

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDALLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



**LES TUMEURS STROMALES GASTRO
INTESTINALES**

(À propos de 26 cas)

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

Option : Chirurgie Viscérale

Rapporteur : Pr. K. Mazaz

DR. IBN MAJDOUB HASSANI KARIM

Juillet 2009

PLAN

I - INTRODUCTION

II MATERIELS ET METHODES

III — RESULTATS

- 1- Données épidémiologiques
- 2- Manifestations cliniques
- 3- Données para-cliniques
- 4- Traitement
- 5- Etude anatomopathologique
- 6- Evolution et Complications

IV — DISCUSSION

- 1- Définition et physiopathologie
- 2- anatomopathologie
- 3- Epidémiologie
- 4- Diagnostic clinique
- 5- Diagnostic para-clinique
- 6- Prise en charge thérapeutique

V- CONCLUSION

VI- RESUME

VII- BIBLIOGRAPHIE

1- INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les sarcomes les plus fréquents du tube digestif. Ces tumeurs peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus, ou exceptionnellement le mésentère et le péritoine. Bien que leur description initiale date de 1953 [1], les GIST ne sont réellement individualisées que depuis

la découverte de l'expression fréquente du CD34 et de celle quasi constante du KIT. 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 les léiomyomes, léiomyosarcomes ou schwannomes [1].

Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques découvertes fortuitement lors d'une endoscopie ou d'une intervention chirurgicale. Les symptômes digestifs sont peu spécifiques (douleurs abdominales, hémorragie digestive...). Toutefois seule l'anatomopathologie permet de confirmer le diagnostic, et même lorsque la clinique et l'histologie sont évocatrices, le diagnostic de GIST doit être confirmé par une étude immunohistochimiques, qui permet notamment de mettre en évidence une expression de KIT par les cellules tumorales dans 95 % des cas [2].

Les techniques d'imagerie pour le bilan diagnostique et la stadification des GIST incluent : l'échographie, la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP). Le diagnostic de GIST étant le plus souvent évoqué devant une tumeur hyper vascularisée développée sur la paroi de l'estomac ou du grêle et sans métastase ganglionnaire. L'imagerie permet aussi de faire un bilan locorégional afin d'évaluer les possibilités de résections chirurgicales.

En effet, le traitement chirurgical est le seul traitement à visée curative, il doit être macroscopiquement complet, sans effraction tumorale et avec des marges saines tout en privilégiant une exérèse fonctionnelle, le curage ganglionnaire n'est pas systématique comme pour les autres tumeurs mésoenchymateuses. Une nouvelle molécule, le STI 571 (IMATINIB), qui est un inhibiteur des tyrosines kinases, a révolutionné la prise en charge et le pronostic des formes agressives de ces tumeurs, et a montré son efficacité vis-à-vis des formes localement avancées, récidivantes ou métastatiques [3].

MATERIEL ET METHODES

II - MATERIEL ET METHODES :

Les tumeurs stromales sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles ont connu récemment beaucoup de progrès tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Dans ce travail, nous rapportons notre expérience sur 26 cas de tumeurs stromales colligées au service de chirurgie A du CHU Hassan II de Fés, sur une période de 5 ans allant du premier janvier 2004 au premier janvier 2009.

Notre travail est une étude rétrospective qui s'intéresse aux aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs stromales digestives.

Une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir ces données.

Les résultats sont exprimés en nombre, moyenne, extrême et en pourcentage.

FICHE D'EXPLOITATION

> **Numéro de dossier:**

> **Période d'hospitalisation :** du jour.....mois..... année

Au..... jour.....mois..... année

> **Identité du malade :**

Nom et prénom :

Sexe : masculin / Féminin

Age :.....ans

Antécédents : GIST familiale

Neurofibromatose

Autres

>**Circonstance de découverte :**.....

>**Date de début des signes avant la consultation :**.....

> **Symptomatologie clinique :**

Signes fonctionnels :

- Hémorragie digestive
- Trouble du transit
- Douleur
- Occlusion
- Vomissements
- Amaigrissement
- Altération de l'état général

Signes physiques :

- Masse
- Syndrome anémique
- Autres.....

> **Para clinique :**

Endoscopie : Oui / non

Si oui, description de l'aspect :

.....

.....
Biopsie : oui / non

Si oui, résultat de l'étude anatomopathologique :

.....
.....
Tomodensitométrie abdominale : Oui / non

Si-oui, description de l'aspect :.....
.....

Echographie : Oui / non

Si oui, description de l'aspect :.....
.....

> **Siège de la tumeur** :

- Estomac
- Grêle
- Oesophage
- Colon
- Rectum
- Mésentère

> **Extension de la tumeur** :

Localement avancée : oui / non

Métastases ganglionnaires : oui /non

Métastases viscérales : oui / non Si oui, siège.....4.

> **Traitement** :

Chirurgical : oui / non

Type d'intervention.....
.....

Type de résection

RO

R1

R2

Médical : oui / non

Dose journalière d'imatinib :mg/jour

Durée de traitement :

Reponse au traitement:

> Etude de la pièce opératoire :

Aspect macroscopique.....

Taille de la tumeur :

Type cellulaire :

Index mitotique.....

Marquages immunohistochimiques :

CD 117.....CD 34.....AML.....PS 100.....

> Surveillance :

Perdu de vue

Suivi en consultation

Si suivi :

Durée de, suivi :

Evolution au cours de cette période :

- Stabilisation
- Rechute

Après combien de temps

- Décès

Date du décès: jour mois..... année.

Cause de décès :

RESULTATS

III - RESULTATS

1- DONNES EPIDEMIOLOGIQUES:

1-1- Age:

L'Age moyen de nos patients est de 52 ans avec des extrêmes de 29 et 80ans.

Les pics de fréquence se situent entre 40 et 50 ans (9cas), et au dela de 60ans (9cas).

Dans cette série, on n'a recensé que 2 cas de GIST avant l'Age de 40ans (Figure 1).

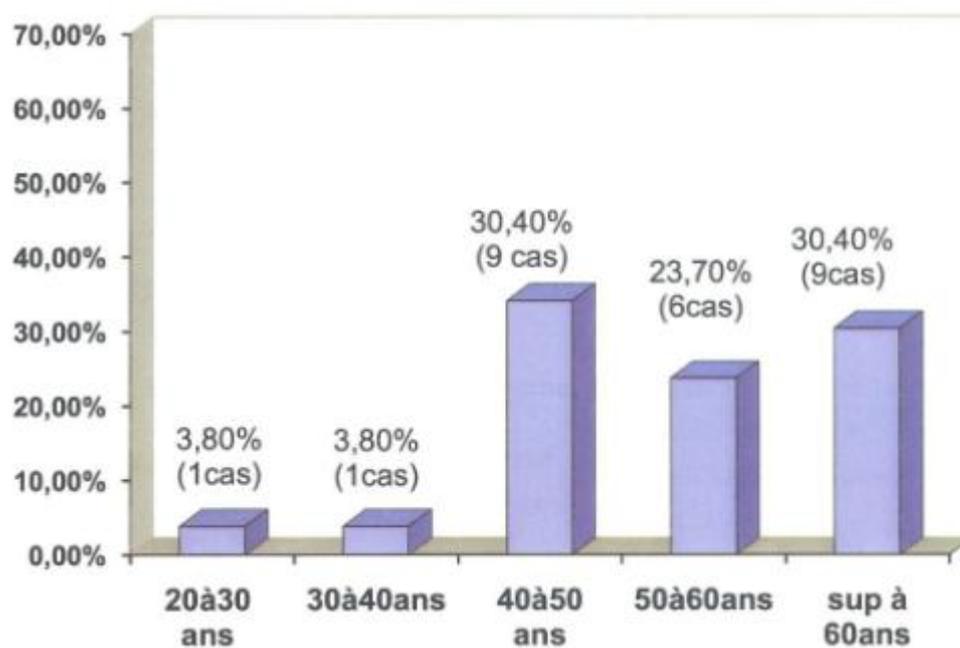


Figure 1 : répartition des tumeurs stromales selon le group d'age

1-2- Sexe:

Dans notre série on a recensé 14 hommes et 12 femmes, le sexe- ratio était de 1,16.

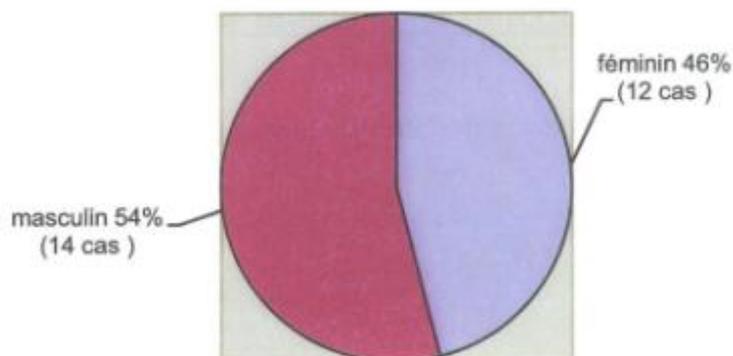


Figure 2 : Répartition des GISTselon le sex

sex ratio=1,16

1-3 - Antécédents et associations lésionnelles:

Une patiente avait un antécédent d'adénocarcinome rectal irradié et traité par amputation abdomino-périnéale et colostomie pseudo-continente.

Un malade était suivi en dermatologie pour une neurofibromatose type II ou maladie de Recklinghausen, et 3 patients (soit 11,5% de l'ensemble des malades) étaient suivis en médecine pour bilan d'anémie chronique.

1 — 4 — Délai d'admission :

Le délai moyen de consultation varie entre trois mois et deux ans avec une moyenne de 7 mois.

1—5— Répartition des malades en fonction du siège de la lésion :

La localisation par ordre de fréquence des GIST dans notre série est comme suit : (Figure 3)

- 10 localisations gastriques,
- 11 localisations gréliques,
- une localisation sigmoïdienne.
- deux localisations au niveau du bas rectum.
- Une localisation méso colique et une localisation méésentérique.

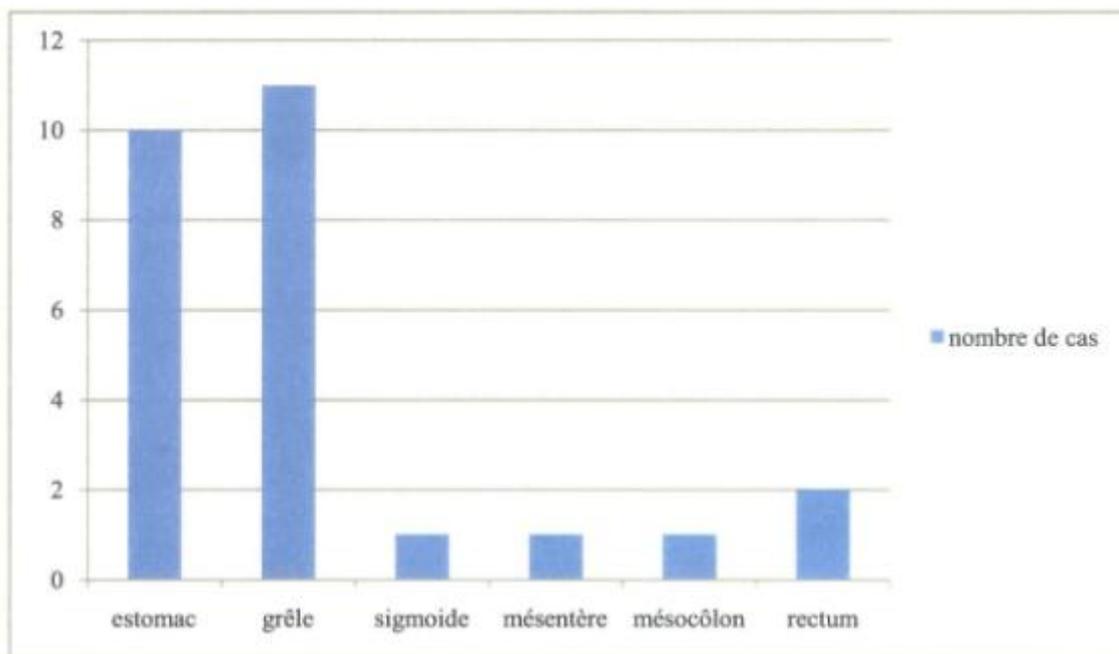


Figure 3 : localisations des GIST

2 — MANIFESTATIONS CLINIQUES: (Figure 4)

- Signes fonctionnels :

1 - Vhémorragie digestive :

L'hémorragie digestive était le symptôme le plus révélateur dans notre série, elle a été retrouvée chez 16 patients (soit 61,5% de l'ensemble des malades), sous forme d'hématémèses dans 4cas (15,4%), de méléna dans 10cas (38,4%), et de rectorragies chez 2 patients (7,7%).

2 - la dysphagie :

La dysphagie basse a été le signe révélateur chez deux patients,

3 - la douleur abdominale :

Les douleurs abdominales sont présentes chez plus que la moitié des malades (54 %).

4 — Tableau d'occlusion intestinale :

Deux de nos patients ont été admis dans un tableau d'occlusion intestinale aigue.

- Examen physique :

17 patients (soit 65% des cas) présentaient un syndrome anémique.

Une masse abdominale témoignant du caractère évolué de la tumeur, a été retrouvée chez 9 de nos malades soit 34,1%des cas, dont six masses abdominales retrouvées lors de la palpation abdominale, et deux autres lors du toucher rectal.

L'examen clinique était normal chez 7 patients.

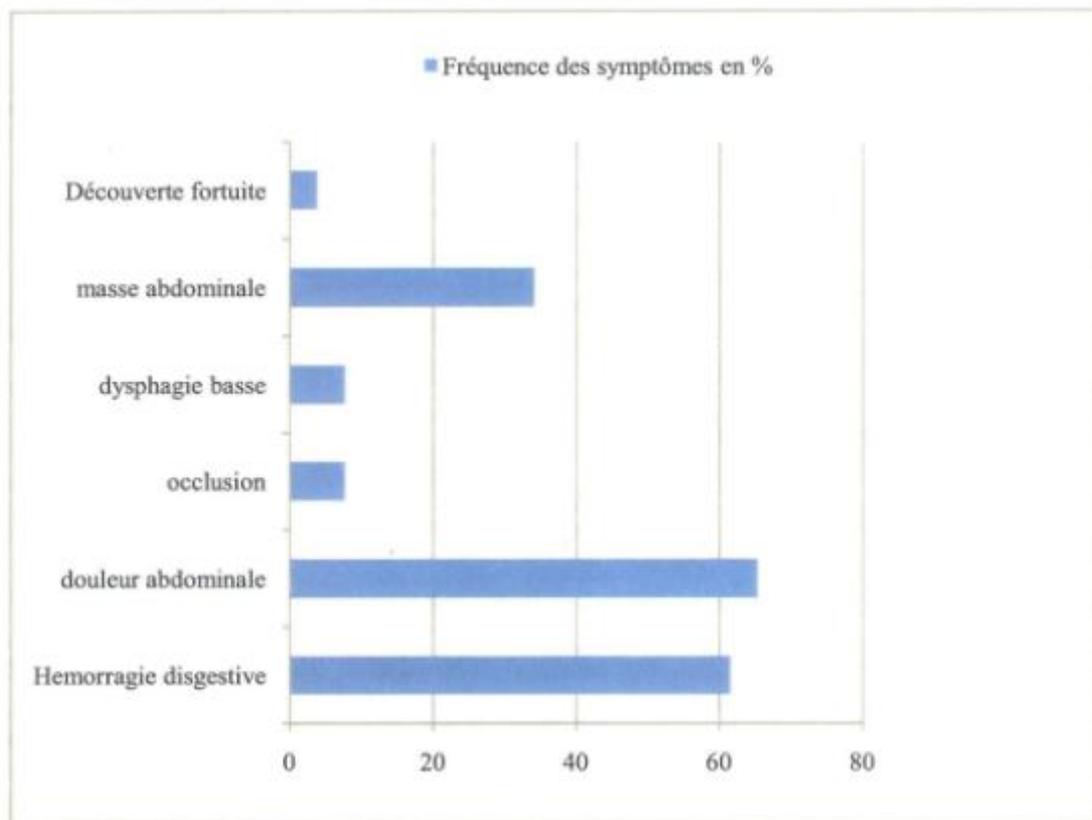


Figure 4 : circonstances de découverte et fréquence des symptômes exprimés en %.

3 — LES DONNEES PARA CLINIQUES:

Le bilan étiologique est orienté par la symptomatologie clinique.

3—1- Les examens endoscopiques :

L'endoscopie digestive haute a été réalisée chez 20 patients (76 %), elle était normale chez 11 patients, par contre chez 7 patients elle a objectivé un aspect typique de tumeur gastrique sous muqueuse avec un aspect de compression extrinsèque avec muqueuse d'allure normale (figure 5), Un aspect de tumeur ulcéro-bourgeonnante dans un cas, et un aspect de formation polyploïde ulcérée dans le dernier cas. Des biopsies ont été réalisées systématiquement mais elles n'étaient positives que chez deux patients.

L'endoscopie digestive basse a été réalisée chez 4 de nos patients. Il s'agissait d'une coloscopie dans le cadre d'un bilan d'anémie chronique chez 2 patients objectivant une tumeur sigmoïdienne chez un patient, et d'une recto-sigmoidoscopie chez les deux autres objectivant un polype pédiculé de 4 cm à 2 cm de la marge anale (M.A) prolabé à travers l'anus dans un cas (figure 6), et chez la dernière patiente, on a retrouvé une énorme tumeur rectale dont le pôle inférieur se situait à 5cm de la M.A.



Figure 5 : endoscopie digestive haute montrant une tumeur sous muqueuse gastrique



Figure 6 : polype pédiculé de 4cm à 2cm de la marge anale prolabé à travers l'anus

3 —2 - Les examens radiologiques:

> L'échographie :

Elle permet de décrire les caractéristiques de la lésion et de rechercher la présence de métastases hépatiques.

Elle a été réalisée chez 19 de nos patients soit 73 % des cas.

Dans notre série, l'échographie était sans particularité dans 12 cas, chez les 7 autres patients elle avait objectivé une masse intra abdominale localisée dans la région épigastrique dans trois cas, pelvienne dans deux cas, et une masse de la fosse iliaque gauche chez deux patients (figure 7).

Chez un malade, l'échographie a permis de visualiser des localisations secondaires spléniques.

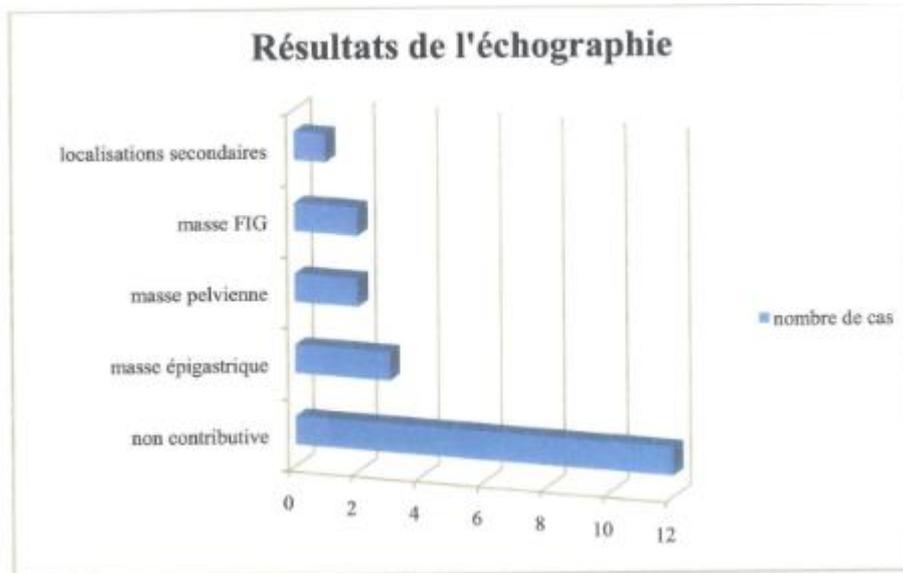


Figure 7 : Résultats des échographies réalisées chez les malades porteurs de GIST

> La Tomodensitométrie (TDM) :

Réalisée en première intention ou en tant que complément échographique, la TDM avec

injection intra veineuse de produit de contraste permet 4 la fois de:

- visualiser la lésion,
- préciser ses caractères morphologiques,
- préciser son extension vers les organes de voisinage,
- et prédire sa résecabilité.

Elle a été réalisée chez 21 de nos patients (soit 80,7% des cas), permettant ainsi de visualiser la tumeur dans la majorité des cas, d'apprécier sa taille, de préciser sa localisation exacte, ses

caractères morphologique et son extension locale et locorégionale surtout pour les tumeurs gastriques.

La TDM a permis donc de préciser le caractère localement avancé dans 4 cas (soit 15,38 %), dont trois tumeurs gastriques avec extension locale et une tumeur grélique avec envahissement vésicale, elle a permis aussi de noter le caractère hyper vasculaire des tumeurs dans 18 cas (soit 69,23% des cas), et la présence de zones de nécrose intra tumorale dans 11 cas (soit 42,30 % des cas) (figure 8, 9).

L'injection de produit de contraste par voie intraveineuse permet de rehausser de façon nette les portions charnues hyper vasculaires en laissant un centre hypo dense. Cet aspect considéré comme caractéristique a été noté dans la majorité des tumeurs gréliques dans notre série (figure 10).

La TDM a permis aussi de mettre en évidence des localisations secondaires spléniques et surrénaliennes chez un patient, de montrer le caractère bi focale avec une double localisation grélique dans un cas, et de montrer un aspect de grêle truffé de plusieurs tumeurs de différentes tailles chez une seule patiente (figure 11).

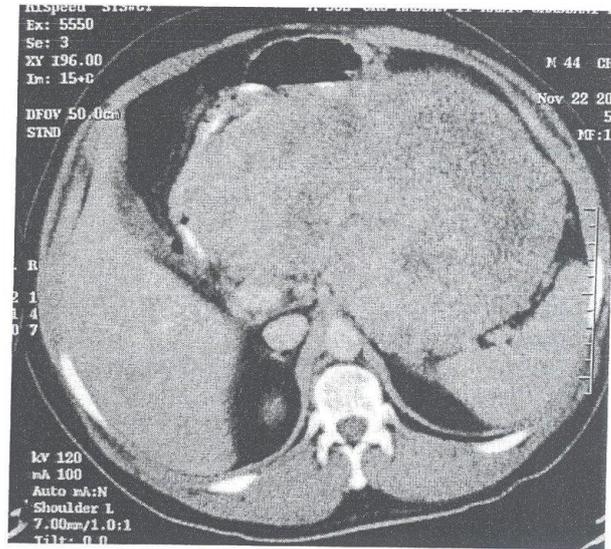


Figure 8 : TDM abdominale avec injection de produit de contraste (C+) en coupe axiale montrant une énorme tumeur gastrique.

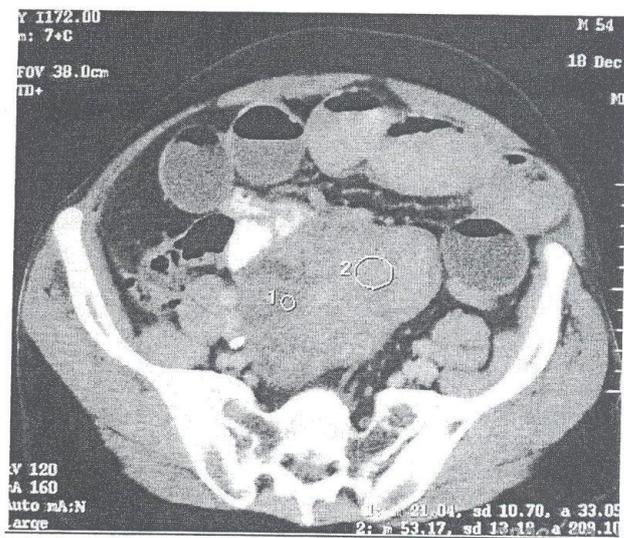


Figure 9 : TDM (C+) montrant une tumeur du grêle avec une zone de nécrose intra tumorale

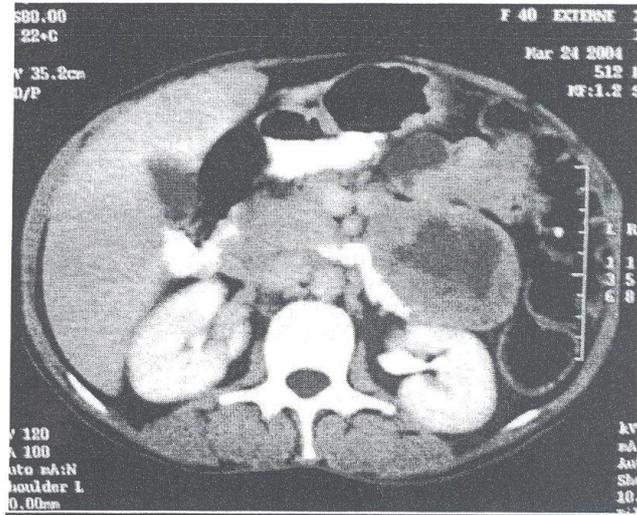


Figure 10 : TDM abdominale (C+) en coupe axiale montrant une tumeur grêlique avec rehaussement net des portions charnues avec un centre hypo dense.

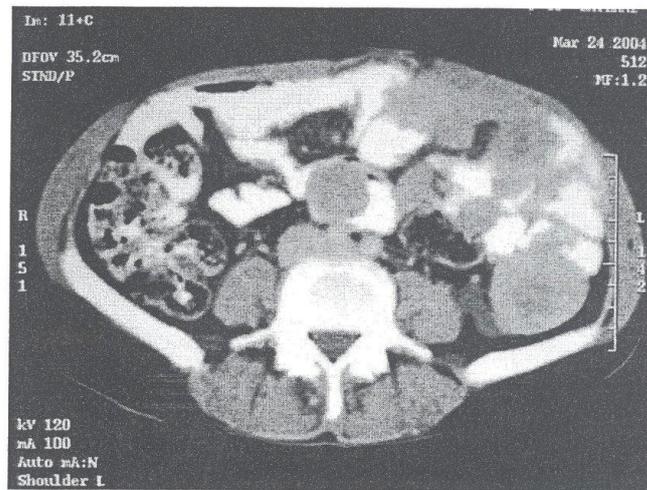


Figure 11 : TDM abdominale avec ingestion de produit de contraste montrant de multiples tumeurs grêliques de différentes tailles

> **Transit oeso-gastro- duodenal (TOGD):**

Le TOGD dans les localisations gastrique des GIST, montre typiquement l'image d'une niche en cocarde centrée par l'ulcération tumorale, mais en cas de développement sous muqueux l'image radiologique peut évoquer une compression extrinsèque. Dans d'autres cas, l'image est atypique.

Cet examen a été réalisé dans notre série chez une seule patiente est a montré l'existence d'une grosse image lacunaire antrale (figure 12).

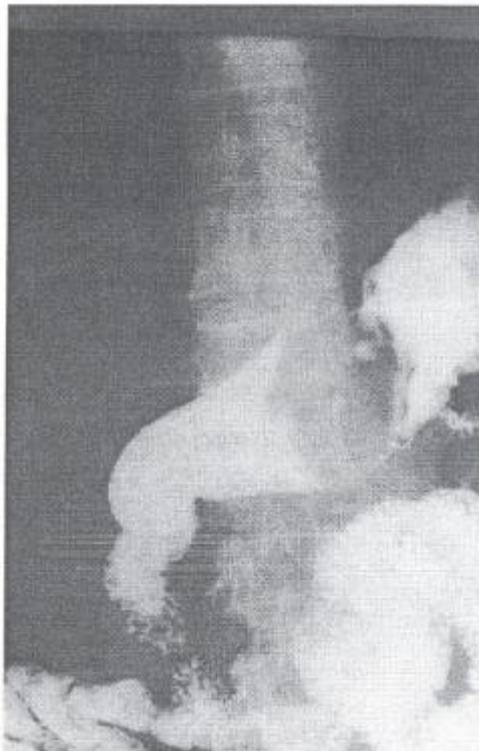


Figure 12 : grosse image lacunaire antrale au TOGD _faisant suspecter une tumeur_ a développement endo luminal.

> Radiographie thoracique :

La radiographie pulmonaire de face a été réalisée systématiquement chez tous nos patients, a la recherche de localisations secondaires pulmonaires, et dans le cadre du bilan préopératoire. Elle était normale dans la majorité des cas, elle avait montré un épanchement pleural gauche minime chez une patiente.

3-3 - Les examens biologiques:

> Hémogramme :

Le taux moyen d'hémoglobine était 4 91,89 g/dl avec des extrêmes allant de 6,2 4 13,6 g/dl, une hyperleucocytose était notée chez 13 % des patients, par ailleurs, le taux de plaquettes

était normale chez tous les patients.

> Ionogramme :

L'ionogramme réalisé chez tous les patients montrait une intégrité de la fonction rénale chez 82,6 % des cas et une insuffisance rénale dans 3 cas (11,53 %). Nous avons noté également une hypokaliémie chez une patiente qui présentait une occlusion intestinale, et une hyperglycémie chez 4 patients (15,38%) dans deux étaient connus diabétiques.

4—LE TRAITEMENT :

4 —1- Traitement chirurgical :

Dans notre série, 25 patients ont été opérés soit un taux d'opérabilité de 96,15 %.
le geste chirurgical était adapté a la localisation tumorale et 4 son extension locorégionale.

> Localisations gastriques :

Pour les 10 localisations gastriques on a réalisé :

- 8 résections atypiques ou « WEDGE RESECTION » : dans 7 cas (figure 13, 14) avec des marges de sécurité de 1 4 2cm, et chez le huitième patient qui présentait une grosse tumeur de la grosse tubérosité et qui refusait la gastrectomie totale.

La taille de ces tumeurs stromales gastriques variait de 6 cm a 18 cm.

- deux gastrectomies totales avec anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y ont été réalisées pour les deux autres tumeurs gastriques qui étaient sous cardiales et de grande taille, et dont l'une était localement avancée, ayant un contact intime avec le pancréas.

> Localisations gréliques (figure 15):

Pour les localisations gréliques on a réalisé 9 résections gréliques avec rétablissement immédiat de la continuité par une anastomose termino-terminale, pour des tumeurs qui avaient une large base d'implantation sur le grêle. Une de ces résections emportait une collerette de la vessie pour une tumeur grélique avec envahissement vésical.

Pour les deux autres tumeurs qui étaient pédiculées et 4 développement extra luminal, des tumorectomies emportant une collerette du grêle avec une marge de sécurité de plus de 1cm ont été réalisées.



Figure 13 : vue per opératoire après gastrotomie d'une tumeur stromale gastrique sous muqueuses a développement endo luminal.

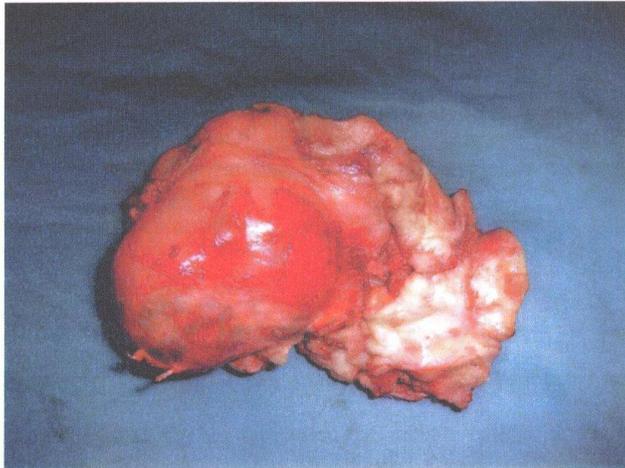


Figure 14 : pièce de résection gastrique atypique pour tumeur stromale de la face antérieure de l'estomac

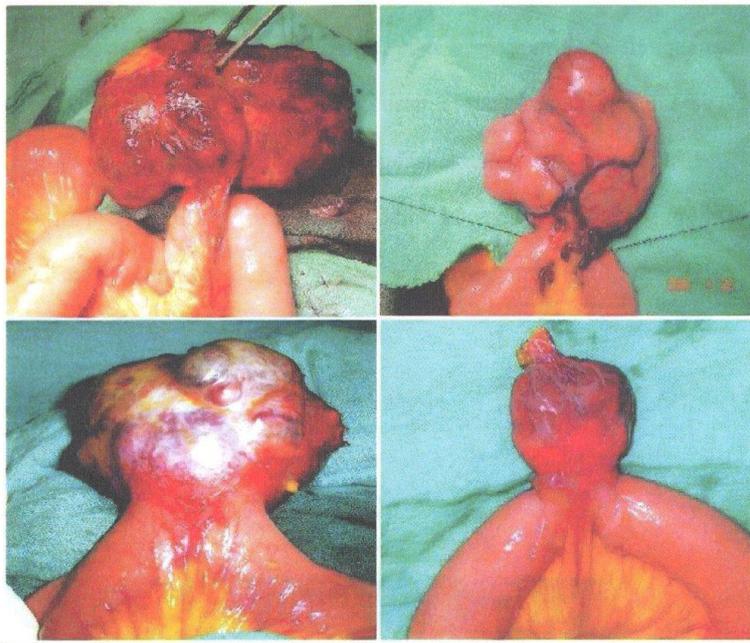


Figure 15 : vues per opératoires de différentes tumeurs stromales à localisations grêliques.

> **Localisations mésentérique et mésocolique:**

Pour la localisation mésentérique et celle du méso-côlon droit, nous avons réalisé une résection tumorale, emportant la tumeur sans résection intestinale associée, vu que l'exérèse tumorale n'entravait pas la vascularisation du segment intestinale correspondant.

> **Localisations rectales :**

Une résection tumorale par voie basse (trans anale) a été réalisée pour une tumeur de plus de 5cm située à deux cm de la M.A, chez un patient qui refusait catégoriquement l'amputation abdomino-périnéale (AAP).

Une de nos patiente présentait une tumeur de grande taille 4 5cm de la M.A, avec suspicion d'envahissement postérieur du plexus pré sacré, cette suspicion basée cliniquement sur les douleurs pelviennes intenses que la malades accusait, et radiologiquement sur les résultats de la TDM abdomino-pelvienne qui montre une extension massive de la tumeur dans le pelvis. cette malade a été proposé pour un traitement médical néo adjuvant pour réduire la taille de la tumeur et augmenter les chances de conservation sphinctérienne.

4—2- Traitement médical :

Le traitement par Imatinib (Glivec ®) a été proposé chez 7 de nos patients (soit 27 % des cas), les autres patients n'ont pas été candidats à cette thérapie, vu qu'il s'agissait de tumeurs résécables, non métastatiques avec des marges de résection RO ou par manque de moyen.

Ce traitement a été admis en néo adjuvant chez deux patients : dont le premier présentait une tumeur gastrique avec localisations secondaires splénique et surrénalienne à la TDM, et chez une deuxième patiente présentant une tumeur du bas rectum avec envahissement postérieur. L'Imatinib a été proposé dans les autres cas en traitement adjuvant après chirurgie.

Le tableau 1 résume les indications et les résultats du traitement médical dans notre série.

Localisation tumorale	stade	Traitement	Recul (mois)	évolution
Tumeur jéjunale avec Envahissement vésical	L.A	C (R2) + Im	28	Rémission complète
Tumeur gastrique	LA perforée en per opératoire	Im en néo adjuvant + C (R1) + Im	24	Réponse histologique + Rémission complète
Tumeur du grêle	bifocales	C (R2) +Im	M.O perdu de vue après début du traitement	-
Tumeur gastrique avec envahissement postérieur	localisé	C (R1) +Im	12	progression
Tumeur grêlique	LA	C (R2) +Im	24 (ACM de 1 Imatinib après 2mois de TTT)	Récidive avec apparition de lésions grêliques multifocales puis décès.
rectum	LA	Im en néo adjuvant	2	-
Tumeur gastrique avec métastases spléniques et surrénales	M	C+Im	M.T	progression

Tableau 1 : tableau récapitulatif des indications et des résultats du traitement par Imatinib des GIST dans notre série.

M: métastatique , L.A : localement avancé , Im: Imatinib , C: chirurgie , PDV: perdue de vue, M.O: mauvaise observance , M.T: mauvaise tolérance , CAM : contre avis médical.

5— ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

L'étude anatomopathologique avec étude du profil immunohistochimique des tumeurs avait permis de poser le diagnostic de tumeur stromale digestive dans 100% des cas.

5 — 1- taille tumorale :

La taille tumorale variait (toutes localisations confondues) entre 4 cm et 38 cm avec une moyenne de 8,23cm (figure 16),

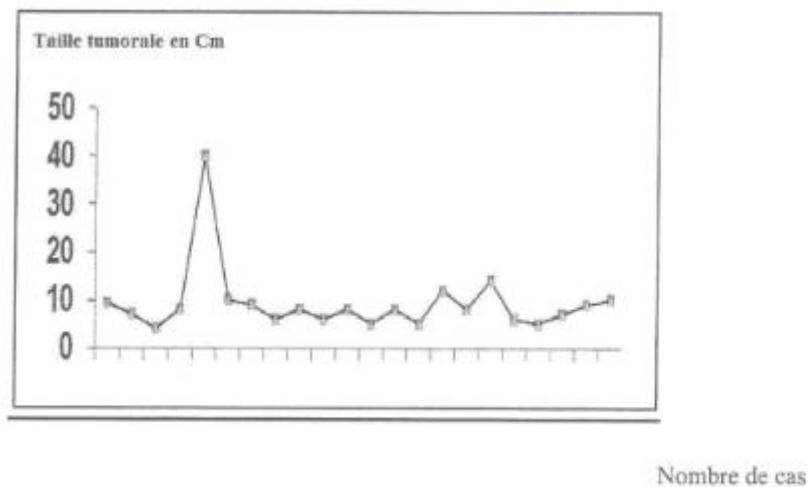


Figure 16 : taille tumorale exprimée en centimètre / cas

5 — 2- le type cellulaire :

Sur le plan histologique, le type cellulaire fusiforme était prédominant. Il était présent dans 16 cas et représentait 61,54% des cas, le type épithélioïde était présent dans cinq cas (soit 19,23%), et le type mixte dans 5 cas (soit 19,23% des cas) (figure 17).

L'index mitotique variait entre 0 et 29 Mitoses par 50 champs a fort grossissement.

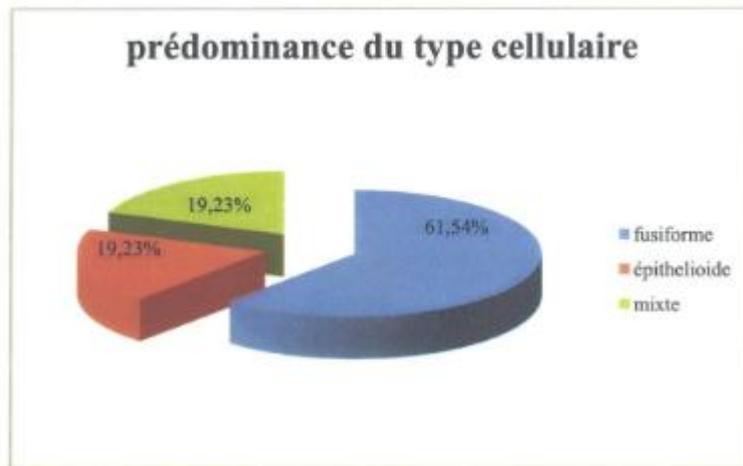


Figure 17 : prédominance du type cellulaire en fonction de l'étude anatomopathologique

Au terme de cette étude anatomopathologique et analyse des caractères macroscopiques et microscopiques, plus de 80% des tumeurs étaient classées de haut grade de malignité.

5 —3- Profils immunohistochimiques :

Tous les malades ont bénéficié d'une étude immunohistochimique :

- > 22 tumeurs (soit 84,62% des cas) ont exprimé le CD34.
- > L'immunomarquage au CD 117 était positif dans 13cas (soit 50% des cas)
- > 9 tumeurs (soit 34,61% des cas) ont présenté une différenciation musculaire (positive a l'actine musculaire lisse)
- > Une tumeur a présenté une différenciation nerveuse (positive a la PS100).

6 - EVOLUTION ET COMPLICATION

6 -1 - Durée d'hospitalisation :

Dans notre série la durée d'hospitalisation moyenne de 13 jours, avec des extrêmes de 5 et 30 jours.

6-2 - Mortalité :

Nous avons déploré 3 décès (soit 7,69% des cas). Le premier décès était suite a une importante altération de l'état générale, déshydratation et fistule anastomotique, chez une jeune patiente opérée d'une gastrectomie totale pour une énorme tumeur stromale occupant tout l'estomac. Le second décès est survenu chez une patiente après récurrence et dissémination tumorale dans tout le tube digestif.

6 —3 - Morbidité :

Les suites opératoires étaient simples pour plus de 80% des malades.

Par ailleurs on a noté :

- Un cas d'abcès sous phrénique gauche suite à une nécrose splénique, une reprise chirurgicale a été faite avec réalisation d'une splénectomie.
- Deux cas d'infection urinaire qui ont bien évolué sous traitement.
- Un cas d'infection de paroi ayant bien évolué sous soins locaux.

6-4 - Surveillance 4 long terme :

7 patients (soit 24,6%) avaient été perdus de vue.

Environ 60 % de nos malades sont suivis en consultation.

Les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical seul sont sous surveillance clinique, et radiologique, la biologie est peu contributive car il n'y a pas de marqueurs tumoraux spécifiques.

Pour les patients mis sous imatinib, une surveillance biologique mensuelle est préconisée comportant une numération formule sanguine et un bilan hépatique pour guetter les effets secondaires du traitement (toxicité hématologique et hépatique).

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne est demandée tous les 6 mois à la recherche d'éventuelles métastases.

Parmi les nombreux effets secondaires retrouvés dans la littérature et nécessitant dans certains cas l'interruption du traitement par imatinib, la pancytopenie a été rapportée dans notre série chez un patient qui l'a présentée quelques jours après le démarrage du traitement par imatinib.

Un cas de tuberculose ganglionnaire a été noté quelques semaines après le démarrage de l'Imatinib.

Par ailleurs un léger œdème périorbitaire avait été noté en début de traitement chez deux patients.

DISCUSSION

IV- DISCUSSION

1-DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE:

1-1. Définition :

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

Bien que leur description initiale date de 1953, les GIST ne sont réellement individualisées que depuis la découverte de l'expression fréquente du CD34 et de celle quasi constante du KIT [1].

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 les léiomyomes, léiomyosarcomes ou schwannomes.

La localisation des GIST sous muqueuse, tout le long du tractus digestif, et leur expression quasi-constante de KIT suggèrent fortement que ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal. Ces cellules de Cajal sont responsables du péristaltisme digestif et expriment le KIT à l'état normal. L'hyperplasie majeure des cellules interstitielles de Cajal et la fréquence importante de GIST chez les patients ayant une mutation constitutionnelle du gène KIT sont des arguments supplémentaires en faveur de cette hypothèse phylogénique.

1-2. Physiopathologie :

Les tumeurs stromales digestives sont pour la plupart caractérisées par une mutation activatrice des deux gènes codant pour des protéines de forte homologie appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase classe III, c-kit et PDGFR Alpha [4, 5].

Ces mutations aboutissent à une activation permanente de la voie de transduction sous-jacente et à une activation des signaux mitogènes.

L'activation du KIT et/ou PDGFRA joue un rôle majeur dans l'oncogenèse des GIST. Ceci est démontré par la fréquence élevée (85%) des mutations « gain de fonction », l'existence de très rares formes familiales de GIST dues à une mutation constitutionnelle de l'un de ces gènes et la fréquence très élevée des GIST chez les souris transgéniques pour une forme mutée de KIT. Les effets cliniques majeurs du traitement des patients par des inhibiteurs spécifiques des tyrosines kinases sont également un argument de poids.

Toutefois l'activation de ces proto-oncogènes n'est pas une condition suffisante pour le développement de ces tumeurs. Elle n'entraîne chez les patients et les souris ayant une mutation constitutionnelle qu'une hyperplasie importante et diffuse des cellules de Cajal, il est clair que d'autres événements génétiques sont nécessaires à l'émergence de la tumeur. Ainsi, la disparition de gènes suppresseurs de tumeur, tel le NFI chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 est également associée à une incidence nettement plus élevée de GIST. Enfin, il semble que le potentiel agressif des GIST est corrélé à des remaniements chromosomiques, tels des pertes de bras, voire des recombinaisons.

2 - ANATOMOPATHOLOGIE:

Sur le plan macroscopique Les GIST sont des tumeurs bien limitées mais sans encapsulation, qui se développent préférentiellement sur le versant séreux de la paroi digestive. A thistologie, les cellules sont fusiformes dans 70 % des cas, épithélioïdes dans 20 % des cas et mixtes ou plésiomorphes dans de rares cas. Même lorsque cette histologie est évocatrice, le diagnostic de GTST doit être confirmé par une étude immunohistochimique, qui permet notamment de mettre en évidence une expression du C-KIT ou CD 117 par les cellules tumorales dans 95 % des cas. L'expression de KIT est, dans la grande majorité des cas, forte et diffuse a l'ensemble des cellules tumorales. Le CD 34 est aussi un marqueur exprimé par les cellules des GIST dans 60-70% des cas (Figure 18). D'autres marqueurs (Désmine, NSE, PS100...), peuvent être exprimés mais de façon moins constante.

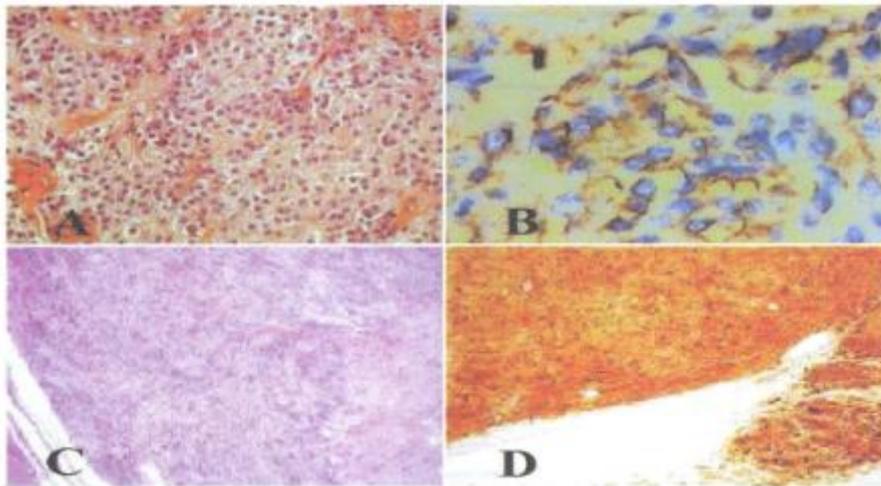


Figure 18: quelques aspects anatomopathologiques et profils immunohistochimiques (IHC). (A) — prolifération épithélioïde (HEx400). (B)- IHC fortement positive au CD-117(couleur brune). (C)- prolifération a cellules fusiformes (HEx100). (D)- IHC positive au CD-34 (HEx100).

Toute tumeur stromale est a priori maligne avec un risque de récurrence ou de métastase difficile à préciser. La mesure du diamètre maximal de la tumeur primitive et le compte mitotique sont des paramètres pronostiques majeurs (Tableau 2).

La localisation extra-gastrique est également un critère péjoratif. Des métastases se développent chez 30 à 50 % des patients atteints de GIST [6].

	Diamètre tumoral maximal	Nombre de mitoses / 50 hpf*
Très faible risque	moins de 2 cm	et moins de 5 mitoses
Faible risque	2 à 5 cm	et moins de 5 mitoses
Risque intermédiaire	moins de 5 cm	et 6 à 10 mitoses
	ou 5 à 10 cm	et moins de 5 mitoses
Haut risque	5 à 10 cm	et 6 à 10 mitoses
	Plus de 10 cm	indifférent
	indifférent	plus de 10 mitoses

Tableau 1 : Consensus international pour l'évaluation du risque de récurrence ou métastase d'une GIST localisée d'après [6]. Hpf: champs au grossissement x 400

3 - EPIDEMIOLOGIE :

3 - 1. Prévalence selon le siège:

L'incidence des GIST est inférieure 4 5000 cas par an aux Etats-Unis et 4 1000 cas par an en France. Kindblom l'a récemment estimée a 20 cas par million d'habitants. La localisation gastrique est la plus fréquente (70%), suivie de l'intestin grêle (20-30%) et a un degré moindre (10%) viennent le colon, le rectum et encore plus rarement l'œsophage et le mésentère [7, 8]. Parmi les cas que nous avons rapportés, la localisation grélique était légèrement prédominante et représentait plus que 46 % des cas, la localisation gastrique venait en deuxième rang représentant moins de 38,5% des cas.

3 - 2. Age, sexe, race [8, 9]:

L'incidence de ces tumeurs selon l'âge est unimodale, avec un pic de fréquence entre 50 et 70 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans. Dans notre série on note deux pic de fréquence le premier entre 40 et 50ans, et le deuxième entre 60 et 70ans. L'âge de nos malades paraît donc relativement plus jeune avec une moyenne d'âge de 52 ans au moment du diagnostic. Les GIST seraient plus fréquentes chez l'homme avec un sexe ratio de 1,5 a 2. Cette prédominance masculine n'est pas nette dans notre série, vue que le sexe masculin ne représente que 54% des cas.

Aucune prédominance raciale n'est notée dans la littérature.

3 - 3. Associations lésionnelles [8, 10]:

3-3-1 La maladie de Von Recklinghausen ou Neurofibromatose type II (NF II):

il s'agit d'une affection héréditaire autosomique dominante et 4 expression occasionnelle caractérisée par la présence de nombreuses tumeurs bénignes disséminées dans l'organisme, des taches cutanées pigmentées et des malformations nerveuses. Elle peut s'accompagner de manifestations digestives: lésions hyperplasiques des plexus et ganglioneuromatose, tumeurs endocrines duodénales et ampullaires, des lésions plus rares de poly-adénomatose colorectale et de lymphomes malins non hodgkiniens.

La prévalence des GIST dans la maladie de Von Recklinghausen est de 25% dans des études autopsiques, elle est de 5% pour les tumeurs révélées cliniquement.

Habituellement, les GIST sont découvertes chez les adultes ayant déjà des lésions cutanées.

Les tumeurs stromales survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples.

3-3-2 La triade de Carney :

Elle intéresse des adolescentes et des femmes jeunes, l'âge moyen de survenue est de 16 ans.

Elle associe :

- des tumeurs stromales gastriques multiples, de malignité faible.
- Un chondrome pulmonaire.
- un paragangliome extra-surrénalien fonctionnel.

3 — 3-3 GIST de forme familiale :

De rares formes familiales de GIST multiples, parfois associées à une hyperpigmentation, une urticaire pigmentaire et/ou une mastocytose systémique ont été décrites.

Pour les cas rapportés dans notre série une seule association a été observée avec la maladie de Von Recklinghausen.

4—DIAGNOSTIC CLINIQUE :

4—1- Circonstances de découverte :

Les GIST sont souvent découvertes de façon fortuite à l'occasion d'une imagerie, d'une endoscopie ou d'une chirurgie réalisée pour une autre pathologie. Elles peuvent rester longtemps asymptomatiques dans 30 à 50% des cas. Dans d'autres situations, elles sont révélées par des symptômes dont les principaux sont [2, 6]:

- Des douleurs abdominales atypiques et peu spécifiques, assez fréquentes retrouvées dans 50% des cas, ce qui correspond au résultat de notre série ou ces douleurs ont été retrouvés dans 54 % des cas.
- Une masse épigastrique au palper abdominal, retrouvée chez 10 à 20% des malades. 9 de nos patients ont consulté pour une masse abdominale soit 34,1% des cas [1, 6].
- D'autres signes peuvent survenir à savoir : une altération de l'état général, un syndrome anémique, des nausées et vomissements, des troubles de transit (diarrhée, constipation) voir même une dysphagie surtout pour les tumeurs cardiales ou oesophagiennes.

Les GIST peuvent être découvertes aussi à l'occasion de complications :

- La plus fréquente est l'hémorragie digestive haute ou basse, permettant de poser le diagnostic dans plus de 50% des cas. Elle a fait l'objet de consultation chez 16 de nos patients soit 61,5% des cas. Il s'agit d'hématémèses, de méléna et plus rarement de rectorragies traduisant l'ulcération muqueuse par la tumeur et sa localisation basse.
- L'occlusion intestinale est peu fréquente, elle est notée dans 10 à 30% des cas. Dans notre série elle a été rapportée chez une seule patiente soit 3,93% des cas.
- La perforation intestinale est rencontrée dans 10% des cas.

4 —2 —Signes physiques :

L'examen général peut retrouver une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie de gravité variable ou encore des signes en faveur d'une maladie de Von Recklinghausen à savoir des taches cutanées café au lait. L'examen abdominal peut retrouver une masse à la palpation [1]. ou du sang au toucher rectal. L'examen physique peut être, dans certaines situations, tout à fait normal.

5 — DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

Les techniques d'imagerie permettant d'évaluer les GIST incluent l'échographie, la tomodensitométrie (TDM), l'endoscopie et l'échoendoscopie (EE), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons utilisant le fluoroxyglucose comme traceur (TEP- FDG) [8, 11].

5—1-Véchographie :

L'échographie est fréquemment utilisée comme examen de débrouillage lors de douleurs ou de perception d'une masse abdominale en cas de tumeur volumineuse sans apporter d'éléments spécifiques pour le diagnostic. L'échographie est très sensible pour la détection des métastases hépatiques, elle permet de guider des biopsies à l'aiguille fine de la tumeur ou des métastases, elle peut être utilisée également au cours d'une intervention chirurgicale.

En cas de tumeur volumineuse, l'échographie montre une masse échogène avec souvent des cavitations développées aux dépens de la paroi digestive.

Par contre certains caractères échographiques plaident en faveur de la malignité a savoir la taille tumorale, la forte échogénicité, l'irrégularité des bords, et la présence d'images kystiques intra-tumorales.

Dans notre série l'échographie a été réalisée chez 19 patients soit 73 % des cas, elle a permis de mettre en évidence la lésion et de décrire ses caractéristiques chez 7 patients, par ailleurs elle était non contributive dans le chez les 12 autres malades.

5 — 2 —la Tomodensitométrie (TDM) [11]:

La TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste est l'examen de référence tant pour le diagnostic que pour le bilan d'extension. Elle est considérée donc comme la méthode d'imagerie la plus adaptée, d'autant plus que l'imagerie est rapide avec la technique spiralee. Elle donne beaucoup plus de précisions sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur et permet d'apprécier son extension locale et locorégionale, et de détecter la présence d'éventuelles métastases a distance.

Les lésions primitives se présentent sous la forme de masses de taille variable, bien limitées, isodenses aux structures musculaires sans injection de contraste, accolées aux structures digestives. Après injection, leur aspect varie selon leur taille et la vascularisation lésionnelle : hyperdense ou isodense plus ou moins homogène, avec une paroi le plus souvent hyperdense. Certaines lésions peuvent rester hypodenses compte tenu d'une nécrose tumorale.

Les critères présomptifs de malignité des tumeurs stromales en TDM sont:

- Une taille supérieure 4 5 cm.
- Des contours polylobés.
- Un rehaussement hétérogène.
- Une infiltration mésentérique.

- La présence d'ulcérations.
- Le caractère exophytique du développement.
- La présence de zones nécrotiques et hémorragiques.

Dans notre série, les tumeurs ont été mises en évidence par cet examen dans la majorité des cas (figure 19).

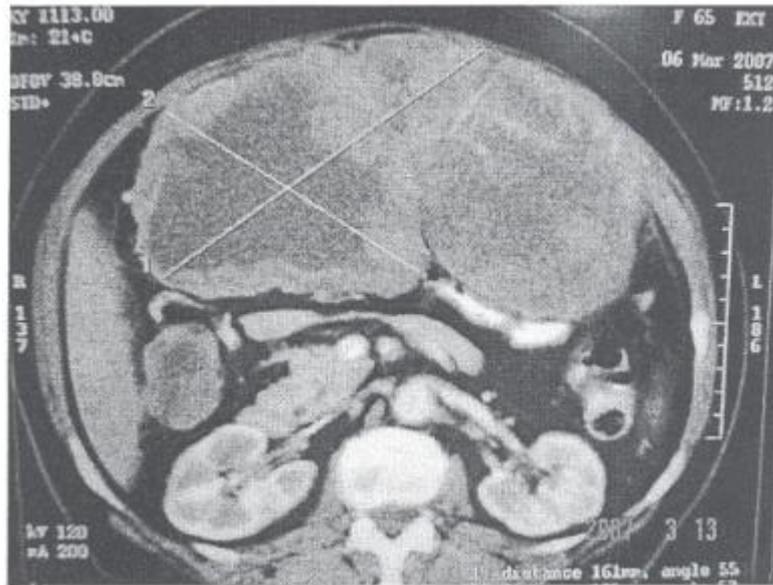


Figure 19 : coupe scannographique montrant une énorme tumeur gastrique bilobée avec une zone de nécrose intra tumorale*

5 — 3 —Vendoscopie [11, 12]

L'endoscopie digestive a un double intérêt diagnostique et thérapeutique.

5-3-1. L'endoscopie diagnostique (figure 20):

La fibroscopie cesogastroduodénale (FOGD) permet le diagnostic des tumeurs digestives hautes, cesophagiennes, gastriques et duodénales, alors que la rectoscopie et la coloscopie explorent les localisations rectales et coliques.

En cas de GIST endophytique, elle permet la visualisation directe de la tumeur sous forme d'une masse bombant 4 muqueuse normale ou ulcérée. Lorsque la tumeur se développe dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou apparaitre simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème du diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque. Elle peut permettre également le diagnostic histologique de certitude en préopératoire par la réalisation de biopsies multiples et étagées, le diagnostic n'est établi par cette méthode que dans 15 4 30% des cas.

Plus de 80% de nos malades ont été explorés par une endoscopie digestive, qui n'était contributive que dans la moitié des cas en visualisant la tumeur, par contre la confirmation histologique du diagnostic de tumeur stromale par biopsies n'a été obtenue que dans 4 cas (soit 15,38% des cas), ce qui correspond un peu aux données de la littérature concernant l'apport des biopsies per endoscopiques en matière de GIST.

5 —3 —2. L'endoscopie thérapeutique :

L'endoscopie thérapeutique a fait de grands progrès ces dernières années, avec des techniques comme la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse, permettant désormais l'exérèse de nombreux cancers superficiels du tube digestif ou de tumeurs sous-muqueuses [13]. Même

si des cas de résections endoscopiques de GIST ont été rapportés ponctuellement par des équipes asiatiques, ce geste n'est pas à recommander actuellement.

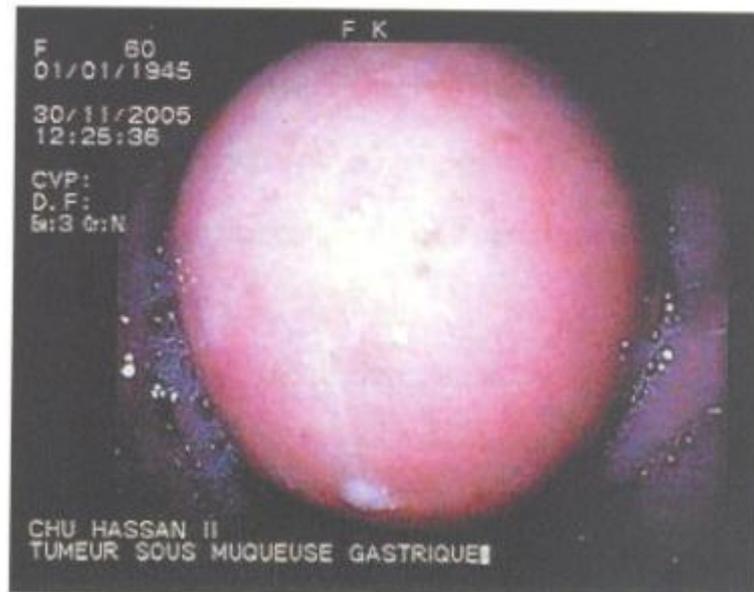


Figure 20 : Endoscopie digestive montrant une tumeur stromale gastrique

5— 4—Déchoendoscopie :

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous muqueuses oeso-gastroduodénales ou rectales quand elles sont de petite taille [14, 15]. Tout d'abord, elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, dont l'aspect endoscopique peut mimer en tout point une tumeur sous muqueuse. L'analyse des caractéristiques écho-endoscopiques peut permettre un diagnostic présomptif de la nature de la lésion, notamment en cas de GIST, lipome, ou pancréas aberrant. En effet, l'aspect écho endoscopique des GIST est souvent typique : lésion hypoéchogène, ovalaire, souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène (correspondant à la musculuse).

Peu de séries ont évalué précisément les performances de l'écho-endoscopie pour différencier les GIST d'autres tumeurs sous-muqueuses. Dans une étude sur 202 tumeurs intra-pariétales hypo-échogènes, 71 % étaient des GIST. Dans une série de 44 patients, l'écho-endoscopie permettait de porter le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 72 % [16]. Cet examen par contre permet de réaliser des biopsies qui sont généralement plus contributive au diagnostic que les biopsies réalisées sous endoscopie simple [13, 14].

Cet examen n'a été demandé chez aucun de nos patients vu sa non disponibilité au sein de notre établissement.

5 —5—l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) [11, 17]

Elle est plus performante que le scanner et évite l'irradiation. Les lésions tumorales apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotiques et/ou kystiques. En T1, on retrouve une masse iso-intense par rapport au muscle, alors qu'en T2, la masse est hyper-intense par rapport à la graisse. Parfois, la masse est hypo-intense en T2. Après injection, une prise de contraste péri tumorale peut être constatée. Cet examen permet une détection spécifique des petites lésions. Dans notre série, il n'a été demandé chez aucun patient.

5-6 - La tomographie par émission de positons [11, 18]:

L'évaluation par la TEP-FDG est recommandée lorsqu'une détection précoce de la réponse tumorale à l'Imatinib est nécessaire, par exemple en cas de chirurgie secondaire après une tentative de traitement néo adjuvant d'une tumeur rectale. La TEP peut également être utile en cas d'images équivoques évoquant des métastases. En dehors de ces cas, il n'est pas

recommandé d'effectuer une TEP systématique chez les patients ayant une GIST localisée avant ou après résection complète.

5—7- Autres examens [19, 20, 21]:

5—7-1. Le transit oeso-gastroduodéal (TOGD):

Il montre typiquement l'image d'une niche en cocarde centrée par l'ulcération tumorale, mais en cas de développement sous muqueux l'image radiologique peut évoquer une compression extrinsèque. Dans d'autres cas, l'image est atypique n'ayant d'intérêt que de faire réaliser une endoscopie digestive haute.

5-7-2. Le transit du grêle:

Il peut montrer une sténose régulière ou irrégulière, mais ses résultats sont inconstants avec près de 4% de faux négatifs.

5-7-3. L'artériographie:

Elle montre le plus souvent une hyper vascularisation tumorale. Très rarement, la zone hyper vasculaire est petite échappant ainsi à la radiologie. Elle ne permet pas de préciser la nature bénigne ou maligne. Cependant, elle peut parfois localiser des métastases hépatiques.

5-7-4. La biologie:

- L'anémie est la conséquence directe du saignement. Une anémie chronique peut être un signe d'appel, et révéler une tumeur stromale silencieuse.

- Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée dès la première heure.
- Une élévation du CA 125 a été décrite dans certaines séries mais sans réel lien prouvé.

‘les autres anomalies sont rares : une cytolyse + ou- une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, une hyperleucocytose modérée a prédominance neutrophile, signe de complication infectieuse tumorale.

6 — PRISE EN CHARGE THERAPAUTIQUES :

6 — 1 — Moyens thérapeutiques :

La prise en charge des GIST a été complètement modifiée par l'introduction de l'Imatinib qui a transformé l'évolution des formes métastatiques [22]. Les indications et les règles chirurgicales des formes primitives localisées ne sont que peu modifiées, La chirurgie de ces GIST primitives reste une résection macroscopiquement complète, sans effraction tumorale. Les indications de choix de la technique doivent intégrer la taille et la topographie tumorale qui conditionne toutes deux le risque de récurrence. Dans les présentations localisées, le débat se situe essentiellement sur le bénéfice de l'Imatinib en situation adjuvante pour les formes de haut risque de malignité.

6-1-1. Traitement chirurgical :

➤ Principes de la chirurgie d'exérèse :

La chirurgie des GIST primitives reste une résection macroscopiquement complète, sans effraction tumorale, Les berges d'exérèse doivent être indemne d'infiltration tumorale, mais il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. Dans une étude rétrospective, la médiane de survie sans récurrence locale était de l'ordre de 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une résection segmentaire, versus 1 an chez ceux qui avaient eu une simple énucléation [27]. Ceci est certainement à pondérer en fonction de la taille et de la topographie de la tumeur qui conditionnent toutes deux le risque d'agressivité de la tumeur.

➤ **Les Voies d'abords :**

• **La chirurgie conventionnelle :**

Lorsque la tumeur est volumineuse, il est préférable de faire une laparotomie afin d'éviter une effraction tumorale qui péjore définitivement le pronostic [23]. Avec le développement des techniques d'imagerie et d'écho-endoscopie, et une meilleure connaissance de cette pathologie, de plus en plus de « petites » lésions sont découvertes.

• **La Chirurgie laparoscopique**

La chirurgie coelioscopique peut être discutée pour les petites tumeurs intra murales, lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné. Plusieurs études rapportent des résections sous coelioscopie de petites GIST gastriques (lésions inférieures 4 4 cm) [24, 25]. Ces études manquent de recul pour affirmer qu'il n'y a pas un risque majoré de récurrences loco régionales. Néanmoins, il s'agit vraisemblablement d'une option lorsque l'on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale.

➤ **Curage ganglionnaire :**

Le curage lymphatique n'est pas réalisé de manière systématique [23, 26]. Les GIST sont peu lymphophiles, le taux d'un envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur 410 %, et le risque de récurrence ganglionnaire inférieur 4 5%.

2. Types des résections chirurgicales:

Le choix du type de résection chirurgicale se fait en fonction de la localisation, de la taille tumorale et de son caractère localement avancé ou métastatique.

➤ **Oesophage [26] :**

Les résections anatomiques d'organe constituent théoriquement le traitement de choix des tumeurs primitives oesophagiennes, car les résections atypiques sont souvent techniquement irréalisables ou grevées d'un risque élevé de complications (fistules).

L'oesophagectomie par double abord abdominal et thoracique (intervention de Lewis Santy) indiquée pour les tumeurs du 1/3 moyen et inférieur de l'oesophage, l'oesophagectomie par double abord abdominal et cervical ou oesophagectomie par voie trans-hiatale, indiquée pour les tumeurs du 1/3 inférieur, chez des patients présentant une insuffisance respiratoire contre-indiquant la thoracotomie.

L'oesophagectomie par triple abord abdominal, thoracique et cervical (intervention d'Akiyama) indiquée pour les tumeurs du 1/3 moyen et 1/3 supérieur de l'oesophage.

➤ **Estomac [28]**

Pour les lésions gastriques, une résection atypique peut être effectuée (par exemple dans le cas d'une lésion sous cardiale) ou une résection segmentaire (par exemple pour une lésion antrale).

Comme les « petites » lésions gastriques et oesophagiennes ont une bonne survie globale, on peut discuter des méthodes d'exérèse moins invasives. Il faut néanmoins avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels d'une résection localisée, et assurer un suivi régulier.

➤ **Duodénum [33]:**

Il s'agit d'une localisation particulière nécessitant une chirurgie élargie du fait de la proximité d'autres structures. Ainsi la tumeur duodénale proche de l'ampoule de Vater impose une duodéno pancréatectomie céphalique de type Whipple.

➤ **Grêle [7]**

Les lésions du grêle sont quant à elles opérées le plus souvent en urgence, révélées dans plus de 80 % des cas par une complication, et une résection segmentaire est suffisante.

➤ **Côlon [26]:**

Le geste chirurgical à adopter en cas de tumeur stromale colique varie en fonction du siège de la tumeur. Sur le colon droit ces tumeurs relèvent d'une hémicolectomie droite s'étendant plus ou moins loin sur le colon transverse selon la localisation de la tumeur. Les tumeurs du colon transverse sont traitées par colectomie transverse nécessitant la mobilisation des deux angles coliques droits et gauches pour permettre une anastomose sans traction. Les tumeurs de l'angle colique gauche sont traitées par colectomie segmentaire gauche haute, et les tumeurs du colon gauche quand 4 elles, peuvent être traitées indifféremment par hémicolectomie gauche vraie, ou simplement par colectomie segmentaire.

➤ **Rectum**

L'indication thérapeutique en cas de tumeur stromale rectale dépend du niveau du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale, le curage ganglionnaire n'étant pas systématique pour les GIST, une résection antérieure avec rétablissement immédiat de la continuité digestive sera proposée pour les tumeurs situées au-delà de 6cm de la marge anale, et une amputation abdomino-périnéale (AAP) sera de mise pour les volumineuses tumeurs du bas rectum (situées 4 à moins de 6cm de la marge anale). Un traitement local par voie trans-anale peut également être proposé, comme c'était le cas d'un de nos patients qui refusait l'AAP.

➤ **Chirurgie palliative**

La chirurgie a visée palliative (les dérivations internes et les stomies d'alimentation ou de décharge...) est réservée aux tumeurs inextirpables afin d'améliorer la qualité de vie du malade.

3. Contre indications au traitement chirurgical :

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif, cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations [33].

Les contre-indications absolues :

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

Les contre-indications relatives :

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

6—i1-2. Traitement Médical :

1. Le STI 571 ou Imatinib (Glivec ®):

L'Imatinib ou Imatinib mésylate = Glivec ® (ou Gleevec des laboratoires Novartis) est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases c-abl, ber-abl, c-kit et PDGRF interagissant avec la protéine au niveau du site de fixation de l'ATP.

Synthétisé en 1993, le STI-571 a acquis ses lettres de noblesse dans la leucémie myéloïde chronique caractérisée par une translocation spécifique, dont le gène de fusion ber-abl produit une protéine à activité tyrosine kinase responsable de cette leucémie. L'activité remarquable du Glivec® dans la LMC (obtention de l'AMM en 2001 aux Etats-Unis et en février 2002 en France dans cette indication) a rapidement fait envisager son utilisation dans d'autres tumeurs présentant une protéine à activité tyrosine kinase anormalement exprimée [3]. Ce traitement a été proposé la première fois à une patiente finlandaise présentant une tumeur stromale c-kit + en mars 2000, basée conjointement sur la découverte de la protéine c-kit à la surface des tumeurs et l'efficacité du Glivec ® sur la protéine de fusion bcr-abl depuis, ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats —unis le 2 février 2002, et en Europe en juin 2002 dans les tumeurs stromales digestives localement avancées, inopérables et / ou métastatiques, en revanche son bénéfice en traitement adjuvant et néo adjuvant à la chirurgie est en cours d'évaluation [29].

Le Glivec a révolutionné le pronostic des tumeurs stromales digestives localement avancées, inopérables et/ ou métastatiques puisque 90% des patients sont en vie à un an après l'ère du Glivec contre 30% avant. Il s'agit de la plus grande avancée thérapeutique dans les tumeurs solides inopérables depuis plus de 20 ans.

Le taux de réponses objectives observé avec l'imagerie conventionnelle (TDM/IRM) se situe entre 60 et 70%, avec 15 à 20% des patients présentant une maladie stabilisée et une «quasi» normalisation de leur PET-scan dans les 3 à 6 semaines après le début du traitement et un devenir des patients semblable à celui des répondeurs, soit un bénéfice clinique observé chez 80 à 90% des patients. Ces réponses objectives s'observent quelque soit le traitement antérieur, l'âge du patient, l'état général, le volume et le statut tumoral (tumeur localement avancée inopérable ou métastatique).

La dose optimale, la durée de traitement, ne sont pas définitivement établies et sont susceptibles d'évoluer rapidement.

La place de l'imatinib en adjuvant reste à établir. Plusieurs essais sont en cours, leur recul est encore insuffisant pour déterminer l'impact de l'imatinib sur la rechute des GIST à haut risque [30]. Cependant il faut souligner que la résistance au traitement pourrait être majorée par l'utilisation de l'imatinib précocement.

En situation néo-adjuvante l'imatinib peut être indiqué afin de simplifier le geste chirurgical et le rendre moins mutilant (préservation sphinctérienne pour le rectum) [31].

L'Imatinib a par contre une toxicité et des effets secondaires représentés par [29]:

- Un œdème péri-orbitaire matinal s'atténuant dans la journée puis au cours du temps.
- Un rash cutané sans topographie fixe, également transitoire.
- Une gêne épigastrique ou abdominal.
- Une accélération du transit avec épisodes diarrhéiques.
- Des crampes musculaires ou myalgies.
- Des épisodes de nausées vomissements.
- Une asthénie parfois prononcée.
- Une perturbation du bilan biologique hépatique avec cytolyse et cholestase.

- Une toxicité hématologique similaire a celle observée avec la chimiothérapie.

Ces toxicités sont le plus souvent transitoires, peu intenses, s'atténuant dans le temps et ne nécessitant pas nécessairement l'interruption du traitement même administré a fortes doses.

Toxicités rares et limitantes [3, 29]:

- hémorragies digestives vraisemblablement en rapport avec une lyse tumorale.

-hémorragies intra-tumorales et hémopéritoinies.

2. Les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase [31]:

Le Sutent ou le SU 11248 a obtenu récemment une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, par le FDA (food and drug agency) puis par la commission européenne pour le traitement des GIST non résecables et/ou métastatiques après échec ou intolérance au traitement a base de mésylate d'imatinib.

Au total, la résection tumorale complete reste le seul traitement a visée curative des tumeurs stromales localisées du tube digestif, elle dépend du siège de la tumeur et de l'extension tumorale.

6—1—3. La radiothérapie

La radiothérapie reste peu efficace en dehors du traitement palliatif des localisations rectales.

La chimiothérapie n'a pas encore fait preuve de son efficacité compte tenu de nombreux protocoles en cours d'évaluation.

6 — 2 - Recommandations et stratégies thérapeutiques:

L'avènement du Glivec dans les GIST permet désormais d'établir de recommandations afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints.

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection RO) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives, une marge de 14 2 cm est considérée comme suffisante. Aucune donnée scientifique ne justifie l'utilisation d'imatinib en traitement néo adjuvant lorsqu'une chirurgie initiale non mutilante est possible.

Cependant, ce traitement néo adjuvant trouve tout son intérêt dans les formes avancées et métastatiques a savoir :

- GIST opérée avec résection (R1) d'un nodule de sarcomatose et/ou métastase(s) hépatique(s) opérée(s).
- GIST opérée avec résidu macroscopique (R2) non résécable.
- GIST localement avancée inopérable (contre-indication médicale) et/ou non résécable.
- GIST métastatique d'emblée ou secondairement, réséquée ou non, en particulier rechute péritonéale métastatique isolée (sarcomatose) quels que soit le nombre et la taille des nodules.
- Rechute métastatique quel que soit le site métastatique.

Dans le cas d'une GIST métastatique d'emblée, le patient doit être traité par imatinib en première intention. L'indication de l'exérèse de la tumeur primitive doit être discutée avant le début du traitement en cas de risque perforatif lié à la nécrose tumorale. L'indication d'exérèse des reliquats solides tumoraux doit être discutée au moment où la réponse morphologique est maximale (4 à 12 mois) avant l'apparition des résistances secondaires. L'ablation des métastases peut être réalisée par résection chirurgicale ou destruction (radiofréquence, cryochirurgie)

- **Posologie et durée du traitement par Imatinib :**

La dose de 400 mg par jour est la dose actuellement recommandée dans le traitement de première intention pour les GIST avancées. Aucune amélioration de la survie globale n'a en effet été rapportée dans deux grandes études randomisées prospectives comparant les posologies de 400 mg et 800 mg en traitement de première ligne par l'imatinib [30].

Pour ce qui est de la durée optimale du traitement par imatinib, Il n'existe aucune donnée permettant de recommander l'arrêt du traitement par Imatinib après son instauration pour traitement de GIST avancée. Il a été montré récemment dans une étude randomisée, que l'arrêt de l'imatinib après un an de traitement est associé à un risque élevé de rechutes, même chez des patients en rémission complète. Bien que la plupart des patients répondent à la réintroduction de l'imatinib, l'arrêt n'est pas recommandé en dehors d'une étude clinique, et de toxicités non tolérables. L'imatinib doit être donné jusqu'à la progression, l'intolérance ou le refus du patient [32].

- **Progression sous traitement et résistances secondaires:**

Une progression sous traitement par imatinib peut se voir également, et pose aussi des problèmes de stratégie thérapeutiques. Les experts s'accordent sur le fait que les résistances primaires et secondaires devraient être distinguées en cas de progression.

La résistance primaire étant définie comme une progression dans les 6 premiers mois d'un traitement par l'imatinib, la progression est généralement multifocale dans ce cas. Les tumeurs semblent présenter une plus grande fréquence de mutations de KIT sur l'exon 9, ainsi qu'un gène KIT de type « sauvage ». Elles constituent probablement un cadre nosologique distinct. Une relecture des lames anatomopathologiques doit être discutée et l'observance du patient doit être vérifiée. [30, 32]

La résistance secondaire peut se produire conformément a deux profils différents : des résistances partielles et les résistances multifocales. Les résistances partielles représentent 50 % de ces rechutes, avec un nombre limité de métastases évolutives, tandis que d'autres sites métastatiques restent non évolutifs. Cela se traduit souvent sur le plan radiologique par une image de « nodule dans une masse » en TDM et/ou une augmentation de la captation du FDG a la TEP, alors que les autres sites sont encore contrôlés par le traitement a l'imatinib. Dans cette situation, une approche multidisciplinaire est recommandée.

La stratégie peut inclure des résections des métastases hépatiques et/ou péritonéales, la destruction locale des métastases par radiofréquence ou cryochirurgie. Il est recommandé de poursuivre l'imatinib. Si la ou les métastases évolutives ont été détruites, la dose d'imatinib peut être augmentée ou maintenue. Si la ou les métastases évolutives n'ont pas été détruites, la dose d'imatinib doit être augmentée a 800 mg par jour. Le rôle de la destruction locale dans cette procédure, comparée a un traitement médical modifié, n'a cependant pas été démontré et mérite une évaluation complémentaire

Un tableau récapitulatif résume les indications et la stratégie thérapeutique dans les différentes situations (tableau 3) [33].

Situation	Références	Essais cliniques
GIST résécable, non métastatique, résection R0.	Chirurgie seule, Pas d'indication de traitement adjuvant par imatinib hors protocole.	Essai adjuvant EORTC 62024 : chirurgie suivie d'imatinib 2 ans versus chirurgie seule (tumeur à haut risque ou à risque intermédiaire de récurrence, résection R0 ou R1).
GIST résécable non métastatique, Résection R1 ou R2.	Reprise chirurgicale puis imatinib.	<ul style="list-style-type: none"> • Essai adjuvant EORTC 62024 : chirurgie suivie d'imatinib 2 ans versus chirurgie seule (R1 à haut risque ou à risque intermédiaire). • Essai BFR14 (pour les R2) : si réponse ou stabilité après 3 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib.
GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier)	<p>un traitement néo adjuvant par imatinib 400 mg/j.</p> <p>Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'essai néo adjuvant activé en France. • Essai BFR14 si la tumeur n'a pu être réséquée : si réponse ou stabilité après 3 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib.

GIST non résecable, non métastatique	<p>Traitement par imatinib 400 mg/j.</p> <p>Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au Maximum de réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Essai BFR14 (pour les R2) : si réponse ou stabilité après 3 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib.
GIST métastatique	<p>-imatinib 400 mg/j.</p> <p>-Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.</p> <p>-Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de Complication.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Essai BFR14 : si réponse ou stabilité après 3 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib • Essai phase II AB1010 (inhibiteur de la tyrosine kinase) en première ligne (essai pauci centrique) • Projet d'essai EORTC: résection versus pas de résection des métastases
Progression sous imatinib 400mg/j	<p>-Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention</p> <p>-Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de la dose d'imatinib.</p>	<p>• Essai de deuxième ou troisième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'imatinib (BMS 354825, everolimus, bevacizumab, PKC 412, AMG 706, AMN 107) (Avis auprès d'un pôle régional de cancérologie)</p>

Tableau 3 : tableau récapitulatif des indications du traitement par adjuvant

EORTEC: European organisation for research and treatment of cancer.

6—3 — Modalités de Surveillance:

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même dix à 20 ans après un traitement supposé curateur. En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé [34].

En effet, cette surveillance a pour but de consolider la résection chirurgicale, de guetter la survenue d'une complication et de guetter une éventuelle survenue de métastases ou de récurrence locale. La surveillance doit être régulière tous les trois à six mois, elle doit être clinique, radiologique et endoscopique, la biologie étant peu contributive.

6-3-1. La surveillance clinique :

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale, état général, signes fonctionnels décrits par le patient, palpation abdominale, touchers pelviens [30].

6-3-2. La surveillance radiologique :

Elle fait appel à :

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

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

6-3-3. La surveillance endoscopique :

Utilisée en cas de signe évocateur, essentiellement une hémorragie digestive .Elle peut permettre la biopsie d'une masse de découverte radiologique.

CONCLUSION

15-09-67.jpg

V —CONCLUSION

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs rares, mais elles constituent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes de la paroi digestive. Leur diagnostic positif est relativement amélioré grâce aux moyens immunohistochimiques actuels.

Leur symptomatologie est peu spécifique, dominée par l'hémorragie digestive et la douleur abdominale.

L'apport de la biologie moléculaire a permis une meilleure compréhension de ces tumeurs. Leur évaluation pronostic n'est pas toujours aisée. Cette évaluation bénéficiera peut-être des apports des investigations nouvelles de cytogénétique.

Le traitement chirurgical des GIST localisées doit être macroscopiquement complet, sans effraction tumorale et avec des marges saines tout en privilégiant une exérèse fonctionnelle. Comme pour les autres sarcomes, le curage ganglionnaire n'est pas systématique. Avec le développement des méthodes investigationnelles et la connaissance de cette pathologie, de plus en plus de micro GIST sont découvertes faisant discuter des prises en charge moins agressives. L'utilisation de l'imatinib pour le traitement des tumeurs stromales non résecables ou métastatiques a conduit à des réponses cliniques et radiologiques spectaculaires, avec une bonne tolérance, offrant des perspectives thérapeutiques dans une maladie connue chimiorésistante.

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

RESUME

Introduction : Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif depuis l'œsophage jusqu'à l'anus. Actuellement elles s'intègrent dans un cadre nosologique précis grâce aux progrès de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.

Matériel et méthode : notre étude est rétrospective portant sur 25 cas de GIST colligés au service de Chirurgie A du CHU Hassan II de Fés, sur une période de 5 ans allant du 01/01/04 au 01/01/09. L'âge moyen de nos patients est de 52 ans (29 — 80ans), le sex- ratio est de 1,16, avec un délai moyen de consultation de 3mois. L'hémorragie digestive basse et les douleurs abdominales sont les symptômes les plus fréquents.

Résultats : 25 de nos patients ont été opérés, on a réalisé donc 8 Wedge résection et 2 Gastrectomies totales pour les 10 localisations gastriques, 9 résection-anastomose et 2 tumorectomies pour les localisations gréliques, 2 résections tumorales pour une localisation mésentérique et une GIST du méso-côlon droit, et une résection tumoral par voie basse pour GIST du bas rectum. L'étude histologique et l'immunohistochimie a confirmé le diagnostic de GIST. 3 patients ont bénéficié d'un traitement néo adjuvant par Imatinib, alors que 4 autres l'ont eu en adjuvant à cause de résections incomplètes (R1- R2). Sur un recul moyen de 24 mois, on a noté 2 décès, 2 récurrences, 8 patients sont perdus de vue, les autres sont sous surveillance clinique, biologique et radiologique.

Conclusion: les tumeurs stromales sont des entités récemment définies surtout par l'anatomopathologie et l'immunohistochimie, leur potentiel de malignité reste encore mal défini, le pronostic est bon grâce au traitement chirurgical et médical actuellement efficace.

BIBLIOGRAPHIE

VII — BIBLIOGRAPHIE

[1] J-F. emile

Tumeurs stromales gastrointestinales(GIST): definition, physiopathologie

J Chir 2008, 145 — supplement3

[2] Ftlay TY, Bonvalot S, Casali P, et al.

Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus. Conférence of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol 2005;16:566-578.

[3]Le cesne A, Landi B , Bonvalot S, Monges G, Ray Coquard , Duffaud F et al.

Recommandations pour la prise en charge des TSD . Hepato Gastro 2005 ; 12 :377- 83.

[4] Sanders KM.

A case for interstitial cells as pacemakers and mediators in neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1996 ; 111 : 492-515.

[5] Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M.

Benign schwannoma of the gastrointestinal tract : a clinicopathologic and immunohistochemical study. Hum Pathol 1988 ; 19 : 257-64.

[6] Hletcher CD, Berman 1J, Corless C, et al.

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.

Hum Pathol 2002;33: 459-465.

[7] POEY C, FAJADET P, MAQUIN P , RAILHAC JJ. Léiomyosarcomes multiples du grêle

A propos d'un cas. Ann radiol 1989 ; 32 (4) : 298-301.

[8] DIERKES GLOBISCH A , GOELLERT T , MOHR HM . Gastric stromal tumor : a rare case of an upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterol 2001 ; 39 (6) : 467 -70.

[9] ETIENNE JC , EUGENE C BERGUE A et al. Résection par voie coelioscopique d'un léiomyoblastome gastrique. Ann chir 1998 ; 52 (5) : 473-6.

[10] FU K, ELOUBEIDI MA, JHALA NC et al.

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultra sound guided fine needle aspiration biopsy a potentiel pit fall.

Ann diagn pathol 2002; 6(5a : 294- 301.

{11] LEE JR , JOSHI V , GRIFFEN JW et al.

Gastrointestinal autonomic nerve tumor : immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 2001; 25 (8) :979-87.

[12] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45cases.

Am J Surg Pathol 2006;30:90-6.

[13] Polkowski M.

Endoscopic diagnosis and treatment of upper gastrointestinal stromal tumors.

Endoscopy 2006;38:1070 — 1075.

[14] Polkowski M, Butruk F. Submucosal lesions.

Gastrointest Endosc Clin N Am 2005;15:33-55.

[15] Nickl N.

Endoscopic approach to gastro intestinal stromal tumors.

Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 455 - 466

[16] Brand b, Osterhelweg L, et al.

Impact of endoscopic ultra sound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. Dig Liver Dis 2002; 34 : 290 — 297.

- [17] Chen Y, Trezn CC, Lion CP, Chang MY , Li CF, Lin CN.
Biological significance of chromosomal imbalance aberrations in gastrointestinal stromal tumors. J biomed sci 2004; 11:65-71.
- [18] Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al.
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. Hum Pathol 2002 ; 33 : 459-65.
- [19] Van Oosterm A, Reichardt P , Blay JY, Dumez H, Fletcher J, Debeic RYCHTER M et al.
A phase 1/2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update.
Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.
- [20] Rreichadt P, D Pink D , T.Linder T, MC Heinrich , PS Cohen ,Y Wang et al.
A phase 1/2 trial of the oral PKC inhibitor 412 in combination with IM in patients with GIST refractory to IM. proc am soc clin oncol 2005 23 abstract 3016.
- [21] Bauers Yul, L Demetrit G , Fletcher JA. Targeting HPS90 in IM resistant GIST kit degradation as a broadly revelant salvage therapy in the annual CTOS meeting 2005 abstract 457,
- [22] Demetri GD, von Mehren M, et al
Efficacy and safety of imatinib mesylate in advenced Gastrintestinal stromal tumors
N Engl J Med 2002; 347; 472 - 480
- [23] Blay JY, bonvalot S, et al.
Consensus meeting for the managmentof gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conferenceof 21 — 22 march 2004 under the auspices of ESMO. Ann Onco 2005; 16:566 - 578

[24] Otani Y, Furukawa T, et al,
Operative indications for relative small (2 — 5cm) GIST of the stomach based on analysis of
60 operated cases. *Surgery* 2006; 139:484 — 492.

[25] Bonvalot S
Actualization des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastro intestinales
J Chir 2008, 145 — supplement 3

[26] De Matteo RP et al
Two hundred gastrointestinal stromal tumors :recurrence patterns and prognostic factors for
survival. *Ann surg* 2000; 231: 51 —58.

[27] Aparicio T, Boige V, et al.
Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumors
Eur J surg Onc 2004; 30: 1098 - 1103

[28] Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, et al.
Recommendations for the management of gastrointestinal stromal.
Ann Path 2006; 26: 231 — 234.

[29] Frederick P, Jonathan A , Fletcher, Michael C, Heinrich et al.
Familial GIST syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.
J Clin Oncol 2005 ; 23 (12) 2735-43.

[30] Nguyen V, Taylor A.
Gastrointestinal stromal tumors/ Leiomyoma/ leiomyosarcoma. www.emedecine.com. 2002.

[31] Bonvalot , Canvalcanti A , Le pachaux C, Terruer P , Vanel D, Blay JY et al.
Rondomized trial of cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis.
J Surg Oncol 2005 ; 31: 917-23.

[32] Mosnier JF.

Les tumeurs stromales gastrointestinales: du gène au traitement.

Hépatogastro. 2002 ; 9 : 403-406.

[33] les tumeurs stromales digestives a propos de dix cas

These 78 — 07 faculté de médecine et de pharmacie de fés

[34] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ

et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.

N Engl J Med. 2002 ; 347 : 472-480.