **estomac** : les TSD gastriques peuvent se révéler par un saignement gastro-intestinal (20 à 50%) ou souvent par une masse épigastrique quand elles sont volumineuse (25 à 40%).
- **anses grêles** : les tumeurs stromales des anses grêles apparaissent le plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon, et elles se manifestent par un saignement, une douleur abdominale, une masse palpable, une occlusion ou une perforation.
- **rectum** : les TSD rectales se manifestent le plus souvent par des rectorragies ou des douleurs rectales [9,31].
- **mésentère** : les tumeurs stromales du mésentère, de l'épiploon ou encore du rétropéritoine, même si elles restent rares, ne doivent pas être confondues avec des lésions secondaires dans le cadre d'une invasion péritonéale. Ce sont typiquement des masses solitaires et les symptômes prédominants sont les douleurs abdominales et la palpation d'une masse abdominale.

II.4. DIAGNOSTIC D'EXTENSION

♣ Bilan d'extension

L'examen de référence pour le bilan d'extension est le scanner spiralé abdomino-pelvien trois temps avec un passage thoracique.

Selon la pertinence et les conditions, ces options sont possibles :

- échographie abdominale ;
- Écho-endoscopie (généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum) ;
- IRM (notamment en cas de GIST du rectum) ;
- TEP-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM ou à l'IRM.

♣ Extension

On considère actuellement que toutes les tumeurs stromales gastro-intestinales ont un certain potentiel de malignité et peuvent avoir une évolution métastatique [58,59].

Leur dissémination est principalement locorégionale avec des métastases hépatiques ou péritonéales. Les atteintes ganglionnaires et les métastases pulmonaires ou osseuses sont très rares [58].

II.5. PRONOSTIC

II.5.1. Facteurs pronostiques

Le caractère bénin ou malin des tumeurs stromales gastro-intestinales est difficile à évaluer. Seule l'existence de métastases ou une invasion des organes de voisinage lors du diagnostic permet d'affirmer la malignité de la lésion [15].

En effet, toutes les tumeurs stromales, même de petite taille et de très faible malignité, peuvent récidiver tardivement [60].

Le consensus actuel est de considérer toutes les GIST comme ayant un potentiel de malignité [6].

Plusieurs critères et classifications ont été établis pour permettre d'évaluer la probabilité de récurrence ou de métastases, notamment après résection chirurgicale. Elles se basent principalement sur des facteurs anatomo-pathologiques que sont la taille tumorale et l'index mitotique [12].

Aucun de ces critères n'offre une différenciation parfaite entre tumeurs stromales malignes et bénignes mais permet de les classer en terme de risque.

II.5.2. Classification pronostique.

Deux principales classifications du risque ont été établies pour évaluer la probabilité de récurrence d'une tumeur stromale gastro-intestinale après résection chirurgicale : la classification de Fletcher (ou NIH) et la classification de Miettinen (ou AFIP).

Ces classifications ne prennent pas en compte une éventuelle rupture tumorale pré ou peropératoire, traduisant un risque métastatique ou de récurrence élevé [52].

La classification de Joensuu, plus récente, est dérivée de celle du NIH et permet d'intégrer ce risque lié à une rupture tumorale [52].

Une adaptation au système de classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) a également été instaurée depuis 2010 mais reste actuellement moins utilisée en pratique que les classifications de Miettinen ou de Joensuu.

II.5.2.1 - Classification selon Fletcher (ou NIH)

Elle a été mise au point en 2002 lors d'une réunion de consensus organisée par le National Institute of Health (NIH) et permet de prédire le risque de récurrence ou de métastase d'une GIST primaire réséquée chirurgicalement. Elle ne s'applique pas aux GIST déjà métastatiques au moment du diagnostic (ou lorsqu'il existe une perforation tumorale). Cette classification se base sur la taille de la tumeur et l'index mitotique (tableau 2) [25]

Tableau II : Risque de récurrence selon Fletcher [24].

Risque	Taille de la tumeur*	Index mitotique**
Très faible	< 2 cm	< 5/50
Faible	2-5 cm	< 5/50
Intermédiaire	< 5 cm	6-10/50
	5-10 cm	< 5/50
Élevé	> 5 cm	> 5/50
	> 10 cm	Indifférent

* Taille de la tumeur dans son plus grand diamètre.

** Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

II.5.2.2 - Classification selon Miettinen (ou AFIP)

La classification NIH a été affinée suite à des études rétrospectives réalisées en 2006 par Miettinen et al. de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) et portant sur plus de 1600 patients [42,59].

La classification de l'AFIP s'appuie sur la précédente en prenant en compte la localisation de la tumeur dans l'évaluation du risque (tableau 3).

Tableau III : Risque de récurrence selon Miettinen [42]

Paramètres de la tumeur		Risque de récurrence ou de métastases			
Index mitotique*	Taille**	Estomac	Jéjunum iléon	Duodénum	Rectum
≤ 5/50	≤ 2 cm	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	> 2 et ≤ 5 cm	Très faible	Faible	Faible	Faible
	> 5 et ≤ 10 cm	Faible	Modéré	Élevé	Élevé
	> 10 cm	Modérée	Élevé	Élevé	Élevé
> 5/50	≤ 2 cm	Aucun	Élevé ¹	N.D. ²	Élevé
	> 2 et ≤ 5 cm	Modéré	Élevé	Élevé	Élevé
	> 5 et ≤ 10 cm	Élevé	Élevé	Élevé	Élevé
	>10 cm	Élevé	Élevé	Élevé	Élevé

* Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

** Taille de la tumeur dans son plus grand diamètre.

1. Très faible nombre de cas.

2. ND : pas de données disponibles (aucun cas dans l'étude).

II.5.2.3 - Classification TNM

Même si la classification de l'AFIP (selon Miettinen) reste actuellement la plus utilisée, celle-ci a été adaptée en 2010 par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), permettant une standardisation au système de classification TNM combiné à l'index mitotique. Elle n'intègre pas de nouvelles informations mais est applicable aux tumeurs stromales métastasées [18].

Définition T, N, M et de l'index mitotique pour les GIST [18] :

- T : Tumeur initiale
 - Tx : Non déterminé ou non évaluable T0 : Pas de tumeur primitive
 - T1 : Tumeur ≤ 2 cm
 - T2 : Tumeur > 2 et ≤ 5 cm
 - T3 : Tumeur > 5 et ≤ 10 cm T4 : Tumeur > 10 cm
- N : Adénopathies
 - Nx : Non déterminé
 - N0 : Pas de métastase ganglionnaire
 - N1 : Présence de métastase(s) ganglionnaire(s)

Les atteintes ganglionnaires étant exceptionnelles pour les GIST, le statut est habituellement N0.

- M : Métastases
 - M0 : Pas de métastases
 - M1 : Métastase(s) à distance
- Index Mitotique :
 - Bas : Inférieur ou égal à 5 / 50 (HPF)
 - Élevé : Supérieur à 5 / 50 (HPF)

Stade / groupe pronostique des GIST selon la localisation de la tumeur : (tableaux IV et V)

→ **Tableau IV : Tumeurs stromales de localisation gastrique**

Stade	T	N	M	Index mitotique
Stade Ia	T1 ou T2	N0	M0	Bas
Stade Ib	T3	N0	M0	Bas
Stade II	T1	N0	M0	Élevé
	T2	N0	M0	Élevé
	T4	N0	M0	Bas
Stade IIIa	T3	N0	M0	Élevé
Stade IIIb	T4	N0	M0	Élevé
Stade IV	-	N1	-	-
	-	-	M1	-

→ **Tableau V : Tumeurs stromales grêliques, œsophagiennes, colo-rectales, méésentériques ou péritonéales**

Stade	T	N	M	Index mitotique
Stade I	T1 ou T2	N0	M0	Bas
Stade II	T3	N0	M0	Bas
Stade IIIa	T1	N0	M0	Élevé
	T4	N0	M0	Bas
Stade IIIb	T2	N0	M0	Élevé
	T3	N0	M0	Élevé

	T4	N0	M0	Élevé
Stade IV	-	N1	-	-
	-	-	M1	-

- Stade I : Faible risque de récurrence après traitement chirurgical.
- Stade II : Risque de récurrence intermédiaire.
- Stade III : Risque élevé de récurrence.
- Stade IV : Maladie métastatique.

III. TRAITEMENT

III.1. BUT

→ Le but du traitement des GIST est d'obtenir la guérison complète.

→ Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à :

- ralentir l'évolution le plus longtemps possible ;
- permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

III.2. MOYENS ET METHODES

III.2.1. Moyens chirurgicaux

III.2.1.1 - Principes de la chirurgie [8, 59]

La prise en charge chirurgicale des GIST est importante, non seulement dans un but thérapeutique (car elle constitue un traitement potentiellement curatif), mais également dans un but diagnostique. En effet, de nombreux diagnostics de GIST ne sont posés qu'après une étude anatomo-pathologique de la pièce de résection.

Le traitement principal des GIST localisées est la résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur avec des marges saines (résection R0). Il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité optimale nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. La plupart des auteurs considèrent qu'une marge de 1 à 2 cm est généralement suffisante [59].

Un deuxième point primordial est d'éviter une rupture tumorale peropératoire qui puisse entraîner une dissémination péritonéale. Selon l'ESMO (European Society for Medical Oncology), l'effraction tumorale expose le patient à un risque équivalent à celui d'un patient métastatique [8, 59].

La coelioscopie est envisageable pour les tumeurs stromales de petite taille, lorsqu'il n'y a pas de risque de rupture mais la voie d'abord à privilégier reste la laparotomie [8].

Le curage ganglionnaire associé n'est pas systématique en raison du très faible risque d'envahissement ganglionnaire.

Le cas des résections R1 (sans marges de tissu sain) reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic. Lorsqu'une chirurgie avec marges d'exérèse saines implique des séquelles fonctionnelles majeures, la décision d'effectuer une résection R1 peut être acceptable [8, 59].

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, il est recommandé d'en effectuer l'exérèse plutôt que de réaliser une libération difficile pouvant entraîner une rupture tumorale et altérer le pronostic [8, 59].

La biopsie chirurgicale doit être discutée au cas par cas lors d'une réunion multidisciplinaire en pesant les avantages et les risques potentiels. Elle est inutile si une intervention chirurgicale est envisagée. Elle est indiquée en cas de doute diagnostique avec une autre lésion pour laquelle une simple surveillance (pancréas aberrant) ou un traitement non chirurgical (lymphome) est indiqué, pour obtenir une certitude diagnostique en cas de geste chirurgical délicat du fait de la localisation tumorale ou de l'état du patient ou en cas de GIST d'emblée métastatique relevant d'un traitement par Imatinib [48].

Lorsque la résection complète de la tumeur est possible, un traitement néo-adjuvant par imatinib (GLIVEC®) n'est pas indiqué [59].

En revanche, le traitement néo-adjuvant par imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire lorsque la résection complète de la tumeur est incertaine en pré-opératoire ou si l'on estime qu'il peut permettre une chirurgie plus simple et moins mutilante.

La chirurgie est généralement envisagée après 6 à 12 mois de traitement (réponse maximale) [59].

En raison de GIST d'emblée résistantes à l'imatinib (5 à 10 %), il est nécessaire dans le cas d'un traitement néo-adjuvant, d'évaluer précocement la réponse tumorale (par TEP-scan après 2 à

4 semaines de traitement) et si possible de déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à l'imatinib [8, 59].

Il est également important de tenir compte du risque de complications (principalement hémorragiques) liées à la tumeur, sous imatinib.

III.2.1.2. Gestes chirurgicaux

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur. Il peut s'agir de :

- gastrectomie typique partielle des 4/5 ou segmentaire mais une gastrectomie totale ou gastrectomie atypique peut être nécessaire ;
- résection segmentaire du grêle,
- colectomie,
- exérèse par énucléation sous thoracoscopie (quand elle est possible est une alternative à l'œsophagectomie) [31,59].
- œsophagectomie,
- exérèse large parfois mutilante qui n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain.
- exérèse des métastases envisageable en cas de progression focale de la maladie sous imatinib, avec un impact sur la survie globale, mais n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse

III.2.2. Moyens médicaux.

III.2.2.1. Mesures de réanimation médicale.

Réhydratation, transfusion, morphiniques, amines vasoactives...

III.2.2.2. Moyens médicamenteux

Antalgiques, antibiotiques, vitamines...

III.2.2.3. Thérapies ciblées.

→ **Imatinib**

L'imatinib (mésilate d'imatinib) ou GLIVEC®, anciennement STI571 est un inhibiteur sélectif de protéine tyrosine kinase (en particulier c-Kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF).

L'imatinib entraîne une inhibition compétitive de la fixation d'ATP au niveau du Kit, ainsi une inhibition de la phosphorylation et par conséquent une interruption des voies de signalisation (MAP-K et AKT).

Le GLIVEC® se présente sous la forme de comprimés de 100 ou 400 mg.

Concernant les tumeurs stromales gastro-intestinales, l'imatinib est indiqué dans :

- le traitement des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques (décembre 2002).
- le traitement adjuvant des patients présentant un risque significatif de récurrence après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale Kit (CD117) positive (septembre 2009). Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

L'imatinib est également indiqué dans le traitement :

- de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positif.
- de la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif.
- des syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs.
- du syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou de la leucémie chronique à éosinophiles.
- du dermatofibrosarcome protuberans (ou maladie de Darier-Ferrand).

La demi-vie de l'imatinib est d'environ 18 heures. Il est administré par voie orale en une prise par jour. La posologie recommandée dans le traitement adjuvant après résection chirurgicale des tumeurs à risque modéré ou élevé de récurrence, ainsi que le traitement des tumeurs non résécables ou métastatiques est de 400 mg par jour.

La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie mais il semble légitime de poursuivre le traitement au long cours pour les GIST métastatiques ou non résécables. Selon les accords d'experts, la durée recommandée du traitement par imatinib en situation adjuvante est d'au moins 3 ans.

De plus, en cas de rupture tumorale, le risque de récurrence est majeur et l'attitude à adopter serait de proposer un traitement adjuvant jusqu'à progression de la pathologie.

Les effets secondaires sont dépendants de la dose. Pour une posologie de 400 mg par jour, les effets secondaires restent modérés et disparaissent souvent après quelques mois de traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- des œdèmes périorbitaires et/ou des membres inférieurs.
- des troubles digestifs à type de nausée, diarrhées et douleurs abdominales.
- une asthénie
- des myalgies.
- des éruptions cutanées.
- des céphalées.
- une pancytopénie le plus souvent modérée.
- une hémorragie digestive (le plus souvent d'origine tumorale et liée à l'efficacité du traitement sur la réduction du volume tumoral).

Il n'existe pas de données spécifiques sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte et les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction. L'imatinib ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Il est conseillé d'utiliser une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer. L'allaitement est également contre-indiqué pendant le traitement.

Le métabolisme de l'imatinib est hépatique, impliquant l'iso enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et son élimination est essentiellement biliaire. En raison de son métabolisme hépatique, l'imatinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique [59].

Une résistance secondaire est parfois observée après un an de traitement par imatinib. Elle peut être responsable d'une nouvelle progression tumorale partielle ou multifocale.

L'acquisition de nouvelles mutations du gène kit au cours du traitement est souvent responsable de cette résistance secondaire. Les mutations des exons 13, 14 et 17 sont les plus rapportées [59].

L'arrêt de l'imatinib chez les patients présentant une résistance secondaire peut être associé à une reprise évolutive des clones tumoraux toujours sensibles.

L'attitude à adopter est un choix pluridisciplinaire et peut consister à augmenter la posologie à 800 mg par jour ou à débiter un traitement par sunitinib [59].

→ **Sunitinib (SUTENT®) [59]**

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGFR, PDGFR).

Il peut être utilisé en seconde intention dans le traitement des GIST avancées en cas d'échec ou d'intolérance à l'imatinib.

La posologie recommandée est de 50mg par jour 4 semaines sur 6 par voie orale, cependant une posologie de 37,5 mg par jour peut être une alternative.

→ **Regorafenib**

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

Il s'agit d'un traitement standard de troisième ligne en cas d'échec ou d'intolérance des traitements à l'imatinib et au sunitinib. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4.

La tolérance au traitement apparaît moins bonne que pour l'imatinib et le sunitinib [59].

→ **Autres molécules**

Seuls l'imatinib et le sunitinib sont recommandés pour un traitement standard des GIST, les autres molécules sont en cours d'essai et il y en a beaucoup.

Le nilotinib, un inhibiteur tyrosine kinase de deuxième génération, a été testé dans une étude phase II en première ligne, les résultats sont prometteurs avec une médiane du taux de survie à six mois à 85,7 % [56].

Le sorafenib a été testé en troisième ligne, dans une étude phase II à la dose de 400 mg deux fois par jour. Les résultats ont été présentés à l'ASCO 2011, avec un taux de contrôle de la maladie à 68 %, une survie sans progression à 5,2 mois et une survie médiane à 11,6 mois [56].

D'autres options thérapeutiques tel que dasatinib, pazopanib, everolimus et bevacizumab existent mais sont en phase d'essai clinique [56].

III.2.3. Autres moyens

III.2.3.1 - La chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique, même en situation palliative n'a que peu d'intérêt en raison d'une grande chimiorésistance des tumeurs stromales [32,56].

III.2.3.2 - La radiothérapie

La radiothérapie est inefficace dans le traitement des GIST métastatiques mais peut être utilisée à visée symptomatique dans certains cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques [32,56].

III.3. INDICATIONS

Indications thérapeutiques [34].

a. GIST résécables non métastatiques, résection R0

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

b. GIST résécables non métastatique, résection R1 ou R2

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

c. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier)

- Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (avis d'experts).

- Imatinib en adjuvant si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence (accord d'experts).

d. GIST non résectables, non métastatiques

- Traitement par imatinib 400 mg/j (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts).
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (accord d'experts).
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts).

e. Progression sous imatinib 400 mg/j

- Avis auprès d'une RCP
- Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la décision thérapeutique.
- Vérifier l'observance du traitement.
- Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j ou sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (avis d'experts).
- Contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).
- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (avis d'experts).
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg (1jour/2), 4 semaines sur 6.

e. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib

- Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4.

III.4. RESULTAT

III.4.1. Morbidité

La morbidité du traitement des tumeurs stromales englobe généralement deux paramètres : la récurrence et les effets indésirables du traitement médical. Le risque de récurrence après

résection peut être évalué grâce à la classification de Fletcher (**tableau II**) ou par la classification de l'AFIP proposée par Miettinen (**tableau III**) et qui est plus précise.

La rupture tumorale peropératoire et l'exérèse incomplète augmente également le risque de récurrence. Cette dernière survient pour plus de la moitié des cas dans les deux ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive [8].

Des complications post-opératoires ont également été rapportées surtout lorsque la chirurgie a été faite après un traitement néoadjuvant à base d'imatinib. Environ 5% des patients traités par imatinib ont présenté des hémorragies ou des perforations d'organe creux liées à la rupture de volumineuses masses tumorales nécrosées par le traitement [8].

Le taux d'effets indésirables du traitement médical des tumeurs stromales est très faible dans la littérature [36].

III.4.2. Mortalité

Aucune étude n'a évalué la mortalité globale des tumeurs stromales. Par contre, le taux de mortalité opératoire a été de 32% dans une étude rétrospective [7]. Les patients ayant des tumeurs à faibles risques de récurrence présentent un taux de mortalité faible, proche de la population normale non affectée, contrairement à ceux qui sont des porteurs de tumeur à haut risque [8].

La question sur la mortalité selon la topographie et selon le geste chirurgical réalisé est très pertinente. Nos recherches documentaires sur cet aspect n'ont été fructueuses. Des études dans ce sens devraient être menées.

III.4.3. Survie

Le taux de survie de l'ensemble des patients atteints de tumeurs stromales est de 35% à 5 ans. Les facteurs influençant de manière significative le pronostic sont le stade de la maladie au moment du diagnostic, la taille de la tumeur et la qualité de la résection chirurgicale. En effet la survie médiane des patients présentant au moment du diagnostic une tumeur localisée est de 60 mois, contre seulement 19 mois en cas de métastases et de 12 mois lors d'une récurrence locale. En outre, plus de 70% des patients dont le diamètre de la tumeur n'excédait pas 5 cm sont en vie après 5 ans et seulement 20% d'entre eux lorsque la taille de la tumeur était de plus de 10 cm [46].

III.5. SURVEILLANCE

A - Après traitement chirurgical

Il n'existe pas de directives précises concernant la surveillance des tumeurs stromales gastro-intestinales, ceci principalement en raison des récurrences qui peuvent être tardives même après un traitement curatif et de la difficulté à définir leur potentiel malin.

Certaines recommandations ont cependant été établies après accord d'experts (Thesaurus National de Cancérologie Digestive : TNCD) et tiennent compte du risque de récurrence évalué par la classification de l'AFIP [32].

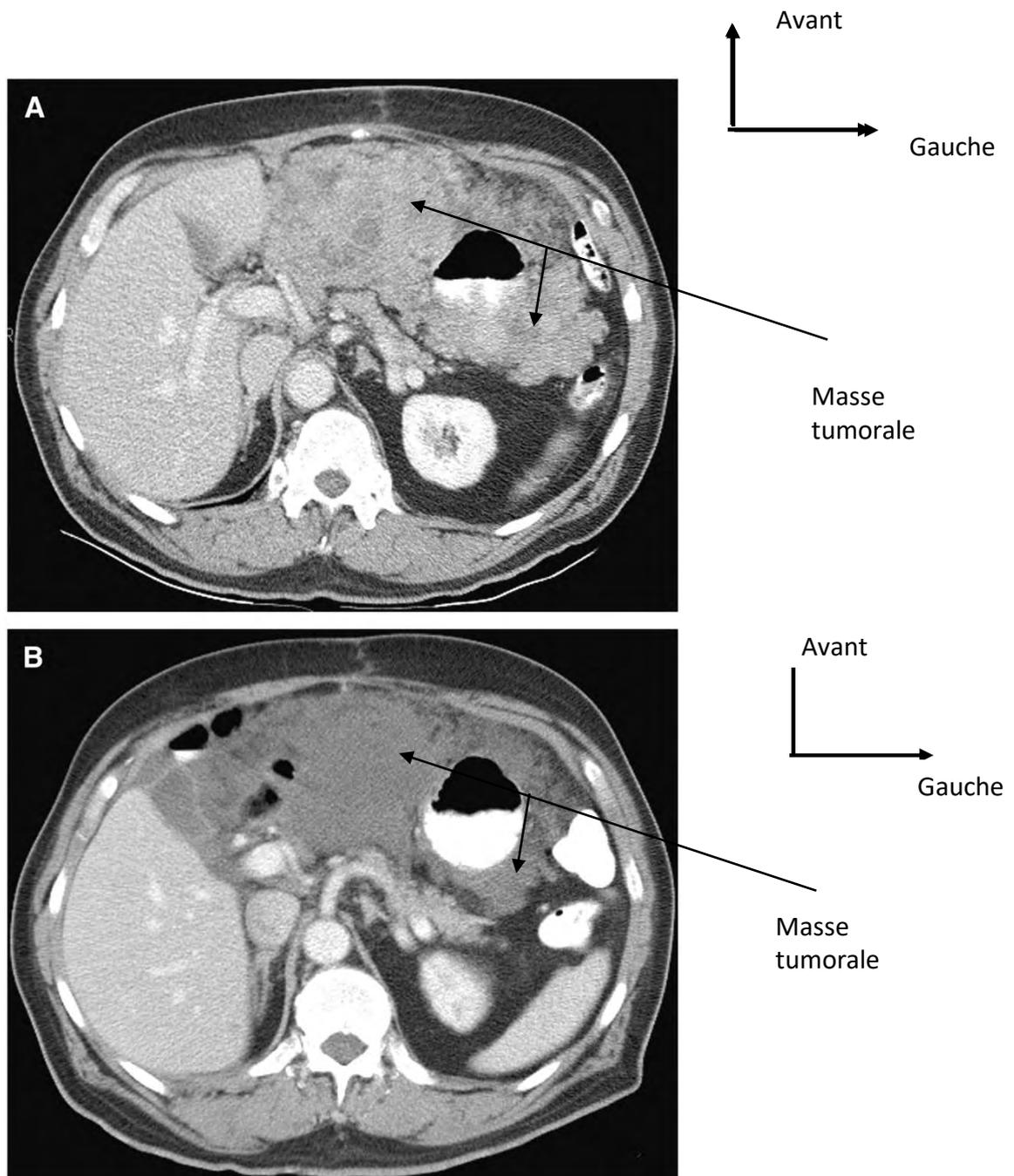
Les examens recommandés sont l'examen clinique et le scanner abdomino-pelvien (éventuellement l'échographie abdominale ou l'IRM).

- Risque très faible : pas de surveillance systématique.
- Risque faible : examen clinique et scanner abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans [32,59].
- Risque intermédiaire : examen clinique et scanner abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels [32,59].
- Risque élevé : examen clinique et scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels [32,59].

B - Après traitement par imatinib

Le scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour l'évaluation de la réponse tumorale à l'imatinib.

Une réponse positive à l'imatinib se caractérise par une rémission de la densité et de la vascularisation de la tumeur en quelques semaines, ainsi que par l'apparition d'un caractère homogène (Figure 8) [59].



A : Imagerie réalisée avant le début du traitement, montrant une volumineuse masse hétérogène entourant l'estomac.

B : Imagerie réalisée à 8 semaines après le début du traitement par imatinib, montrant une diminution de la densité et un caractère homogène de la masse.

Figure 8 : Scanner d'une tumeur stromale gastrique non résecable [59].

La taille tumorale n'est pas un critère fiable de surveillance et peut même augmenter initialement dans certains cas (développement d'une dégénérescence myxoïde ou d'une hémorragie intratumorale), faisant croire à une progression de la tumeur. Une réduction de la taille tumorale n'est généralement pas observée avant 6 à 12 mois de traitement [59].

La vascularisation tumorale peut également être évaluée de manière précoce par une échographie doppler avec injection de produit de contraste, notamment dans le cas de métastases hépatiques [32].

Le TEP-scanner au FDG, plus coûteux et d'accessibilité parfois limitée, permet aussi une évaluation précoce de la réponse tumorale avec une bonne sensibilité [1].

La surveillance de la tolérance au traitement par imatinib se fait principalement par examen clinique, hémogramme et bilan biologique hépatique selon les recommandations établies par accord d'experts (TNCD) [32] :

- examen clinique, hémogramme et bilan biologique hépatique tous les mois en début de traitement.
- scanner abdomino-pelvien avec mesure de la densité tumorale tous les 3 mois (ou IRM abdominale).

Une évaluation précoce de la réponse au traitement par imatinib est possible par [32] :

- échographie doppler avec injection de produit de contraste (à réaliser en pré-thérapeutique, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois).
- TEP-scanner au FDG (à réaliser en pré-thérapeutique, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois).

2^e PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I. Objectif

L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs stromales prises en charge au service de Chirurgie Générale de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar et du service d'hématologie de l'hôpital Dalal Diam de Guédiawaye.

II. Méthodologie

Ce travail rétrospectif a été établi après revue de dossiers de patients suivis de à l'unité d'hématologie de l'hôpital Dalal Diam et du service de chirurgie générale du CHU Aristide Le Dantec pour tumeur stromale. Alors, nous avons établi des observations médicales pour exploiter ces données et aboutir à l'élaboration de ce travail. Ces observations médicales comprennent des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutique et évolutives.

Nous avons sélectionné les patients opérés et dont le diagnostic de tumeur stromale digestive avait été confirmé à l'immunohistochimie.

Ainsi, nous avons eu à collecter 06 cas de tumeurs stromales.

III. RESULTATS

OBSERVATION N°1

Ibrahima S.D est un patient âgé de 51 ans sans antécédent pathologique particulier, reçu pour une masse abdominale siégeant au niveau de l'hypochondre gauche, accompagné de douleurs abdominales à type de pesanteur, d'intensité modérée.

Il a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de cette masse en Guinée au mois de décembre 2014 avec des suites opératoires simples.

A environ un an post opératoire, le patient a présenté une récurrence de la masse qui a augmenté progressivement de volume. Un bilan morphologique réalisé a visualisé une volumineuse tumeur abdominale. Et le patient a décidé de venir au Sénégal pour une meilleure prise en charge.

L'examen physique, à l'admission a retrouvé un patient en assez bon état général, des muqueuses moyennement colorées, une cicatrice de laparotomie xypho-pubienne, une masse abdominale volumineuse de consistance ferme non douloureuse. Les aires ganglionnaires étaient libres

A la biologie la numération formule sanguine a montré une anémie avec un taux d'hémoglobine à 8,1 g/dl.

Le scanner abdominal a objectivé une volumineuse masse abdominale mésentérique occupant tout l'abdomen et n'envahissant pas les organes de voisinage et à distance.

L'IRM du 19/01/2016 a conclu à une récurrence d'une tumeur hétérogène nécrosée abdomino-pelvienne probablement intrapéritonéale associée à une ascite de moyenne abondance.

L'exploration chirurgicale par laparotomie a visualisé une volumineuse masse mésentérique d'environ 9 cm de grand axe, présentant des adhérences lâches avec les anses grêles. Le foie était d'aspect normal et lisse.

Une exérèse complète sans résidu macroscopique de la tumeur a été réalisée comme geste avec des suites opératoires simples.

La pièce opératoire avait été déposée pour étude anatomo-pathologique.

Au plan macroscopique, la pièce mesurait 7 cm de grand axe et présentait une tranche de section charnue, blanchâtre, avec des zones de remaniements hémorragiques. La tumeur était partiellement encapsulée.

L'examen microscopique des coupes histologiques montrait une prolifération maligne à cellules fusiformes et rondes. Ces cellules présentaient des atypies modérées à sévères et des mitoses anormales en faveur d'un GIST de haut grade.

L'immunohistochimie a retrouvé une prolifération tumorale fusocellulaire fasciculée sans nécrose avec un index mitotique de 3 mitoses pour 10 champs. Les cellules tumorales montraient en immunohistochimie une expression du CD117 et du CD34 en faveur d'un GIST. La tumeur était classée à un risque intermédiaire selon Fletcher ou Miettinen.

Le patient a été mis sous imatinib à la dose de 400mg/jour. Un suivi régulier est réalisé en hématologie au niveau de HALD puis Hôpital Dalal Diam depuis mai 2016 avec une bonne réponse au traitement.

A son dernier RV en mai 2019, la TDM réalisée le 29/04/2019 était revenue normale avec une absence de masse identifiée dans la cavité péritonéale.

OBSERVATION N°2

Sadio C, patient âgé de 44 ans sans antécédents pathologiques particuliers, reçu pour une douleur de l'hypochondre gauche, une masse de l'hypochondre gauche évoluant depuis 6 mois dans un contexte d'amaigrissement non chiffré.

A l'examen, il présentait un assez bon état général, une masse épigastrique mobile, se prolongeant vers l'hypochondre gauche. Le reste de l'examen était sans particularité.

L'échographie abdominale a retrouvé une grosse masse de la queue du pancréas mesurant 155X110 mm avec des contours irréguliers et très sensible en faveur d'une néoplasie.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne avait conclu à une grosse tumeur tissulaire du corps et de la queue du pancréas mesurant 201X135X112 mm, sans signe de localisation secondaire.

Un bilan préopératoire et une visite pré-anesthésique ont été faits pour une laparotomie exploratrice.

Une anémie sévère à 6,3g/dl était notée et corrigée avant l'acte opératoire.

L'exploration du 04 mars 2015 avait permis de découvrir une volumineuse masse médiane, multilobée, située entre la face postérieure de l'estomac, le pancréas et le côlon transverse. Quelques adénopathies étaient également retrouvées le long du côlon transverse (fig. 10).

Une colectomie transverse, un décollement de la tumeur au contact du pancréas, une gastrectomie distale, une gastro-entéro-anastomose selon Finsterer et une anastomose colo-colique ont été réalisés comme geste.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire (fig.9) retrouvait une tumeur stromale (GIST) ulcérée développée aux dépens de la paroi gastrique et envahissant le mésocôlon, mesurant 23 cm de grand axe et classée pT4NMx.

L'immunohistochimie révélait des cellules exprimant le CD117 et le CD 34 confirmant ainsi le diagnostic de GIST.

Le patient a été adressé au service d'hématologie de l'hôpital Le Dantec pour suite de la prise en charge. Par faute de moyens, il ne prendra pas un rendez-vous.

A un an post opératoire, le patient a été revu en consultation dans le service pour des douleurs de l'hypochondre gauche. Le bilan morphologique réalisé (Scanner et Echographie abdominale) avait permis de retrouver une masse de 63 mm du foie gauche associée à un nodule péritonéal de 25 mm de diamètre dans l'espace retro-splénique en faveur d'une récurrence. Au TOGD, l'anastomose gastro-jéjunale était perméable.

Alors, le patient avait fini par se résoudre au suivi en hématologie à l'hôpital DALAL DIAM où un traitement adjuvant à base de GLIVEC 400mg/jour avait été institué en juin 2016.

Au dernier contrôle en avril 2019, le patient présentait un bon état général. L'examen physique était sans particularité en dehors de la cicatrice xypho-pubienne légèrement chéloïde.

Le bilan morphologique (scanner du 24/04/2019) retrouvait la persistance de la masse hépatique gauche mesurant 56X54X51 mm et une disparition du nodule péritonéal.

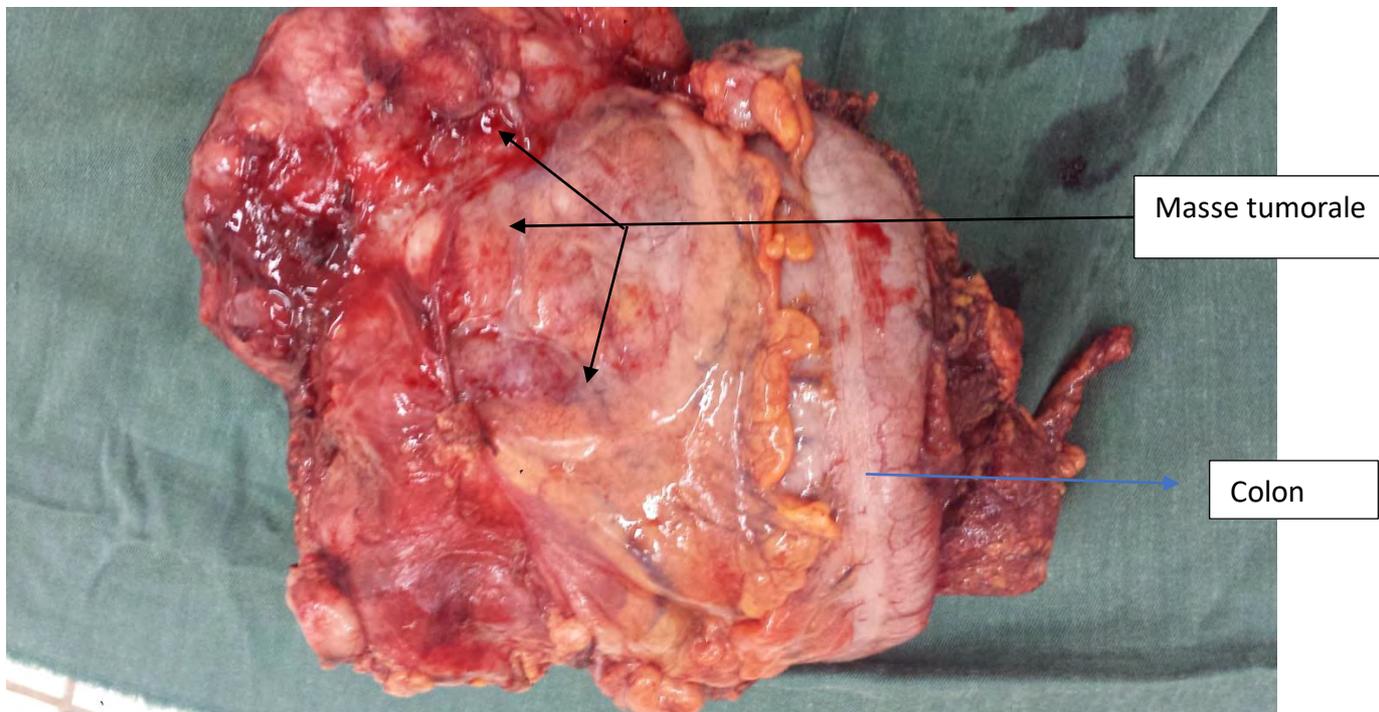


Figure 9 : Tumeur stromale gastro-colique (Photo du Pr Pape Abdoulaye BA)

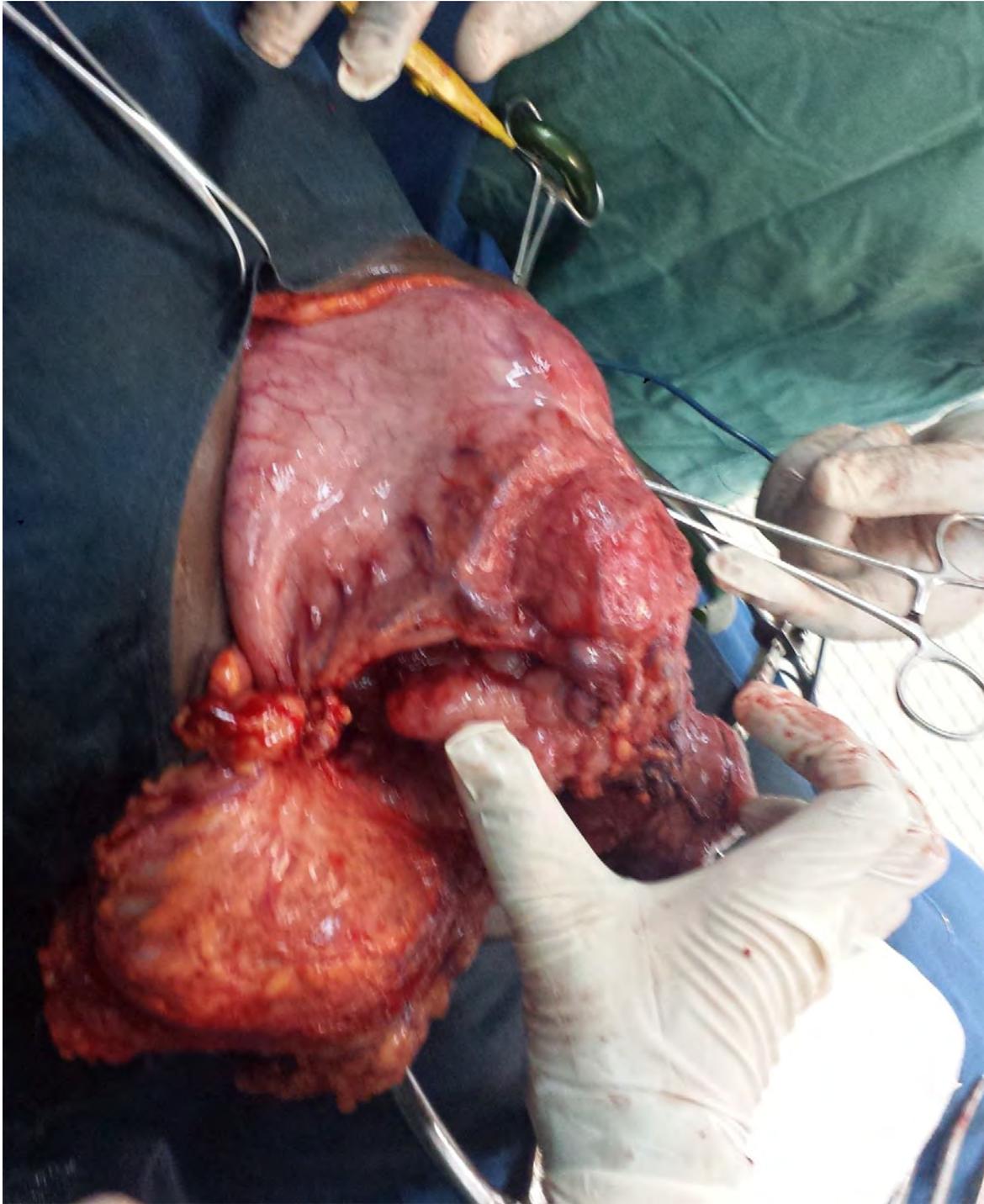


Figure 10 : Tumeur stromale gastro-colique (Photo du Pr Pape Abdoulaye BA)

OBSERVATION N° 3

Maimouna N, patiente âgée de 57 ans hypertendue connue et bien suivie sous Amlodipine 10 mg/j, aux antécédents de césarienne, reçue à l'hôpital Idrissa POUYE (HOGIP) pour douleur abdominale et masse épigastrique, évoluant depuis plusieurs semaines.

L'examen clinique notait un bon état général, une masse épigastrique ferme, peu mobile et non douloureuse.

La TDM concluait à une tumeur du foie gauche ou à une tumeur de l'estomac.

L'antigène Hbs était négatif et le taux d'alpha fœto-protéine normal à 2,05 ng/ml.

L'indication d'une laparotomie exploratrice était posée.

L'exploration chirurgicale du 20 /11/17 retrouvait une masse tumorale intercalée entre le foie et la petite courbure gastrique, en continuité avec l'estomac. Le foie était lisse et d'aspect normal.

Une gastrectomie atypique sur la face antérieure du corps de l'estomac emportant en monobloc la masse tumorale avait été réalisée. Et les suites opératoires étaient simples.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avait montré une tumeur fusocellulaire de grade intermédiaire, aspect évoquant en premier lieu le diagnostic d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) de risque élevé selon Miettinen et Lasota.

A l'immunohistochimie le CD 117 et le CD 34 étaient positifs.

Ainsi, la patiente a été adressée en hématologie de l'hôpital Dalal Diam pour la suite de la prise en charge.

Un traitement adjuvant par Glivec 400mg /jour était institué avec un suivi régulier.

Au dernier RV, la patiente allait mieux avec comme plainte une cicatrice chéloïde et à l'examen du 25/04/2019, un bon état général avec un score OMS à 1, une cicatrice chéloïde et la NFS était normale. La TDM abdominale ne montrait pas de récurrence.

OBSERVATION N° 4

Ali T, patient âgé de 64 ans, sans antécédent pathologique particulier, adressé du service d'hématologie de l'hôpital Dalal Diam pour suspicion d'un endo-brachy-oesophage (EBO).

L'examen physique a été sans particularité en dehors d'une pointe herniaire inguinale gauche. Une première FOGD a retrouvé une lésion bourgeonnante et non sténosante du bas œsophage dont la biopsie a été en faveur d'une tumeur stromale évoquant un GIST. Une deuxième FOGD a conclu à un endo-brachy-œsophage avec un bourgeon charnu sans élément suspect.

La numération formule sanguine a révélé un taux d'hémoglobine à 10,4g/dl.

La TDM a objectivé une infiltration tumorale pariétale gastrique compliquée d'une hernie hiatale avec dilatation œsophagienne.

La laparotomie exploratrice réalisée le 07/02/2017, a révélé une masse de la jonction œso-gastrique. Il a été fait comme gestes, une œsophagectomie trans-hiatale, une gastroplastie, une anastomose œso-gastrique cervicale et une jéjunostomie d'alimentation.

Les suites opératoires immédiates ont été simples.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a conclu à une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) de 8 cm de grand axe perforant la paroi gastrique et s'étendant jusqu'à la sous-muqueuse de la jonction œsogastrique. 8 mitoses sur 50 champs X40. Les marges de section sont saines. Trois ganglions du curage médiastinal sont d'aspect hyperplasique, sans prolifération tumorale.

L'étude immunohistochimique est revenue avec CD34 et CD117 positifs, PS100 négatif et Ki67 faible de 1 à 2%.

Ces résultats ont motivé sa contre-référence en hématologie afin de débiter la prise en charge médicale. Ainsi un traitement à base de Glivec à la dose de 400 mg / jour a été démarré depuis avril 2017.

Les suites opératoires à court et moyen terme ont été marquées par une sténose anastomotique documenté au TOGD et ayant nécessité des séances de dilatation endoscopique (5^e séance à la date du 13/09/17 avec dilatation à 18mm).

Au dernier contrôle pour le 21/12/17, les plaintes du patient ont été une dyspepsie et une pesanteur. L'examen clinique a été sans particularité en dehors d'une légère dénutrition. Les bilans demandés (NFS et scanner thoraco-abdominale n'ont pas été faits.

OBSERVATION N° 5

Soda S., patiente âgée de 44 ans, sans antécédent pathologique particulier, reçue à l'hôpital régional de Thiès pour douleur abdomino-pelviennes à type de pesanteur et masse pelvienne. L'examen clinique a une masse pelvienne ferme, légèrement sensible. Les aires ganglionnaires étaient libres. Et les touchers pelviens sans particularité.

L'échographie avait conclu à un masse ovarienne gauche.

La NFS notait un taux d'hémoglobine à 12,2 g/dl.

La TDM montrait une masse solide, à contours lobulés irréguliers, à centre hypodense, d'aspect nécrotique, sus-utérine médiane, de 11 X 09 cm de diamètre.

L'IRM avait objectivé une volumineuse formation tumorale pelvienne probablement d'origine ovarienne sans adénopathies profondes.

L'indication d'une laparotomie exploratrice a été posé en février 2016.

L'exploration a montré une masse pelvienne hémorragique prenant le sigmoïde et envahissant le dôme vésical, et des adénopathies mésentériques. Les ovaires et l'utérus étaient sans anomalie.

Une colectomie gauche segmentaire emportant la masse en monobloc avec respect de la vessie et un rétablissement de la continuité digestive colorectale ont été réalisés. Les suites opératoires étaient simples.

Un suivi régulier était fait au niveau du service de chirurgie de l'hôpital régional de Thiès. A 6 mois post opératoire, la patiente a rapporté des plaintes à type de douleurs abdominales non spécifiques. Le scanner réalisé a objectivé une lésion focale rénale gauche suspecte de malignité et des micro-adénopathies mésentériques et rétro-péritonéales.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a conclu à un aspect histologique d'un sarcome à cellules fusiformes évoquant un sarcome à cellule stromales (GIST) de haut grade de malignité.

Le compte rendu complémentaire d'immunohistochimie avait rapporté une tumeur CD 117+, AML+, PS100+ et Caldesmone + confirmant ainsi le diagnostic de GIST de grade de malignité intermédiaire.

Un bulletin pour le service d'hématologie de l'hôpital Dalal Diam avait été fait pour la suite de la prise en charge.

En novembre 2016, un traitement adjuvant Glivec a été institué. Un suivi régulier était établi avec des scanners de contrôle.

Au dernier RV du 01 février 2019, la patiente avait un bon état général, un examen physique sans particularité et à la TDM, une régression quasi complète de la masse rénale gauche par rapport aux mensurations sur le précédent scanner avec une taille qui est passée de 15mm de grand axe à 7mm. Il n'y avait pas d'autres anomalies objectivées sur ce dernier scanner de contrôle. La NFS était normale.

OBSERVATION N°6

Mr Kébé S., patient âgé de 75 ans hypertendu, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, admis le 03 Mars 2012 aux urgences chirurgicales du CHU Le Dantec pour douleurs abdominales évoluant depuis 2 mois, à type de pesanteur associées à une constipation chronique, dans un contexte d'altération modérée de l'état général.

L'examen clinique a retrouvé un assez bon état général avec un score OMS à 2, un état d'hydratation correct.

L'examen physique a noté une volumineuse masse abdominale, para-ombilicale gauche, ferme, mobile et très sensible à la palpation avec une peau en regard normale.

L'hémogramme a montré un taux d'hémoglobine à 8 g/dl.

L'échographie abdominale a objectivé un épaississement hyperéchogène, irrégulier probablement des parois d'une anse intestinale distale à 15 mm, réalisant une image en cocarde au contenu liquidien, en faveur d'un kyste surinfecté.

L'origine de la masse n'est pas précisée.

La TDM abdominale a montré une large collection hydroaérique de 12,5X10 cm, sous-mésocolique, à paroi épaissie et rehaussée par le produit de contraste, développée au dépens du mésentère, en faveur d'un kyste abcédé. Pas de localisation secondaire (fig. 11).

Une laparotomie exploratrice a été alors indiquée pour une tumeur kystique abcédée du mésentère.

L'exploration a révélé une volumineuse tumeur du mésentère mesurant 20 cm de grand axe sur laquelle adhéraient 90 cm d'anses grêles iléales et jéjunales. Il n'y avait pas de métastases abdominales ni de ganglions envahis.

Une exérèse complète, sans effraction de la tumeur emportant 1 m d'anses grêles suivie d'un rétablissement de la continuité digestives par anastomose jéjuno-iléale termino-terminale ont été réalisés (fig.12). Les suites opératoires immédiates ont été simples.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a objectivé une prolifération faite de cellules fusiformes présentant des atypies cyto-nucléaires modérées avec d'importantes marques de nécrose et le comptage des mitoses quasi impossible. La lésion semblait se développer dans le mésentère et arrivait au contact de la muqueuse du grêle. Les 29 ganglions lymphatiques étaient non tumoraux.

A l'immunohistochimie, plusieurs anticorps ont été testés : Actine muscle lisse, Caldesmone, Desmine, Myogénine, CD34, CD117. Seul le marquage au CD117 était positif, l'index de prolifération Ki67 négatif (fig. 13).

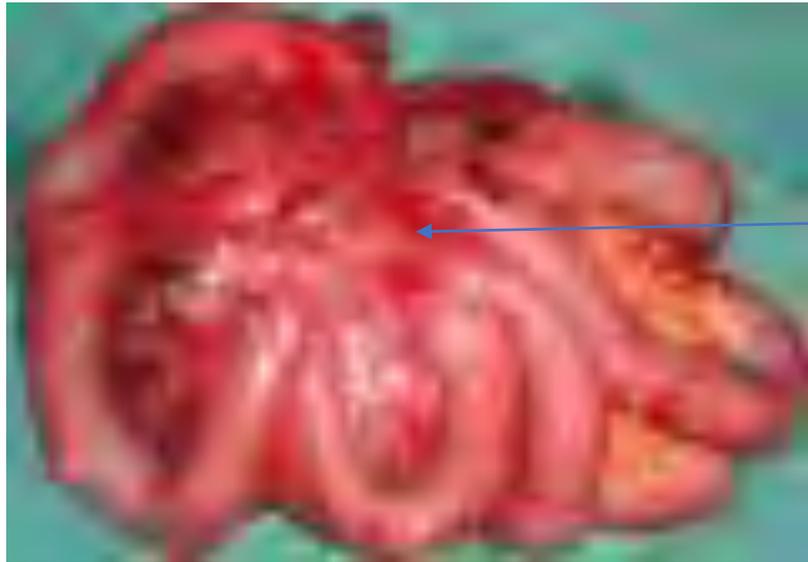
Selon les critères de Fletcher et de l'AFIP, la tumeur est classée à un risque élevé de récurrence du fait de la taille > 10 cm et du nombre incomptable de mitoses.

Un traitement adjuvant à base de Glivec à la dose de 600 mg/ jour (300mg X2/jour) a été démarré 45 jours après l'intervention.

L'évolution était favorable avec une nette amélioration de l'état clinique. Le bilan biologique réalisé à 3 mois post opératoire est revenu normal. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne de contrôle faite à 6 mois post opératoire n'a pas montré de récurrence locorégionale et à distance.



Figure 11 : Image scannographique de la tumeur
(Photo Pr Mamadou Seck)



Masse tumorale du
mésentère

Figure 12 : Tumeur du mésentère (pièce opératoire)
(Photo Pr Mamadou Seck)



Figure 13 : immunohistochimie de la tumeur (forte fixation au c Kit)
(Photo Dr Liliane Miranda - Laboratoire CERBA – France)

DISCUSSION

V. DISCUSSION

V.1. Aspects épidémiologiques.

V.1.1. Age et sexe.

L'âge de nos patients variait entre 44 ans et 75 ans avec une moyenne de 55,8 ans ce qui se rapproche de la littérature. En effet, les tumeurs stromales digestives surviennent chez les adultes de tout âge, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans [4]. Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les jeunes mais exceptionnellement chez l'enfant [4,5].

A.Togo et al [65] ont retrouvé une prédominance masculine dans leur étude. D'autres auteurs ont établi la même prédominance masculine de cette affection [2,45]. Pour notre série nous avons 4 hommes pour 2 femmes.

Aucune prédominance raciale n'a été rapportée [2].

V.1.2. Localisation

Ces tumeurs se développent, par incidence décroissante, à partir de l'estomac (60 à 70%), de l'intestin grêle (20 à 30%), du gros intestin (10%), du rectum et de l'anus (<5%), de l'œsophage, du mésentère et de l'appendice (<1%) (tableau VI) [56,58].

Dans nos observations, la localisation gastrique a été la plus retrouvée 3 patients/6. Le côlon, le mésentère et l'intestin grêle ont été les autres sièges. Ce constat illustre les données de la littérature.

Tableau VI : fréquence des GIST selon la localisation [56,58]

Localisation	Fréquence
Estomac	60 à 70 %
Intestin grêle	20 à 30 %
Côlon, rectum	5 à 10 %
Œsophage	< 5 %
Formes extra-digestives (mésentère)	< 5 %
Hépatique, pancréatique	Exceptionnel

V.2. Aspects diagnostiques

V.2.1. Aspects cliniques

On note une grande diversité clinique et les symptômes diffèrent en fonction des localisations. Généralement, les GIST sont asymptomatiques ou de découverte fortuite.

Elles peuvent se manifester par des hémorragies digestives, des douleurs abdominales et plus rarement des syndromes occlusifs, des perforations digestives ou bien par la découverte de métastases majoritairement hépatiques [2].

Dans notre étude, les manifestations cliniques retrouvées sont inscrites dans le tableau VII :

Tableau VII : signes cliniques retrouvés de notre étude.

	Douleur abdominale	Masse abdominale
Observation 1	+	+
Observation 2	+	+
Observation 3	+	+
Observation 4	+	-
Observation 5	+	+
Observation 6	+	+

La douleur abdominale et la masse abdominale ont été les deux signes les plus constants dans notre étude.

V.2.2. Aspects radiologiques

Le bilan morphologique est un moyen incontournable du diagnostic des GIST, car elle permet de confirmer la tumeur et de faire un bilan d'extension locorégionale et à distance. Elle comprend l'échographie abdominale et le scanner abdomino-pelvien.

Selon les experts, le bilan d'extension systématique doit comprendre une échographie abdomino-pelvienne, une TDM abdomino-pelvienne avec passage thoracique, une IRM si la tumeur est pelvienne ; les autres examens étant à discuter au cas par cas [38].

→ Echographie abdominale

L'échographie abdominale reste principalement un examen de débrouillage, utilisé en première intention lors de douleurs ou de la perception d'une masse abdominale [49].

L'exploitation des dossiers des patients nous a permis de diagnostiquer une tumeur abdominale à l'échographie abdominale chez trois malades.

→ **La TDM**

La tomodensitométrie (TDM) est l'examen d'imagerie de référence en cas de suspicion de TSD. En effet, la TDM est primordiale pour l'étude locale de ces tumeurs et de leur extension à distance [4,5].

Dans notre étude, c'est le seul examen réalisé chez tous les patients. Elle a permis de visualiser le processus tumoral dans tous les cas avec une sensibilité de 100%. Dans la plupart des cas de notre étude, il s'agit d'une masse tumorale à contours irréguliers à centre hypodense. L'aspect nécrotique de la tumeur est noté chez 2 patients.

Dans la littérature, la TDM a permis de faire le diagnostic présomptif en présentant la tumeur sous la forme d'une masse à centralité hypodense, un rehaussement périphérique et parfois des calcifications [60].

En dehors des calcifications, tous les autres caractères ont été retrouvés chez nos patients.

→ **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Elle est principalement utilisée pour le bilan local pré-chirurgical des lésions pelviennes, permettant une analyse des rapports entre la lésion et les structures tissulaires [2]. Elle a également une place dans la recherche et la caractérisation des métastases hépatiques de tumeur stromale [49].

Dans notre étude, l'IRM a été réalisée chez deux patients pour lesquelles la tumeur avait une composante pelvienne.

V. 2. 3 Aspects endoscopiques

- **Endoscopie digestive haute**

La fibroscopie œso-gastro-duodénale n'est contributive au diagnostic que dans 15 à 30 % des cas. Cela s'explique par la localisation habituelle sous muqueuse de la tumeur. Elle est de ce fait peu accessible aux prélèvements superficiels [14].

Cet examen a été réalisé chez le seul patient dans notre étude qui présentait des épigastralgies. La tumeur a été retrouvée et les biopsies faites ont été contributives.

- **L'écho-endoscopie**

L'écho-endoscopie permet de différencier une GIST d'une compression extrinsèque, et également de rechercher les critères prédictifs de malignité qui ont été établis par plusieurs études, en précisant la taille de la tumeur, ses contours, une éventuelle infiltration de la graisse ou des organes du voisinage et une nécrose tumorale le plus souvent centrale [67]. Cependant l'écho-endoscopie n'est pas encore disponible dans nos structures hospitalières.

V. 2 .4. Aspects histologiques et immuno-histochimiques

Microscopiquement, il existe 3 catégories principales de GIST [50,58,59] :

- le type à cellules fusiformes. Il représente 70 à 80 % des GIST.
- le type épithélioïde représente 20 à 30 %.
- le type mixte représente moins de 10 %.

Les cellules fusiformes constituent le type histologique le plus fréquent dans les tumeurs stromales, selon les données de la littérature [27]. Dans notre série, l'ensemble des résultats anatomo-pathologiques ont retrouvé des cellules fusiformes. Dans une étude rapportée par **Chenani**, la fréquence du contingent fusiforme serait liée à une mutation du gène C-KIT et celle du contingent épithélioïde, à une mutation du gène PDGFRA [13,60]. Cette observation concorde avec nos résultats où l'expression de la protéine KIT est retrouvée chez tous nos patients.

Le classement histo-pronostique selon Fletcher ou Miettinen a été possible chez 3 patients. Pour les autres, soit les données sur l'index mitotique soit la taille de la tumeur ont manqué pour déterminer le risque de récurrence.

Selon Fletcher, la tumeur, chez 2 patients, était classée à un risque intermédiaire de malignité et le risque était élevé chez un patient.

Le marqueur immuno-histochimique CD117, également connu sous le nom de protéine KIT ou encore c-Kit, est maintenant reconnu comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic, présent dans 95 % des GIST [32,59].

Dans notre étude, tous les patients avaient un marqueur CD117 positif.

Ce marqueur n'est pas spécifique des GIST et différentes cellules normales expriment la protéine KIT (mélanocytes, mastocytes, cellules germinales, érythrocytes), mais les seules cellules positives dans la paroi digestive sont les rares mastocytes et les cellules de Cajal [25].

D'autres tumeurs peuvent exprimer la protéine KIT tel que les mélanomes (et notamment ses métastases), les angiosarcomes, les sarcomes d'Ewing, les neuroblastomes, les sarcomes myéloïdes, les seminomes ou le carcinome bronchique à petites cellules [59,60]. Il est donc important d'interpréter la positivité du CD117 en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques et histologiques de la tumeur.

D'autres marqueurs sont recommandés en cas de négativité du CD 117 (CD34, NSE, H Caldesmone, anti actine, protéine S100, DOG 1, PKC thêta) [50, 56]. Dans l'étude de **Soufia A E**, le diagnostic de GIST était basé sur la positivité du CD34 chez tous les patients du fait que le CD117 n'était pas disponible.

Dans notre série, le CD 34 positif était rapporté chez tous les patients et un seul patient avait bénéficié de l'étude des marqueurs AML, PS100 et Caldesmone.

V.3. Aspects thérapeutiques

V.3. 1. Aspects chirurgicaux

La prise en charge chirurgicale des GIST est importante, non seulement dans un but thérapeutique car elle constitue un traitement potentiellement curatif, mais également dans un but diagnostique. En effet, de nombreux diagnostics de GIST ne sont posés qu'après une étude anatomo-pathologique de la pièce de résection [59].

Dans la littérature, l'exérèse de la tumeur associée à une résection intestinale et une anastomose immédiate avec des marges saines et sans curage ganglionnaire a été le plus souvent rapportée pour la plupart des tumeurs du mésentère et de l'intestin. [13, 37].

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse monobloc, par laparotomie, sans effraction de la tumeur et sans curage ganglionnaire dans la majorité des cas. Deux gastrectomies dont une atypique avec anastomose gastro-jéjunale pour tumeur gastrique, une colectomie transverse avec anastomose colo-colique pour masse tumorale de la face antérieure de l'estomac et le colon transverse, deux exérèses tumorales avec résection intestinale et anastomose immédiate pour tumeur du mésentère, une oesophagectomie avec anastomose œso-gastrique cervicale pour masse de la jonction œso-gastrique ont été les différents gestes réalisés chez nos patients. Le seul cas de curage ganglionnaire médiastinal réalisé chez un patient avait montré 3 ganglions non envahis. Ces résultats prouvent que l'envahissement des ganglions est très rare dans les tumeurs stromales

et que le curage ganglionnaire n'est pas nécessaire. Ces données répondent bien aux recommandations et aux principes de la chirurgie des tumeurs stromales localisées, même si lors de cette chirurgie, le diagnostic de tumeurs stromales était méconnu chez nos patients [59,60].

V.3.2. Aspects médicamenteux

Dans les tumeurs stromales résécables, le traitement médical répond à deux cas de figures : le traitement néoadjuvant et le traitement adjuvant. Le traitement néoadjuvant par l'imatinib n'est pas recommandé. Cependant, il peut être justifié en préopératoire, surtout lorsqu'il existe avant la chirurgie, un doute sur l'obtention de marges saines, ou lorsqu'il subsisterait un risque élevé de complications [59,60]. Le risque évident de récurrence après exérèse même complète de la tumeur justifie la mise en route d'un traitement adjuvant. En outre, le collège américain des chirurgiens oncologues a montré dans une étude que l'imatinib en postopératoire a nettement diminué le taux de récurrence et a allongé la survie des patients. D'autres études ont également approuvé le traitement adjuvant par l'imatinib dans les tumeurs stromales localisées [59].

Ces observations concordent avec ceux de nos patients dont l'évolution a été favorable sous traitement adjuvant à l'imatinib. En effet, tous nos patients ont été mis sous imatinib à la posologie de 400mg - 600 mg et ce qui a nettement entraîné une amélioration clinique et morphologique avec un recul de 3 ans chez un patient. Aucun cas d'effets secondaires n'a été rapporté par les patients.

Ce traitement est bien toléré et supporté par nos patients et ceci conforte bien les données de la littérature sur la tolérance de cette molécule [46,59].

Des alternatives thérapeutiques médicamenteuses telles que le sunitinib (SUTENT) ou Regorafenib (STIVARGA) sont possibles en cas d'échec ou d'intolérance de l'imatinib. Cependant, dans notre étude, seul la molécule imatinib a été prescrite aux patients.

V.3.3. Surveillance.

V.3.3.1. Après traitement chirurgical

Au plan chirurgical, la surveillance de nos patients a été possible avec un examen clinique et un scanner de contrôle tous les 6 mois pour seulement cinq patients.

Un patient n'a pas pu faire le scanner faute de moyens, une échographie abdominale réalisée comme alternative mais patient perdu de vue 10 mois post opératoire.

Aucun cas de récurrence morphologique n'as été noté chez les malades de notre étude.

Il n'existe pas de recommandations précises concernant la surveillance des tumeurs stromales gastro-intestinales, ceci principalement en raison des récurrences qui peuvent être tardives même après un traitement curatif et de la difficulté à définir leur potentiel malin.

Certaines recommandations ont cependant été établies après accord d'experts (Thésaurus National de Cancérologie Digestive : TNCD) et tiennent compte du risque de récurrence évalué par la classification de l'AFIP.

Les examens recommandés sont l'examen clinique et le scanner abdomino-pelvien (éventuellement l'échographie abdominale ou l'IRM) et le rythme de surveillance est fonction du risque [32] :

- Risque très faible : pas de surveillance systématique.
- Risque faible : examen clinique et scanner abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Risque intermédiaire : examen clinique et scanner abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Risque élevé : examen clinique et scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.

V.3.3.2. Après traitement médicamenteux

Le scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour l'évaluation de la réponse tumorale à l'imatinib.

Une réponse positive à l'imatinib se caractérise par une diminution de la densité (exprimée en Hounsfield) et de la vascularisation de la tumeur en quelques semaines, ainsi que par l'apparition d'un caractère homogène [5].

La surveillance de la tolérance au traitement par imatinib se fait principalement par examen clinique, hémogramme et bilan biologique hépatique.

Recommandations établies par accord d'experts (TNCD) [32] :

- examen clinique, hémogramme et bilan biologique hépatique tous les mois en début de traitement.

- scanner abdomino-pelvien avec mesure de la densité tumorale tous les 3 mois (ou IRM abdominale).

Une évaluation précoce de la réponse au traitement par imatinib est possible par [32] :

- échographie doppler avec injection de produit de contraste (à réaliser en pré-thérapeutique, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois).
- TEP-scanner au FDG (à réaliser en pré-thérapeutique, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois).

Dans notre étude, la surveillance des patients a été clinique biologique et radiologique. L'hémogramme et le bilan hépatorénal ont été prescrit à chaque rendez-vous de suivi trimestriel ou bimestriel et la TDM au moins une fois par an.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les tumeurs stromales sont des tumeurs rares mais restent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

La mise en évidence de la surexpression de la protéine c KIT par des techniques immunohistochimiques a grandement contribué à l'amélioration de la démarche diagnostique, et l'analyse anatomopathologique de la tumeur permet actuellement un diagnostic de certitude. Notre étude rétrospective, réalisée suite à l'exploitation des dossiers de patients au niveau du service d'Hématologie de l'hôpital DALAL DIAM de Guédiawaye et du service de Chirurgie générale de l'hôpital Aristide Le Dantec nous a permis de collecter 6 cas de tumeurs stromales. L'âge de nos patients variait entre 44 ans et 75 ans avec donc une moyenne de 55,8 ans.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont souvent asymptomatiques ou responsables de symptômes peu spécifiques. La douleur et la masse abdominale ont été les maîtres symptômes et étaient retrouvées chez 5 patients sur 6.

La localisation gastrique était le siège le plus fréquent.

Les examens morphologiques ont confirmé le processus tumoral. Il s'agissait de l'échographie abdominale réalisée chez 3 patients, la TDM abdominopelvienne effectuée chez tous les patients, et de l'IRM réalisée chez deux patients dont la tumeur avait une composante pelvienne. Aucune localisation secondaire n'a été visualisée.

L'endoscopie digestive faite chez un patient présentant des épigastralgies a retrouvé la tumeur et les biopsies étaient contributives.

La laparotomie médiane était la voie d'abord chez tous les patients. L'exploration chirurgicale a confirmé le processus tumoral. Les gestes réalisés étaient :

- une oesophagectomie trans-hiatale avec gastroplastie, anastomose œsogastrique cervicale et jéjunostomie d'alimentation ;
- une gastrectomie distale avec anastomose gastro-jéjunale selon Finsterer, colectomie transverse segmentaire avec anastomose colo-colique ;
- une gastrectomie atypique avec anastomose gastro-jéjunale ;
- une colectomie gauche segmentaire avec rétablissement de la continuité digestive par anastomose colo-colique ;
- deux cas d'exérèse complète sans résidu macroscopique pour tumeur du mésentère.

Les suites post opératoires immédiates étaient simples chez tous les patients.

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a retrouvé des cellules fusiformes chez tous les cas.

Le classement histo-pronostique selon Fletcher ou Miettinen a été possible chez 3 patients sur 6. Selon Fletcher, la tumeur était à un risque intermédiaire de malignité chez 2 patients et élevé chez 1 patient.

Dans notre étude, tous les patients avaient un marqueur CD117 positif et le marqueur CD34 était positif chez 4 patients.

Une chimiothérapie adjuvante par imatinib était mise en place avec une bonne observance et une bonne tolérance du traitement.

La surveillance de nos patients a été clinique biologique et radiologique. L'hémogramme et le bilan hépatorénal ont été faits à chaque rendez-vous du suivi trimestriel ou bimestriel et la TDM au moins une fois par an. Aucun cas de récurrence n'a été retrouvé. Le suivi était possible pour certains jusqu'à 3 ans post opératoire.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales étant souvent asymptomatiques ou responsables de symptômes peu spécifiques, leur découverte se fait parfois dans un contexte de complications, nécessitant une prise en charge en urgence. Même si celles-ci restent rares, leur traitement par la chirurgie peut occasionner une rupture tumorale ce qui peut rendre leur pronostic péjoratif.

Plusieurs autres critères, dont la taille de la tumeur, la localisation et l'index mitotique permettent une évaluation du risque de récurrence ou d'évolution métastatique, et sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

La prise en charge s'appuie sur une approche pluridisciplinaire et repose sur la chirurgie, qui constitue le seul traitement potentiellement curatif, ainsi que sur la thérapie ciblée par l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase.

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Alberini J-L, Al Nakib M, Wartski M, Gontier E, Cvitkovic F, Rixe O, et al.** Place de l'imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 juin 2007;31(6):585-93.
2. **Balaton A J, Coindre J M, Cvitkovic F.** Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25:473-482.
3. **Benali A.** Les tumeurs stromales gastrointestinales : études des aspects anatomo-cliniques et des facteurs pronostiques (A propos de 22 cas). *Tunis Thèse. Med.* 2007,n°163 ;
4. **Bensimhon D, Soyer P et al.** Imagerie des tumeurs stromales digestives. *J Radiol* 2009;90:469-80.
5. **Bensimhon D, Soyer P, Brouland J-P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Rymer R.** Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomodensitométrie avant et après traitement. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2008;32(1):91-7.
6. **Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei-Tos A P, et al.** Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16(4):566-78.
7. **Boni I, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R.** Surgical resection for gastrointestinal stromal tumor s: experience on 25 patients. *World of Surgical Oncology* 2005; 3(78):1-5.
8. **Bonvalot S ,Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A.** Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. *Oncologie*. 2007;9:102-106.
9. **Bonvalot S.** Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec ®. *Annales de Chirurgie* 2005, 130(3), 144–151.
10. **Bose B, Candy J.** Gastric leiomyoblastoma. *Gut*. 1970; 11:875-880.
11. **Bui B N, Stoeckle E, Kind M, Coindre J M.** Tumeurs stromales du tube digestif (GIST). *Oncologie* 2007 ; 9 :144-51.
12. **Castelguidone E, Messina A.** GISTs - Gastrointestinal Stromal Tumors. *Italy: Springer;* 2011;15(3)76-79.

13. **Chenani H.** Les tumeurs stromales du tube digestif : A propos de 7 cas. *Casablanca- Thèse de Médecine 2006 ; n°330.*
14. **Clère F, Carola E, Halimi C, Gramont A, Bonvalot S, Panis Y, et al.** Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. *Rev Méd Interne. 2002;23:499-507.*
15. **Coindre J M, Emile J F et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristique histologiques immuno-histochimique et génétiques, stratégie diagnostique. *Ann Pathol 2005 ; 25 :358-85*
16. **Corless C L, Fletcher J A, Heinrich M C.** Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol. 2004;22(18):3813-25.*
17. **Duffaud F, Meeus P, Bachet J B, Cassier P, Huynh T K, Boucher E, et al.** Conservative surgery vs duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group. *Eur J Surg Oncol. 2014; 40:1369-75.*
18. **Edge S B, Compton C C.** The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol. Juin 2010;17(6) :1471-4.*
19. **Emile J F.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : définition, physiopathologie. *J Chir (2008), 145 – 148.*
20. **Emile J F, Bacheta J B, et al.** Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Rev Fr Lab 2008, No. 398.*
21. **Everett M, Gutman H.** Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol. 2008;98(8):588-93.*
22. **Ezeome E R, Olusima D B, Igbokwe U O.** Gastrointestinal stromal tumors at the university of Nigeria teaching hospital Enugu, Nigeria: An immunohistochemical study of GIT mesenchymal tumors. *Niger J Clin Pract 2010;13(3):306–10.*
23. **Ferchichi L, Kourda N et al.** Les tumeurs stromales extradiigestives : à propos de quatre observations. *Annales de chirurgie 131, 2006, 271–275.*
24. **Fletcher C D M, Berman J J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley B J, et al.** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol. mai 2002;33(5):459-65.*

- 25. Handra-Luca A, Nahon P, et al.** Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001 ;25 :664-668.
- 26. Hartley R J, Becker J H, Vander-Walt H, Luvhengo T.** Gastro-intestinal stromal tumours (GISTs)-the Pretoria experience and a literature review. *South Afr J Surg* 2011;49:515–20.
- 27. Joensuu H, Robert P J et al.** Management of malignant gastrointestinal stromal tumor. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(14):1052-56.
- 28. Karila-Cohen P, Petit T, et al.** Tumeur stromale digestive. *Journal de Radiologie* 2004, 85(11), 1911–1914.
- 29. Katz R I, Quezado M, Senderwicz Am et al.** An intra-abdominal small round cell neoplasm with features of primitive neuroectodermal and desmoplastic round cell tumor and a EWS/FLI-1 fusion transcript . *Hum Pathol* 1997 ;28 : 502-9.
- 30. Known S J, Korean-gastric-study-cancer group.** Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg.* 2001;25:290-5.
- 31. Labchara a.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales (A propos de 23 cas). Fès, 2016, *Thèse med. N° 250.*
- 32. Landi B, Blay J Y, Bonvalot S, Bouché O, Coindre J M, Emile J F et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Thésaurus National de Cancérologie Digestive.* 2016. Disponible sur <http://www.snfge.org>
- 33. Landi B, Blay J Y, Bonvalot S, Bouché O, Coindre J M, Emile J F et al.** Tumeurs stromales gasro-intestinales (GIST). *Thésaurus national de cancérologie digestives* 2011. Disponible sur : <http://www.snfge.com>.
- 34. Landi B, Blay J Y, Bonvalot S, Bouché O, Coindre J M, Emile J F et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* 2015. Disponible sur <http://www.tncd.org/>
- 35. Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle J-A.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) <5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. *Gastroenterol Clin Biol. Févr* 2010;34(2):120-33.
- 36. Landi B, Boussaha T, Trouilloud I, Dubreuil O, Taïeb J.** Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) localisées. *Cancérologie digestive* 2010 ;2(2) :96-100

- 37. Landi B, Lecomte T, Cellier C.** Tumeurs stromales digestives. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2003;10(3):187-196.
- 38. Le Cesne A, Landi B et al.** Recommandations sur la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépatogastro* 2005; 12(5) :377-89.
- 39. Mahdaouia S, Hissanea E.M et al.** Grossesse et tumeur stromale extra-digestive : une association exceptionnelle. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2012, 41, 485—488.
- 40. Mazur M T, Clark H B.** Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. Sept 1983;7(6):507-19.
- 41. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 1213-20.
- 42. Miettinen M, Sobin L H, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. Janv 2005;29(1):52-68.
- 43. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M.** Gastrointestinal stromal tumors - value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol*. Févr 1995;19(2):207-16.
- 44. Monges G, Bisot-Locard S, Blay J Y et al.** The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer*. 2010;97(3):16-22.
- 45. Montemurroa M, Dirnhofer S, Borner M, Burkhardt R, Demartinesa N, Furrere M et al.** Diagnostic et traitement des GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) : recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts. *Forum Med Suisse*. 2008;8(30-31):544-549.
- 46. Morelle J, Massarani F, et al.** Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Louvain médical* 2004 ; 123 : 1-10 ;
- 47. Mosnier J f.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales : du gène au traitement. *Hépatogastro* 2002 ; 9 : 403-6.
- 48. Mouaqit. O, Zekri. B, Ifrine. L, et al.** Tumeur stromale de la jonction œso-gastrique. *Elsevier Masson SAS*. 2012 ;
- 49. Nacireddine N, Sabbah F, Ahallat M, Bouklata S.** Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Feuillets de Radiologie*. Déc 2012;52(6):326-30.

- 50. Olfa Hellara, Omar Toumi, Rim Hadhri et al.** Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales digestives: à propos de 25 cas. *La Tunisie médicale* - 2014 ; 92 (06) : 391-398
- 51. Ordi J, De Alava E , Torne A et al.** Intra abdominal desmoplastic round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22: 1026-32.
- 52. Rangheard A.S, Lazure T et al.** Tumeur stromale gastro-intestinale. *Feuillets de Radiologie* 2005, 45, 451-455.
- 53. Ray-Coquard I, Le Cesne A et al.** Tumeurs stromales du tractus digestif : actualités 2003. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 69-76.
- 54. Rejab. H, Ben Kridis. W et al.** Tumeur stromale rectale : à propos d'une observation. *Pathologie Biologie* 61 (2013) 134–137.
- 55. Rejchrt S ; Vera TY Cova et al.** Tumeurs troales gastro-intestinales. *Acta Endoscopica* 2005;35: 195-206.
- 56. Sakina Sekkate, Mouna Kairouani et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales. *Presse Med.* 2012; 41: 917–926.
- 57. Sarlomo-Rikala M, Kovatich A J, Barusevicius A, Miettinen M.** CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.*1998;11(8):728-34.
- 58. Scaglia E, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouché O.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *EMC Gastro-entérologie.* 2010:9-027-A-15.
- 59. Sébastien C.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales et leurs complications : Revue de la littérature à propos d'une observation. Lille 2, *Thèse de med.*2017, N°230.
- 60. Seck M.** Tumeur stromale du mésentère. *Dakar-Mémoire de Chirurgie générale* 2013 ; n°685.
- 61. Soreide K, Sandvik O M, Soreide J A, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu V R.** Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol. Févr* 2016;40:39-46.
- 62. Soufia A E.** les tumeurs stromales gastriques. Casablanca,*These Med* 2009; n°37 : 1-163.
- 63. Taylor B S, Barretina J, Maki R G, et al.** Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Ann Oncol* 2011;11:541–57.

- 64. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group.** Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25.
- 65. Togo A, et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : les particularités dans un pays africain à ressources limitées. *Bull Cancer* 2018, 457-458.
- 66. Vignot S.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales. *John Libbey eurotext, Paris 2002* : 97-2.
- 67. Yassine Adil B.** tumeurs gastro-intestinales. Mémoire chirurgie ; 2011 ; n° 361
- 68. Zouhour Samlani-Sebbane et al.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales : Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au CHU de Marrakech. *Hegel* 2013, Vol. 3 N° 1.

TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES : ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

RESUME

OBJECTIFS :

Décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs gastro-intestinales.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une exploitation de dossiers des patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale et dont le diagnostic de tumeurs stromale digestive a été confirmé à l'immunohistochimie.

RESULTATS

Nous avons colligé 6 cas de tumeurs stromales. L'âge moyen était de 55 ans. La douleur et la masse abdominale ont été les maîtres symptômes. Les examens morphologiques réalisés ont confirmé le processus tumoral. La localisation gastrique a été le siège le plus fréquent. La laparotomie médiane était la voie d'abord chez les patients et l'exploration chirurgicale a confirmé la tumeur. Les gestes chirurgicaux réalisés ont été : gastrectomie, colectomie segmentaire, oesophagectomie trans-hiatale et exérèse de masse tumorale. Les suites opératoires ont été simples dans la majorité des cas. Un patient a présenté une morbidité à type de sténose anastomotique pour laquelle des séances de dilatation ont été prescrites. L'examen anatomopathologique a retrouvé des cellules fusiformes et le marqueur CD117 était positif chez tous les patients. Une chimiothérapie par imatinib était mise en place. La surveillance du traitement a été clinique, biologique et radiologique. Sur un recul de 3 ans, aucun cas de récurrence n'a été rapporté.

CONCLUSION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont souvent asymptomatiques ou responsables de symptômes peu spécifiques. La prise en charge s'appuie sur une approche pluridisciplinaire et repose sur la chirurgie qui constitue le seul traitement potentiellement curatif ainsi que sur la thérapie ciblée par l'imatinib.

MOTS CLES

Tumeurs stromales gastro-intestinales - Laparotomie-Immunohistochimie -Thérapie ciblée.