



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 439

# Aspects épidémiologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques des tumeurs stromales gastro-intestinales :

## Expérience du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

---

### THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/12/2023

PAR

**Mlle. Meryem LAHMAMSSI**

Née le 11 Février 1998 à Beni Mellal

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

### MOTS-CLÉS :

GIST - Tumeurs mésoenchymateuses - Anatomopathologie

---

### JURY

<b>Mme. H. RAIS</b> Professeur d'Anatomopathologie	<b>PRESIDENTE</b>
<b>M. A. FAKHRI</b> Professeur d'Anatomopathologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. M. KHOUCHANI</b> Professeur de Radiothérapie	<b>JUGE</b>



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي  
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ  
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي  
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ".

صدق الله العظيم

سورة النمل

الآية 19



# Serment d'Hippocrate



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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

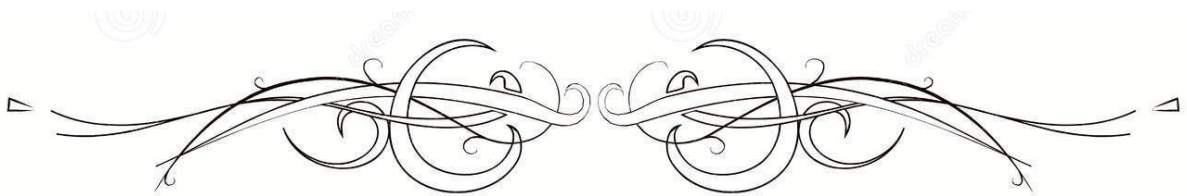
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

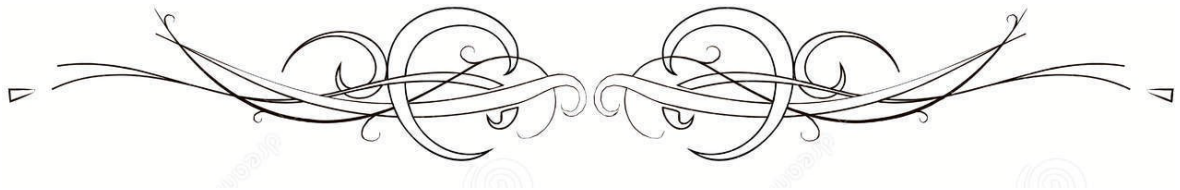
*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration Genève, 1948





# **LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAIS  
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs  
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie

18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie



56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie

97	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

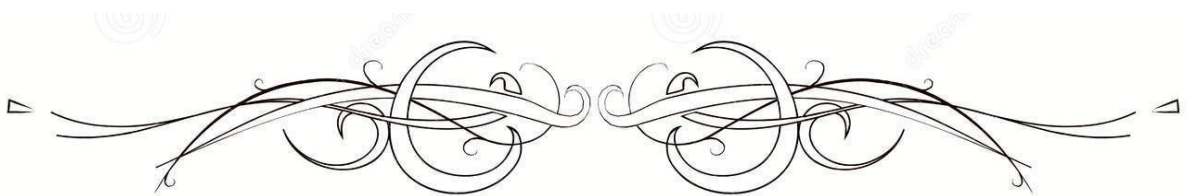
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique

173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

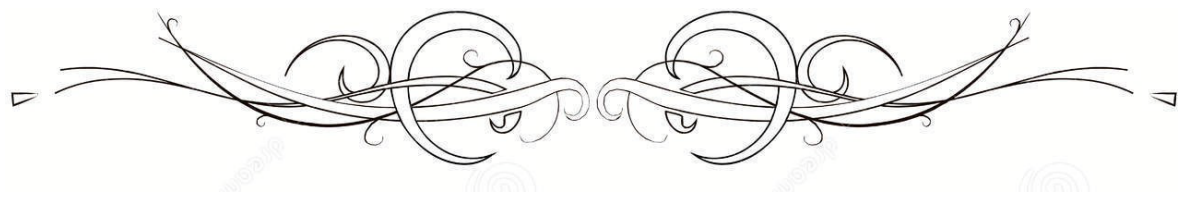
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses

254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMD AOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2023**



# **DÉDICACES**



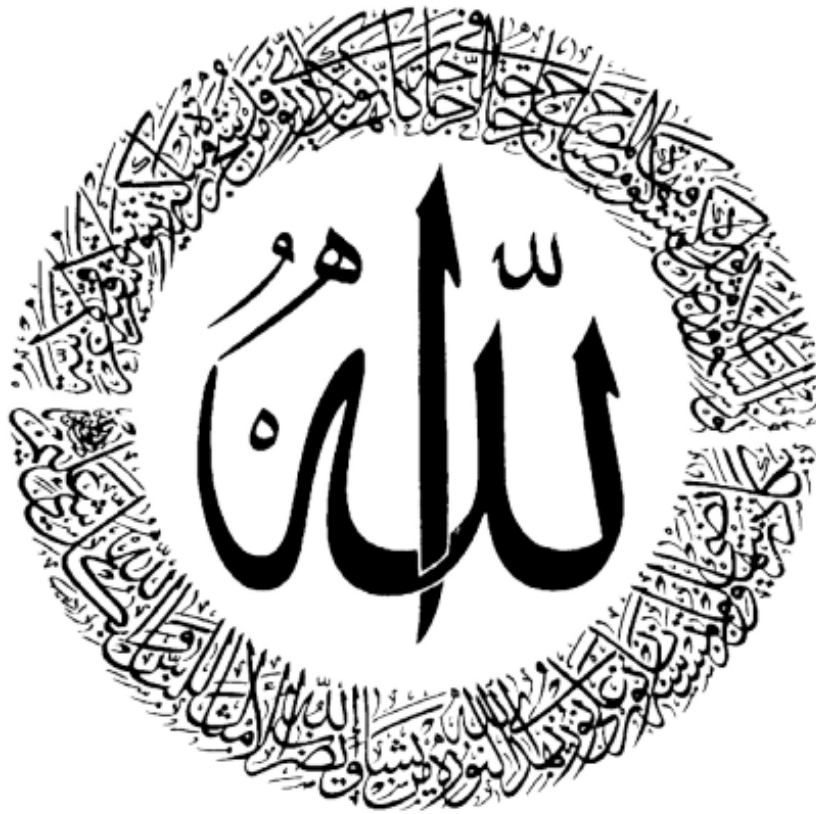
*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*  
*Marcel Proust.*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour,  
Le respect, la reconnaissance...*

*Je dédie cette thèse...*





*Louange à Allah tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour  
tant attendu.*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout  
puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin.  
Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais  
Inchaallah.*

*Soumission, louanges et remerciements pour  
Votre clémence et miséricorde.*

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à tous ceux qui me sont chers :*

*A ma très chère maman Zahra NAINIA :*

*A la plus douce, la plus merveilleuse, la plus attentionnée de toutes les mamans, celle au sourire contagieux ;*

*Merci pour tout ton amour, merci d'avoir toujours été là, prête à tout donner pour moi, si généreuse. Tu as su te sacrifier pour que nous ayons une vie meilleure. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.*

*A mon très cher papa Ahmed LAHMAMSSI :*

*Vos qualités humaines exceptionnelles font de vous un père exemplaire et un modèle de vertu. Je te remercie papa pour tes sacrifices afin de me voir devenir ce que je suis, j'espère pouvoir t'honorer un jour et faire ta fierté comme tu as fait la mienne.*

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

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

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie incha'Allah afin que je puisse vous combler à mon tour.*

*Je vous aime de tout mon cœur.*

*A mon très cher frère Yassine :*

*A tous nos beaux souvenirs depuis que nous étions enfants. Je suis extrêmement fière de toi et du chemin qu'on a tracé ensemble. Merci pour les fous rires et les longs discours. Merci d'être le frère, le meilleur ami et le confident. Je suis sûre qu'on surmontera tout, ensemble. J'espère que tu es fier de ta sœur et que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, te protège et te garde.*

*A mon cher petit frère Ayoub :*

*Tu es le petit de la famille. Merci de m'avoir soutenue et accompagnée dans les plus beaux moments comme dans les plus durs. A mon tour, je te donne ma parole d'honneur d'être toujours là à tes côtés et de toujours te soutenir en toutes circonstances. J'espère avoir été un bon exemple pour toi, tu apprends de mes erreurs et j'apprends des tiennes. Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites. Que notre amour fraternel dure le temps d'une vie petit frère. Je te vois grandir, et je suis extrêmement fière de toi, à ton tour aujourd'hui d'être fier de moi : Je deviens médecin.*

*À mes très chères cousines : Hasnaa, Wafaa, Latifa, Nadia ,  
Ibtissam, Laïla*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon attachement. Merci pour tout le soutien et l'aide dont vous avez toujours fait preuve à mon égard, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience. Je vous aime énormément*

À la mémoire de mes grands-mères et mon grand-père paternel :

*J'espère vous avoir rendue fiers. En sachant que de là-haut vous veillez constamment sur nous, puisse vos âmes reposer en paix.*

À toute la famille LAHMAMSSI et à toute la famille  
NAINIA :

*Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

*Que Dieu vous accorde santé et longue vie.*

*Avec toute mon affection et mon respect.*

À mes très chères amies d'enfance Loubna ABDELLI, Sanaa EL  
MARINI :

*Merci pour votre soutien, pour votre patience et pour vos encouragements, merci d'avoir toujours été là pour moi, et de m'avoir comblée. Je vous dédie ce travail avec le souhait que notre amitié dure à jamais. Je vous aime.*

À mes meilleures amies : LAMAACHI Hajar, LAARIF Ilham,  
ELMOUTAKI Imane, LOUHABI Nour El Houda :

*Je n'imagine pas une seconde comment aurait été mes études de médecine sans vous à mes côtés. Vous êtes bien plus que des amies, vous êtes mes sœurs. Nous avons tout traversé ensemble, le meilleur comme le pire.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide.*

À mes chers amis : BENOUMRHAR Zakariya, BOUDZA Ayoub, LAGHOUIOU Halima, NAJIMI Nassira, LAGTARNA Zakaria, LAACHIR Mohammed, FAHEM Aziz, LAZRAK Ghita, KHAY Imane, LACHGAR Siham et à tous mes collègues :

*Je suis fière d'avoir une aussi grande famille, votre amitié est un joyau que je protégerai à vie. Veuillez accepter ce travail en guise d'amour. Je vous souhaite un très bon parcours et une vie pleine de joie et de bonheur.*

À tous mes enseignants tout au long de mes études, particulièrement à Mr FATOUAKI Jamal et Mr BENABBOU Abdennacer.

À Mimi (moi-même) :

*Merci d'avoir tenu le coup, d'avoir toujours fait de ton mieux. Tu es la meilleure !*

Et à tous ceux et celles que j'ai omis de citer :

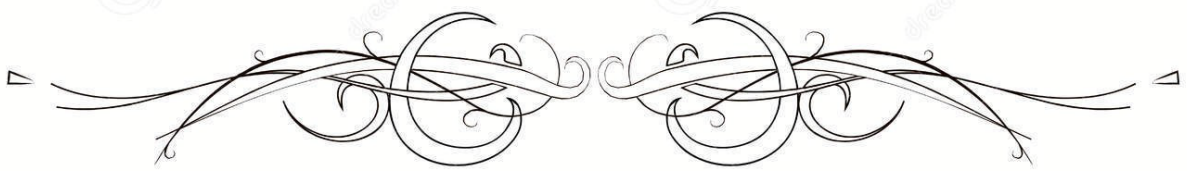
*Un grand merci pour votre soutien et votre aide.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

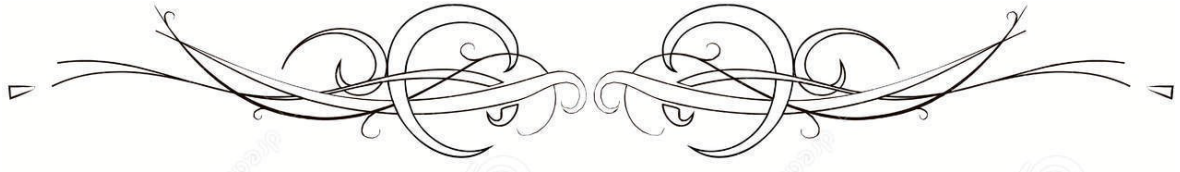
*Je prie Allah pour que notre amitié et fraternité soient éternelle.*

À tous les patients :

*Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder un prompt rétablissement et soulager vos souffrances.*



# **REMERCIEMENTS**



*A mon maître et Présidente de thèse*

*Professeur RAIS Hanane*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de présider cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A mon maître et Rapporteur de thèse*

*Professeur ANASS FAKHRI.*

*J'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.*

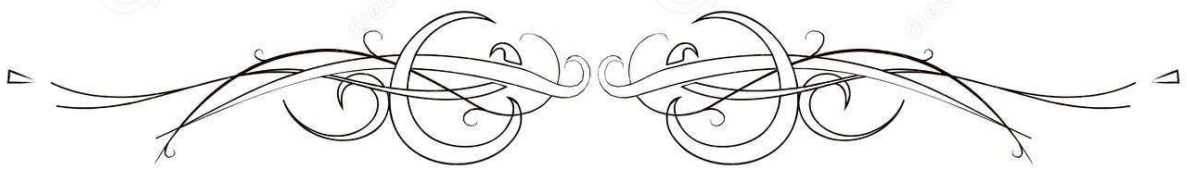
*A mon maître et Juge de thèse*

*Professeur KHOUCHANI Mouna*

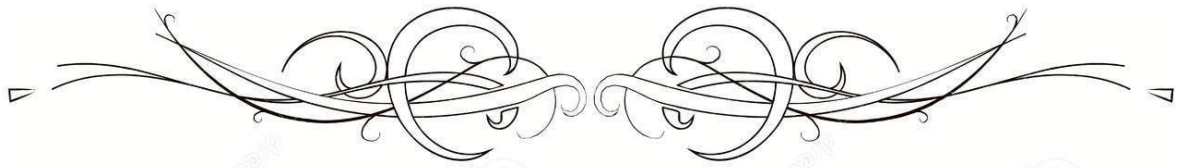
*Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité mon admiration.*

*Je vous exprime ma reconnaissance pour le meilleur accueil que vous m'avez réservé.*

*Veuillez accepter, chère maître, toute mon estime et mon profond respect.*



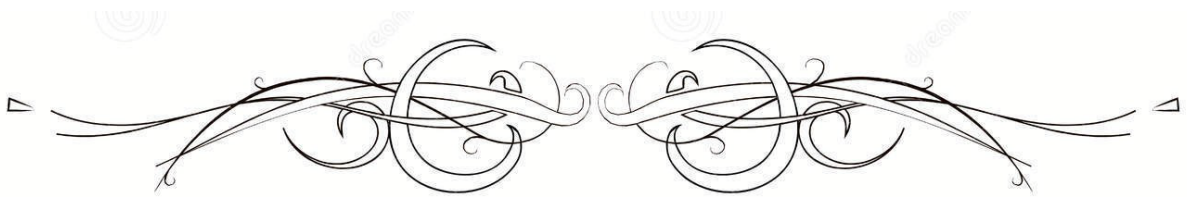
# **ABREVIATIONS**



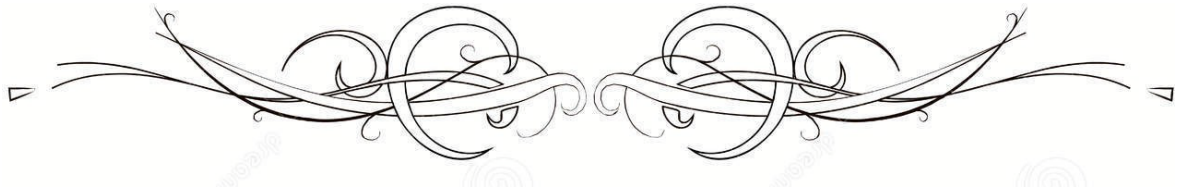


## Liste des abréviations :

<b>AFIP</b>	:	Armed forced institute of pathology
<b>AML</b>	:	Actine musculaire lisse
<b>ATCD</b>	:	Antécédents
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalier universitaire
<b>ESMO</b>	:	European society for medical oncology
<b>GIST</b>	:	Tumeurs stromales gastro-intestinales.
<b>HCD</b>	:	Hypochondre droit
<b>HTA</b>	:	Hypertension artérielle
<b>ICC</b>	:	Les cellules interstitielles de Cajal
<b>Ig</b>	:	Immunoglobuline
<b>IGFR1</b>	:	(Insulin-like growthfactor receptor) : Récepteur du facteur de croissance ressemblant a l'insuline
<b>IPDC</b>	:	Injection du produit de contraste
<b>IRM</b>	:	Imagerie par résonance magnétique
<b>ITK</b>	:	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
<b>KDa</b>	:	Kilo dalton (unité de mesure de masse moléculaire)
<b>NIH</b>	:	National institute of health
<b>PDGFRA</b>	:	(Platelet Derived Growth Factor) : facteur de croissance dérivé des plaquettes
<b>PKCH</b>	:	La protéine kinase C thêta
<b>SCF</b>	:	Facteur de croissance des cellules souches
<b>Sd rectal</b>	:	Syndrome rectal
<b>SDH</b>	:	La succinate déshydrogénase
<b>TDM TAP</b>	:	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
<b>TR</b>	:	Toucher rectal
<b>Tep scan</b>	:	Tomographie par émission de positrons
<b>VBP</b>	:	Voie biliaire principale.



# **PLAN**

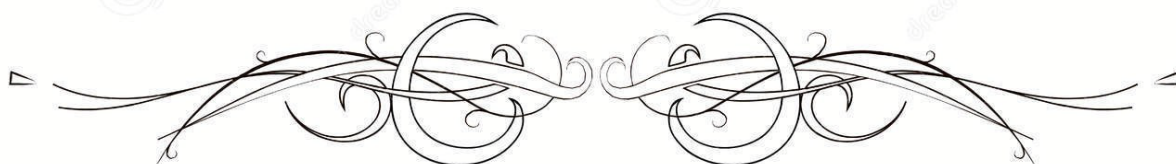


:

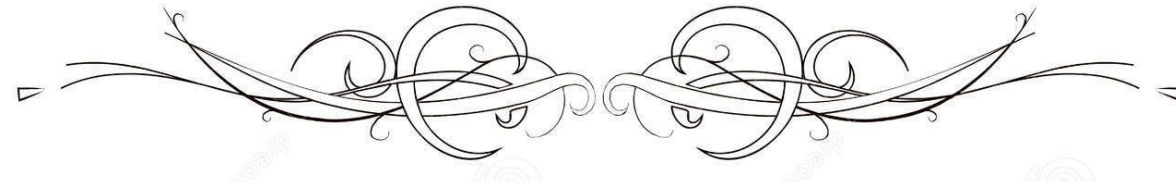
<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODE</b>	<b>03</b>
<b>I. But de l'étude</b>	<b>04</b>
<b>II. Patients et méthodes :</b>	<b>04</b>
1. Cadre, type et période de l'étude	04
2. Sélection des patients	04
3. Recueil des données	04
4. Analyse des résultats	05
<b>III. Considération éthique</b>	<b>05</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>06</b>
<b>I. Données démographiques et épidémiologique</b>	<b>07</b>
1. Nombre de patients inclus dans l'étude	07
2. Répartition annuelle	07
3. Âge	08
4. Sexe	08
5. Localisations tumorales	09
6. Les GISTs familiales ou syndromiques	09
<b>II. Données cliniques</b>	<b>10</b>
1. Mode de découverte et délai de consultation	10
2. Antécédents	11
3. Profil clinique	12
<b>III. Données paracliniques</b>	<b>15</b>
1. Exploration biologique	15
2. Exploration morphologique	15
<b>IV. Diagnostic positif :</b>	<b>19</b>
1. Moyen de confirmation :	19
1.1. Prélèvements biopsiques	19
1.2. Pièce chirurgicale	19
2. Etude anatomopathologique :	19
2.1. Etude macroscopique	19
2.2. Etude microscopique	20
2.3. Grade histo-pronostique et critères de malignité	21
<b>V. Bilan d'extension tumorale</b>	<b>27</b>

<b>VI. Données thérapeutiques et prise en charge</b>	<b>28</b>
1. Traitement chirurgical	28
2. Traitement systémique	28
3. Tolérance du traitement médical	29
<b>VII. Evolution</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSSION :</b>	<b>31</b>
<b>I. Définition</b>	<b>32</b>
<b>II. Historique</b>	<b>33</b>
<b>III. Etiopathogenie</b>	<b>34</b>
1. Origine cellulaire des GIST	34
2. Pathogénie des GIST : rôle centrale de la protéine KIT	36
<b>IV. Etude épidémiologique :</b>	<b>40</b>
1. Fréquence et incidence	40
2. Âge	41
3. Sexe	42
4. Localisation tumorale	43
5. Formes familiales ou syndromiques	44
<b>V. Etude clinique</b>	<b>45</b>
1. Circonstances de découverte	45
2. Les signes fonctionnels	46
3. Les signes physiques	49
<b>VI. Etude paraclinique</b>	<b>50</b>
1. Biologie	50
2. Explorations radiologiques	51
3. Explorations digestives	57
<b>VII. Diagnostic positif</b>	<b>61</b>
1. Moyens de confirmation	61
2. Etude anatomopathologique	63
<b>VIII. Pronostic et critères de malignité</b>	<b>84</b>
1. Critères cliniques	84
2. Critères morphologiques	85
3. Critères anatomopathologiques	85
4. Facteurs cytogénétiques et profil mutationnels	94

<b>IX. Diagnostic différentiel</b>	<b>95</b>
<b>X. Prise en charge</b>	<b>98</b>
1. Bilan pré-thérapeutique	98
2. Traitement	98
3. Evolution	106
4. Surveillance :	108
<b>XI. Evolution et pronostic :</b>	<b>113</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>115</b>
<b>RESUMES</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>124</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>129</b>



**INTRODUCTION**



Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, siègent le plus souvent dans l'estomac et le grêle, plus rarement au niveau colorectal, au niveau de l'œsophage ou du mésentère. (1)

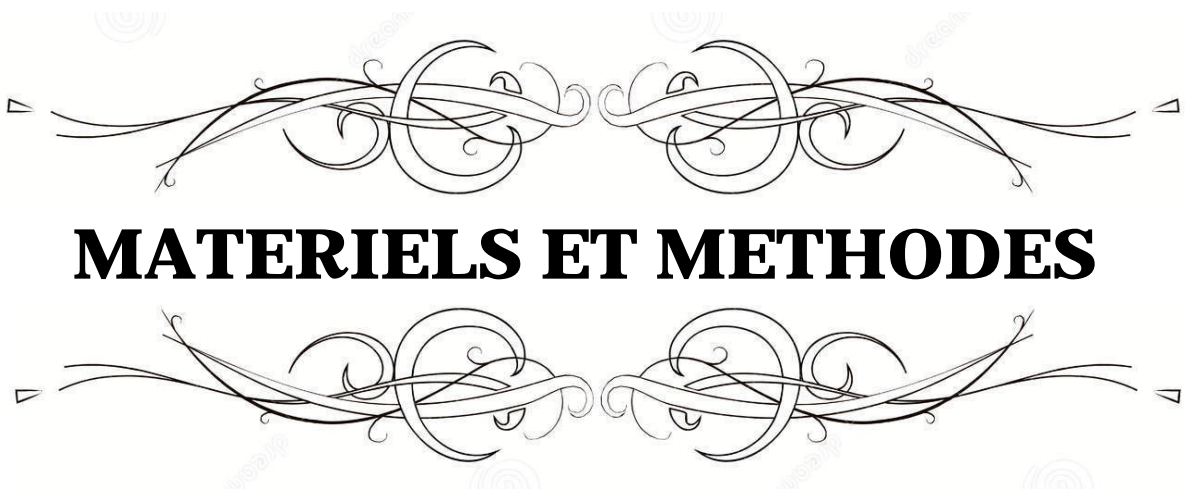
Elles se développent au dépend des cellules interstitielles de Cajal, lesquelles sont responsables de l'induction et de la régulation du péristaltisme de la musculature lisse digestive, et ont pour particularité d'exprimer la protéine KIT. (2)

Décrites depuis plus de vingt ans, ces tumeurs ont suscité un très grand intérêt ces dernières années depuis la découverte en 1998 de la protéine c kit ou CD117, qui a permis une meilleure compréhension de la pathogenèse et de l'histogenèse de ces tumeurs.(3)

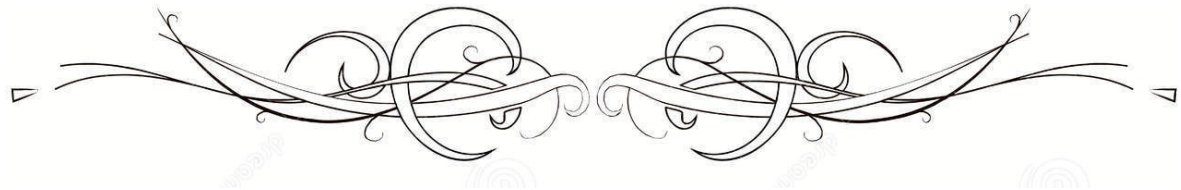
Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement. (3)

Encore pratiquement inconnues il y a quelques années, ces tumeurs ont pu être individualisées et facilement diagnostiquées en raison de l'identification d'un oncogène (KIT), puis traitées efficacement avec un inhibiteur spécifique de cet oncogène (l'inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase).(3)

Le but de notre étude est de mettre le point sur les aspects épidémiologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques des tumeurs stromales gastro-intestinales, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 21 cas colligés au service d'anatomopathologie du CHU de Marrakech, pendant une période de 10 ans (janvier 2013 – décembre2022), ainsi que de comparer ces résultats à ceux retrouvés dans la littérature nationale et internationale.



## **MATERIELS ET METHODES**





## **I. But de l'étude :**

Le but de notre étude est de dresser les différents aspects épidémiologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques des tumeurs stromales gastro-intestinales.

## **II. Patients et méthodes :**

### **1. Cadre, type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, auditant 21 cas de GIST diagnostiqués au service d'anatomo-pathologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, durant une période de 10 ans, allant du mois de janvier 2013 au mois de décembre 2022.

### **2. Sélection des patients :**

#### **2.1. Critères d'inclusion :**

Les patients ayant développé une tumeur stromale gastro-intestinale, et dont le diagnostic a été confirmé histologiquement par le laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech.

#### **2.2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude les dossiers des malades comportant des données incomplètes concernant des variables majeures telles que les données cliniques, paracliniques et anatomopathologiques et l'évaluation du suivi.

### **3. Recueil des données :**

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation, comportant plusieurs critères cliniques, radiologiques, endoscopiques, anatomopathologiques (macroscopiques et microscopiques), thérapeutiques et enfin évolutifs. Les données recueillies ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office 2019.

#### **4. Analyse des résultats :**

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour l'analyse statistique. Notre étude était de type descriptif et rétrospectif, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.

#### **III. Considération éthique :**

L'anonymat ainsi que la confidentialité ont été respectés lors de la collecte des données.



**RESULTATS**



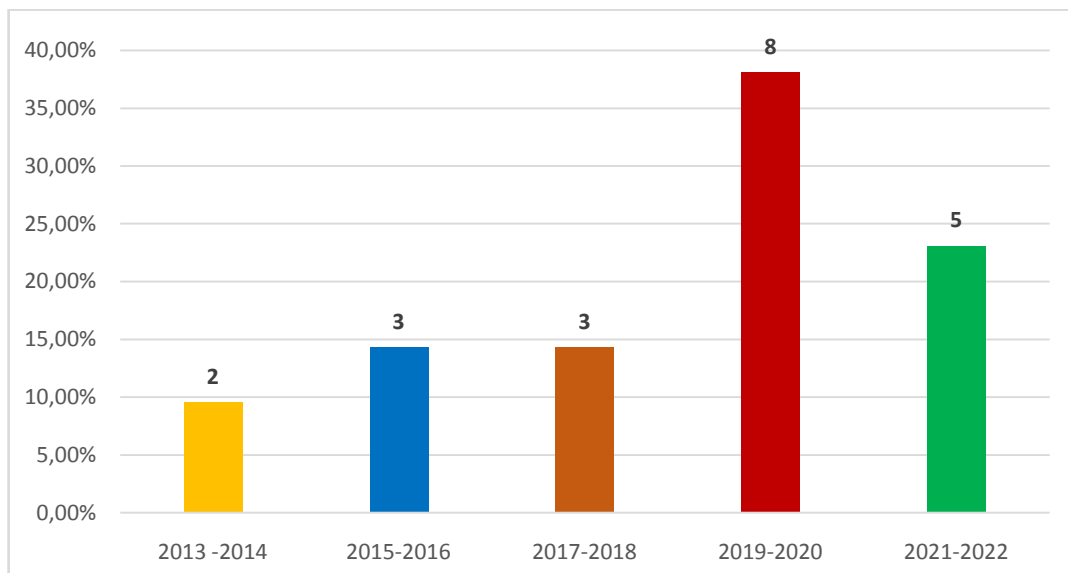
## I. Données démographiques et épidémiologique :

### 1. Nombre de patients inclus dans l'étude :

Du Janvier 2013 au décembre 2022, 21 patients porteurs de GIST étaient diagnostiqués par le laboratoire d'anatomie pathologique à l'hôpital Arrazi.

### 2. Répartition annuelle :

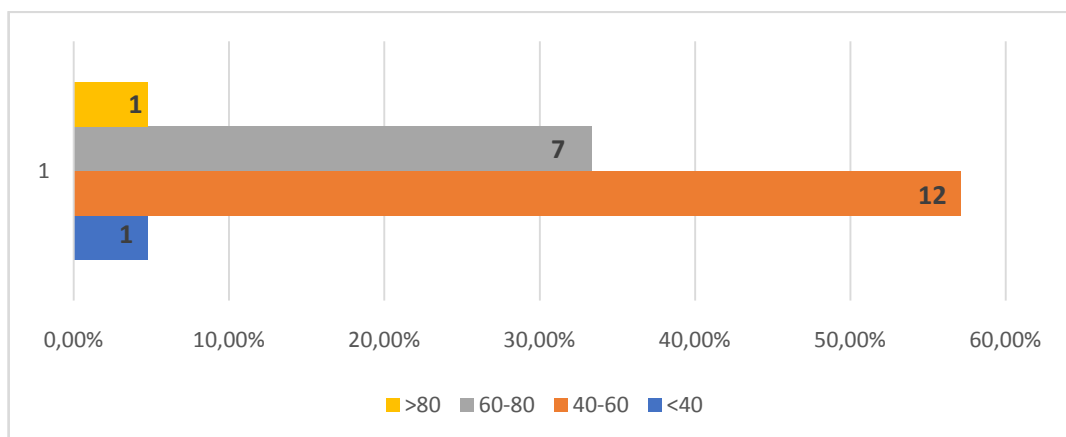
La répartition annuelle des cas de GIST est représentée dans la figure ci-dessous avec une moyenne de 2,1 patients/année.



**Figure 1: Répartition annuelle des cas de GIST**

### 3. Âge :

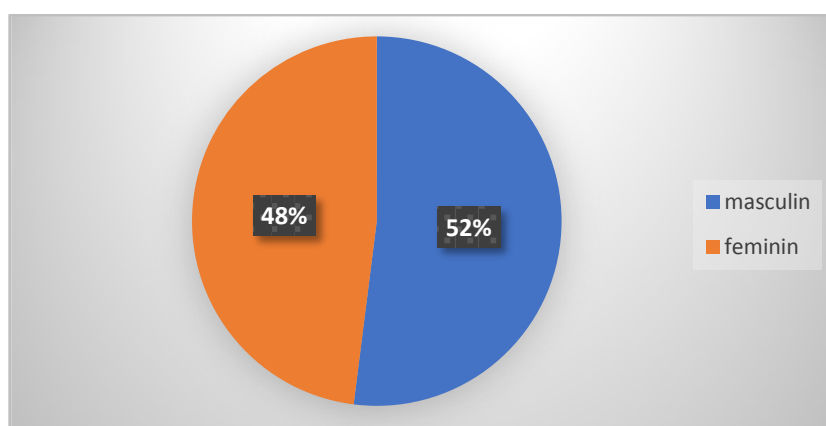
L'âge de nos patients était compris entre 36 et 83 ans, avec une moyenne de 58,62 ans. La figure ci-dessous, correspond à la répartition des sujets de notre étude en fonction des différentes tranches d'âge :



**Figure 2: Répartition des patients selon l'âge**

### 4. Sexe :

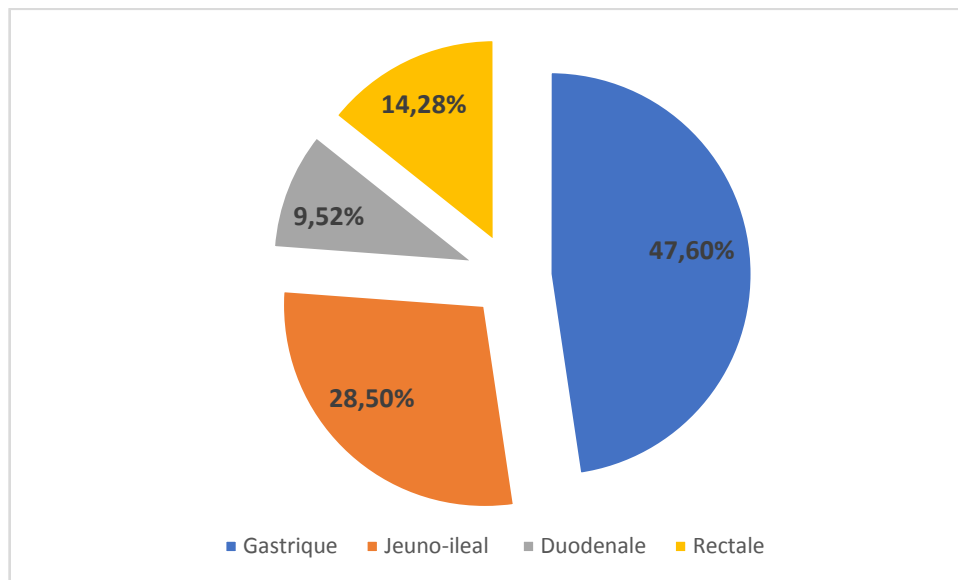
Dans notre série, nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio Homme/Femme de 1,1. Le pourcentage des hommes représentait 52% (11 cas), et celui des femmes représentait 48% (10 cas), comme représenté sur la figure ci-dessous :



**Figure 3: Répartition selon le sexe**

## 5. Localisations tumorales :

Le siège gastrique était le plus fréquent par 10 cas soit 47,60% des malades, suivi par la localisation jéjuno-iléale chez 6 malades soit 28,50%, la localisation rectale trouvée chez 3 patients (14,28%) et puis la localisation duodénale chez 2 patients (9,52%).



**Figure 4: Répartition des GIST selon leurs localisations**

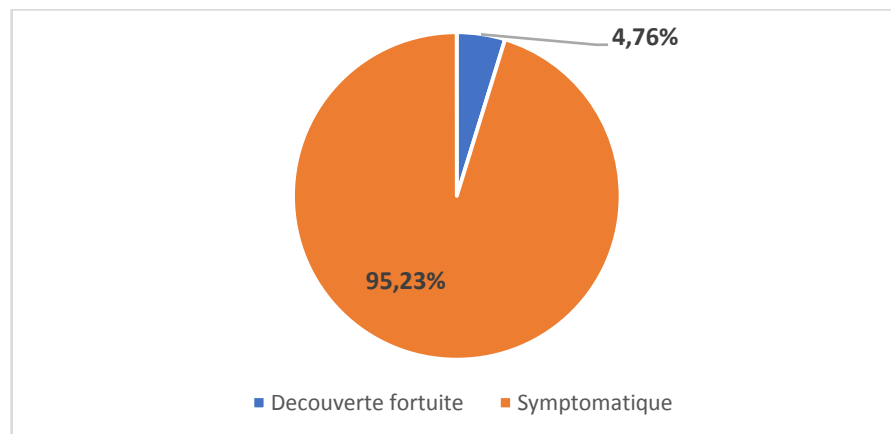
## 6. Les GISTs familiales ou syndromiques :

Dans notre série, aucune association lésionnelle n'a été observée, que ce soit la neurofibromatose de Recklinghausen, la Triade de Carney, le syndrome de Stratakis-Carney, aussi bien que les formes familiales avec des mutations germinales de KIT ou PDGFRA et les formes dites pédiatriques.

## II. Données cliniques :

### 1. Mode de découverte et délai de consultation :

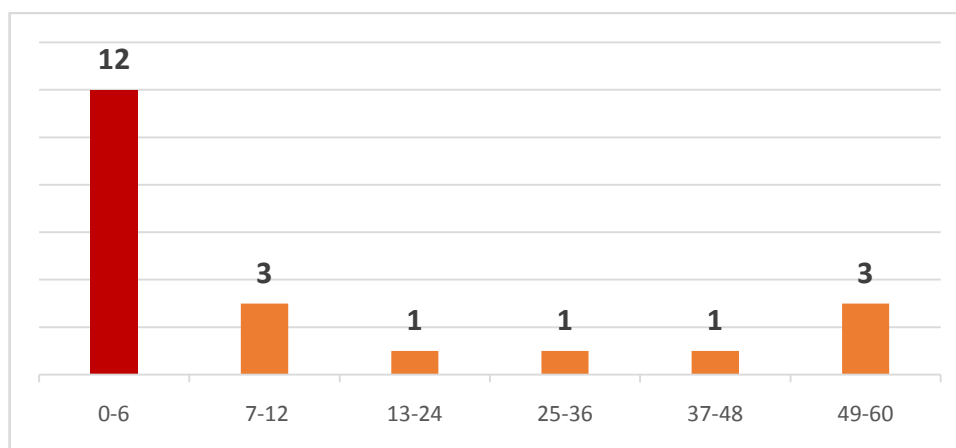
Les GIST étaient cliniquement symptomatiques chez 20 patients pendant que sa découverte était fortuite chez une seule patiente comme détaillés ci-dessous :



**Figure 5: Mode de découverte**

Le délai de consultation était compris entre 0 et 60 mois.

La majorité des patients avaient consulté entre 0 et 6 mois après le début de leur symptomatologie clinique.



**Figure 6 : Délai de consultation (mois)**

## **2. Antécédents :**

Les antécédents personnels des patients de notre série sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau I: ATCDs personnels recueillis chez les malades dans notre série**

<b>Antécédents :</b>	<b>Pourcentage :</b>	<b>Nombre des patients</b>
<b>Médicaux :</b>		
Diabète	14,28%	3
HTA	4,76%	1
Asthme	4,76%	1
Anémie ferriprive	4,76%	1
Maladie de Crohn	4,76%	1
Ulcère gastrique	4,76%	1
<b>Chirurgicaux :</b>		
Tumeur ovarienne	4,76%	1
Cholécystectomie	14,28%	3
<b>Toxiques :</b>		
Tabagisme	9,52%	2
Alcoolisme	9,52%	2
<b>ATCD de néoplasie :</b>		
Personnel	4,76%	1
Familial	0%	0



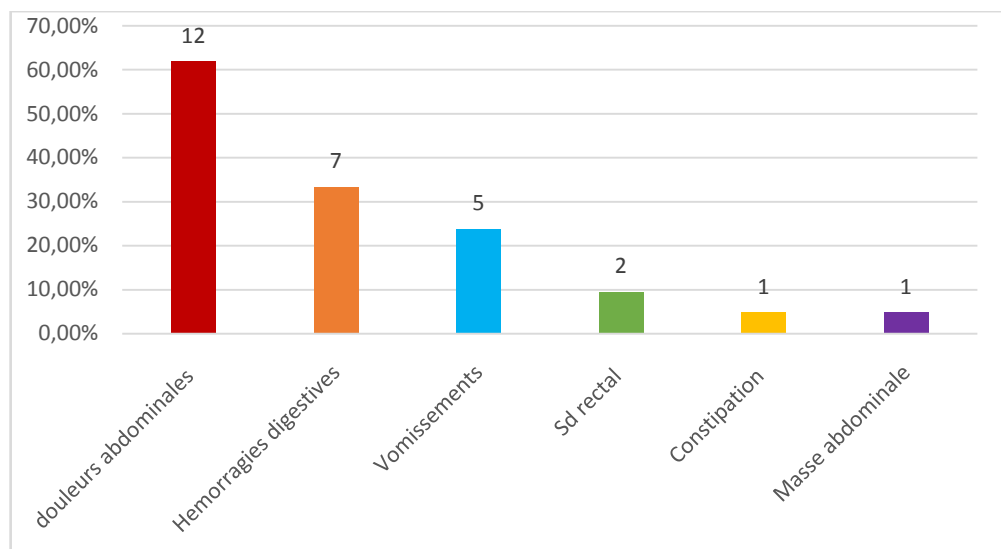
### 3. Profil clinique :

#### 3.1 Signes fonctionnels :

Dans la plupart des cas (95.23% des cas), la tumeur était symptomatique. La symptomatologie était dominée par :

- La douleur abdominale (61,90%) des cas, de localisations différentes : épigastriques, au niveau de l'hypochondre droit et atypiques.
- L'hémorragie digestive (33.33%) : hématomèses chez 2 patients, des mélénas chez 2 patients, les rectorragies ont été retrouvés chez 3 patients.
- Les vomissements ont été vus chez 5 patients soit 23,80% des cas.
- Le syndrome rectal dans 9,52% des cas (2 patients)
- Les troubles du transit a type de constipation dans 4,76% des cas (1 seul patient).
- La perception d'une masse abdominale chez 1 patient soit 4,76% des cas.

La figure représente les différents signes fonctionnels retrouvés et leurs pourcentages respectifs :

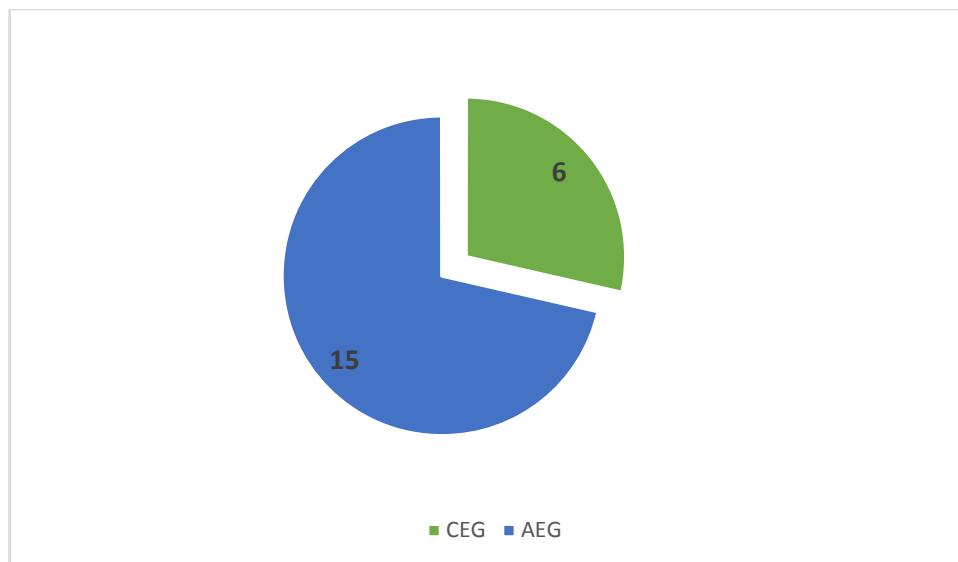


**Figure 7 : Symptomatologie clinique des patients de notre série**

### 3.2 Signes généraux :

Les signes généraux représentés essentiellement par l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie ont été notés chez 15 patients soit 71,42%.

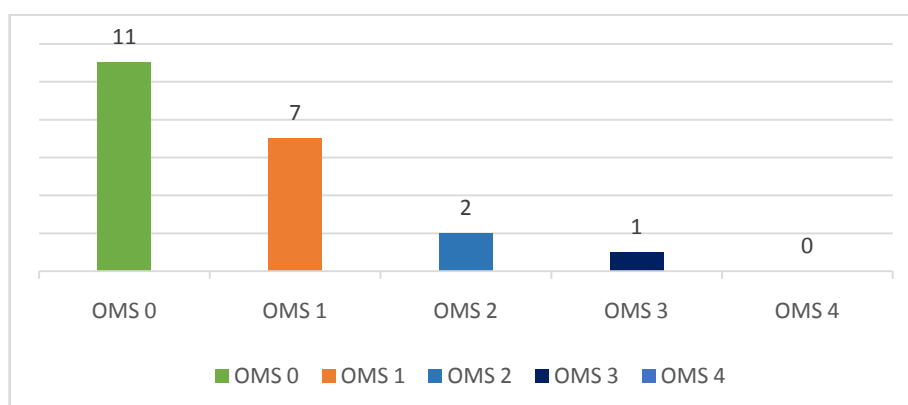
La fièvre a été notée dans deux cas soit 9,52%



**Figure 8: L'état général des patients de notre série**

- Evaluation de l'état général :

Une appréciation globale de l'état général des malades était réalisée par le « Performans Status de l'OMS »



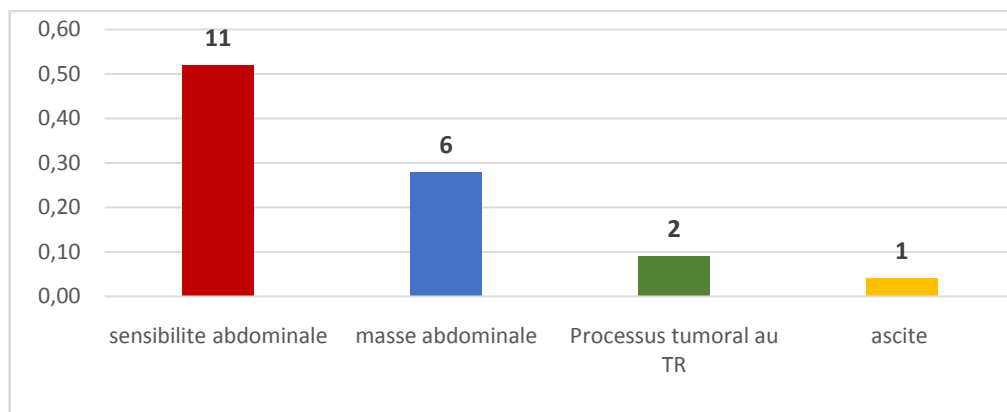
**Figure 9: Répartition des malades selon le Performans Status de l'OMS.**

### **3.3 Signes physiques :**

La sensibilité abdominale était constatée chez 11 patients soit 52,38%, dont 5 patients avaient une sensibilité épigastrique.

Une masse abdominale palpable était retrouvée chez 6 malades soit 28,57%. Une ascite de moyenne abondance a été notée chez 1 patient soit 4,76%.

Un processus tumoral palpable au toucher rectal chez 2 patients soit 9,52% des cas.



**Figure 10 : Signes physiques chez les patients de notre série.**

### III. Données paracliniques

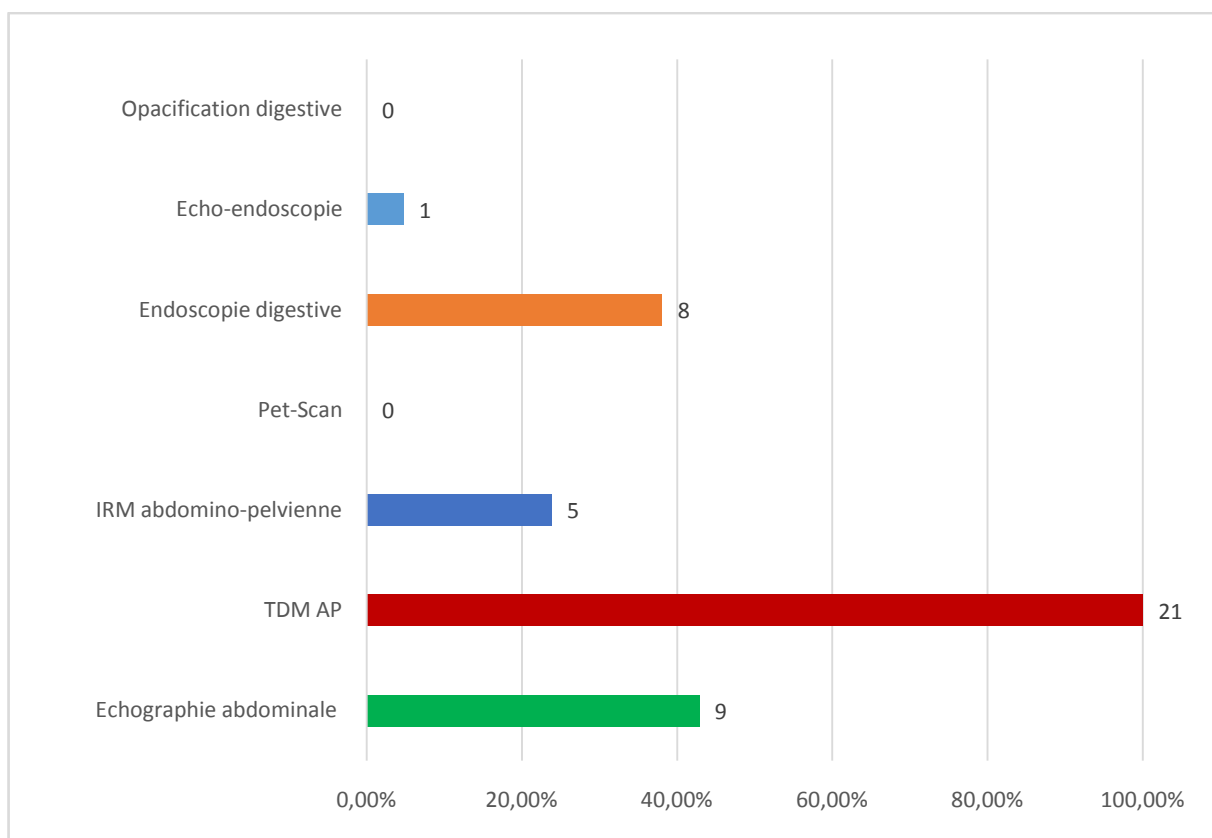
Afin d'étayer le diagnostic étiologique des symptômes précédents, une batterie de bilans clinico- morphologiques ont été réalisés.

#### 1. Exploration biologique :

Dans 7 cas soit 33,33%, une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée, avec un taux moyen d'Hémoglobine de 9,8 g/dl variant entre 8,00 et 10,8 g/dl.

#### 2. Exploration morphologique :

Le graphique suivant représente un listing de l'ensemble des examens complémentaires morphologiques qui ont été réalisés chez nos patients :



**Figure 11 : Explorations radiologiques et digestives réalisées chez nos patients.**

**2.1 Explorations radiologiques :**

*a. Exploration échographique :*

Une échographie abdominale a été réalisée chez 9 patients soit 42,85%. Elle avait objectivé :

**Tableau II : Aspects échographiques des GISTs dans notre série.**

<b>Image échographique</b>	<b>Localisation</b>	<b>Nombre des patients</b>	<b>Pourcentage/total des patients</b>
Une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène hétérogène	Epigastrique	4	19,04%
	Abdomino-pelvienne	2	9,52%
Masse solido kystique	Abdominale	1	4,76%
Image hyperdense a projection sus ombilicale	Abdominale	1	4,76%
Formation lésionnelle kystique hépatique associée à une masse d'échostructure hypoéchogène	Sous hépatique	1	4,76%
Epanchement liquidien de moyenne abondance	Abdominale	1	4,76%
Sans anomalies	•	1	4,76%

Aucune des biopsies n'a été échoguidées chez les patients de notre série.

*b. Exploration scanographique :*

Une TDM AP a été réalisée chez la totalité des patients de notre série, permettant de visualiser chez eux le processus tumoral, soit une sensibilité de 100%.

Les résultats étaient comme suit :

**Tableau III : Différents aspects scanographiques tumorales des patients de notre série.**

<b>Aspect scanographique :</b>	<b>Nombre des patients</b>	<b>Pourcentage/total des patients</b>
Masse tissulaire de contours réguliers, bien limitée, a développement endophytique et exophytique de densité spontanée hétérogène, rehaussée de façon hétérogène après IPDC	6	28,57%
Masse solido kystique de contours lobulés bien limité rehaussée après IPDC	4	19,04%
Masse sans particularités scanographiques	11	52,38%
Présence d'un épanchement intra-péritonéal.	1	4,76%
Une masse hépatique du segments IV du foie, de contours lobulés, hypodenses, peu rehaussées par le PDC.	1	4,76%
Présence de micronodules pulmonaires de nature non spécifique	10	47,61%
Adénopathies coelio mésentériques et péri aortiques de tailles variables.	1	4,76%

Aucune des biopsies réalisées chez les patients de notre série n'a été faite sous scannoguidage.

***b.1. Exploration par IRM :***

L'IRM a été réalisée chez 5 patients, principalement pour les GIST de localisation rectale dans 2 cas, duodénale chez un seul cas et gastrique avec suspicion de localisation secondaire hépatique chez 2 cas.

***b.2. TEP-scan :***

N'a jamais été réalisée dans notre série.

***2.2 Explorations digestives :***

***a. Endoscopie digestive :***

L'endoscopie a été faite chez 8 malades soit 38,09% des cas.

Une fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 5 patients soit 23,80% des cas, une coloscopie totale chez 2 patients soit 9,52% et une recto sigmoïdoscopie dans 1 cas soit 4,76%.

L'aspect macroscopique était généralement fait d'une masse ulcéro-bourgeonnante framboisée saignante au contact chez 3 patients, solidokystique chez 1 seul patient, infiltrante chez 1 seul patient.

Cinq patients ont bénéficié d'une biopsie endoscopique ; qui était concluante dans 60% des cas.

***b. Opacification digestive :***

N'a jamais été réalisée dans notre série.

***c. Echo-endoscopie :***

Elle a été réalisée dans notre série chez un seul patient soit 4,76%, qui avait une GIST de localisation duodénale, et a objectivé : masse solido-kystique nécrosée en son centre n'occasionnant pas de dilatation de la VBP et sans envahissement vasculaire. Une biopsie a été réalisée à la fin de l'exploration.

## IV. Diagnostic positif :

### 1. Moyens de confirmation :

#### 1.1 Prélèvements biopsiques :

La biopsie était le moyen de confirmation diagnostique chez 5 patients soit 23,8% des patients de notre série, elle a été faite : Sous endoscopie digestive dans 3 cas, sous échographie dans 1 seul cas et dans 1 cas la biopsie était chirurgicale.

#### 1.2 Pièce chirurgicale :

L'examen anatomopathologique a été réalisé sur une pièce chirurgicale et a permis de confirmer le diagnostic chez 16 patients soit 76,19% des cas.

### 2. Etude anatomopathologique :

#### 2.1 Etude macroscopique :

##### a. Taille tumorale :

La taille du plus grand diamètre tumoral était mentionnée dans l'ensemble des comptes-rendus anatomopathologiques. Elle était comprise entre 2 cm et 25cm, avec une moyenne de 10,42 cm. Seulement 3 pièces chirurgicales où la taille tumorale était inférieure à 5 cm.

##### b. Aspect macroscopique :

Plusieurs aspects macroscopiques ont été retrouvés mais avec une nette prédominance de la forme solido-kystique, encapsulée, bien limitée et nodulaire contenant souvent des remaniements hémorragiques et des foyers de nécrose.

Leur consistance était majoritairement ferme.

##### c. Couleur :

La couleur de la néoplasie au niveau des prélèvements était blanchâtre chez 13 patients, beige brunâtre chez 6 patients, rouge verdâtre chez un seul patient, grisâtre chez un seul patient, résumé dans le tableau suivant :



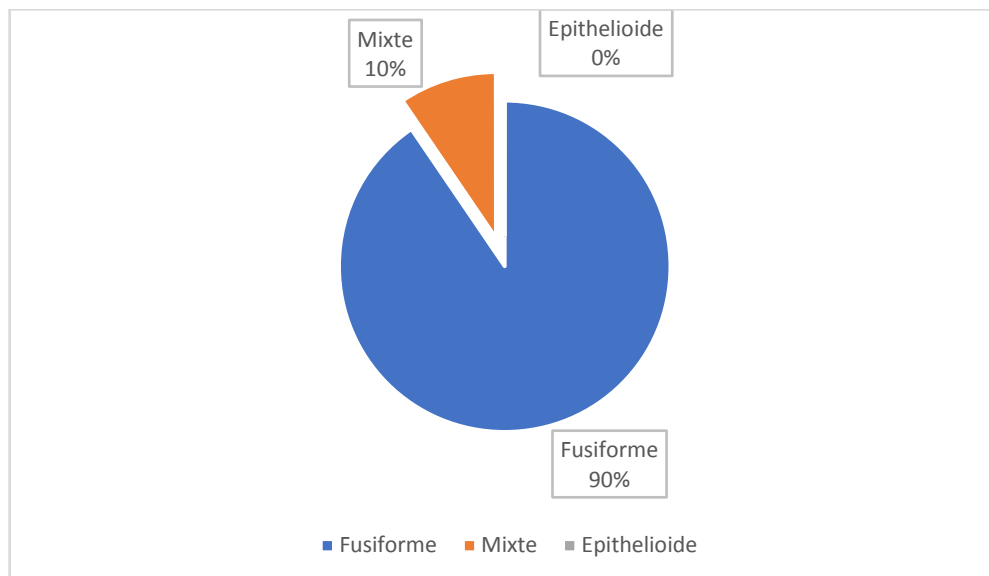
**Tableau IV : Différents aspects macroscopiques au niveau des prélèvements chirurgicaux**

Couleur :	Nombre des patients :	Pourcentage :
Blanchâtre	13	61,90%
Beige brunâtre	6	28,57%
Rouge verdâtre	1	4,76%
Grisâtre	1	4,76%

**2.2 Etude microscopique :**

**a. Type cellulaire :**

L'étude histologique avait montré une prédominance de la forme fusiforme qui était présente dans 19 prélèvements soit 90,47%, la forme mixte (fusiforme et épithélioïde) dans 2 prélèvements soit 9,52%. Les formes cytologiques atypiques et épithélioïdes non pas été démontrées sur aucun des prélèvements.



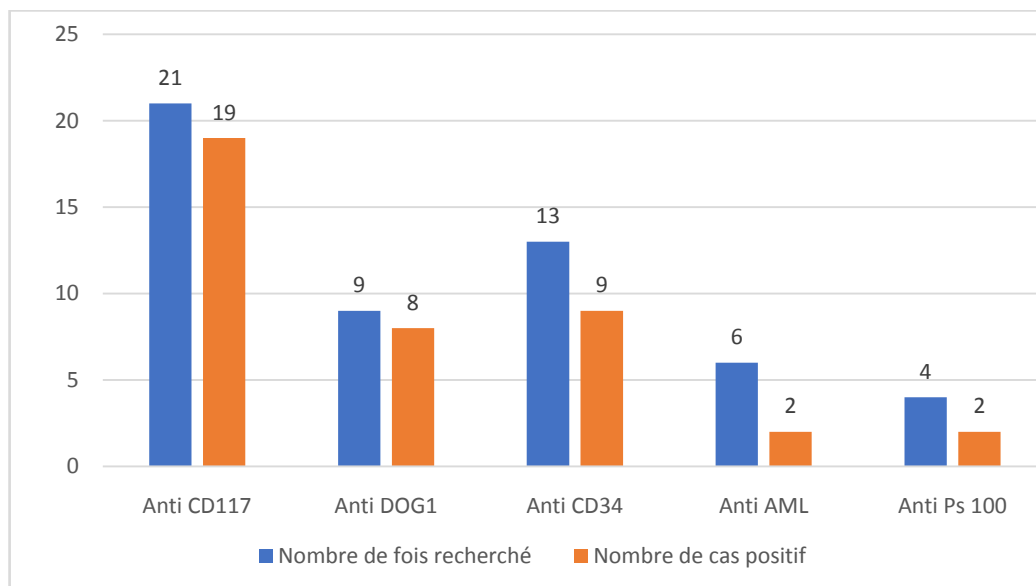
**Figure 12: Différents type cellulaires des GISTs.**

***b. Immunohistochimie :***

L'immunohistochimie a été effectuée chez tous les patients de notre série. La recherche de l'anti CD117 (C Kit) a été réalisée chez tous les patients. Elle était positive dans 19 prélèvements soit 90,47%.

Les autres marqueurs immunohistochimiques ; notamment l'anti DOG1, l'anti Ki67, l'anti CD34, l'anti AML, l'anti PS100, l'anti-desmine et l'anti caldesmone n'étaient pas demandés systématiquement.

La figure suivante montre les différents marqueurs immunohistochimiques les plus demandés avec leur positivité dans notre série.



**Figure 13: Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série.**

Le tableau ci-dessous met en évidence les différents pourcentages de positivité par rapport au nombre de tests recherchés :

**Tableau V : Le pourcentage des tests positifs par rapport au nombre de fois recherchés**

Marqueurs	Pourcentage positivité / nombre de tests recherchés
C kit (CD 117)	90%
DOG1	88%
CD 34	69%
AML	33%
PS 100	50%

La protéine H caldesmone a été demandé chez un seul patient, son expression était faible a modérée.

La desmine a été demandé chez un seul patient et elle était négative.

Le Ki67 a été demandé chez 90,47% des patients, il était supérieur à 10% chez 33,33% des patients.

***c. Profil moléculaire :***

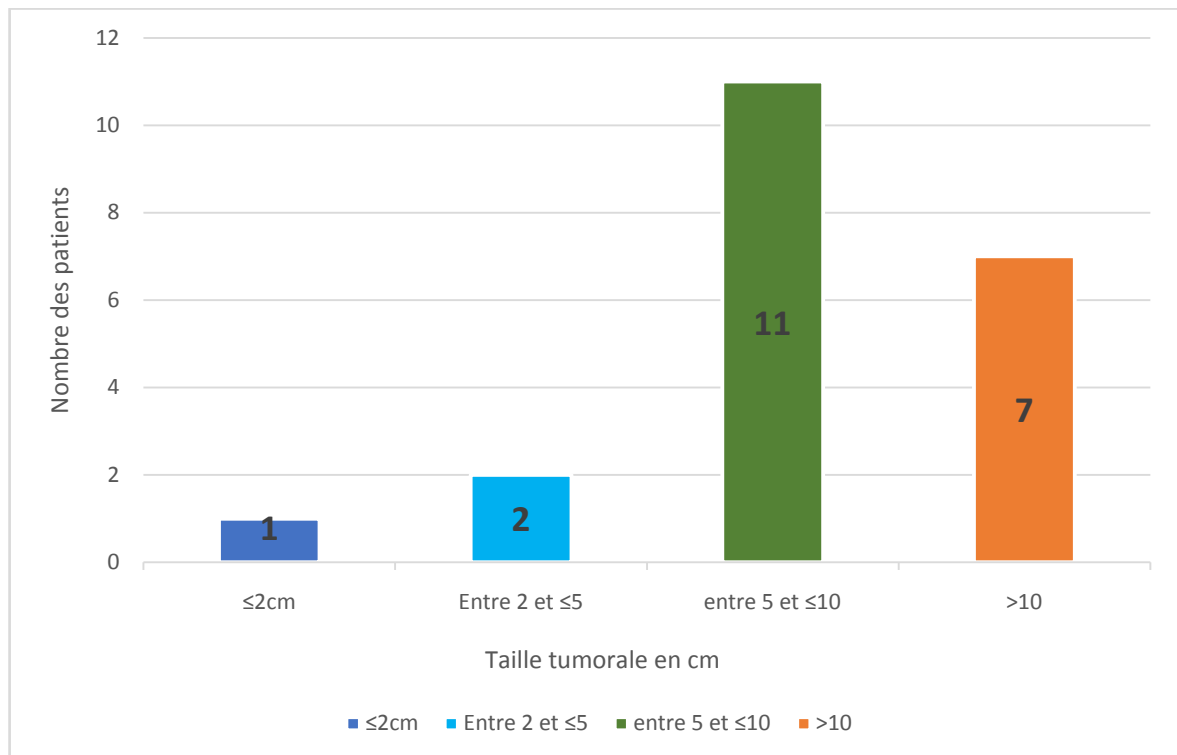
La biologie moléculaire pour la recherche de mutations des gènes du KIT et du PDGFRA a été demandée pour 3 patients dans le cadre de leur suivi en oncologie mais non faite par manque de moyens.

**2.3 Grade histo-pronostique et critères de malignité :**

***a. Taille tumorale :***

Comme sus décrit, la taille tumorale moyenne de nos patients était de 10,42cm. A noter que 85,70% des cas avaient une taille dépassant les 5 cm, répartis comme suit :

- Inférieure ou égale à 2cm : 1 patient (4,76%).
- Inférieure ou égale à 5 cm: 2 patient (9,52%).
- Entre 5 et 10 cm: 11 patients (52,38%).
- Au-delà de 10 cm: 7 patient (33,33%).

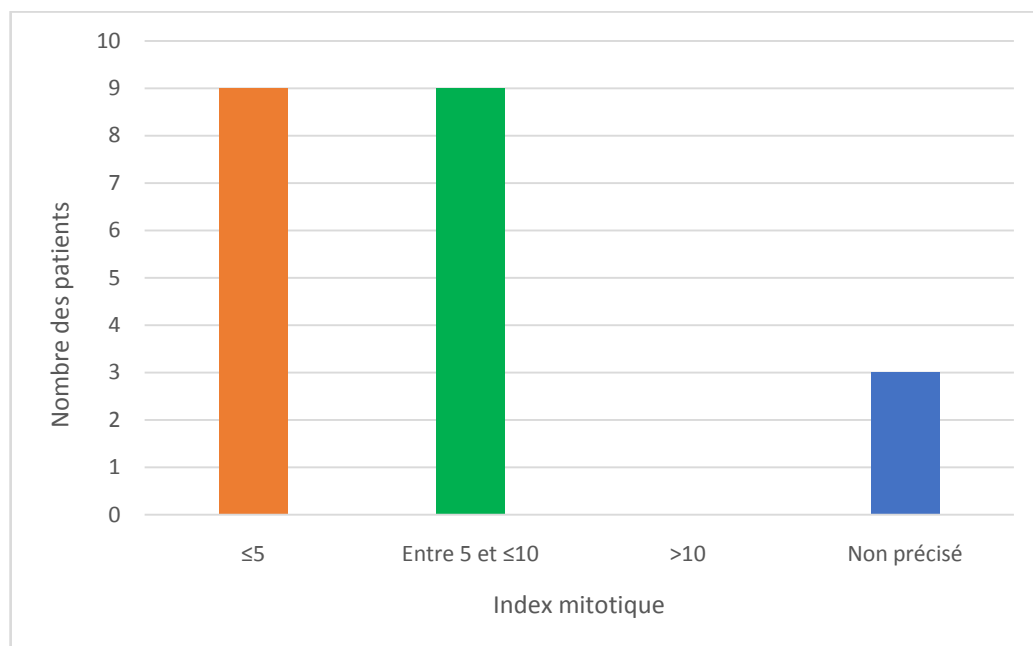


**Figure 14 : Répartition selon la taille tumorale**

***b. Index mitotique :***

Il a été précisé chez 18 patients soit 85,71% des patients de notre série.

- Inférieur ou égale à 5 chez 9 patients soit 42,85%
- Entre 5 et 10 : 9 patients soit 42,85%
- Supérieur à 10 chez aucun des patients
- Non précisé chez 3 patients soit 14,28%.



**Figure 15: Répartition selon l'index mitotique**

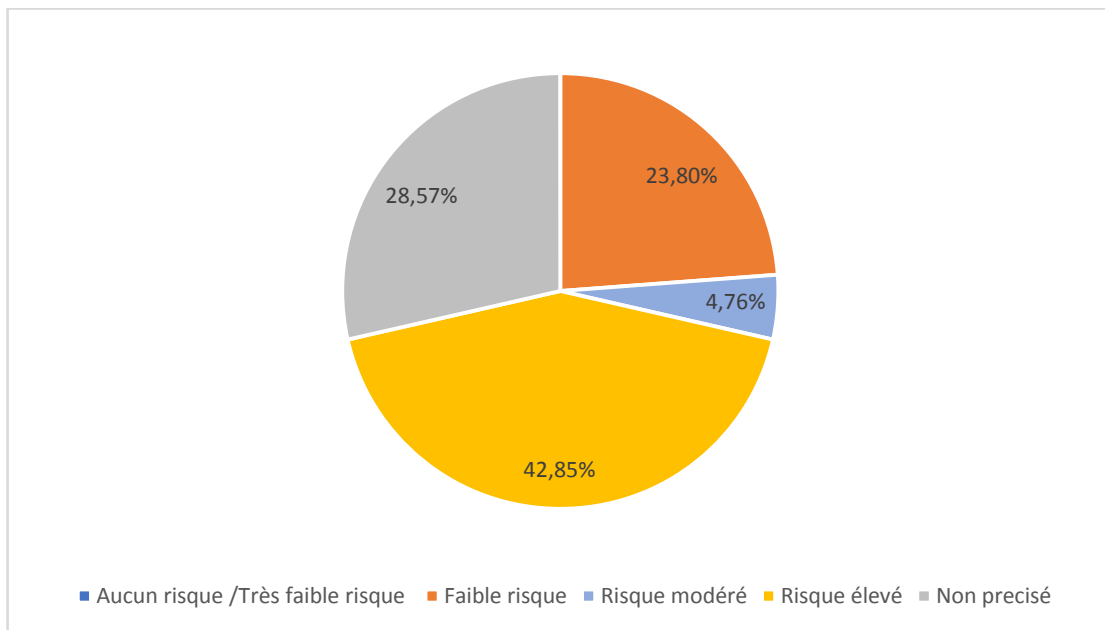
***c. Classification selon les différents scores histo-pronostiques :***

Après exclusion des tumeurs métastatiques et/ou non opérables (n=4), une évaluation du risque de récurrence selon les différentes classifications histo-pronostiques a été appréciée pour l'ensemble des tumeurs réséquées (n=17).

***c.1. Classification de l'AFIP :***

Selon la classification de l'AFIP (Armed Forces Institute Of Pathology) qui se base sur la localisation tumorale, la taille tumorale et son index mitotique, le risque de malignité dans notre série a été évalué comme suit :

- Aucun risque et très faible risque : Aucun patient soit 0%
- Faible risque : 5 patients soit 23,80%
- Risque modéré : 1 seul patient soit 4,76%
- Risque élevé : 9 patients soit 42,85%
- Non précisé : 6 patients soit 28,57%



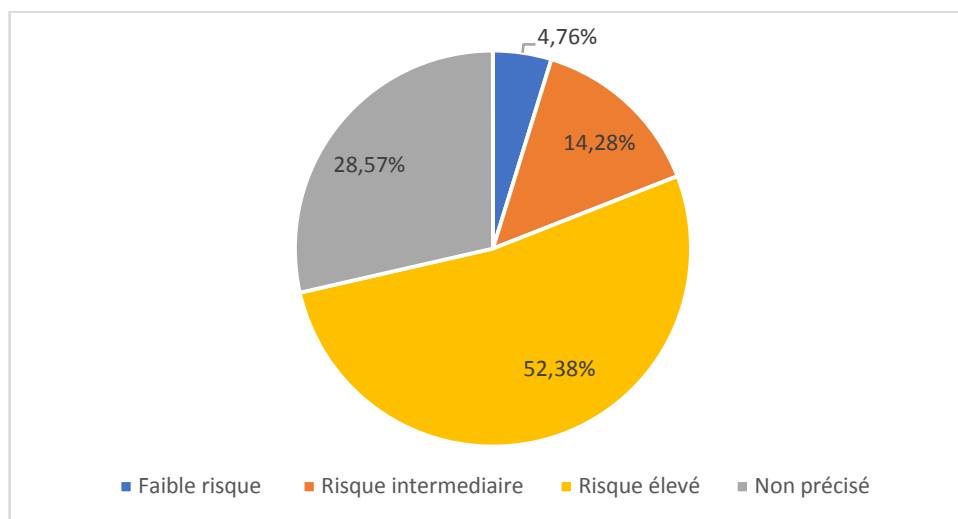
**Figure 16 : Répartition des patients selon la classification de l'AFIP.**

Le risque n'a pas pu être précisé selon cette classification chez 3 patients soit 14,28%, car l'index mitotique n'a pas été précisé (1 patient était non opérable et son index mitotique n'a pas été précisé).

***c.2. Selon la classification du NIH (National institute of health) :***

La classification du NIH a permis d'évaluer le potentiel évolutif de ces tumeurs, en les stratifiant selon 3 principales catégories :

- Faible risque : 1 seul patient soit 4,76%
- Risque intermédiaire : 3 patients soit 14,28%
- Risque élevé : 11 patients soit 52,38%
- Non précisé : 6 patients soit 28,57%

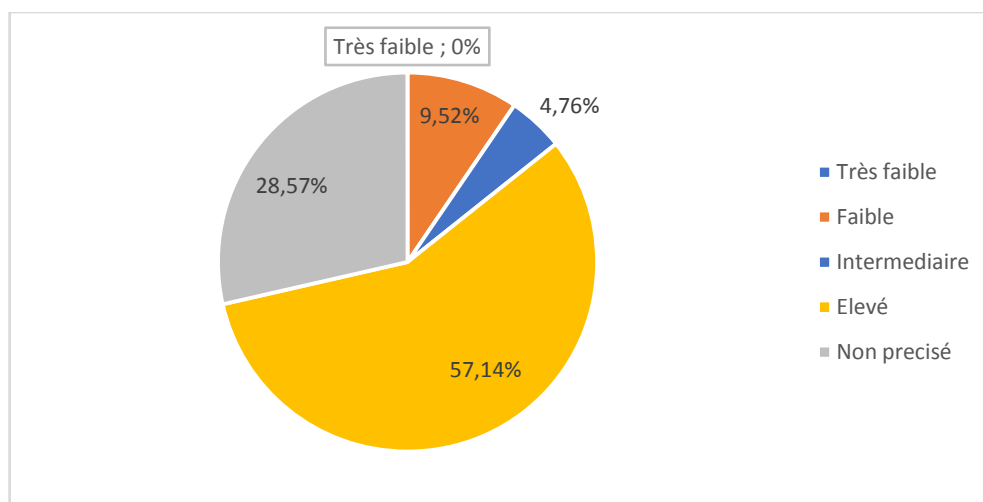


**Figure 17 : Répartition des patients selon la classification de la NIH**

**c.3. Selon la classification de Joensuu :**

Cette classification permet également d'évaluer le risque de récurrence des tumeurs localisées résectionnées, en classant les patients en 4 catégories de risque :

- Très faible chez aucun patient
- Faible chez 2 patients soit 9,52%
- Intermédiaire chez 1 patient soit 4,76%
- Elevé chez 12 patients soit 57,14%

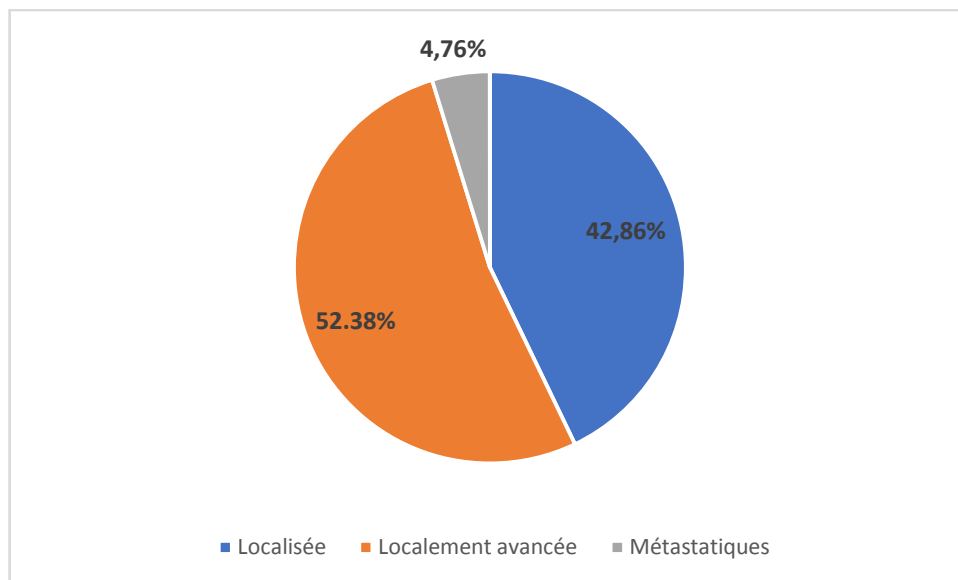


**Figure 18 : Répartition des patients selon la classification de Joensuu**

## V. Bilan d'extension tumorale:

Le bilan d'extension avait compris :

- Un examen clinique complet chez tous les patients, et qui était sans particularité sauf chez un patient qui avait une ascite de moyenne abondance.
- Une étude scanographique a été réalisée chez tous les patients de notre série.
- Une imagerie par résonance magnétique a été réalisée chez 3 patients soit 14,28%.
- Ce bilan a permis de retrouver au total : 42,85% GIST localisée (9 cas), 52,38% de GIST localement avancée (11 cas) et 4,76% de GIST métastatiques (1 cas).



**Figure 19: Répartition tumorale selon le bilan d'extension**



## VI. Données thérapeutiques et prise en charge :

### 1. Traitement chirurgical :

Dix-sept de nos patients avaient bénéficié d'une résection chirurgicale, la chirurgie avait constitué le traitement initial pour 14 patients, et elle a été réalisée après un traitement néoadjuvant par imatinib chez 3 patients.

La nature du geste chirurgical dépendait bien entendu de la localisation initiale de la tumeur.

Les marges d'exérèse étaient saines chez 13 patients opérés soit 76,47% des cas opérés, et tumorales chez 4 malades soit 23,52%.

Les 4 autres patients qui n'ont pas été opérés ont été mis sous imatinib avec suivi en oncologie.

### 2. Traitement systémique :

#### 2.1 Imatinib :

- En situation métastatique ou patient non opérable :

Dans notre série, 4 patients ont bénéficié d'emblée d'un traitement à base de thérapie ciblée = Imatinib

- En dehors des tumeurs métastatiques

Trois patients ont bénéficié d'un traitement à base d'Imatinib en situation néoadjuvante soit 14,28%.

En situation adjuvante, il a été indiqué chez 13 malades (62% des malades opérés). Il n'a cependant été reçu que par 12 patients.

#### 2.2 Sunitinib :

Le sunitinib était prescrit pour 1 malade pour progression tumorale sous imatinib.

### 2.3 Chimiothérapie systémique :

Dans notre série, la chimiothérapie systémique n'était jamais indiquée.

### 2.4 Radiothérapie adjuvante :

Dans notre série, la radiothérapie n'était jamais indiquée

## 3. Tolérance du traitement médical :

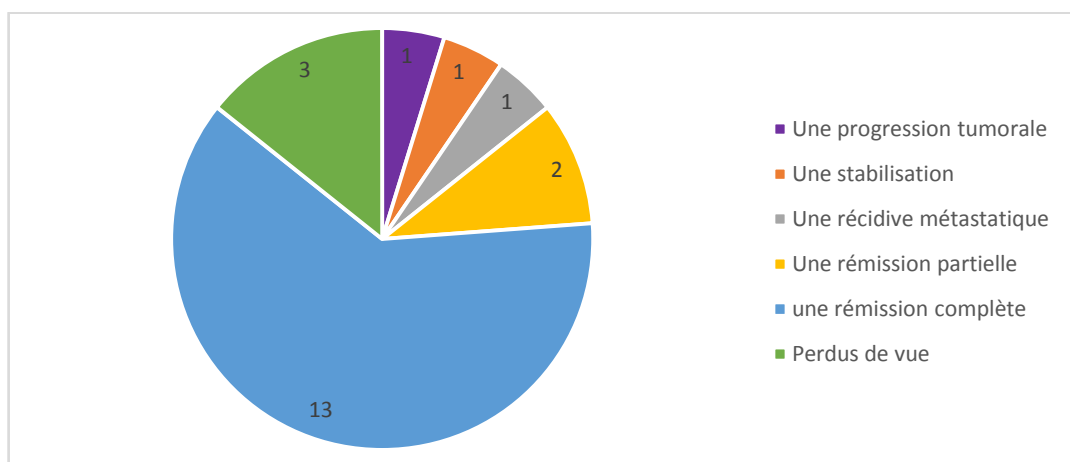
La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. 2 patients ont présenté des effets secondaires liés à l'imatinib. Il s'agissait d'une anémie chez un patient, et un malade avait présenté des nausées et vomissements.

## VII. Evolution :

Alors que 3 malades étaient perdus de vue et étaient injoignables par téléphone, l'évolution a pu être précisée pour 18 malades soit 85,71% des cas.

Le délai moyen de surveillance était de 6 mois avec des extrêmes allant de 3 mois à 18 mois.

L'évolution était marquée par une progression tumorale chez 1 patient soit 4,76%, une stabilisation chez 1 malade soit 4,76%, une récurrence tumorale métastatique dans 1 cas soit 4,76%, une rémission partielle dans 2 cas soit 9,52% (avec réduction de la taille tumorale), et une rémission complète dans 13 cas soit 61,90%.



**Figure 20: L'évolution chez les différents patients de notre série.**



**DISCUSSION**



## **I. Définition :**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), sont des tumeurs mésoenchymateuses qui peuvent se développer tout le long du tractus digestif. Elles sont caractérisées par leur aspect histologique, l'expression quasi constante du CD117 (KIT) et la fréquence importante de mutations activatrices des gènes KIT ou PDGFRA.(4)

Elles sont classées parmi les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes de l'appareil digestif, représentant 80%. Elles constituent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs gastro-intestinales.(5)

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), les schwannomes, les neurofibromes. Ces exclusions se fondent sur leurs caractéristiques histologiques et immunohistochimiques distinctes, ainsi que sur l'absence d'expression de KIT ou de PDGFRA (6).

Les GIST sont généralement des tumeurs du tractus digestif. Cependant, des GIST primitives peuvent également se développer dans le mésentère et l'omentum sans lien direct avec le tube digestif. (5)

Le diagnostic est dans un premier temps présomptif, basé sur les caractéristiques endoscopiques, écho-endoscopiques ou radiologiques. Cependant la confirmation du diagnostic de GIST est uniquement histologique.(7)

La présentation histologique est très évocatrice devant des cellules tumorales fusiformes ou épithélioïdes, mais il existe aussi des aspects atypiques, voire trompeurs.

Sur le plan immunohistochimique, la grande majorité des tumeurs stromales gastro-intestinales expriment de manière constante et intense la protéine c-kit à un niveau suffisant pour qu'elle puisse être détectée par des techniques immunohistochimiques.(8)

Cependant, il est désormais largement reconnu que de rares cas de GIST ne présentent pas d'expression détectable de la protéine c-kit (CD 117) avec les méthodes immunohistochimiques classiques. Dans de tels cas, il est recommandé de confirmer le diagnostic de GIST en utilisant des techniques de biologie moléculaire.(8)

## **II. Historique :**

Jusque 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) (9).

L'arrivée de la microscopie électronique dans les années 1970 a permis de constater qu'au final très peu de ces tumeurs dérivait de 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 (10), mais n'exprimant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse.

Les études complémentaires ont conduit à leur attribuer successivement différentes dénominations tels que les pléxomes, tumeurs des cellules nerveuses autonomes (GANT : Gastro-intestinal Autonomic Nerve Tumor) ou tumeurs des cellules interstitielles pacemaker (GIPACT : Gastro-intestinal pacemaker cell tumor) évoquant l'hypothèse d'une origine commune avec les cellules interstitielles de Cajal (11).

Dans les années 1990, deux nouveaux marqueurs immunohistochimiques révolutionnant la démarche diagnostique et participant à la reconnaissance du terme de « tumeur stromale gastro-intestinale » sont identifiés : le CD34 découvert en 1994(12) et la protéine KIT ou CD117 découvert en 1998 (13).

L'expression du CD34 est présente dans seulement 60 à 70% des GIST et peut être retrouvée dans d'autres tumeurs mésenchymateuses tel que les léiomyosarcomes (14). 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(15) . Il s'agit d'un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase exprimé par les tumeurs stromales et dont l'interaction avec son ligand entraîne une activation des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire. Il est également présent au niveau des cellules interstitielles de Cajal (ICC) du tube digestif. Ce marqueur a ainsi ouvert une voie essentielle dans la compréhension de l'histopathologie de ces tumeurs ainsi que dans leur prise en charge thérapeutique.

### **III. Etiopathogenie :**

#### **1. Origine cellulaire des GIST :**

##### **1.1 Origine des GIST : les cellules interstitielles de Cajal (ICC) :**

- Ressemblance GIST/ICC en microscopie électronique :

Sur le plan microscopique, les cellules interstitielles de Cajal se présentent sous forme d'un corps cellulaire allongé, fusiforme, avec plusieurs fins prolongements cytoplasmiques (16). Elles sont en contact étroit avec les cellules musculaires lisses et les cellules nerveuses par l'intermédiaire de jonctions gap.

- Elles sont caractérisées par la présence de cavéoles sous membrane plasmique à fort grossissement, avec la présence de filaments fins, de nombreux filaments intermédiaires de nombre mitochondries allongées et d'un réticulum endoplasmique abondant (17).

Les cellules tumorales des tumeurs stromales gastro-intestinales présentent également un corps cellulaire allongé avec fins prolongements cytoplasmiques, étroitement liés entre eux par des jonctions gap desmosome(17).

Les principales caractéristiques cytoplasmiques observées dans les cellules tumorales GIST sont: des faisceaux de filaments intermédiaires et de microtubules, de nombre mitochondries volumineuses, un réseau abondant de citernes de réticulum endoplasmique (REL), un volumineux appareil de Golgi(18).

Les GIST présentent donc sur le plan cellulaire des similitudes ultra-structurales avec ICC (19).

➤ Ressemblance GIST/ICC en immunohistochimie :

Les cellules interstitielles de Cajal sont des cellules interstitielles retrouvées dans le tractus gastro-intestinal.

Un type particulier d'ICC se situe entre les couches circulaires et longitudinales de la muscularis propria, en étroite relation avec le plexus nerveux myentérique, encore appelé plexus d'Auerbach (6,20)

Les caractéristiques immunohistochimiques des ICC situées autour du plexus myentérique d'Auerbach ont été étudiés par Hirota et al, ils constatent que ces cellules sont les seules cellules digestives à exprimer simultanément le KIT et le CD34 (18,21) .Ils les ont ensuite comparés à celles des cellules tumorales de GIST ;et ils ont constaté que la majorité coexprime les protéines KIT et CD34 (22). Les cellules tumorales des GIST et les ICC présentent donc des similitudes Immunohistochimiques. Les ICC et les cellules musculaires lisses dérivent d'un précurseur commun mésodermique (la myosine Embryonnaire), qui exprime la protéine KIT.

Les GIST dériveraient d'une cellule précurseur des ICC est actuellement la théorie la plus probable: elle permet en effet d'expliquer l'expression simultanée de KIT et des marqueurs des muscles lisses dans les cellules tumorales des GIST (19), et de comprendre pourquoi ces tumeurs se développent dans des zones ne comportant pas d'ICC, comme l'omentum et le mésentère (23).

➤ Orig

## 2. Pathogénie des GIST : rôle centrale de la protéine KIT :

### 2.1. Le récepteur KIT : Structure et fonctionnement normal :

Le récepteur KIT, issu du gène Kit, est une glycoprotéine transmembranaire de 145 kDa dont le ligand spécifique est une cytokine plus connue sous le nom de Stem Cell Factor (SCF). Le récepteur KIT est constitué d'un domaine extracellulaire avec cinq boucles de type immunoglobuline (Ig)(24).

Le domaine extracellulaire est suivi d'un court domaine juxta-membranaire (JM) et d'un domaine kinase, divisé en deux parties :

- Un domaine de fixation de l'ATP (adénosine triphosphate), appelé tyrosine kinase1 (TK1) ;
- Un domaine catalytique à activité tyrosine kinase, nommé tyrosine kinase2 (TK2) permettant le transfert d'un groupement phosphate d'une molécule d'ATP au substrat.

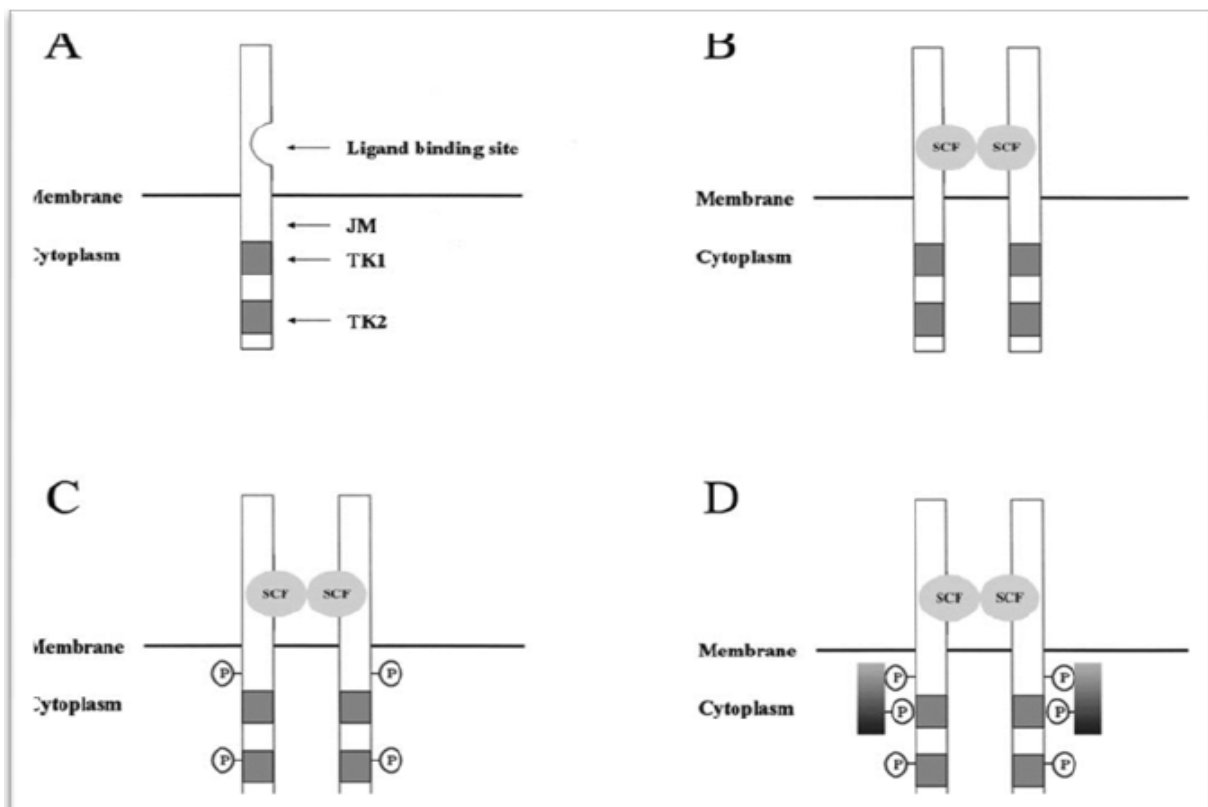
Les domaines TK1 et TK2 sont séparés par un insert pour la kinase de longueur variable. Le gène C-Kit, est situé sur le bras long (q) du chromosome 4 (4q11-q12) à proximité du gène PDGFRA (25).

Le récepteur C-Kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétique, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neurectodermique (26,27), joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal.

Les principales conséquences de l'activation de la protéine KIT sont l'induction et la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire, et contrôle de la différenciation cellulaire(21,22,28).

Bien que son expression soit restreinte à un petit nombre de types cellulaires, la protéine KIT joue néanmoins un rôle oncogénique majeur dans les tumeurs correspondantes, notamment dans les GIST.





**Figure 21: Fonctionnement normal du récepteur Kit (21).**

- A. Le récepteur KIT se présente sous la forme d'un monomère inactif à la surface de la membrane plasmique. JM : domaine juxta-membranaire. TK1 et TK2 : les 2 domaines intracellulaires
- B. l'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la dimérisation du récepteur.
- C. Phosphorylation et activation des domaines TK1 et TK2.
- D. Les phosphotyrosines servent de site de liaison pour différentes protéines intracellulaires effectrices, qui assurent la transduction d'un signal jusqu'au noyau.

**2.2. Mutations des gènes Kit et PDGFRA et induction de la cancérogenèse des GIST :**

**a. Mutations de C-Kit et tumeurs stromales :**

Le gène Kit est exprimé dans presque toutes les GIST. C'est un proto-oncogène, en effet, des mutations du gène codant pour la protéine c-kit ont été rapportées dans une proportion significative de GIST(29). Pour les tumeurs stromales digestives, l'activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de son ligand par le biais d'anomalies moléculaires (29).

Ces mutations sont rencontrées dans les leucémies aiguës myéloïdes, dans certains syndromes myélodysplasiques, dans les mastocytoses systémiques, certains lymphomes, certaines tumeurs germinales et les GIST(14). Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène Kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée (16). Les mutations de kit sont classées en deux catégories :

- Les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxta-membranaires impliquées dans la dimérisation (24).
- Les mutations dans le domaine kinase, souvent peu sensibles à l'imatinib impliquant possiblement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche (28).

Ces mutations siègent plus fréquemment au sein de l'exon 11 (66%) codant pour le récepteur juxta-membranaire du récepteur. Certaines intéressent l'exon 9 (13%) (mais cette mutation ne siège jamais au niveau de l'estomac, elle est retrouvée surtout dans les tumeurs stromales de l'intestin), beaucoup plus rarement les exons13 (1,2%) et 17 (<1%) (18,20). Il existe une association entre les mutations de l'exon 11 et le potentiel malin des tumeurs stromales digestives (30,31).

b. PDGFRA :

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF (platelet derived growth factor) sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes.

En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique.

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui kit n'est ni muté ni surexprimé. Ces auteurs ont recherché dans ces tumeurs la surexpression d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase.

C'est ainsi qu'ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [26]. Les mutations concernent le PDGFR Alpha dans environ 7% des cas de GIST. Ces mutations siègent principalement au sein de l'exon 18 (6%), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%) [34].

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

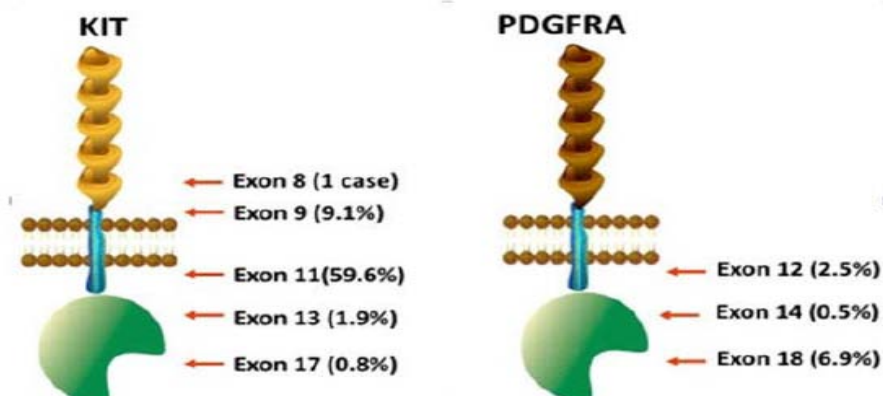


Figure 22: Mutations de KIT et PDGFR A dans les GIST(25).

c. Autres anomalies génétiques intervenant dans la pathogénie des GIST :

**Tableau VI: Les mutations de KIT et PDGFRA dans les GIST(33)**

Gène	Exon	Fréquence	Type de mutation	Sensibilité à l'Imatinib
KIT	9	10 %	Unique (insertion)	Oui (mieux à 800 mg/j*)
KIT	11	66 %	Très variable	Oui
KIT	13	1 %	Unique (substitution)	Oui
KIT	17	< 1 %	Variable	variable
PDGFRA	12	< 1 %	Variable	Oui
PDGFRA	14	< 1 %	Variable	Oui
PDGFRA	18	6 %	Variable	Dépend du type de mutation

D'autres anomalies génétiques apparaissent secondairement, notamment des altérations et des pertes de segments du chromosome 14, 22 et 1 (32).

Une analyse récemment effectuée par Microarray identifie d'autres gènes surexprimés et potentiellement activés in vivo dans les GIST. Leur rôle dans la progression tumorale reste à établir (33).

#### **IV. Etude épidémiologique :**

##### **1. Fréquence et incidence :**

L'incidence des GIST est difficile à évaluer car elles sont fréquemment sous-diagnostiquées ; d'une part, car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, d'autre part, vu la fréquence des formes asymptomatiques et pauci symptomatiques.

Si les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent moins de 1% des tumeurs digestives(5), ils sont cependant les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal, touchant 10 à 15 personnes par million par an dans les pays occidentaux.(34,35)

Des études menées dans des régions à forte incidence, notamment dans le nord de la Norvège(36), en Chine (37)et en Corée(38), ont rapporté des incidences allant jusqu'à 22 cas par million d'habitants.

En revanche, les données de la République tchèque et de la Slovaquie(39), ainsi que d'Amérique du Nord (Canada (40) et États-Unis(41)) ont signalé des incidences très faibles, descendant jusqu'à 4,3 cas par million.

Cette différence de 4 à 5 fois dans les incidences rapportées peut s'expliquer par des différences dans la collecte des données.

Les données européennes sur l'incidence étaient considérées comme conformes aux valeurs moyennes signalées, 11,2 par million d'habitants.(42)

## **2. Âge :**

Dans la littérature, les tumeurs stromales gastro-intestinales surviennent chez les adultes de tout âge ; Elles peuvent se manifester chez des personnes plus jeunes, bien que ce soit extrêmement rare chez les enfants.(43).

Le pic de fréquence est entre 40 et 60 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans (44,45).

Dans notre série, l'âge de nos patients était compris entre 36 et 83 ans, avec une moyenne de 58,62 ans. La répartition de nos patients selon des tranches d'âge a montré une fréquence plus élevée entre 40 et 60 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature.

L'âge moyen est variable selon les séries, mais reste situé entre 54 et 60 ans (46,47,48,49,50)

Tableau VII : Comparaison de la moyenne d'âge entre les séries.

Série	Age moyen
O. Hellara et al.(46)	60,5 ans
Hôpital Moulay Ismail, Meknès(47)	54,4 ans
CHU de Rabat(48)	60 ans
CHU de Casablanca(49)	55,2 ans
Wang et al(50)	59 ans
Notre série	58,62 ans

### 3. Sexe :

Il n'y a généralement pas de prédilection pour les deux sexes,

Dans la littérature internationale (52,54,43) que marocaine (47,48,49), la plupart des auteurs ont montré qu'il y a légère prédominance masculine. (51)

D'autres, par contre, ont trouvé une nette prédominance féminine (50).

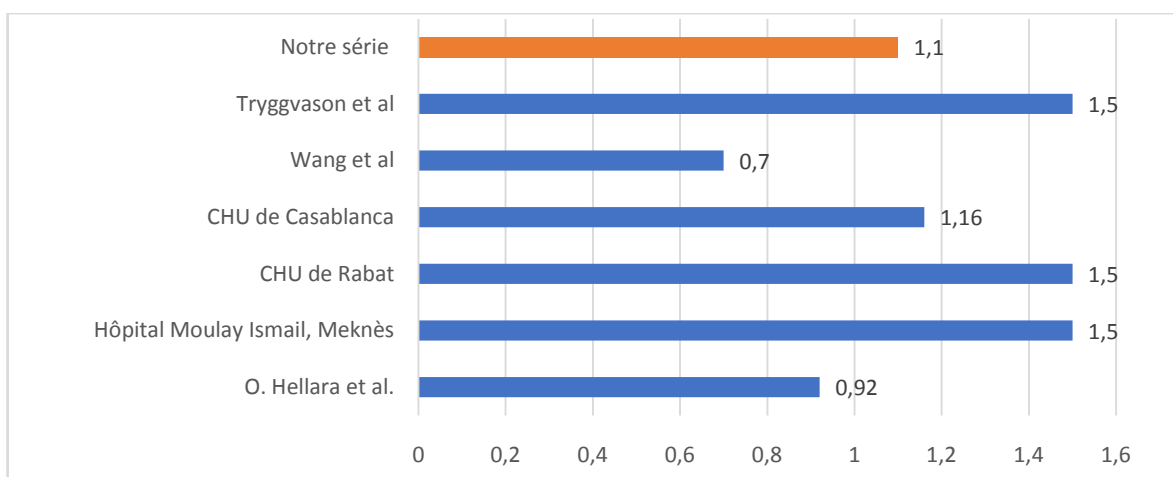


Figure 23: Répartition comparative selon le sexe ratio des différentes séries

Dans notre étude, il y avait une légère prédominance masculine avec sex-ratio de 1,1, ce qui concorde avec les données de la littérature.

#### 4. Localisation tumorale :

Les GIST peuvent provenir de n'importe quel endroit du territoire de tube digestif (51). Elles surviennent dans 60 à 70% des cas dans l'estomac, localisées dans l'intestin grêle dans 25 à 35% des cas, dans le côlon et le rectum dans 5% des cas, et dans l'œsophage dans 2% des cas (52).

Les formes extra-digestives, notamment méésentériques, représentent moins de 5% des cas (52).

Quelques cas de GIST appendiculaires et de GIST au niveau du diverticule de Meckel ont été rapportés (53)

**Tableau VIII: Comparaison du siège de GIST entre les séries**

Localisation Série	Estomac	Intestin	Duodénum	Rectum- sigmoïde	Autres
Cavnar et al (54)	60,60%	26,40%		5,10%	7,90%
CHU Casablanca(49)	40,70%	33,30%		0%	7,40%
CHU Rabat(48)	53%	32%		8%	8%
O.Hellara et al. (46)	36,0%	40%	8%	12%	0%
Notre série	47,60%	28,50%	9,52%	14,28%	0%

Dans l'étude de Rabat, Casablanca et Meknès, c'était également le cas : Les tumeurs gastriques étaient les plus fréquentes, suivies des localisations grêliques puis colorectales.

Dans notre série la localisation gastrique était la plus fréquente (47,60%) des malades, suivie par la localisation jéjuno-iléale chez (28,50%), puis la localisation rectale (14,28%) et enfin la localisation duodénale chez 9,52% des patients de notre série.

Ceci rejoint partiellement les résultats des études nationales et internationales sauf que les deux localisations ; rectale et duodénale, étaient observées de façon plus fréquente à Marrakech.

## **5. Formes familiales ou syndromiques :**

Les GIST sont généralement sporadiques, mais peuvent parfois s'intégrer dans un cadre pathologique(55).

### **5.1. Maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :**

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. Elle peut s'accompagner de manifestations digestives telles que des tumeurs stromales. Ces tumeurs stromales développées dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 ne présentent pas de mutation des gènes KIT et PDGFRA. Elles n'ont pas de particularité morphologique mais sont souvent multiples. (56)

Elles concernent 5% des patients atteints de la maladie de Von Recklinghausen.

### **5.2. Le syndrome de Carney-Stratakis :**

Diagnostiqué chez les enfants ou les jeunes adultes en moyenne à l'âge de 19 à 21 ans. Ces patients ont généralement des GISTs associées et des paragangliomes(55), en rapport avec des mutations germinales du gène de la succinate déshydrogénase (SDH).

### **5.3. Triade de Carney :**

Elle est caractérisée par l'association de plusieurs tumeurs :(56)

- Tumeurs stromales gastriques multiples
- Chondrome pulmonaire
- Paragangliome extra-surrénalien fonctionnel

Il existe une perte d'expression de la succinate déshydrogénase (SDH), mais pas de mutation germinale(56).



#### **5.4. Formes familiales :**

Les formes familiales surviennent dès l'âge de 18 ans. Elles sont caractérisées par la présence d'une mutation germinale de c-kit et PDGFRA. Sept familles ont été recensées dans la littérature comme porteuses de ce type de mutation(57)

#### **5.5. Les formes dites « pédiatriques » (58):**

Ce sont des GIST qui semblent constituer une entité particulière. Elles surviennent chez l'enfant ou l'adulte jeune, préférentiellement de sexe féminin, et sont localisées principalement à l'estomac.

Leur évolution est généralement lente, avec possibilité de métastases ganglionnaires. Elles ne présentent habituellement pas de mutation de KIT ni de PDGFRA, et il peut exister une perte d'expression de SDH.

Dans notre série, aucune forme ne s'intégrait dans un cadre syndromique, et aucune forme fami

## **V. Etude clinique :**

### **1. Circonstances de découverte :**

Dans plus de 80% des cas, les GISTs sont symptomatiques, le reste est souvent de découverte fortuite, lors de la réalisation d'une endoscopie digestive, ou d'un scanner pour une autre pathologie ou d'une intervention chirurgicale abdominale.(34)

Elles sont longtemps asymptomatiques , jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication conduisant à leur diagnostic(52).

Dans notre contexte, la grande majorité des tumeurs étaient symptomatiques comparé à ce qui était décrit au niveau mondial. En effet, le mode de révélation fortuite représente 20% des cas au niveau mondial(59), alors que dans notre série, il n'était que dans 4.76% des cas.

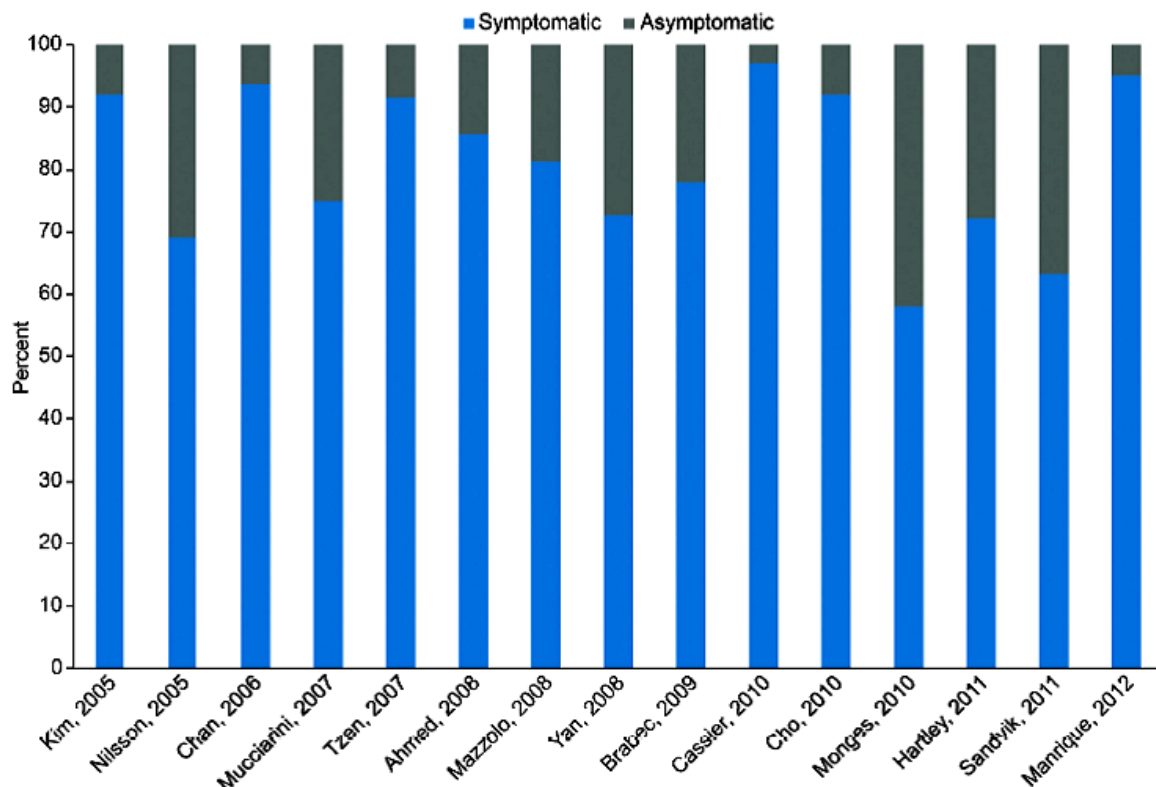


Figure 24: Répartition de la présentation clinique en symptomatique et fortuite dans différentes études(34)

## 2. Les signes fonctionnels :

Le mode de révélation des tumeurs stromales passe généralement par une symptomatologie digestive dominée par les douleurs abdominales atypiques et peu spécifiques(60) dans plus de 50% des cas, et l'hémorragie digestive haute et basse traduisant l'ulcération de la muqueuse par la tumeur (61).

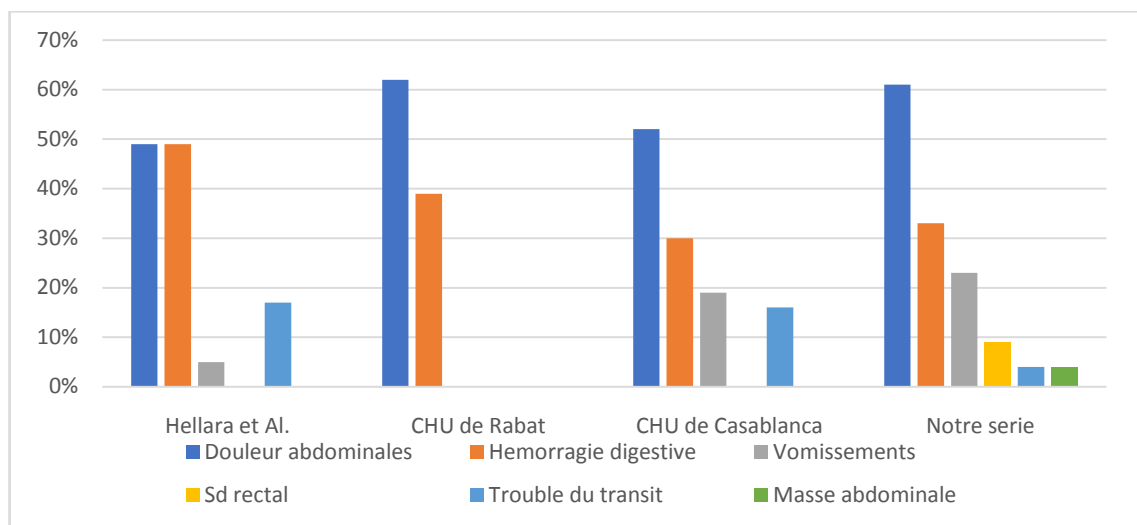
On peut également trouver d'autres signes cliniques en rapport avec la localisation tumorale : des nausées, vomissements, une anorexie, un amaigrissement, quelquefois une masse abdominale palpable, une dyspepsie, une dysphagie quand la tumeur est œsophagienne ou un syndrome rectal quand elle est située au niveau du rectum(14) .

Parfois, des tableaux d'abdomen aigu peuvent être observés, notamment une perforation d'organe creux quand la tumeur est ulcérée, ou une obstruction intestinale.(62)

Dans notre série les circonstances de découverte été dominées par la douleur abdominale dans 61,9% des cas de localisations différentes : Epigastriques 19,04%, au niveau de l'HCD 9,52% et atypiques 33,33%.

Le deuxième motif de consultation le plus fréquent était l'hémorragie digestive (33.33%) : des hématoméses chez 9,52%, des mélénas chez 9,52% et des rectorragies chez 14,28%. Le syndrome rectal a été vu dans 9,52% des cas, les vomissements dans 23,80% des cas et les troubles du transit à type de constipation dans 4,76% des cas. La perception d'une masse abdominale dans 4,76% des cas.

Dans notre série, on note que la symptomatologie était riche et variée et aussi fréquente que ce qui est décrit dans la littérature.



**Figure 25: Comparaison des signes cliniques révélateurs de GIST dans les différentes séries**

On note également une fréquence élevée de l'altération de l'état général qui a été observée chez 71,42% de nos malades ; Ce chiffre est élevé comparé aux données mondiales, ce qui pourrait être expliqué par la consultation à un stade tardif.

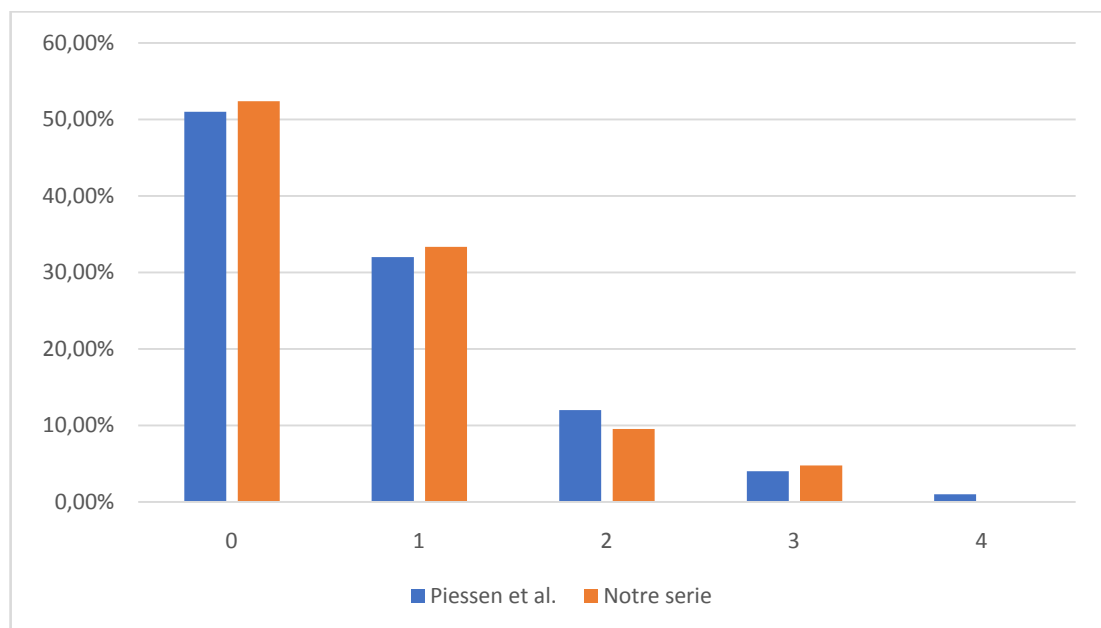
La fièvre est secondaire à la nécrose centrale de la tumeur et/ou à son infection, elle a été observée chez 9,52% des patients.

Une appréciation globale de l'état général de nos malades a été réalisée en se basant aussi sur le score de l'OMS. Les résultats étaient comme suit :

**Tableau IX: Score de l'OMS chez les patients de notre série.**

Score de l'OMS	0	1	2	3	4
Pourcentage des patients de notre série	52,38%	33,33%	9,52%	4,76%	0%

Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature comparés au série de Piessen et Al(63), comme détaillé dans la figure suivante :



**Figure 26: Comparaison de l'état général de nos malades avec ceux de la série de Piessen et al. selon le score de l'OMS**

### **3. Les signes physiques :**

L'examen clinique des patients doit être méthodique et minutieux. Pourtant, il peut se révéler, dans certaines situations, tout à fait normal(64) (dans notre série, 23,8% des patients ).

L'examen général peut retrouver une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie (hémorragies extériorisées ou occultes)(65).

L'examen clinique peut parfois retrouver une masse abdominale palpable, une sensibilité ou une défense abdominale. Au toucher rectal on peut retrouver une masse tumorale, comme on peut avoir un doigtier souillé de sang, de méléna ou de rectorragies extériorisées.(66)

Dans notre série :

- La sensibilité abdominale était constatée chez 52,38% des patients, dont 23,8% présentaient une sensibilité épigastrique.
- La palpation d'une masse abdominale était retrouvée chez 28,57% des malades, ce qui rejoint les données de la littérature.
- Une ascite de moyenne abondance a été noté chez 1 patient soit 4,76%.
- Un processus tumoral palpable au toucher rectal chez 9,52% des cas.

**Tableau X : Pourcentage des masses abdominales palpables en cas de GIST dans les différentes séries**

<b>Séries</b>	<b>Pourcentage de masse abdominale palpable retrouvée à l'examen</b>
CHU de Casablanca(49)	35%
CHU Rabat (48)	37.5%
Wang et al. (50)	27%
Hellara et al. (46)	24%
Notre série	28,57%

## VI. Etude paraclinique :

Les examens utiles pour le diagnostic dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur. En effet, le diamètre médian d'une GIST symptomatique est de 6cm versus 1,5cm pour une tumeur de découverte fortuite. Pour les tumeurs de moins de 5cm de diamètre, le diagnostic de GIST gastrique, duodénale ou colorectale est généralement évoqué lors d'une endoscopie(67). La détection des petites tumeurs du grêle est le mérite de l'entéroscanner et/ou de l'entéroscopie.

Le diagnostic est dans un premier temps présomptif, basé sur les aspects endoscopiques, écho-endoscopiques ou radiologiques, mais il ne peut être réellement confirmé que par une analyse histologique.(2)

### 1. Biologie :

Les examens biologiques ne sont pas contributifs en matière de GIST(68). Dans notre série tous les patients ont réalisé un examen biologique non spécifique qui a permis d'objectiver une anémie hypochrome microcytaire dans 33.33% des cas.

Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique des GIST(68), pourtant l'étude menée par Feng et Al a constaté que l'expression de DOG1 dans les prélèvements de cellules sanguines périphériques est significativement plus élevée chez les patients atteints de GIST que chez les témoins en bonne santé. Le diamètre de la tumeur et la classification du risque sont corrélés à cette expression. DOG1 dans les prélèvements de cellules sanguines périphériques constitue donc un biomarqueur prometteur non invasif pour les GIST.(69)

## 2. Explorations radiologiques :

### 2.1. L'échographie:

L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen de première intention devant la suspicion d'une masse abdominale. Cet examen morphologique accessible, peu coûteux, reproductible et non irradiant, permet de confirmer l'existence de la masse et de donner une idée globale sur sa localisation et ses rapports.

Elle permet d'établir un bilan d'extension loco régional, en précisant le caractère infiltrant de la tumeur par rapport aux structures de voisinage et en indiquant l'existence de masses et d'épanchement péritonéal. Elle est très sensible pour la détection des métastases hépatiques. Elle permet également de guider des biopsies à l'aiguille fine(70).

L'étude doppler est utile dans l'étude de la vascularisation tumorale et de ses rapports vasculaires.

Habituellement, la GIST apparaît comme une masse arrondie, bien limitée, au contact intime de la paroi digestive, d'échostructure hypoéchogène homogène ou hétérogène en fonction de la composante kystique, nécrotique ou hémorragique de la masse.(7)

Sauf que cet examen ne permet pas toujours d'affirmer l'origine pariétale de la lésion (70). L'aspect échographique de la masse est également variable selon l'existence ou non d'une communication avec la lumière digestive. Ainsi, le centre de la masse peut être liquidien et hyperéchogène excentré renfermant des bulles d'air en cas de communication avec le tube digestif (71).

Plus rarement la masse peut apparaître mal limitée, multiple, endophytique ou polyploïde (72). Certains caractères aident au diagnostic de malignité ; dont la taille tumorale, la forte échogénicité, les bords irréguliers et les images kystiques intra-tumorales(73), mais sans délivrer des éléments de spécificité pour le diagnostic de GIST.



**Figure 27: Aspect échographique : Masse bien limitée, à contours nets, d'échostructure hypoéchogène hétérogène, vascularisée au doppler couleur (a. GIST gastrique, b. GIST mésentérique c. GIST gastrique (72).**

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 9 patients soit 42% des cas.

Elle a permis de mettre en évidence des masses d'échostructure tissulaire hypoéchogène hétérogène occupant la paroi du tube digestif, et elle était aussi d'un grand apport dans le bilan d'extension, notamment en ce qui concerne les métastases hépatiques.

Néanmoins, elle était normale chez 11,11% des patients chez qui elle a été réalisée.

## **2.2. La TDM :**

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension, l'évaluation de l'opérabilité et le suivi thérapeutique (74). L'étude de l'étage thoracique s'y associe en cas de GIST œsophagienne, dans l'exploration des GISTs multiples intégrées dans des entités syndromiques, et dans les bilans d'extension ou de surveillance. Elle est réalisée avant puis après injection de produit de contraste, aux temps artériel et portal. Une opacification digestive par voie haute ou basse peut être effectuée permettant une meilleure analyse de la paroi digestive, de la localisation tumorale et de confirmer une éventuelle communication de la tumeur avec la lumière digestive selon les recommandations la FFCD publié le 25/07/2015 (75).



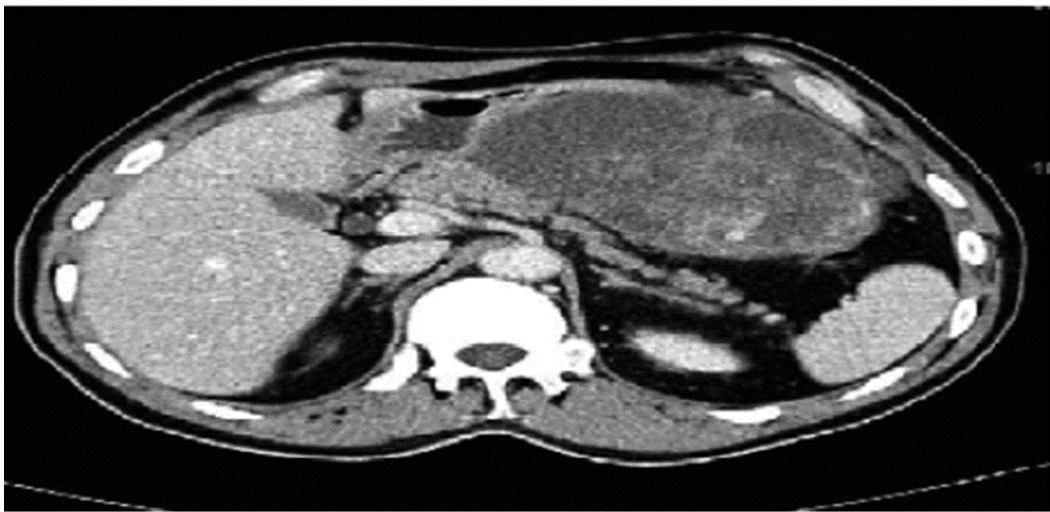
Les caractéristiques scanographiques des GISTs varient énormément en fonction de la taille, l'agressivité de la tumeur et le moment du diagnostic. Elles se présentent généralement sous forme de masses volumineuses de contours bien définis, rehaussées par le contraste, souvent hétérogènes à cause des remaniements nécrotiques, hémorragiques ou kystiques. L'ulcération et la fistulisation à la lumière gastro-intestinale sont également fréquentes caractéristiques des GIST (76,77). L'extension ganglionnaire est exceptionnelle (78).

Dans une série de 38 malades explorés par tomodensitométrie, le diamètre médian de la tumeur primitive était de 13 +/- 6 cm, avec un développement de la tumeur primitive préférentiellement extra-luminal.

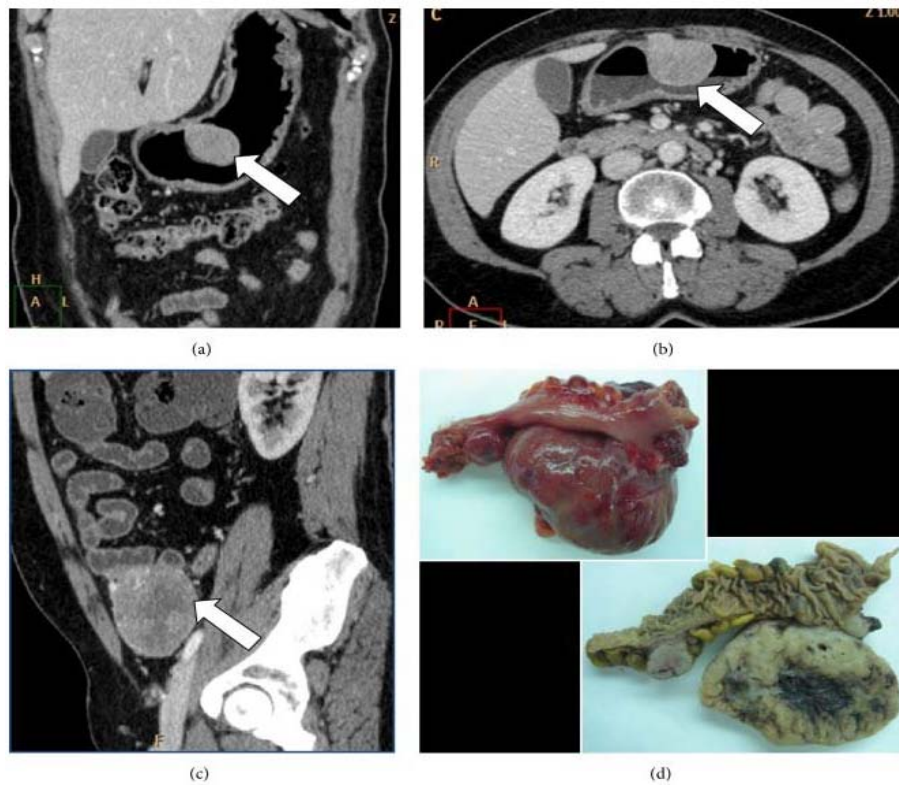
Une composante centrale hypodense était observée dans 67% des cas, et un caractère hétérogène de la tumeur dans 86% des cas. Les limites de la tumeur primitive étaient le plus souvent régulières. Ces caractéristiques sont suggestives de GIST par rapport à d'autres tumeurs digestives (62). Les critères présomptifs de malignité des tumeurs stromales incluent : la taille supérieure à 5 cm, la présence de nécrose, l'invasion locale et les métastases (79,80). L'entéroscanner reste un examen très utile pour le diagnostic présomptif des GIST du grêle qui restent difficilement accessibles par l'endoscopie (81). Dans notre série, une TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous nos patients soit 100% des cas, permettant de visualiser le processus tumoral dans tous les cas, soit une sensibilité de 100%.

L'aspect typique était :

- Masse tissulaire de contours réguliers, bien limitée, à développement endophytique et exophytique de densité spontanée hétérogène, rehaussée de façon hétérogène après IPDC chez 6 patients.
- Masse solido-kystique de contours lobulés bien limitée rehaussée après IPDC chez 4 patients
- Présence de micronodules pulmonaires de nature non spécifique chez 10 patients.



**Figure 28: Aspect scanographique d'une volumineuse GIST gastrique(79).**



**Figure 29: (a) Coupe coronale d'un scanner abdominal montrant un cas de GIST gastrique, (b) Coupe axiale d'un scanner abdominal montrant un cas de GIST gastrique, (c) Coupe sagittale d'un GIST de l'intestin grêle. (d)Aspect post-chirurgical de la lésion(81).**

### **2.3. Exploration par l'IRM :**

L'IRM abdomino-pelvienne avec IPDC constitue une bonne alternative au scanner, elle permet d'éviter l'irradiation mais reste peu utilisée en pratique courante (60). 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.

Elle est particulièrement utile pour l'étude locale des GISTs rectales (82). Elle a également une place dans l'étude de l'extension mésentérique des tumeurs par la recherche de nodules péritonéaux ainsi que dans la recherche et la caractérisation des métastases hépatiques (83).

Dans notre série, l'IRM était réalisée chez 5 patients, principalement pour les GIST de localisation rectale dans 2 cas, duodénale chez un seul cas et gastrique avec suspicion de localisation secondaire hépatique chez 2 cas.

### **2.4. Tomographie par Émission de Positrons ou TEP scan :**

La TEP au Fluoroxycglucose a connu un important développement en oncologie lors de la dernière décennie et commence à être utilisée pour les tumeurs stromales gastro-intestinales(84).

Les cellules tumorales stromales s'allument fortement à la tomographie par émission de positrons utilisant le fluoroxycglucose comme traceur (TEP- FDG), car le récepteur CKIT stimule de façon importante le transport de glucose.

Le PET-scan a un intérêt pour montrer les petites métastases non détectées par la TDM conventionnelle(85).

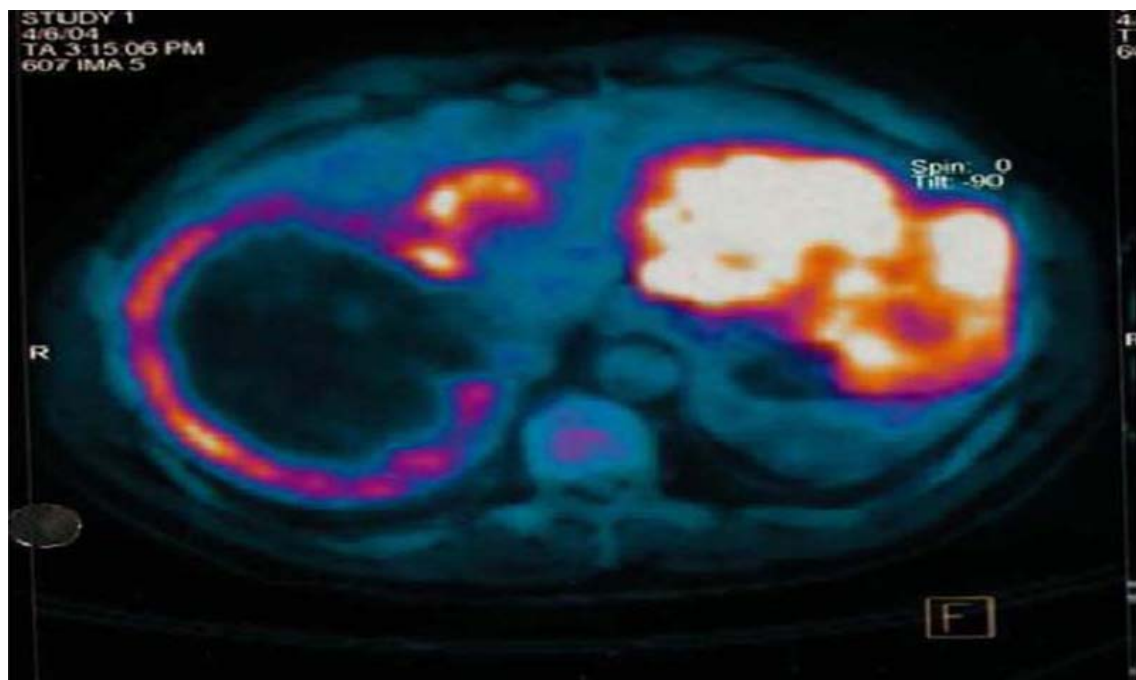
Cependant les métastases extra-abdominales sont rares, de plus il reste un examen non spécifique de GIST. Par conséquent il n'est pas indiqué systématiquement dans le bilan d'extension des tumeurs stromales. Lorsqu'elle est indiquée dans le bilan d'extension, la TEP est complémentaire de la TDM, car leur association permet de potentialiser l'interprétation de chaque technique.

La TEP garde un intérêt lors du bilan pré-thérapeutique pour d'obtenir un examen de référence en vue d'évaluer précocement l'efficacité thérapeutique de l'Imatinib et d'identifier les malades dont les lésions connues présentent une activité métabolique avec le FDG.

La TEP permet d'évaluer la réponse de manière plus précoce que la TDM et peut être réalisée dès 1 à 2 semaines de traitement médical. Elle peut aussi être utile en cas d'images équivoques suspectes de métastases en TDM, et peut permettre de répondre à des situations où la TDM présente des limitations. (84)

Toutefois, la TDM reste suffisante dans la grande majorité des cas.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a bénéficié de cette nouvelle technique.



**Figure 30: Une TEP montrant la fixation de FDG par une GIST(84).**

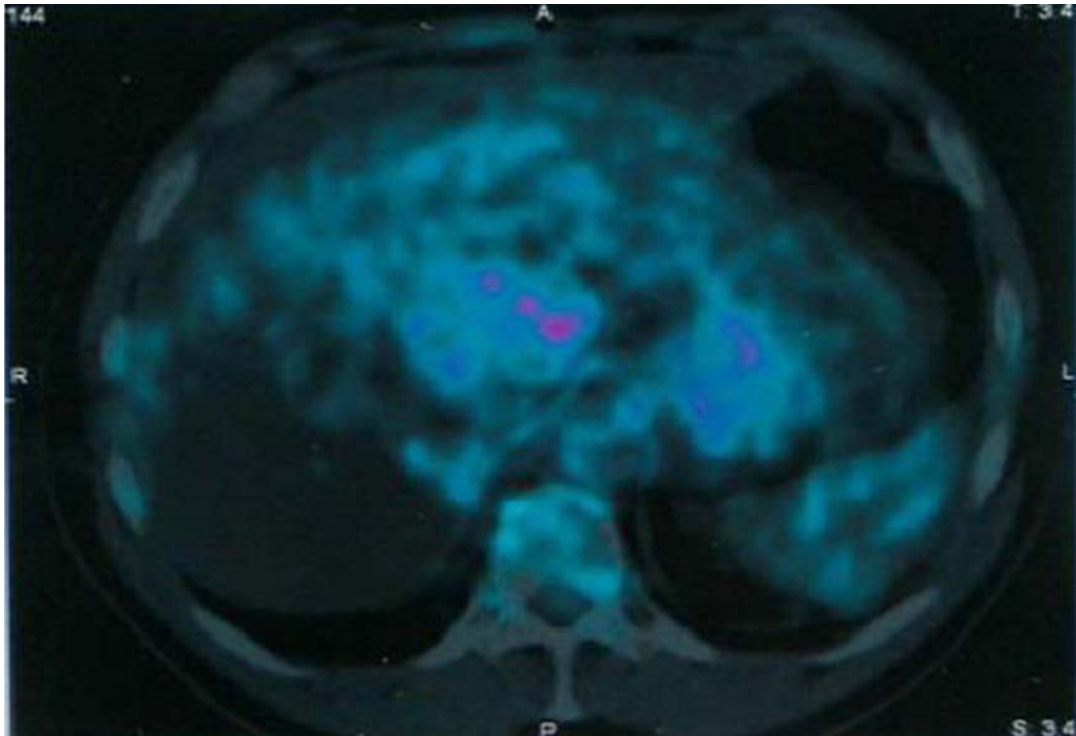


Figure 31: La TEP après traitement par imatinib 400mg/j (84).

### 3. Explorations digestives :

#### 3.1. Endoscopie :

L'endoscopie digestive joue un rôle essentiel dans le diagnostic des GIST en permettant une visualisation directe de la tumeur.(55)

Alors que la fibroscopie œsogastroduodénale permet le diagnostic des tumeurs digestives hautes, œsophagiennes, gastriques et duodénales, la rectoscopie et la coloscopie explorent les localisations rectales et coliques.

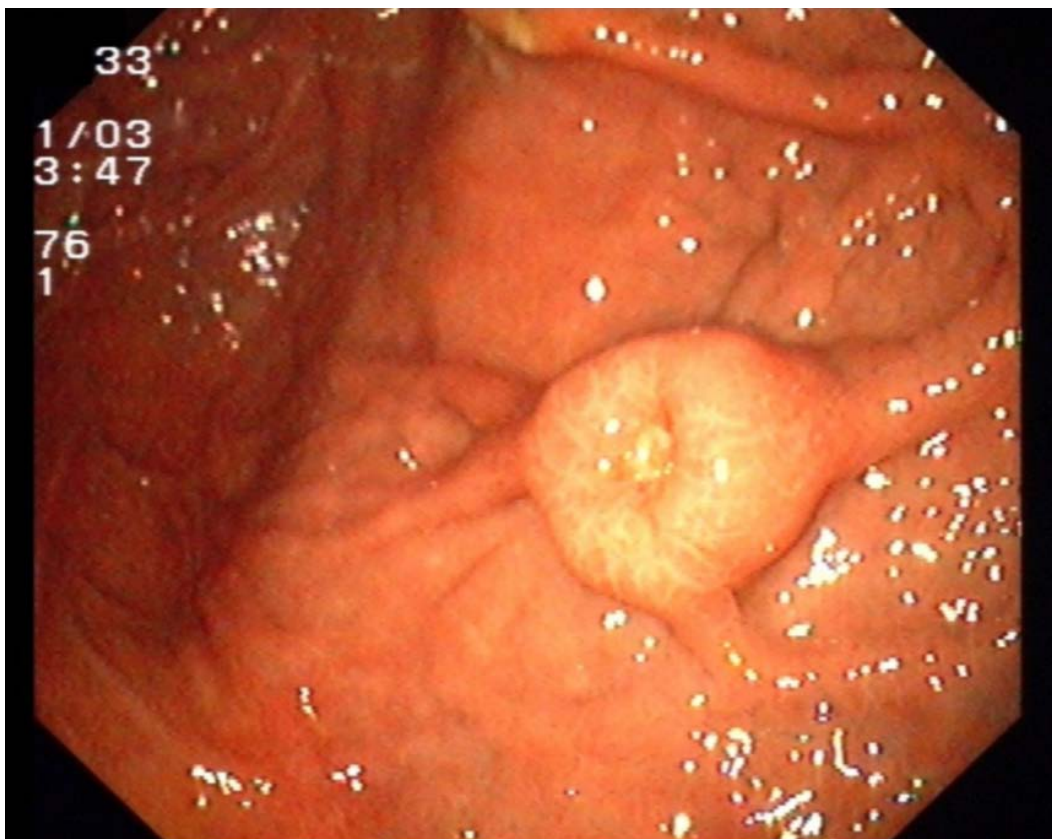
Elle est surtout utile dans les formes à développement endoluminal. Elle permet un repérage facile des GIST endophytiques, réalisant une formation arrondie, recouverte d'une muqueuse normale ou ulcérée.(86)

Lorsque la GIST est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale, rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème d'une compression extrinsèque (87) .

Elle peut permettre également de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie posant le diagnostic histologique de certitude en préopératoire, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité des GIST est peu fiable (15à30%) du fait de la profondeur de la tumeur dans la musculouse (68).

Dans notre série, l'endoscopie a été réalisée chez 8 malades soit 38,09% des cas.

La biopsie endoscopique était concluante dans 60% des cas.



**Figure 32: Vue endoscopique macroscopique d'une GIST gastrique : Masse circulaire ombiliquée bien limitée excavée en son centre (Société de réanimation de langue française).**

**3.2. L'opacification digestive :**

Les opacifications digestives sont anormales dans 65% des cas (88).

Elles ne sont plus demandées car leur utilité en termes de diagnostic est très limitée.

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié de cet examen.

**3.3. L'écho-endoscopie :**

L'écho endoscopie est actuellement un examen utile dans le diagnostic, l'évaluation de l'extension et dans la prise en charge des GIST (89). Il permet une meilleure caractérisation des tumeurs sous-muqueuses œsogastroduodénales (90).

L'aspect écho-endoscopique des tumeurs stromales digestives est souvent très évocateur : lésion hypoéchogène, souvent homogène, développée à partir de la quatrième couche, à limites régulières. Néanmoins : l'aspect n'est pas toujours aussi typique, en particulier en cas de volumineuse tumeur. Les constatations écho-endoscopiques peuvent être très utiles dans la détection des GIST malignes (88).

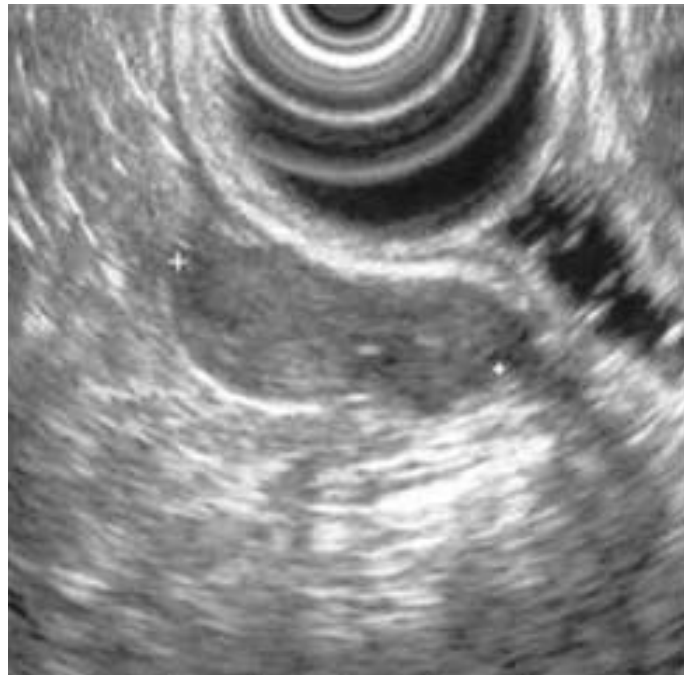
Certains critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité ont été établis par plusieurs études (tableau 11). La présence de ces critères tels que l'existence d'une nécrose centrale, de contours mal limités, de zones kystiques intra-tumorales sont des facteurs probablement associés à un potentiel plus élevé de malignité des GIST :

**Tableau XI: Critères écho-endoscopiques de malignité des GIST.**

Chak (91)	Yamada (92)	Palazzo (93)	Okai (94)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taille &gt; 3cm</li> <li>• Pourtours irréguliers</li> <li>• Zones hyperéchogènes</li> <li>• Cavités kystiques &gt; 4mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taille &gt; 3cm</li> <li>• Surface nodulaire</li> <li>• Aspect hétérogène</li> <li>• Cavités kystiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surface irrégulière</li> <li>• Envahissement des organes de voisinage</li> <li>• Cavités kystiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect nodulaire</li> <li>• Temps de doublement tumoral court</li> </ul>

L'écho endoscopie permet de guider une biopsie. Elle peut être également indiquée dans la surveillance des malades opérés à la recherche d'une récurrence locale (90).

Les études montrent que la ponction sous écho-endoscopie réalisée par des équipes expérimentées permet de confirmer le diagnostic de tumeur stromale dans environ 80% des cas (87).



**Figure 33: Aspect Écho-endoscopique évocateur de GIST gastrique : lésion hypoéchogène se développant à partir de la 4e couche : la musculuse (87).**

Elle a été réalisée dans notre série pour un seul patient soit 4,76% qui avait une GIST de localisation duodénale, et a objectivé : Masse solido-kystique nécrosée en son centre n'occasionnant pas de dilatation de la VBP et sans envahissement vasculaire.

Une biopsie a été réalisée à la fin de l'exploration et elle était concluante.



## VII. Diagnostic positif :

### 1. Moyens de confirmation :

Le diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales peut être évoqué par la clinique ou par la radiologie mais seule l'étude anatomopathologique permet de le confirmer.

Le plus souvent, le diagnostic est posé à partir d'une pièce de résection tumorale, plus rarement à partir des biopsies, car le caractère sous muqueux de ces tumeurs est à l'origine de nombreux faux négatifs(95).

#### 1.1. La biopsie :

Plusieurs types de biopsies existent :

- **Les biopsies endoscopiques :** C'est un élément clé pour le diagnostic des GISTs. Elles doivent être multiples et profondes dirigées vers les ulcérations et la base de la tumeur car elle se développe dans la sous séreuse et épargne le plus souvent la muqueuse.

L'apport de la biopsie per endoscopique dépend étroitement de la localisation de la tumeur primitive : le siège gastrique, duodénal et colo-rectal étant très accessibles à l'endoscopie, permettant le plus souvent des biopsies contributives, cependant ceci ne peut être le cas pour les tumeurs à localisation grêlique, mésentérique ou pancréatique.(87)

- **La ponction-biopsie à l'aiguille fine,** ou « fine needle aspiration », guidée par l'échographie, le scanner ou au cours d'une endoscopie, a été proposée en préopératoire et semble être plus contributive (96).

L'exploration abdominale est inévitable pour certains auteurs, il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure et le diagnostic final doit être porté sur la pièce d'exérèse complète. De plus, la sensibilité de la ponction pour le diagnostic de malignité des lésions sous muqueuses est décevante.

Cependant, l'étude d'Ando et al (97), qui a comparé les résultats anatomopathologiques de la cytoponction à l'aiguille fine et ceux de la pièce opératoire chez 23 patients, que cette technique avec l'étude immunohistochimique a une place de plus en plus importante pour un apport diagnostique avant l'acte chirurgical (97,98), une preuve histologique préopératoire est recommandée en cas de tumeur difficilement résécable (franchement inextirpable), en cas de doute avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première notamment un lymphome, un sarcome, une tumeur neuroectodermique périphérique, un séminome ou quand une approche thérapeutique médicale est envisagée (99).

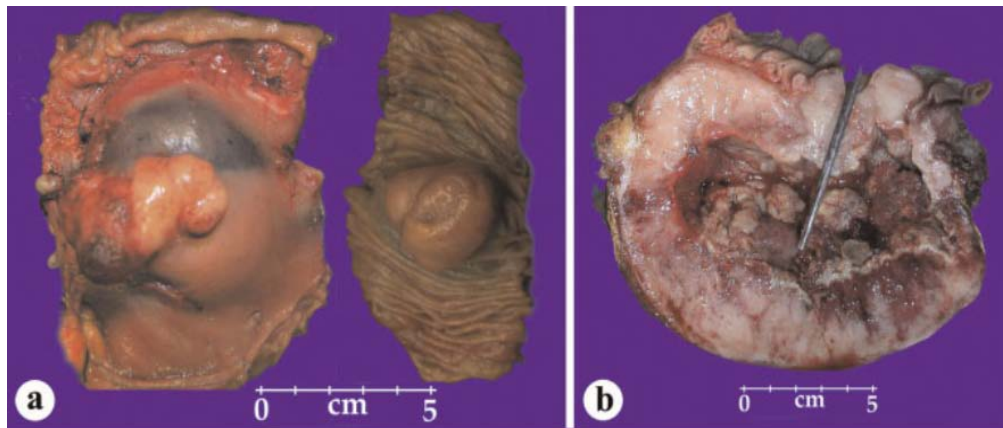
- **La réalisation de biopsies trans pariétales** par contre, pour d'autres auteurs, que ce soit sous échographie ou scanner sont à éviter en raison du risque de dissémination péritonéale (77,100).

Dans notre série, la biopsie était le moyen de confirmation diagnostique chez 5 patients soit 23,8% des patients de notre série.

#### **1.2. Pièce chirurgicale :**

La chirurgie est le seul moyen pour confirmer le diagnostic si la biopsie est non concluante ou n'est pas recommandée. (43).

Dans notre série, l'examen anatomopathologique a été réalisé sur une pièce chirurgicale chez 16 patients et a permis de confirmer le diagnostic chez eux, soit une sensibilité à 100%.



**Figure 34: GIST de l'intestin grêle. a: GIST avec composante extra et intraluminaire. b: Grosse tumeur contenant une composante centrale kystique communiquant avec la lumière intestinale (43).**

## **2. Etude anatomopathologique :**

L'étude anatomopathologique permet d'obtenir le diagnostic de certitude et peut être menée sur un prélèvement biopsique ou sur une pièce de résection chirurgicale. En effet, si la lésion n'est pas résécable du fait d'un envahissement locorégional ou de métastases, une biopsie de la lésion la plus accessible sera réalisée. Lorsqu'une biopsie est indiquée, cette dernière peut porter sur la tumeur primitive ou les métastases.

### **2.1. Etude macroscopique :**

Macroscopiquement, les tumeurs stromales se développent principalement à partir de la musculature du tube digestif. Elles sont habituellement bien limitées, formées d'un tissu fasciculé, parfois entourées d'une pseudo-capsule. Elles peuvent avoir une croissance endophytique vers la lumière, exophytique ou mixte.

#### **a. Taille tumorale :**

La taille des GIST est extrêmement variable, allant d'une petite tumeur de quelques millimètres de diamètre à la volumineuse masse de plus de 40 cm qui est généralement

responsable de complications tels que la compression d'organes de voisinage ou d'occlusion intestinale.(101)

**Tableau XII : Comparaison de la taille tumorale entre les séries.**

<b>Etude</b>	<b>Taille tumorale</b>	<b>Taille moyenne</b>
Cassier et al.(102)	2.5cm - 50 cm	14,5 cm
Rios-Moreno (103)	1.0 cm - 25 cm	7,65 cm
CHU Ibn Rochd (49)	2.5cm - 27 cm	12,5 cm
O. Hellara et al. (46)	0.8cm - 24 cm	8.5 cm
Nasir Ud Din et al. (104)	2 cm - 26 cm	10 cm
Yi JH et al. (105)	2.6cm - 30 cm	9 cm
Notre série	2cm- 25cm	10,42 cm

Dans notre série, la taille tumorale était comprise entre 2 cm et 25cm, avec une moyenne de 10,42 cm. Seulement 2 pièces chirurgicales où la taille tumorale était inférieure à 5 cm.

Ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature où les GIST sont le plus souvent de taille importante.



**Figure 35: Pièce de résection segmentaire du grêle auquel est appendue la masse tumorale à croissance exophytique mesurant 6,5 cm de diamètre (101).**

*b. Aspect :*

Les GIST se présentent généralement sous forme de lésions ovoïde ou arrondie développées dans l'épaisseur de la paroi digestive au dépend de la musculature, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses.

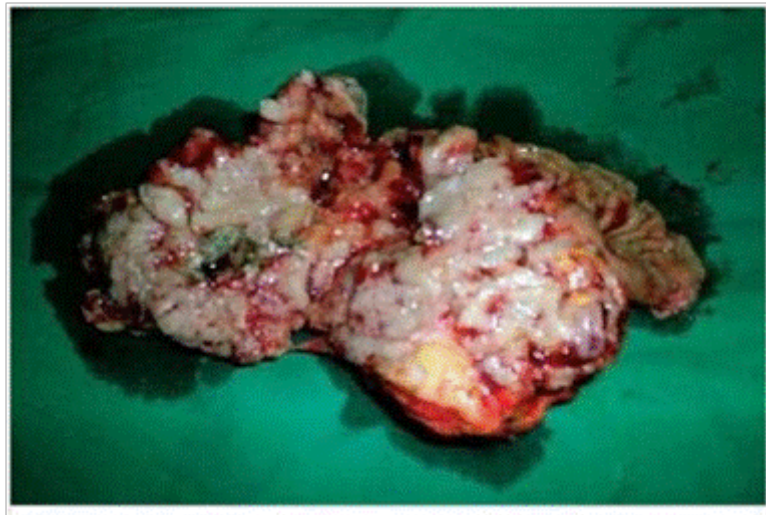
Les GIST primitives se présentent rarement sous la forme de tumeurs multiples, la plupart du temps se présentent sous forme de tumeurs isolées. (106)

Leur surface est lisse ou bosselée, bien limitée, formée d'un tissu d'aspect pseudo encapsulé, de consistance plus ou moins ferme et de couleur blanchâtre.(107)

Elles apparaissent sous deux aspects ; soit endophytique vers la lumière digestive, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ». (14)

Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo kystiques, contrairement aux lésions de petite taille qui sont habituellement homogènes.(108)

A la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre.(14)



**Figure 36: Image per-opératoire d'une tumeur stromale gastrique (108).**

**2.2. Etude microscopique :**

***a. Type cellulaire :***

Les caractéristiques cellulaires présentent un large spectre morphologique.

L'examen histologique des GIST s'effectue sur des coupes de tissus fixés et colorés.

En coupe, à faible grossissement, on observe que ces tumeurs se développent à partir de la musculature et ils sont bien limités.(56)

Les formes cellulaires les plus fréquentes : Le type fusiforme, type épithélioïde et la forme mixte qui associe les deux.(109)

La détermination de l'index mitotique est fondamentale pour évaluer le risque de récurrence.(21)

Plus la tumeur est volumineuse, plus les remaniements (hémorragie, pseudo-kyste, nécrose) sont fréquents. (110)

Elles se divisent en trois types principaux suivant leur aspect microscopique :

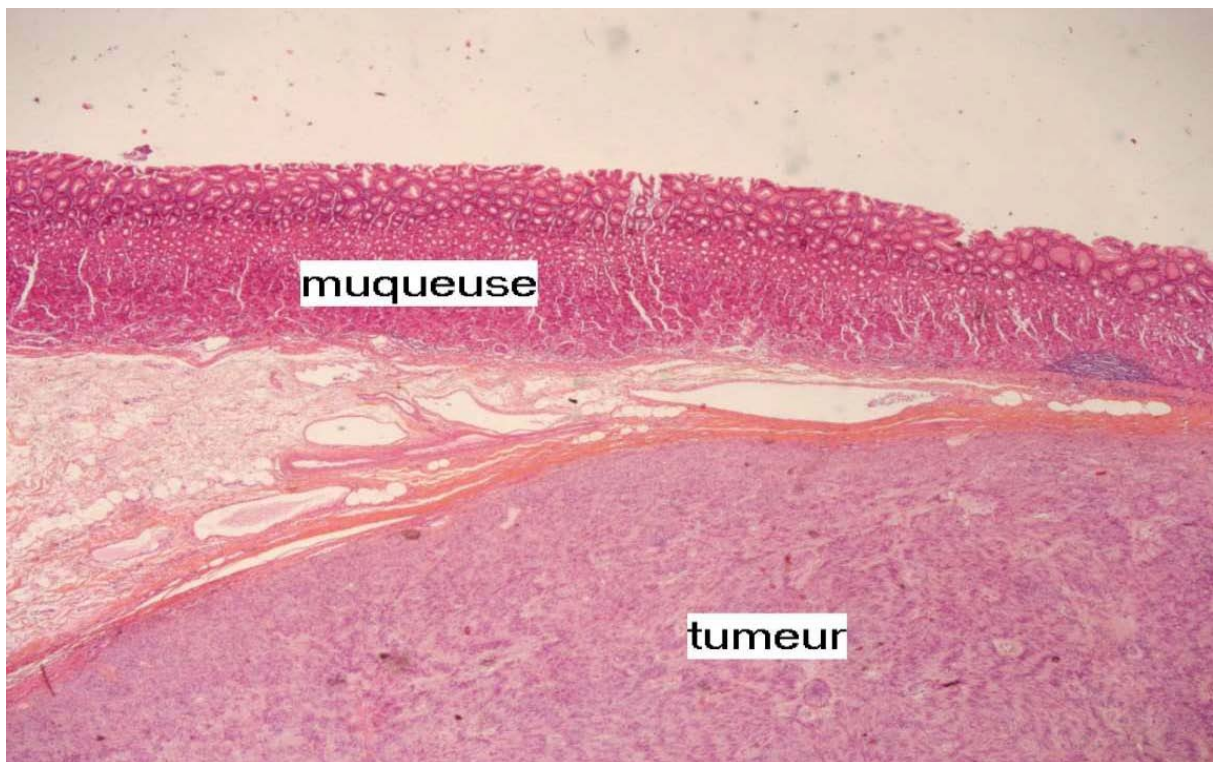
*a.1. Type fusiforme*

Il se caractérise par une prolifération organisée en faisceaux courts ou enchevêtrés plexiformes constituées d'éléments allongés comportant un cytoplasme éosinophile, plus pâle que celui des cellules musculaires lisses, et des noyaux effilés, réguliers, à chromatine relativement dense. C'est la forme typique et la plus fréquente (70%)(21).

Le cytoplasme peut contenir une vacuole claire juxta-nucléaire (5% des cas). Le stroma est souvent peu abondant, contient des lymphocytes, de nombreux vaisseaux à paroi fine et parfois des remaniements hémorragiques.(111)

Etant très vascularisées, les vaisseaux intra-tumoraux des GISTs sont nombreux.

Dans 10% à 20% des cas, on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles appelées fibres skénoïdes correspondant à des globules de collagène intracellulaire.(112)



**Figure 37: Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de variante: Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de variante fusiforme (114).**

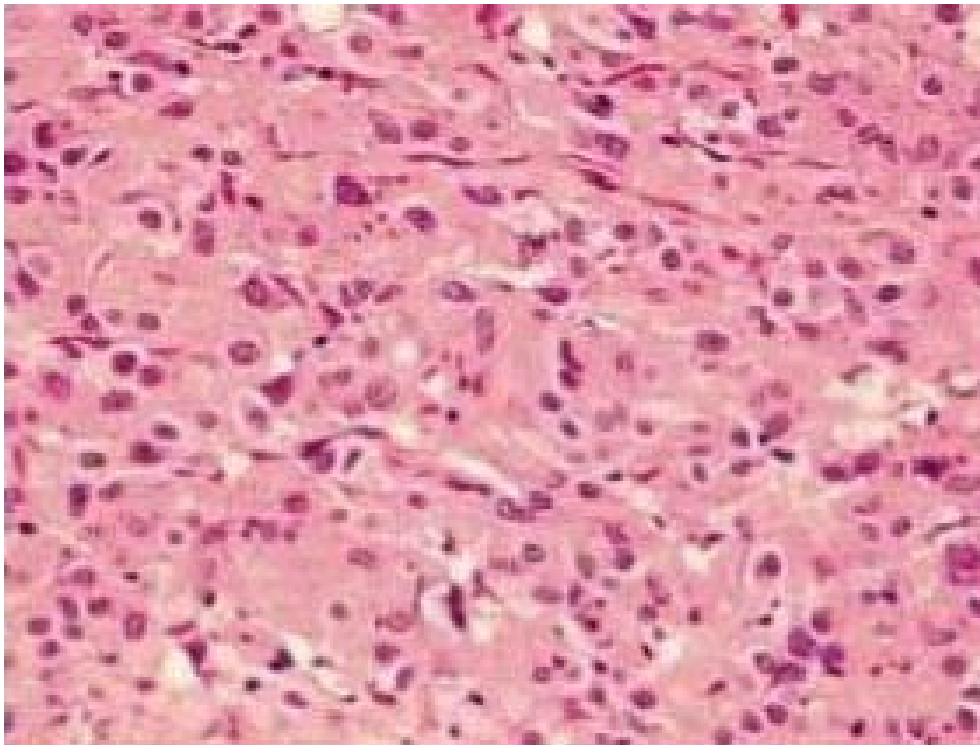
***a.2. Type épithélioïde (14):***

La variante épithélioïde est constituée de cellules de forme arrondie ou polygonale organisées en massifs relativement volumineux disposées en nappes ou en îlots.

Les cellules tumorales sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, parfois vacuolisé, souvent clair et un noyau en position centrale à chromatine relativement dense, plus volumineux, souvent bordé d'un halo clair. Ce type histologique concerne 40% des localisations gastriques. (14)

Il constitue le deuxième aspect microscopique typique, observé dans environ 20% des cas.





**Figure 38: Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de variante épithélioïde (109).**

*a.3. Cas particuliers*

❖ **L'aspect mixte**

Ces formes présentent une transition entre les zones de cellules fusiformes et épithélioïdes où les deux types de cellules sont entremêlés.(113)

Elles sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, clair et un noyau central à chromatine dense. (5)

Il est observé dans 5 à 10% des cas.

❖ **L'aspect pléomorphe**

Caractérisé par des cellules tumorales de grande taille, à noyau volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée. Le stroma est abondant et remanié.

Un aspect pléomorphe s'observe de manière focale, à proximité d'une zone remaniée. La présence d'un tel aspect de façon diffuse est inhabituelle et doit amener, à éliminer un autre sarcome. (5)

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

On retrouve habituellement le type fusiforme dans les localisations œsophagiennes, coliques et rectales. L'aspect histologique des tumeurs gastriques est plus variable, la plupart du temps il est fusiforme, parfois pseudo-palissadique, assez fréquemment épithélioïde. (114)

Des fibres skénoïdes sont parfois retrouvées au niveau des tumeurs stromales de l'intestin grêle. (112)

Le diagnostic définitif de GIST ne peut être posé sur la seule base d'un examen histologique qui certes aide à mieux caractériser ces tumeurs mais des examens Immunohistochimiques restent de mise.(101,115)

**Tableau XIII : Comparaison des différents types cellulaires entre les séries.**

Série	Type cellulaire		
	Fusifforme	Épithélioïde	Mixte
Fujimoto et Al(116)	90%	10%	0%
Jiehua Li et al. (107)	73.2%	11.6%	15.2%
CHU Ibn Rochd (48)	92,6%	1,9%	5,5%
CHU Rabat(117)	80,24%	13%	6,92%
Notre série	90,47%	0%	9,52%

Dans notre série, la forme fusiforme était dominante (90,47%), puis la forme mixte (fusiforme et épithélioïde) dans 9,52%, ces résultats concordent avec la nôtre.

Les formes cytologiques épithélioïdes n'ont pas été démontrées sur aucun des prélèvements, ce qui peut être expliqué par la taille réduite de notre échantillon.

*b. L'immunohistochimie :*

Le diagnostic des GIST est suspecté devant la morphologie de la lésion en histopathologie standard. Mais il doit être confirmé par une étude immunohistochimique. Celle-ci permet d'affirmer le diagnostic et d'éliminer les autres tumeurs mésenchymateuses du tractus digestif souvent confondues histologiquement avec les tumeurs stromales.(118)

L'immunohistochimie est donc l'étape ultime pour poser le diagnostic positif et éliminer les diagnostics différentiels. (14)

Le CD34 découvert en 1994, puis en 1998, la protéine Kit, encore appelée CD117 sont les deux principaux marqueurs immunohistochimiques. Grâce à leur identification , le concept de tumeur stromale gastro-intestinale a enfin été reconnu.(109,119)

La protéine CKIT s'est révélée non seulement comme un excellent marqueur diagnostique mais aussi bien comme une piste essentielle pour mieux comprendre la pathogénie de ces tumeurs et comme une cible thérapeutique extrêmement prometteuse. (5)

Contrairement à la protéine CD34, qui a une faible sensibilité (puisque'il est présent dans seulement 60% des cas) et de sa faible spécificité (car elle est présente dans de nombreux autres types de tumeurs mésenchymateuses, y compris digestives), le marqueur CD34 a cependant été rapidement écarté. (5)

La compilation des données immunohistochimiques dans la littérature s'avère être un processus complexe en raison des différents types d'anticorps utilisés, qu'ils soient de nature monoclonale ou polyclonale, provenant de différentes sources.

De plus, la sensibilité des protocoles de détection varie, il existe un manque de standardisation des critères d'évaluation des marquages, et les séries d'études présentent une hétérogénéité marquée.(101)

*b.1. La protéine Kit (CD 117) :*

La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand naturel est le facteur de croissance des cellules souches (SCF). Le gène Kit est situé sur le bras long du chromosome 4 (120).

Lorsque le récepteur du kit est activé par liaison de son ligand ou induit par une mutation, les signaux intracellulaires sont transmis par de multiples voies de signalisation métabolique.

Cette cascade de réactions moléculaires intracellulaires permet la transduction de signaux de la membrane plasmique vers le noyau, ce qui conduit à la prolifération, la différenciation, la croissance et la survie de la cellule. (107,121,122)

Les mutations CD117 résultent de l'activation constitutive du récepteur CKit indépendant du récepteur ligand.(27) Ce mécanisme induit une prolifération cellulaire incontrôlée et l'inhibition de la mort programmée des cellules par apoptose.

La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST, car il est extrêmement sensible(123), elle est positive dans au moins 90% des cas de GIST.(124)

Sauf que l'immunodétection de cette protéine pose quelques problèmes en pratique, dans sa réalisation aussi bien que pour son interprétation.(108)

- **Le choix de l'anticorps :**

Deux anticorps sont les plus souvent utilisés : l'anticorps polyclonal A4502 (Dako, Glostrup, Danemark) et l'anticorps monoclonal SC168 ou C-19 (Santa Cruz, Santa cruz)(5).

Les anticorps monoclonaux réagissent de manière inconstante avec les tissus et n'identifient de ce fait qu'un petit nombre de GIST, les anticorps recommandés donc sont les anticorps polyclonaux. (30).

- **Le recours ou non à la restauration antigénique :**

L'action du formol pouvant masquer les épitopes de certains antigènes, un démasquage antigénique est parfois nécessaire(125)

Le consensus francophone a proposé d'utiliser la restauration antigénique dans les tissus paraffinés, l'anticorps (Dako), soit à la dilution de 1/300 après restauration antigénique, soit à la dilution de 1/50 sans restauration antigénique (126).

Contrairement au consensus de l'ESMO (European Society for Medical Oncology),qui a recommandé de ne pas utiliser de technique de restauration antigénique(111)

- **Immunodétection de KIT : Interprétation :**

Les trois facteurs principaux qui posent problème lors de l'interprétation de l'immunomarquage sont: La localisation cellulaire du marquage(21,80,127,128), l'intensité apparente du marquage(109,129), et le pourcentage de cellules tumorales.

- ❖ **Le marquage cellulaire** pour la protéine KIT dans les GIST est cytoplasmique avec un renforcement membranaire bien marqué. Un autre type de marquage est possible : c'est un marquage cytoplasmique en grains périnucléaires, de type golgien (aspect en dots) ; ce dernier peut être isolé ou associé à un marquage cytoplasmique diffus. Les deux types de marquage peuvent s'associer dans la même tumeur(5).
- ❖ **L'intensité du marquage** pour la protéine CKIT dans les GIST est le plus souvent intense et homogène. Elle peut être faible dans certains cas de GIST morphologiquement typiques, sans qu'aucune signification particulière, notamment pronostique, puisse en être tirée (130).
- ❖ **Le pourcentage de cellules tumorales** KIT positives est variable. La plupart des GIST présente une positivité diffuse et homogène de la totalité ou de la quasi-totalité des cellules tumorales. Dans certains cas, seule une minorité de cellules tumorales, de 10 à 20%, sont KIT positives.

Il n'y a pas d'indication claire sur la limite inférieure du pourcentage de cellules positives nécessaires pour retenir le diagnostic de GIST, et de quelle façon ces cellules doivent être positives pour que le résultat soit significatif. (108,127).

- **Le cas particulier des GIST KIT négatives :**

Mois de 5% des cas de GIST sont KIT-négative (108,127). Il faut éliminer tout d'abord les faux négatifs avant de retenir le diagnostic de GIST KIT-négative. Plusieurs possibilités doivent être recherchées (108,127) notamment des lésions immunohistochimiquement inertes (problèmes de fixation, lames blanches trop longtemps stockées). Des erreurs techniques (mauvaise dilution de l'anticorps primaire, erreur de procédure) ; Un problème d'échantillonnage dans une lésion présentant une expression hétérogène de KIT: c'est le cas notamment lors d'un diagnostic à partir d'une biopsie endoscopique ou de la micro biopsie d'une masse abdominale. (127)

Deux autres cas particuliers existent : (124)

**Le premier**, c'est le cas des GIST ayant perdu, partiellement ou complètement, l'expression de KIT, souvent observées à la suite d'un traitement par l'imatinib(131), mais parfois aussi observées dans les lésions métastatiques.

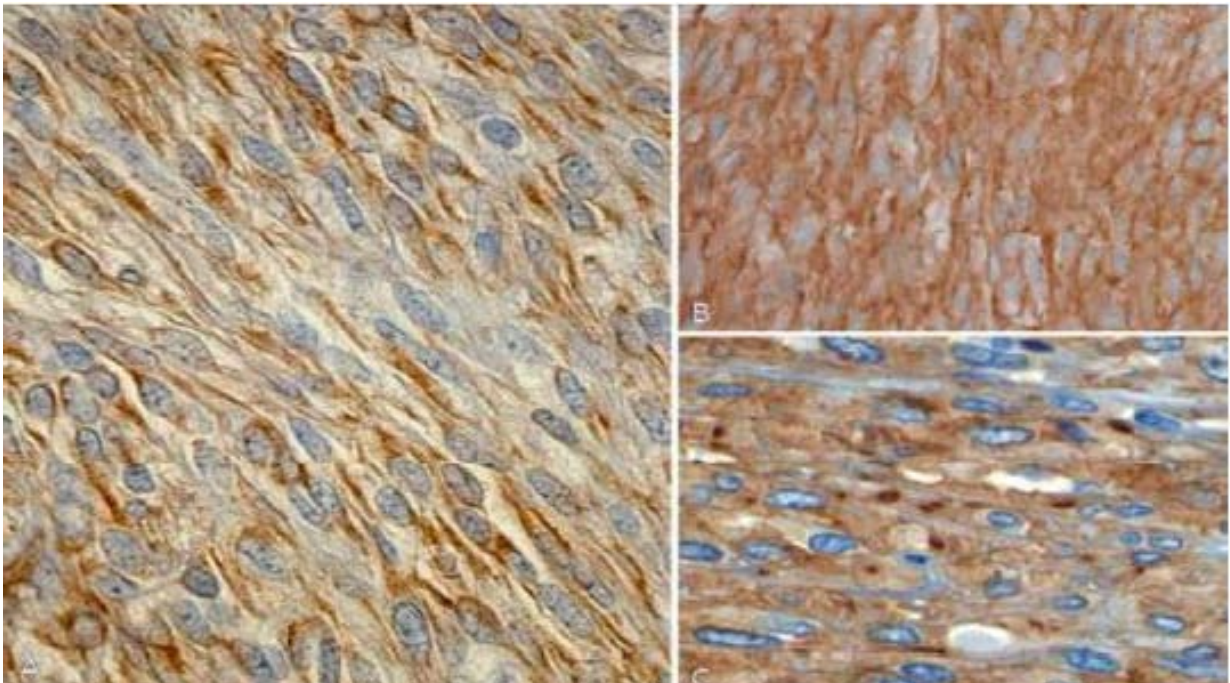
**Le deuxième cas**, c'est le cas des GIST congénitales, qui n'expriment habituellement pas le KIT, ni d'ailleurs le CD34 (132).

Après avoir éliminé les cas de faux négatifs, il reste une très faible proportion d'authentiques GIST, qui sont habituellement typiques du point de vue morphologique, effectivement KIT-négatives. Il est fortement recommandé dans ce cas-là de pratiquer une étude moléculaire à la recherche de mutations de KIT ou de PDGFRA (127).

- **Spécificité de l'immunomarquage (30,108,127) :**

La protéine CKIT n'est pas spécifique aux GIST, de nombreuses cellules normales et d'autres types tumoraux peuvent exprimer KIT : les carcinomes thymiques (86%), les séminomes (84%), certaines tumeurs du rein (oncocytome 80%, carcinome chromophile 45%), les carcinomes adénoïdes kystiques salivaires (77%).(127)

Au total, l'immuno-réactivité de la CKIT ne doit jamais être interprétée isolément mais toujours en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques des GIST et surtout de leur aspect histologique.(127)



**Figure 39 : Marquage immunohistochimique d'une GIST : A. Marquage cytoplasmique par le CD117, B. Marquage cytoplasmique et membranaire par le CD117, C. Marquage cytoplasmique et paranucléaire en dote par le CD117 (103).**

Dans notre série, C-Kit était positif dans 19 cas soit 90,47%.

*b.2. Marqueurs complémentaires recommandés :*

➤ **La protéine CD34 :**

Environ 60% à 70% des GIST sont CD34 positives(12,133), une glycoprotéine transmembranaire sialylée et un antigène des cellules hématopoïétiques progénitrices retrouvé dans les cellules mésenchymateuses et l'endothélium vasculaire.

Plus de 90% des GIST gastriques, œsophagiennes et rectales sont CD34 positives alors que 50% seulement des GIST de la grêle le sont. (128)

Ce n'est pas un marqueur spécifique des tumeurs stromales, mais sa positivité est interprétée par la plupart des auteurs comme un marqueur de faible différenciation ou d'indifférenciation tumorale.(115)

La fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale. Ce marqueur est exprimé par de nombreuses cellules normales ainsi que par certaines proliférations mésenchymateuses tumorales. (134)

Dans notre série, la protéine CD34 était positive dans 9 cas soit 69% par rapport au nombre de fois demandés.

➤ **Actine musculaire lisse (AML) :**

C'est un marqueur spécifique de la différenciation des muscles lisses exprimée par la cellule musculaire lisse, la cellule myoépithéliale et le myofibroblaste. Son isotype  $\alpha$  (AML  $\alpha$ ). (5)

Environ 30 à 40% des GIST présentent une positivité pour ce marqueur, le plus souvent focale (108,127), rare dans les GIST œsophagiennes et rectales.

Son expression est corrélée à celle de CD34. (135)

Dans notre série, l'anti-actine musculaire lisse était positive dans 2 cas soit 33,33% par rapport au nombre de fois recherchés.



➤ **Protéine S100 (PS100) :**

Il s'agit d'une protéine d'origine neuro-ectodermique dont la cellule de Schwann, son expression peut être cytoplasmique ou nucléaire mais sa positivité reste de faible intensité ; 5 à 10% des GIST présentent une positivité pour l'anticorps anti-PS100. (108)

Exprimé par les cellules d'origine neuro-ectodermique dont la cellule de Schwann.

La positivité est focale et/ou de faible intensité ; avec un marquage cytoplasmique ou nucléaire. Devant une positivité intense et diffuse, il faut penser à un autre type de tumeur, notamment un schwannome (dans le cas où KIT est négatif) ou une métastase de mélanome malin. (134) .

Dans notre série, la protéine S100 était positive (expression focale et intense) dans 2 cas soit 50% par rapport au nombre de fois recherchés.

➤ **Desmine :**

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques.

La positivité de la desmine était rare et sporadique parmi les GIST de toutes les localisations. Elle a été observée avec la fréquence la plus élevée dans les GIST de l'œsophage et de l'omentum-mésentère (19% et 14%, respectivement).

La positivité de la desmine (généralement focale) n'était rencontrée que de manière sporadique dans les GIST bénins de l'estomac et de l'intestin grêle (5% et 3%) et n'a jamais été observée dans les GIST malins de l'estomac et de l'intestin grêle. (128)

Comme pour la PS100, la positivité avec l'anticorps anti-desmine doit rester focale.

La desmine a été demandée chez un seul patient de notre série, elle était négative

➤ **H-caldesmone :**

Environ 70% des GIST sont positives pour la h-Caldesmone. Elle est exprimée par les cellules musculaires lisses normales et néoplasiques. Introduite récemment dans l'arsenal diagnostique. (134)

La protéine H caldesmone a été demandée chez un seul patient, son expression était faible à modérée.

*b.3. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST :*

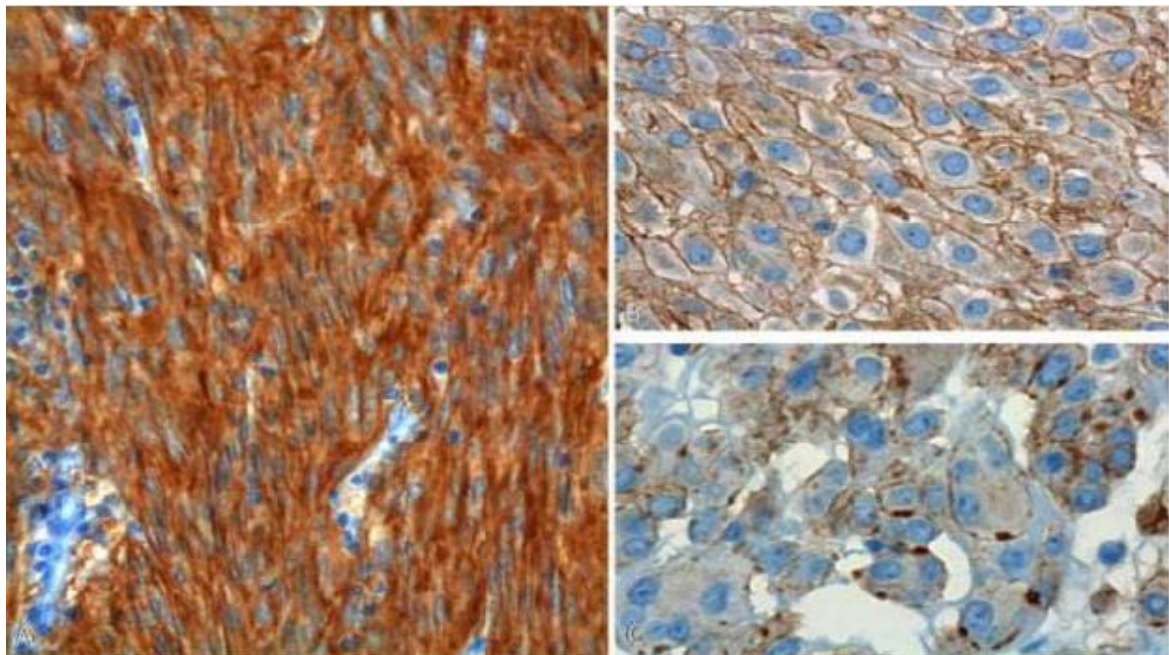
➤ **La protéine DOG1 :**

C'est un marqueur sensible et spécifique des GIST exprimé dans plus de 95% des GIST.(136)

Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier dans le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène PDGFRFA.(137)

Dans une étude portant sur 1840 cas de GIST, une négativité à la fois pour le DOG1 et le CD117 était observé dans seulement 2,6% des cas.

Le DOG1 a ainsi permis la confirmation du diagnostic dans environ 30% des cas où le CD117 était négatif.



**Figure 40 : A. Marquage cytoplasmique au DOG1(GIST fusiforme) B. Marquage membranaire du DOG1(GIST épithélioïde) C. Marquage membranaire du DOG1 avec pointillage périphérique (GIST épithélioïde) (103).**

Dans notre série, la protéine DOG1 a été positive dans 88% par rapport au nombre de fois demandés.

➤ **La protéine kinase C thêta (PKCH)**

C'est une protéine principalement exprimée dans les cellules hématopoïétiques avec des niveaux élevés dans les plaquettes et les lymphocytes T, où elle joue un rôle dans la transduction du signal intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de KIT ou de PDGFRA. Plusieurs travaux montrent que cette protéine est surexprimée dans les GIST.  
(123)

En conclusion, la majorité des GISTs expriment la protéine CKIT de façon constante et intense, sauf qu'elle est non suffisante pour poser le diagnostic de GIST vu le manque de spécificité et n'est pas non plus nécessaire ;il est maintenant admis que des cas de GISTs authentiques avec un aspect histologique typique n'expriment pas la protéine KIT, dans de tels cas, il est recommandé de recourir à d'autres méthodes, telles que la biologie moléculaire, pour confirmer ou exclure le diagnostic de GIST.

D'autres marqueurs immunohistochimiques peuvent être exprimés par les GISTs notamment le CD34, le DOG1, la desmine et la PS100..

**Tableau XIV: Principaux marqueurs immunohistochimiques des GISTs et leur positivité selon les données de littérature.**

Marqueur	CD117	CD34	AML	Desmine	PS100	DOG1	H CALDESMONE
Positivité	+ 90%	60 – 70%	30 – 40%	3– 5%	5–10%	+ 95%	70%

➤ **Cas particuliers :**

Les GIST qui ne présentent pas de mutation pour KIT et PDGFRA (environ 15% des cas) constituent un groupe hétérogène des tumeurs qui inclue notamment la très grande majorité des GIST survenant chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1, ainsi que des GIST survenant chez les enfants ou adultes jeunes.

Ces dernières présentent parfois des mutations des sous unités de la succinate déshydrogénase SDH ou carrément une perte d'expression de SDH en immunohistochimie(138).

Ces rares GIST sont généralement résistants aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (comme l'imatinib et le sunitinib)(139).

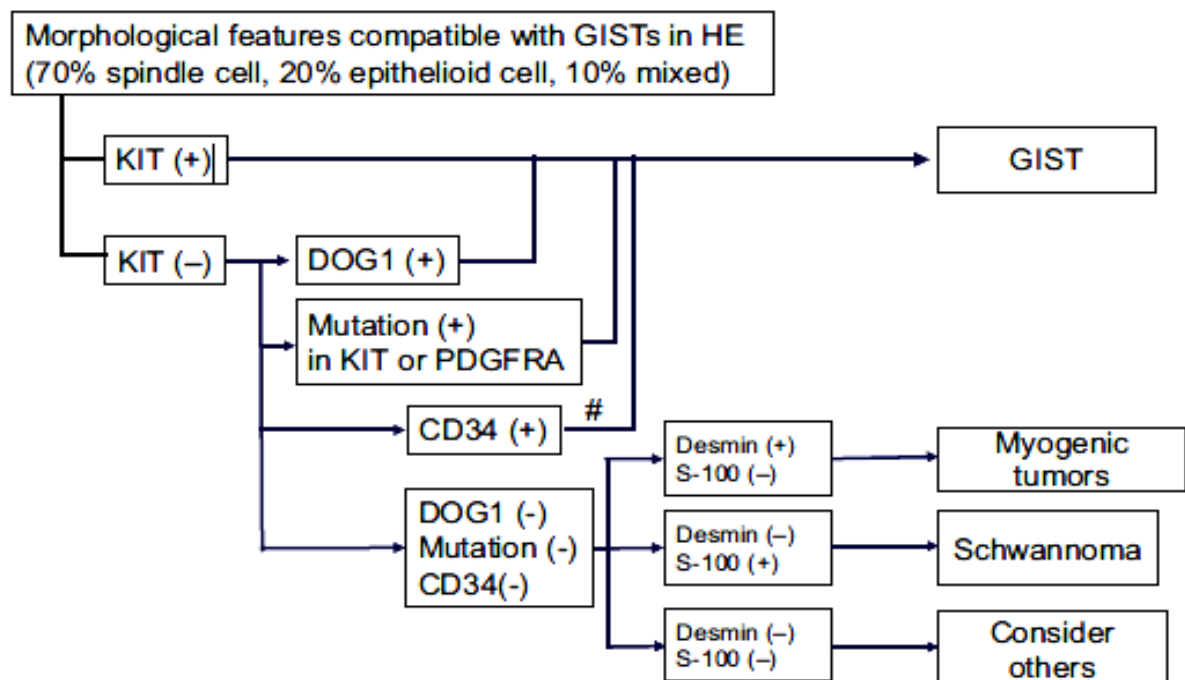


Figure 41: Algorithme pour le diagnostic anatomo-pathologique des GIST (188).

Tableau XV: Comparaison entre les marqueurs entre les différentes séries

Série	Marqueurs positif					
	CD117 (Ckit)	CD34	AML	PS100 (+)	Desmine	DOG1
CHU Ibn Rochd (48)	96.3%	73.9%	45,4%	61,1%	8,33%	-
Nasir Ud Din et al.(104)	94.9%	70.4%	29.4%	30.3%	-	-
Güler et al.(140)	100%	62%	5%	3%	0%	89%
Yi JH et al. (105)	92.2%	80.6%	-	-	-	100%
Qiuyu Liu et al.(141)	92.9%	53.0%	-	25.6%	-	97.0%
Miettinen et al.(44)	95%	-	-	-	-	94%
West et al.(142)	93%	-	-	-	-	98%
Notre série	90.47%	69,23%	33.33%	50%	-	88.89%

*c. La biologie moléculaire :(110)*

La majorité des tumeurs stromales gastro-intestinales (80–85%) présentent des mutations oncogéniques du gène KIT, ce qui entraînent une activation constitutive de la synthèse de la protéine KIT.

L'analyse moléculaire peut être réalisée à partir du tissu tumoral congelé idéalement ou fixé au formol, la technique la plus adaptée en routine est la chromatographie en phase liquide à haute performance dénaturante complétée par le séquençage direct.

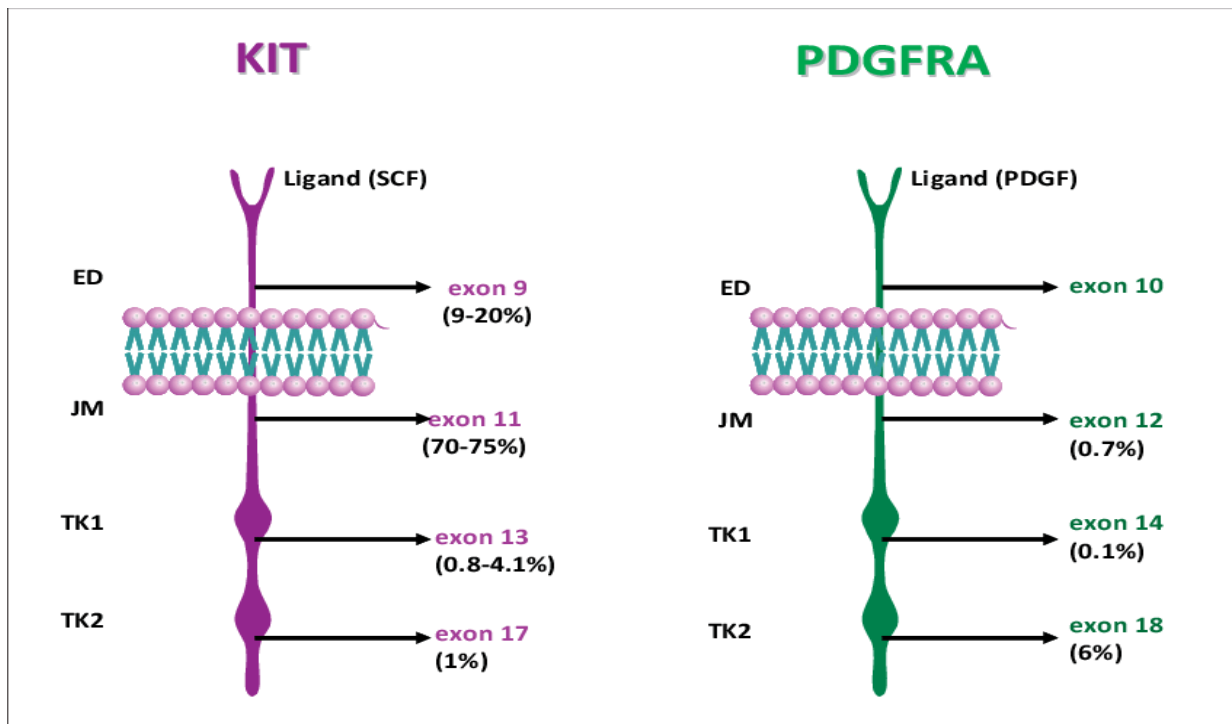
La recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par une technique de biologie moléculaire, outre qu'elle permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles, fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST.

Ces mutations se situent sur l'exon 11 (65–70%) le plus souvent, moins fréquemment sur l'exon 9 (10%) et rarement sur les exons 13 et 17 (1%) de KIT.

Environ 5 à 8% des GIST présentent des mutations activatrices du gène PDGFRA. Ces mutations se situent plus fréquemment sur l'exon 18 du gène PDGFRA.

Les mutations de ce gène situé sur le bras long du chromosome 4, sont de « type gain de fonction » et sont classées en deux catégories :

- Les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxta membranaires impliquées dans la dimérisation.
- Les mutations dans le domaine kinase : La grande majorité de ces mutations se trouvent de part et d'autre de la région transmembranaire du récepteur et la nature de celles-ci pourrait influencer le devenir des GIST



**Figure 42: Différentes mutations retrouvées dans les gènes KIT et PDGFRA.**

En effet, le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique. Le génotypage des GIST est généralement recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence.(143)

Par contre les GIST sans mutation de KIT et PDGFRA ne représentent qu'environ 15% des cas, leur mécanisme oncogénétique n'est pas encore identifié. Quelques cas sont en rapport avec des prédispositions familiales telles que la neurofibromatose de type I et le syndrome de Carney-Stratakis.

Des travaux ont montré l'implication d'un autre récepteur, l'IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) qui pourrait représenter une nouvelle arme thérapeutique.(144)

En effet, la présence ou non de mutations a des implications sur la réponse au traitement et la dose d'inhibiteurs de tyrosine kinase à administrer.

L'analyse des mutations doit être effectuée dans des laboratoires agréés qui sont dotés d'un système de contrôle et d'assurance qualité et qui drainent suffisamment de cas de GIST pour être fiables.

Dans notre série la biologie moléculaire a été demandée chez 3 patients dans le cadre de leur suivi en oncologie, mais elle n'a pas pu être réalisée par manque de moyen.

## **VIII. Pronostic et critères de malignité :**

Le pronostic des GIST est le plus souvent difficile à établir, mais en général, elles ont tous un potentiel malin non négligeable.

De nombreux facteurs prédictifs de survie ont été analysés : cliniques, morphologiques et anatomopathologiques

### **1. Critères cliniques**

#### **1.1. L'âge**

Un âge de plus de 60 ans est un facteur de mauvais pronostic soit suite à des complications tumorales soit d'une cause indépendante(127). Par contre, le jeune âge semble être un facteur de bon pronostic (145).

#### **1.2. Le sexe**

La survie à 5 ans dans des études récentes, en analyse multivariée, a été meilleure pour les malades de sexe féminin que pour ceux de sexe masculin (146).

#### **1.3. Le caractère asymptomatique et la découverte fortuite :**

Le caractère asymptomatique est en faveur de la bénignité, mais la présence de signes cliniques ou des complications traduisant un envahissement locorégional semblent de mauvais pronostic (147).



**1.3. La localisation tumorale :**

La localisation initiale des GIST serait également un facteur pronostique. En effet, les tumeurs stromales, notamment de localisation œsophagienne, duodénale et iléale, ont souvent, à taille et à index mitotique égaux, une évolution plus péjorative que les tumeurs stromales gastriques: tandis que « seulement » 20 à 30% des tumeurs stromales gastriques sont malignes, cette proportion s'élève à 40–50% pour les localisations œsophagiennes, intestinales, coliques, rectales et mésentériques(143,148).

**2. Critères morphologiques :**

Les critères morphologiques présomptifs de la malignité sont résumés dans le tableau suivant (12,21,149) :

**Tableau XVI: Critères morphologiques de malignité des GIST.**

<b>La taille</b>	> 3cm
<b>Les limites</b>	irrégulières
<b>L'échogénicité</b>	Forte échogénicité
<b>Ganglions anormaux</b>	+
<b>Le caractère de la tumeur</b>	Inhomogène (foyer de nécrose)
<b>L'envahissement de voisinage et de la graisse.</b>	+
<b>Métastases</b>	M+

**3. Critères anatomopathologiques :**

**3.1. La macroscopie :**

**a. La taille tumorale :**

La taille tumorale est un facteur pronostique non négligeable ; une tumeur qui dépasse 5cm de diamètre est considérée actuellement comme tumeur maligne, cependant des tumeurs plus petites ont pu se révéler métastatiques.

Pour certains auteurs, le seuil semble varier en fonction du site tumoral (22). Leur interprétation doit cependant tenir compte de la localisation tumorale car ces lésions n'ont pas le même potentiel agressif selon leur localisation dans le tractus digestif.

Ainsi pour B.Landi, une GIST de localisation gastrique serait de mauvais pronostic si sa taille est supérieure à 8 cm; alors qu'elle le serait si sa taille dépasse 5cm pour les localisations grêlique et colique(150).

***b. La nécrose tumorale :***

Plusieurs séries rétrospectives ( Goldblum et Appelman(151), Franquemont(152), et Brainard(153)) indiquent que la nécrose tumorale est corrélée avec un comportement tumoral agressif et une survie plus courte.

Associée aux autres critères histologiques, l'évaluation de la nécrose peut être un critère informatif important lorsqu'il s'agit d'une tumeur à index mitotique bas.

**3.2. Les facteurs histo-pronostiques :**

***a. Le type cellulaire et la différenciation :***

Des études suggèrent que le type cellulaire épithélioïde est en faveur de la malignité, notamment au niveau de l'intestin grêle, cependant, d'autres auteurs considèrent que ce critère est sans valeur prédictive.(152)

Ailleurs, selon certains auteurs, les tumeurs stromales à différenciation mixte (myogénique et neurogénique) ou indifférenciées sont des tumeurs malignes ou potentiellement malignes(154).

***b. La cellularité :***

Une forte densité cellulaire est constamment retenue comme facteur d'agressivité(145), la richesse cellulaire donc est confrontée au potentiel malin des tumeurs stromales.

*c. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires :*

Les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic bien qu'elles existent dans les tumeurs bénignes.

L'irrégularité des contours cellulaires, l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique et les nucléoles proéminents sont également considérés comme des facteurs de mauvais pronostic (154).

Dans la plupart des études, le pléomorphisme n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive.

*d. Le compte mitotique :*

L'index mitotique est critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature et l'élément majeur dans les classifications histo-pronostiques de Fletcher et de Miettinen.(92)

Ce compte mitotique est évalué sur 50 champs au fort grossissement ( $\times 400$ ) lorsque la taille des prélèvements le permet. Toutefois, il existe une importante disparité entre les surfaces analysées dans 50 champs, en fonction du microscope et des objectifs utilisés.

Afin d'éviter cette source d'erreur qui peut être lourde de conséquence (traitement adjuvant pendant une , voire quelques années ), il est recommandé de réaliser le compte mitotique sur une surface de 5 millimètres carré, ce qui correspond sur les microscopes actuels à « 20 à 25 champs » au grossissement  $\times 40$  au lieu des « 50 HPF » indiqués dans les anciennes publications (155).

Le compte mitotique constitue le critère pronostique clé pris en compte par la totalité des auteurs.

Dans notre série, 42,85% des patients avaient un index mitotique inférieur à 5 mitoses, 42,85% avaient un index mitotique entre 5-10 mitoses.

Il n'a pas été précisé chez 14,28% des patients de notre série.

e. Les classifications histopronostiques :

Pour les tumeurs localisées résectionnées, plusieurs classifications histopronostiques ont été établies pour estimer le risque de récurrence des GIST après résection R0. (21)

Elles sont toutes valables, et présentent toutes des limites. Elles sont basées sur des séries historiques rétrospectives avant l'avènement du traitement adjuvant, et elles n'intègrent pas les données moléculaires.

- **La classification de la NIH (National Institute of Health) :(21)**

**Tableau XVII: Classification de Fletcher (NIH)**

	<b>Taille Diamètre tumoral maximal</b>	<b>Index mitotique Nombre de mitoses/50 HPF</b>
<b>Très faible risque</b>	< 2 cm	<5 /50 HPF
<b>Faible risque</b>	2 – 5 cm	< 5/50 HPF
<b>Risque intermédiaire</b>	< 5 cm 5 - 10 cm	6 - 10/50 HPF < 5/50 HPF
<b>Risque élevé</b>	> 5 cm > 10 cm Quelle que soit la taille	> 5/50 HPF Quel que soit l'index mitotique > 10/50 HPF

NIH: National Institute of Health, HPF: champs à fort grossissement (high power field)

En 2002, la classification NIH a été conçue par Fletcher et al, pour estimer le risque de récurrence et de malignité chez les patients en les répartissant en 4 sous-groupes : Très faible risque, faible risque, intermédiaire et élevé, en se basant sur la taille tumorale dans son plus grand diamètre et sur l'index mitotique.

L'index mitotique était le facteur pronostique de récurrence le plus important.

- **La classification Miettinen /de l'Armed Forced Institute of Pathology AFIP :(156)**

La classification Miettinen se base en plus de la taille tumorale et de l'index mitotique, sur la localisation de la tumeur.

Miettinen a montré dans une large série de l'AFIP que le siège tumoral influence le risque de récurrence et de malignité pour une tumeur d'une même taille et un même index mitotique.

**Tableau XVIII : La classification de l'AFIP (Miettinen)**

Index mitotique	Taille tumorale	Risque de récurrence			
		Estomac	Jéjunum-iléon	Duodénum	Rectum
≤5 mitoses	≤2cm	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	>2cm et ≤5cm	Très faible	Faible	Faible	Faible
	>5 et ≤10cm	Faible	Modéré	ND	ND
	>10cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
>5mitoses	≤2cm	Aucun	Elevé	ND	Elevé
	>2cm et ≤5cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	>5 et ≤10cm	Elevé	Elevé	ND	ND
	>10cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

ND : pas de données disponibles (aucune tumeur de ce type incluse dans l'étude)

Il paraît que la localisation gastrique soit associée à un meilleur pronostic.

- **La classification de Joensuu :(157)**

La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH vise à mieux dissocier les GIST à risque intermédiaire et les GIST à risque élevé, en intégrant le caractère défavorable d'une perforation tumorale.

**Tableau XIX : Classification de Joensuu**

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	Localisation
Très faible	≤2cm	≤5	Indifférente
Faible	2-5cm	≤5	Indifférente
Intermédiaire	≤5cm	6-10	Gastrique
	>5-10cm	≤5	Gastrique
Elevé	Indifférente	Indifférent	Rupture tumorale
	>10cm	Indifférent	Indifférente
	Indifférente	>10	Indifférente
	> 5cm	>5	Indifférente
	≤ 5cm	>5	Non gastrique
	>5-10cm	≤5	Non gastrique

Des différences entre les 2 classifications existent, environ 20% des patients classés en haut risque ou risque intermédiaire selon la classification du NIH sont à plus bas risque selon la classification de l'AFIP. C'est notamment le cas des GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses.

Les classifications AFIP de Miettinen et NIH modifiée par Joensuu sont les plus utilisées en Europe (156,157). Une classification pTNM est disponible, mais elle est peu utilisée.

**Tableau XX : La classification pTNM : 8ème édition**

<b>Tumeur primaire : (pT)</b>	<p><b>Tx</b> : La tumeur primaire ne peut pas être évaluée.</p> <p><b>T0</b> : Aucune preuve de tumeur primaire.</p> <p><b>T1</b> : Tumeur ≤ 2 cm</p> <p><b>T2</b> : Tumeur &gt; 2 cm mais ≤ 5 cm</p> <p><b>T3</b> : Tumeur &gt; 5 cm mais ≤ 10 cm</p> <p><b>T4</b> : Tumeur &gt; 10 cm</p>
<b>Ganglions lymphatiques régionaux (pN)</b>	<p><b>N0</b> : aucune métastase ganglionnaire régionale ou statut ganglionnaire inconnu</p> <p><b>N1</b> : métastase ganglionnaire régionale</p>
<b>Métastase à distance (pM)</b>	<p><b>M0</b> : Pas de métastase à distance</p> <p><b>M1</b> : métastase à distance</p>
<b>Taux mitotique</b>	<p>Faible : 5 mitoses ou moins par 5 mm<sup>2</sup></p> <p>Élevé : Plus de 5 mitoses par 5 mm<sup>2</sup></p>

**Tableau XXI: GIST gastrique et omentale.**

<b>Stade IA :</b>	<b>T1 – 2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Faible taux de mitose</b>
<b>Stade IB :</b>	T3	N0	M0	Faible taux de mitose
<b>Stade II :</b>	T1–T2	N0	M0	Taux de mitose élevé
	T4	N0	M0	Faible taux de mitose
<b>Stade IIIA</b>	T3	N0	M0	Taux de mitose élevé
<b>Stade IIIB</b>	T4	N0	M0	Taux de mitose élevé
<b>Stade IVA</b>	Tout T	N1	M0	Tout taux mitotique
	Tout T	Tout N	M1	Tout taux mitotique

**Tableau XXII: GIST œsophagienne, grêlique, colorectale, mésentérique et péritonéale.**

<b>Stade I:</b>	T1 – 2	N0	M0	Faible taux de mitose
<b>Stade II :</b>	T3	N0	M0	Faible taux de mitose
<b>Stade IIIA</b>	T4	N0	M0	Faible taux de mitose
	T1	N0	M0	Taux de mitose élevé
<b>Stade IIIB</b>	T2-T4	N0	M0	Taux de mitose élevé
<b>Stade IVA</b>	Tout T	N1	M0	Tout taux mitotique
	Tout T	Tout N	M1	Tout taux mitotique

Au total, l'évaluation du risque de récurrence selon les classifications histopronostiques du NIH et de l'AFIP a été appréciée pour l'ensemble des tumeurs localisées/localement avancées résectionnées. Les résultats sont détaillés dans les tableaux suivants :

**Tableau XXIII : Le risque de récurrence chez les patients de notre série selon la classification NIH**

Risque (NIH)	Très faible	Faible risque	Intermédiaire	Élevé
<b>Pourcentage :</b>	0%	4,76%	14,28%	52,38%

**Tableau XXIV: Le risque de récurrence chez les patients de notre série selon la classification de l'AFIP**

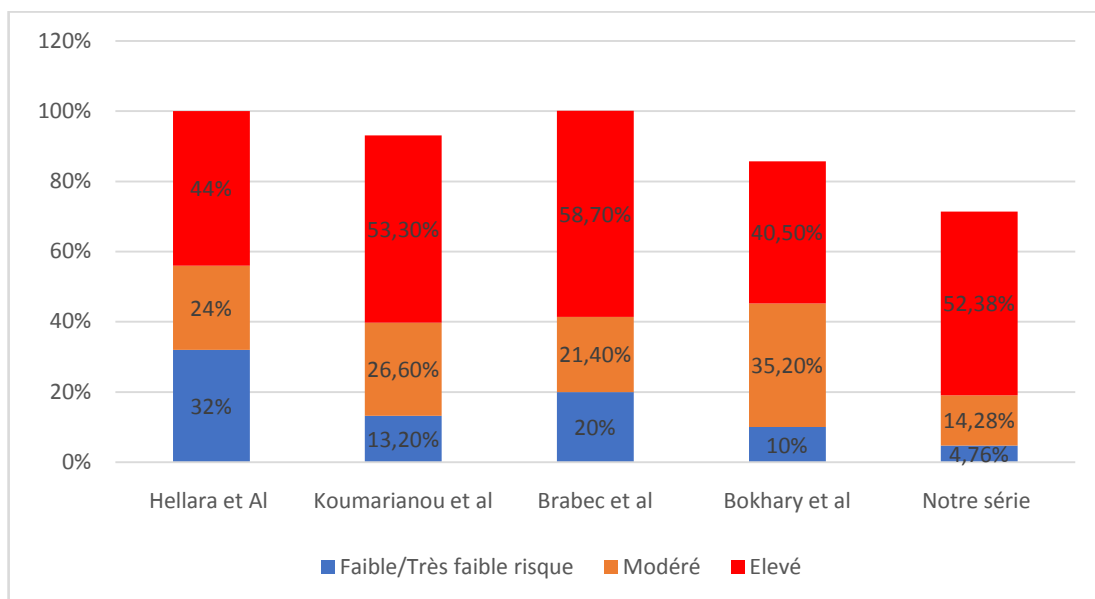
Risque (AFIP)	Aucun	Très faible	Faible	Modéré	Élevé
<b>Pourcentage</b>	0%	0%	23,80%	4,76%	42,85%

**Tableau XXV: Le risque de récurrence chez les patients de notre série selon la classification Joensuu**

Risque (Joensuu)	Très faible	Faible risque	Intermédiaire	Élevé
<b>Pourcentage</b>	0%	9,52%	4,76%	57,14%

On remarque que nos patients ont « un risque élevé » de récurrence concordant avec les données de littérature.





**Figure 43: Comparaison du risque de récurrence selon la classification de NIH entre différentes études.**

***f. Les marges de résection:***

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic(158,159) .

Une exérèse marginale ou incomplète est un facteur de mauvais pronostic ; Le taux de survie médian est plus élevé chez les patients ayant subi une résection complète (37 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (10Mois) (160).

***g. La rupture tumorale :***

La rupture tumorale est un facteur prédictif majeur de récurrence après chirurgie pour tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), au point de motiver un traitement adjuvant dans certains cas.

Il n'y a cependant pas de consensus sur la définition exacte de la rupture tumorale induisant une grande variabilité entre les séries.

Qu'elle soit spontanée, post traumatique ou liée aux manipulations lors de la chirurgie, s'accompagne d'un risque de dissémination péritonéale et entraîne une survie équivalente à celle d'une exérèse incomplète(161).

L'effraction de la muqueuse est aussi un facteur de mauvais pronostic (158,159).

### **3.3. Les facteurs immunohistochimiques :**

Les marqueurs de prolifération tels le Ki 67, et proliferating cell nuclear antigen (PCNA)(157,162) peuvent être considérés comme des facteurs prédictifs de malignité.

Un index de prolifération élevé supérieur à 10% est en faveur de la malignité (159).

D'autres marqueurs de prédiction de malignité sont en cours d'évaluation comme p16, PTEN, ou CD44 (157,163).

Dans notre série : Le Ki67 était supérieur à 10% chez 33,33% des patients.

## **4. Facteurs cytogénétiques et profils mutationnels :**

Des études ont montré que la nature des mutations est corrélée à un potentiel évolutif variable.(157,164,165).

Les mutations impliquant les codons 557 et/ ou 558 de l'exon 11 se sont révélées associées non seulement à un phénotype malin mais aussi à un comportement métastatique (166).

Il a été démontré que le type de mutation a surtout une forte valeur prédictive de réponse au traitement, les patients ayant une mutation de l'exon 11 ont une meilleure réponse au traitement par l'imatinib, alors que 80% des GIST Kit wild-type ou avec mutation du PDGFR $\alpha$  continuent à progresser sous Imatinib (151,164).

Les tumeurs comportant une mutation de l'exon 9 de kit ont une sensibilité intermédiaire au traitement par l'Imatinib (164,167).

Les aberrations cytogénétiques sont impliquées dans la progression tumorale surtout des formes métastatiques (143).

## IX. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel des GIST se pose essentiellement avec les autres tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif, dont les plus fréquents sont les léiomyosarcomes, les schwannomes et avec des lésions digestives de certains sarcomes surtout celles à cellules fusiformes.

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

Les meilleurs arguments pour arriver au diagnostic sont représentés par la connaissance d'un éventuel antécédent de tumeur maligne ou par l'immunohistochimie (14) :

	KIT (CD 117)	PDGFRA	CD34	Desmine	PS 100	H-Caldesmone
GIST	+	+ (5%)	+ (60-70%)	+ (1-2%)	+ (5%)	+
Tumeurs des muscles lisses (léiomyome, léiomyosarcome)	-	-	+ (10-15%)	+	- (rare)	+
Schwannome	-	-	+	-	+	-

## **1. Léiomyomes (168,169) :**

Les léiomyomes sont très fréquents au niveau de l'œsophage, très rares dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Elles peuvent également siéger au niveau du rectum.

Ils affectent surtout les sujets jeunes, contrairement aux GIST, avec une moyenne d'âge de 30 à 40 ans.

L'étude anatomopathologique met en évidence des cellules fusiformes, à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi.

C'est le premier diagnostic différentiel à évoquer.

Les cellules présentent une forte positivité des marqueurs musculaires, actine musculaire lisse, desmine, h-caldesmone, CD34 et c-Kit sont négatifs.

## **2. Schwannomes : (170)**

A partir des cellules de Schwann se développent les schwannomes, ce sont des cellules qui engainent les axones des neurones périphériques.

Ils sont très rares et sont parfaitement des tumeurs bénignes.

Ils se développent surtout au niveau de l'estomac, et sont plus rares au niveau de l'intestin grêle et de l'œsophage, et exceptionnelle au niveau du rectum.

Histologiquement, ils sont constitués de cellules fusiformes, l'agencement se fait en palissades ou en nodules de Verocay, il est entouré très souvent d'une couronne lymphocytaire caractéristique, voire pathognomonique.

La protéine S100 présente une positivité vive et diffuse alors que les anticorps anti-KIT, anti-PDGFR $\alpha$  et anti-CD34 sont négatifs, ces tumeurs sont également négatives pour la desmine et l'actine musculaire.

La nestine et la protéine gliale fibrillaire sont généralement positives.

### **3. Polype fibroïde inflammatoire : (127)**

Il s'agit d'une lésion polypoïde, le plus souvent de petite taille.

Il siège principalement au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle.

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

L'immunomarquage montre une positivité des cellules fusiformes pour le CD34, alors que KIT est négatif (171).

### **4. Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale) (127):**

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

Elle peut être isolée ou s'observer dans le cadre d'un syndrome de Gardner (172).

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

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

### **5. Léiomyosarcomes (127) :**

Ils sont très rares et concernent principalement des individus âgés (60 ans en moyenne), siègent principalement dans le colon, et se présentent généralement sous la forme de polypes intraluminaux dérivant de la tunique musculaire de la paroi digestive, métastasent préférentiellement dans les poumons.

Histologiquement, il s'agit le plus souvent de tumeurs bien différenciées riches en cellules fusiformes à cytoplasme abondant éosinophile, avec un haut grade de malignité. L'index mitotique est généralement élevé.

Leur prolifération exprime les différents marqueurs musculaires lisses (AML, desmine, h-caldesmon) ; c-Kit et CD34 sont négatifs.

## **X. Prise en charge :**

### **1. Bilan pré-thérapeutique :**

Il comprend un bilan d'extension et le bilan d'opérabilité.

#### **1.1. Le bilan d'extension :(62,100,173)**

Le scanner spiralé thoraco-abdomino-pelvien en trois temps est l'examen essentiel du bilan d'extension.

Une IRM : notamment en cas de GIST rectale.

Un PET-Scan est réalisé en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM et/ou à l'IRM.

#### **1.2. Le bilan d'opérabilité :**

Orienté par les antécédents, le terrain , l'examen clinique et la consultation pré-anesthésie (75).

Dans notre série 80,95% des malades étaient opérables

### **2. Traitement :**

#### **2.1. L'objectif du traitement :**

Le but du traitement des GISTs est d'obtenir une guérison, ou quand celle-ci n'est pas possible, de réduire la taille tumorale et permettre une rémission partielle afin de prolonger la survie et réduire les symptômes liés à la maladie (173)

La résection chirurgicale est la règle pour les GIST résecables non métastatiques.

L'objectif de la chirurgie est d'atteindre une résection R0 dans la mesure du possible. Le curage ganglionnaire n'est pas recommandé sauf en cas de suspicion clinique de métastases ganglionnaires.

L'administration d'inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'imatinib est l'approche principale pour les GIST non résecables, métastatiques ou récurrentes.

## **2.2. La chirurgie :**

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif, cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations (174,175).

Les contre-indications absolues :

- Des métastases diffuses.
- Une cachexie néoplasique.
- Des tares viscérales majeures contre-indiquant une anesthésie générale.

### ***a. Les contre-indications relatives:***

- Un âge avancé de plus de 80 ans.

### ***b. Le principe de la chirurgie :***

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) avec des marges passant en zone saine classiquement d'au moins 5 cm, sans effraction tumorale est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives.(7,62,173,176)

Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études (173,176).

Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution (177).

Les énucléations " simples " sont grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales ainsi 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 (178).

Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire est limité, sauf dans les formes pédiatriques. (8)

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic (173).

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité recommande d'en effectuer l'exérèse au lieu de tenter une libération hasardeuse pouvant entraîner une effraction tumorale qui altère définitivement le pronostic (179).

L'évaluation de la résection chirurgicale se fait comme suit :

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

Dans notre série, la chirurgie a été indiquée chez 80,95% de nos patients.

### **2.3. Traitements systémiques :**

#### ***a. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) :***

Ce sont des molécules thérapeutiques capables d'inhiber les protéines kinases qui participent au processus néoplasique. Les protéines à tyrosine kinase, dérégulées et surexprimées dans les cancers, constituent des cibles thérapeutiques intéressantes pour des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques (180).



La protéine KIT est exprimée dans la majorité des GIST et son activité tyrosine kinase est impliquée dans la pathogénie de ces tumeurs (14).

Elle constitue donc une cible thérapeutique idéale.

On sait par ailleurs que KIT est essentielle au développement des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules germinales, des ICC et des mastocytes (23,152).

Cela peut donc susciter des inquiétudes quant aux effets secondaires possibles du blocage de l'activité de KIT.

L'ITK idéal de la protéine KIT devra être très puissant, non toxique, biodisponible par voie orale et parfaitement spécifique. A ce jour, un certain nombre de composés ont été identifiés pour inhiber l'activité tyrosine kinase de KIT, dont l'imatinib (181).

*a.1. Imatinib :*

Avant la découverte de l'imatinib, il n'existait pas de traitement pour les GIST inopérables ou métastatiques, dont l'issue était inévitablement fatale(31).

Les GIST constituent une cible idéale pour les ITK car d'une part ces tumeurs sont chimio-résistantes, et d'autre part la grande majorité d'entre elles expriment la forme activée de la protéine KIT.

L'imatinib a été validée par « The US Food and Drug Administration » en mai 2001 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), et en février 2002 pour le traitement des GIST (182,183).

L'efficacité de l'imatinib (inhibiteur de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les GIST localement avancées ou métastatiques est bien établie, ainsi qu'en situation adjuvante et néoadjuvante à la chirurgie.

On le désigne encore parfois, principalement dans les anciennes publications, comme CGP 57148 ou STI 571.

❖ **Tolérance et gestion des effets secondaires :**

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement (111).

La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les effets secondaires augmentent avec des doses croissantes d'imatinib, 800 mg/jour étant la dose maximale tolérée (62).

La dose actuellement recommandée est de 400 mg/jour et s'accompagne d'effets secondaires légers à modérés disparaissant au-delà de 8 semaines de traitement(111). Les effets secondaires les plus fréquents sont l'asthénie, une nausée transitoire liée à la prise du médicament, de l'œdème fréquemment localisé en région périorbitaire, de la diarrhée, une douleur abdominale, des crampes musculaires, une éruption cutanée, des troubles hématologiques (anémie et neutropénie) (186).

Il n'y a pas d'hyperuricémie ou de syndrome de lyse tumorale aiguë, même chez les patients qui présentent une diminution rapide du volume tumoral.

Les effets secondaires les plus sévères sont des hémorragies gastro-intestinales ou intra-abdominales observées chez des patients présentant des tumeurs volumineuses (5% des cas). Ces hémorragies résultent le plus souvent de la dégénération tumorale rapide induite par l'imatinib (186).

Les effets secondaires sont similaires à ceux rapportés chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. La myélotoxicité est rare dans les GIST malgré la présence d'une anémie et ne semble pas être dépendante de la dose (186,187).

❖ **Efficacité :**

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie (62,173,188).

En revanche, son intérêt dans certains cas en adjuvant à la chirurgie a été démontré mais ses modalités restent à discuter (186).

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

Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la posologie est d'un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas (62,173).

Le génotypage des tumeurs est recommandé (62,173). La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9.

Les patients ayant une mutation de c-kit sur l'exon 9 ont une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j (189).

La résistance au traitement peut être primaire dans les 6 premiers mois (<10% environ), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib.

L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense (20).

Une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40% des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont alors proposés (62,173).

*a.2. Sunitinib : (185,190,191)*

Le sunitinib a obtenu en 2007 son autorisation de mise sur le marché avec pour indication le traitement des GIST non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, PDGFRa, PDGFRb, VEGFR-1/2/3).

Le bénéfice clinique lié au sunitinib existe quel que soit le statut mutationnel mais est supérieur dans les cas avec mutations de l'exon 9 de C-Kit en comparaison des cas avec mutation de l'exon 11.

L'efficacité moins importante du sunitinib sur les GIST avec mutations initiales de l'exon 11 de C-Kit pourrait être liée à la présence de mutations secondaires, de l'exon 13 et surtout de l'exon 17, qui sont absentes dans les tumeurs avec mutation de l'exon 9.

Ainsi, dans les formes résistantes à l'imatinib caractérisées par des mutations surnuméraires affectant le poche ATP de C-Kit (V654A pour l'exon 13, T670I pour l'exon 14), le sunitinib est actif à la fois in vitro et in vivo. En revanche, le sunitinib est inactif en cas de mutation secondaire affectant la boucle activatrice du récepteur C-Kit (exon 17 ou 18). L'activité anti-angiogénique du récepteur est donc insuffisante pour empêcher la progression tumorale dans les cas de mutation secondaire entraînant une activation constitutive de C-Kit.

Enfin, la mutation PDGFRa-D842V qui confère une résistance à l'imatinib confère également une résistance au sunitinib.

La posologie classique est de 50 mg/j, 4 semaines sur 6.

*a.3. Autres molécules :*

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

❖ **Le Regorafenib (192) :**

Le régorafénib est un inhibiteur multikinase actif contre les protéines KIT, RET, RAF1, BRAF, PDGFR, FGFR, EGFR1-3 et TEK, approuvé en 2013 pour le traitement des patients atteints de GIST localement avancée, non résectable ou métastatique précédemment traitée par imatinib et sunitinib. Ce médicament est notamment actif en cas de mutation secondaire affectant la boucle activatrice du récepteur C-Kit (exon 17 ou 18), généralement résistante au sunitinib.

❖ **Le sorafénib (193,194) :**

C'est un inhibiteur multikinase à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans cette indication dans deux études de phase II. Des résultats préliminaires d'une étude multicentrique de phase II de l'Université du Chicago a montré que le Sorafenib a permis d'induire une réponse partielle chez 13% des patients et une stabilisation chez 58% lorsqu'il était utilisé comme thérapeutique de troisième ligne dans le traitement des patients atteints de GIST Kit positif non résectable avec progression tumorale sous imatinib et sunitinib.

***b. La chimiothérapie :(127,195)***

Les chimiothérapies cytotoxiques ne sont pas efficaces dans les GIST avec des taux de réponse faible.

Les anthracyclines et l'ifosfamide sont les plus utilisés, en mono ou en poly chimiothérapie, par analogie avec la prise en charge des tumeurs sarcomateuses.

***c. Radiothérapie adjuvante :***

Elle a un rôle limité du fait de sa toxicité potentielle sur les structures digestives de voisinage.

La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou en cas de tumeurs hémorragiques.

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

La chimiothérapie et la radiothérapie se révèlent donc inefficaces pour traiter les GIST métastatiques. La particularité des agents anticancéreux conventionnels et des radiations est qu'ils agissent généralement sur la machinerie cellulaire des cellules tumorales mais aussi des cellules normales. Ils manquent donc de sélectivité, ont un faible index thérapeutique et sont potentiellement toxiques pour l'organisme.

Dans notre série, elles n'ont jamais été réalisées chez nos patients.

### 3. Algorithme de prise en charge (75) :

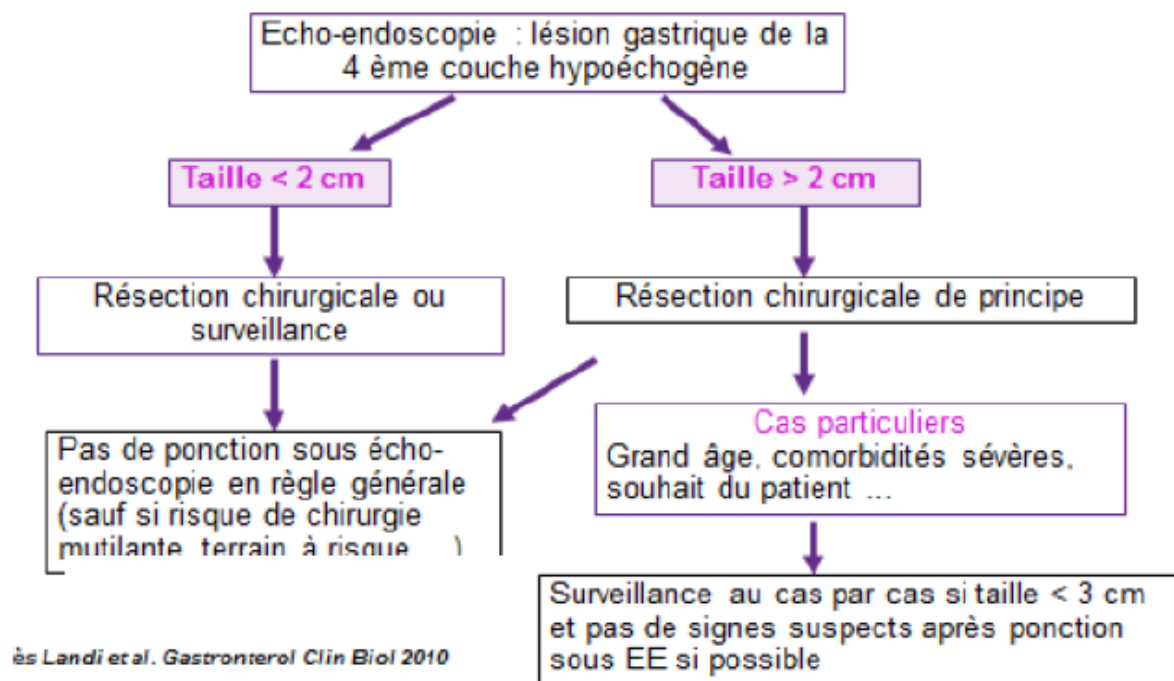


Figure 44 : Algorithme Devant des GIST gastriques localisées de petite taille.

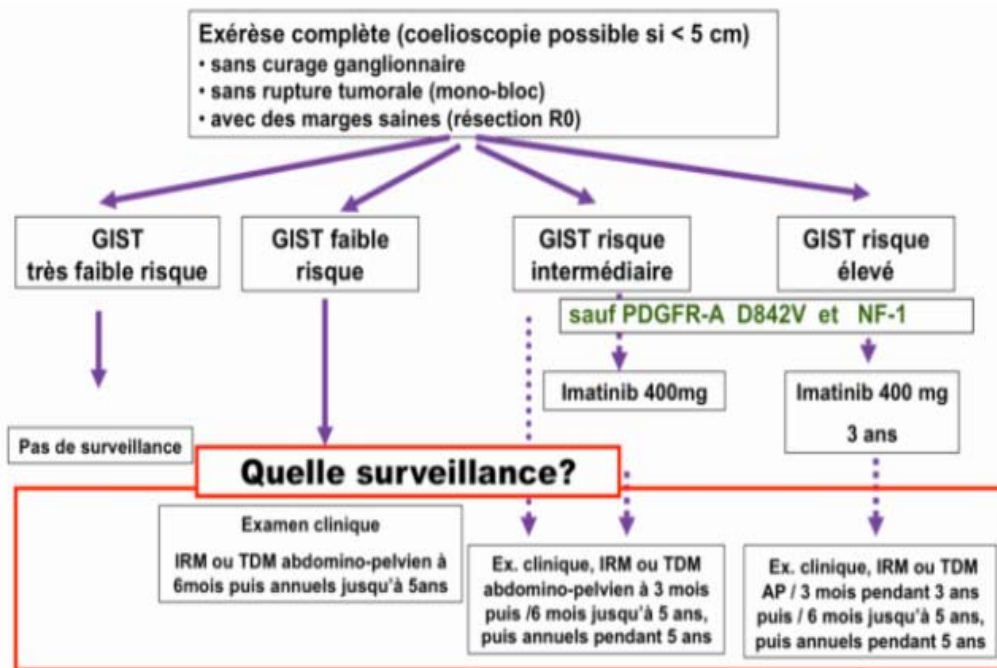


Figure 45 : Prise en charge des GIST localisées

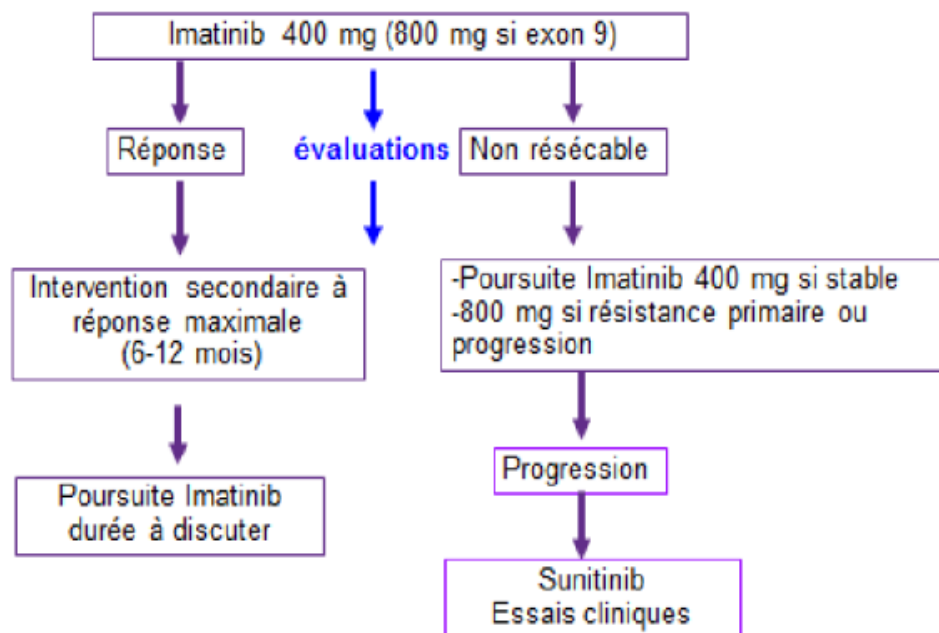


Figure 46 : GIST non résecables ou de résecabilité douteuses.

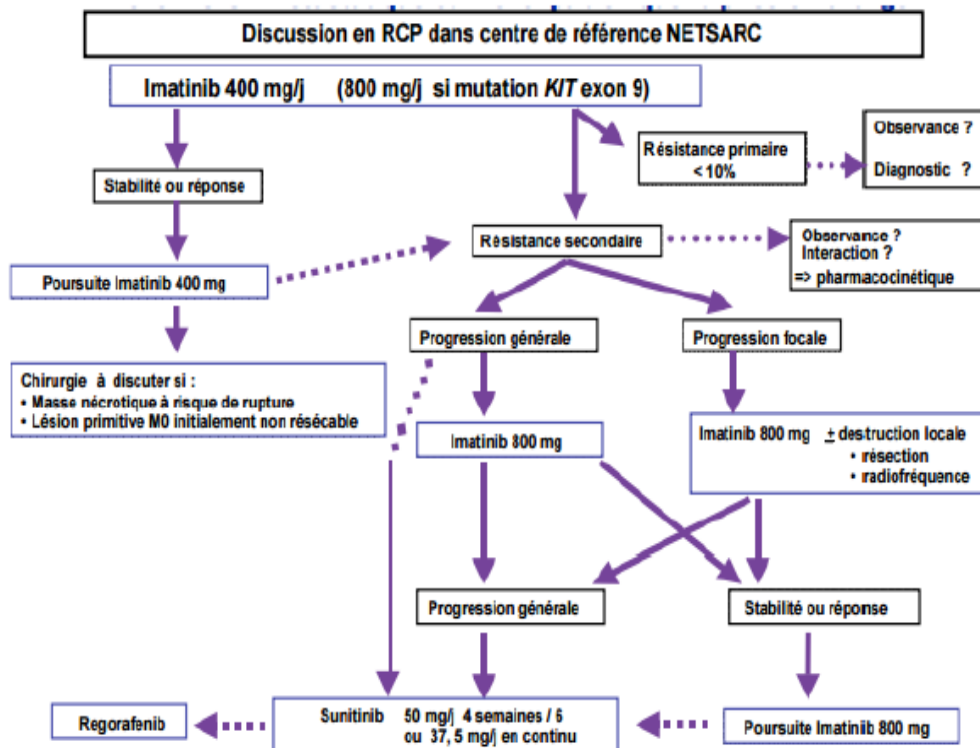


Figure 47 : GISTs métastatiques et inextirpable.

#### 4. Surveillance :

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en termes de pronostic. Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts (62).

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même 10 à 20 ans après un traitement supposé curatif (185).

En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé (196).

En effet, cette surveillance a pour but de :

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



**4.1. Modalités de surveillance :**

***a. Surveillance clinique :***

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale, il repose essentiellement sur l'appréciation de l'état général, la palpation abdominale, et les touchers pelviens (197).

***b. Surveillance biologique :***

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

Une anémie, un syndrome inflammatoire, une anomalie du bilan hépatique ou des troubles hydro-électrolytiques peuvent guider au diagnostic positif (196).

***c. Surveillance radiologique (62) :***

Elle fait appel à :

- **L'échographie** qui permet la détection des récurrences locales et des métastases péritonéales, hépatiques et ganglionnaires.
- **La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne** qui peut révéler des récurrences locales, des métastases à distance plus petites que celles révélées par l'échographie.
- **L'endoscopie** est utilisée en cas de signe évocateur, essentiellement une hémorragie digestive. Elle peut permettre la biopsie d'une masse de découverte radiologique.
- **Le PET scan** ou la tomographie par émission de positons semble un examen d'avenir. Fondée sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-desoxy-D-glucose, elle détecterait plus précocement la maladie métastatique, permettant d'anticiper sa prise en charge. Avec le PET scan, les limites tumorales sont plus larges ce qui permet une meilleure prise en charge chirurgicale des récurrences et donc une augmentation de la survie(198).

**4.2. Surveillance après résection à visée curative :**

La majorité des GIST ont tendance à se reproduire dans les 3-5 premières années, donc, un suivi intense est nécessaire au cours de cette période (62,199).

L'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme devant être pris en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récurrence bas, l'IRM abdominale est une alternative au scanner (173).

Aucun schéma de surveillance n'est validé, les protocoles de surveillance proposés correspondent à des accords d'experts (62).

- Pour les tumeurs à risque élevé la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Pour les tumeurs à risque intermédiaire la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Pour les tumeurs à faible risque la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Enfin pour les tumeurs à très faible risque il n'y a pas de surveillance systématique.

L'échographie abdominale pourrait être une option pour le suivi et la surveillance des GIST réséquées (accord d'experts).

#### **4.3. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib :**

##### **a. Modalités de surveillance :(62,173,188)**

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse.

Il a été cependant montré que les critères OMS et RECIST(Response Evaluation In Solid Tumors) de réponse tumorale ne sont pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib.

En cas de réponse, la masse devient hypo-dense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur (qui peut même dans certains cas augmenter initialement). La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement.

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par Choi et al. pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib (200), notamment une diminution de la taille (mesure unidimensionnelle)  $> 10\%$  et/ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15%. Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST (Response Evaluation In Solid Tumors).

**Tableau XXVI: Critres de "CHOI"**

Réponse	Les critères radiologiques (modification de la taille de la tumeur et la densité)
Maladie progressive	Augmentation de la taille tumorale $\geq 10\%$ sans diminution de la densité tumorale. Nouvelles lésions. Augmentation de la taille des nodules intra-tumoraux
Maladie stable	Ni réponse partielle, ni progression ; pas de progression des symptômes liés à la maladie.
Réponse partielle	Diminution de la taille $\geq 10\%$ (mesure unidirectionnelle) et/ou Diminution de la densité tumorale (UH) $\geq 15\%$ . Pas de nouvelle lésion.
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions connues. Pas de nouvelle lésion.

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un "nodule dans la masse" nécrotique), ou diffuse.

Les progressions focales représentent environ 50% des progressions. Les modifications de densité intra-tumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases.

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. C'est un examen qui est toutefois coûteux et d'accessibilité limitée.

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques.

L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométriques (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler, sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib (201).

***b. Rythme de surveillance :***

Un examen clinique minutieux et complet, un bilan fait d'un hémogramme et un bilan hépatique tous les mois initialement.

Une TDM abdomino-pelvienne avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois.

Une TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois).

Dans notre série, le délai moyen de surveillance était de 6 mois avec des extrêmes allant de 3 à 18 mois.

## **XI. Evolution et pronostic :**

Dans presque la moitié des tumeurs stromales malignes, la clinique est d'emblée péjorative, soit parce qu'il existe un envahissement locorégional, soit parce qu'il existe des métastases.

La plupart des métastases de GIST se trouvent dans le foie ou se propagent dans le péritoine, et les métastases ganglionnaires sont extrêmement rares.

La malignité peut s'affirmer plus de dix ans après la résection initiale(202).

Dans 75% des cas, les récives et le décès sont marqués par des implants péritonéaux et par des métastases hépatiques. Les deux étant souvent associés. Des métastases extra abdominales existent dans 25% des cas. Les métastases ganglionnaires sont rares.(203)

Dans notre série, 3 malades étaient perdus de vue, et étaient injoignables par téléphone, l'évolution a pu être précisée pour 18 malades soit 85,71% des cas.

### **1. Rémission complète ou partielle :**

La rémission complète est la disparition totale des lésions après l'application d'un traitement. Si une lésion, authentifiée et mesurée sur un examen pré-thérapeutique, n'est plus retrouvée alors que l'examen post-thérapeutique est réalisé suivant les mêmes conditions, on parle de rémission complète. Elle peut être clinique ou radiologique (62). Alors que la rémission partielle est une réponse favorable avec une diminution de la taille de la tumeur primitive et/ou secondaire  $\geq 10\%$  ou une diminution de la densité tumorale (HU)  $\geq 15\%$  en scanner, sans nouvelles lésions et sans progression évidente de la maladie non mesurable qu'on compare à l'examen avant traitement. Cette réponse est rapportée en pourcentage (62).

Dans notre série, une rémission complète a été obtenue chez 13 malades soit 61,90% et seulement 9,52% des patients ont eu une rémission partielle (2 cas).

## **2. Stabilisation :**

La stabilisation concerne les tumeurs qui gardent les mêmes mensurations et aussi les tumeurs qui présentent une diminution minimale de la taille tumorale initiale.(62).

Dans notre série, seulement 4,76% des patients ont eu une stabilisation de leur maladie.

## **3. Progression tumorale :**

Elle peut correspondre à une augmentation de la taille des lésions préexistantes, à une ré-augmentation hétérogène de la densité des lésions, à une nouvelle métastase ou il peut s'agir d'un développement de nodules intra tumoraux. (62).

Dans notre série, 4,76% des patients ont eu une progression tumorale.

## **4. Récidives locales et récidives métastatiques : (161,178)**

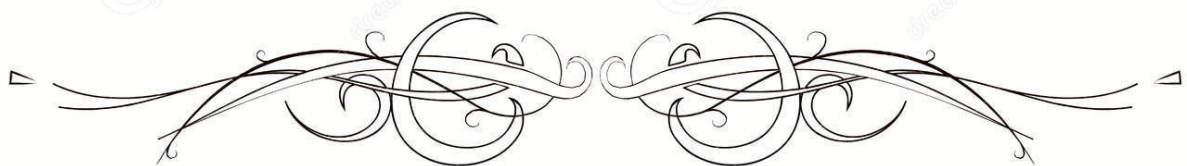
La récurrence tumorale peut apparaître soit au niveau du site initial de résection, soit à distance.

Les récurrences apparaissent dans la majorité des cas dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive. La plupart de ces récurrences sont intra-abdominales.

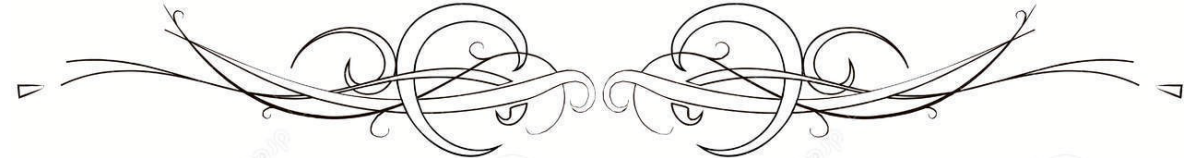
Les récurrences extra-abdominales sont rares, mais pourraient se voir davantage à cause de la prolongation de la survie due aux thérapies ciblées.

Ces métastases extra-abdominales sont de mauvais pronostic, elles peuvent intéresser les os, les ganglions lymphatiques, les poumons, les plèvres ou le cerveau.

Dans notre série, 4,76% des patients ont présenté une récurrence métastatique.



**CONCLUSION**



Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses qui semblent dériver d'un précurseur des cellules interstitielles de Cajal, avec lesquelles elles partagent des caractéristiques immunohistochimiques et ultra structurales.

Elles expriment à leur surface cellulaire des récepteurs kit à activité tyrosine kinase, qui sont les produits du protooncogène ckit. Une mutation de ce protooncogène est responsable d'une activité tyrosine kinase constitutive, engendrant une prolifération cellulaire incontrôlée et une diminution des phénomènes d'apoptose.

La présentation clinique de ces néoplasies est variée et seul l'anatomopathologiste, par l'utilisation de l'histologie classique et surtout par la mise en évidence des marqueurs immunohistochimiques, est capable d'affirmer le diagnostic de GIST.

La détermination de leur degré d'agressivité est cependant difficile, et certains considèrent toute GIST comme potentiellement maligne. Le consensus actuel est d'évaluer le risque de malignité en fonction de la taille tumorale et de l'index mitotique.

En cas de tumeur localisée, le traitement est chirurgical, avec une exérèse complète de la tumeur mais sans curage ganglionnaire, vu le faible lymphotropisme des GIST.

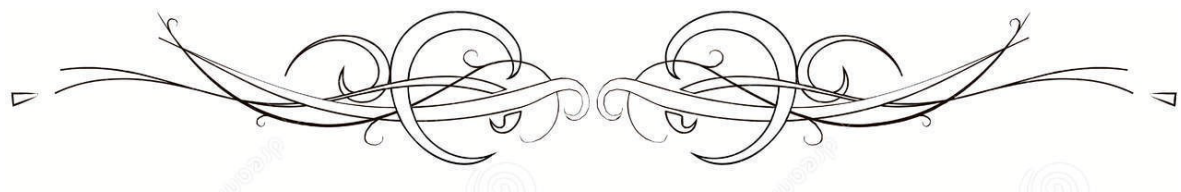
L'avènement de l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase qui a déjà fait preuve de son efficacité dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, a permis d'importantes améliorations dans le pronostic des patients atteints d'une GIST localement avancée et/ou métastatique.

Au vu des récurrences particulièrement fréquentes même après résection complète, l'utilisation de l'imatinib comme adjuvant à la chirurgie est actuellement recommandée.





## **RESUMES**



## Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent les tumeurs mésenchymateuses malignes les plus fréquentes du tube digestif.

L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques des GISTs, à travers une étude rétrospective descriptive étalée sur 10 ans allant du 2013 au 2022 et déroulée au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Arrazi, CHU Mohammed VI.

Nous avons recensé 21 cas de GISTs. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58.62 ans, avec une légère prédominance masculine (sex-ratio 1,1). La localisation tumorale avait intéressé essentiellement l'estomac (47,60%) suivi par la localisation jéjuno-iléale (28,5%) puis la localisation rectale 14,28% puis duodénale (9,52%).

La découverte était fortuite dans 4,76% des cas. La majorité des patients avait consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique.

Les antécédents personnels de nos patients étaient comme suit :

Les antécédents médicaux : 3 patients étaient diabétiques, un patient était suivi pour une HTA, un patient était asthmatique, un patient suivi pour anémie ferriprive, un patient suivi pour maladie de Crohn et un patient était suivi pour ulcère gastrique.

L'intoxication tabagique et alcoolique étaient retrouvées chez 2 patients soit 9,52% des malades tous de sexe masculin.

Les antécédents chirurgicaux : une malade était opérée pour kyste ovarien (4,76%), 3 patientes étaient cholécystectomisées (14,76%).

Une patiente avait un antécédent personnel de néoplasie (Tumeur ovarienne).Aucun cas de GIST n'était signalé chez les familles de nos patients.

La symptomatologie fonctionnelle était dominée par la douleur abdominale, l'hémorragie digestive, les vomissements.

L'examen clinique a objectivé une sensibilité abdominale chez 52,38% des patients et la perception d'une masse abdominale dans 28,57% des cas.

La TDM et l'échographie ont constituées les deux principaux examens complémentaires pour caractériser la tumeur.

Le moyen de confirmation diagnostique était la biopsie dans 23,8% des cas et la chirurgie dans 76,19% des cas. La taille moyenne des tumeurs était de 10,42cm. La forme fusiforme était la plus fréquente (90,47%), l'étude immunohistochimique met en évidence une forte expression des marqueurs Anti CD117, anti CD34 et anti DOG1.

La chirurgie constituait le traitement initial chez 66,66% des patients suivi d'un traitement adjuvant par imatinib chez 60% des patients. L'imatinib était utilisé en néoadjuvant chez 14,28% des malades. La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. La surveillance était basée essentiellement sur l'examen clinique et la TDM avec une médiane du suivi de 6 mois.

L'évolution était marquée par une progression tumorale chez 1 patient soit 4,76%, une stabilisation chez 1 malades soit 4,76%, une récurrence tumorale métastatique dans 1 cas soit 4,76%, une rémission partielle dans 2 cas soit 9,52% (avec réduction de la taille tumorale), et une rémission complète dans 13 cas soit 61,90%.

## **Abstract**

Gastrointestinal stromal tumors are the most common malignant mesenchymal tumor of the digestive tract.

The objective of this work was to analyze the epidemiological, anatomopathological aspects and different aspects of immunohistochemistry of GISTs. Through a retrospective study spread over 10 years from 2013 to 2022 and carried out in the pathological anatomy laboratory of the Arrazi hospital, Mohammed VI university medical center.

We identified 21 cases of GISTs. The mean age at diagnosis was 58,62 years, with a slight male predominance (sex ratio 1.1). The tumor localization involved mainly the stomach (47,60%), jeuno-ileum (28,5%), the rectum 14,28% and duodenum (9,52%).

The discovery was fortuitous in 4,76% of cases. The majority of patients consulted between 0 and 6 months after the onset of their clinical symptoms.

The personal histories of our patients were as follows: Medical history: 3 patients were diabetic, one patient had hypertension, one patient had asthma, one patient followed for iron deficiency anemia, one patient had gastric ulcer.

Tobacco intoxication and the consumption of alcohol was found in 2 patients (9,52%) of all male patients.

Surgical history: one patient was operated for an ovarian cyst, 3 female patients were cholecystectomized.

None of our patients had a family history of neoplasia and one patient had a personal history of neoplasia. No cases of GIST were reported in the families of our patients.

The functional symptomatology was dominated by abdominal pain, gastrointestinal bleeding, perception of an abdominal mass.

Clinical examination revealed an abdominal sensibility in 52,38% of cases and the perception of an abdominal mass in 28,57%. CT and ultrasound were the two main complementary examinations to characterize the tumor.

The means of diagnostic confirmation were biopsy in 23,8% of cases and surgery in 76,19% of cases. The average size of the tumors was 10.42cm. The spindle-shaped form was the most common (90,47%). CD117, CD34 and DOG1 were the most sensitive and specific antibodies used in GIST diagnosis.

Surgery was the initial treatment in 66,66% of patients followed by adjuvant treatment with imatinib in 60% of patients. Imatinib was used as a neoadjuvant in 14,28% of patients. Tolerance to imatinib was generally good in our patients. Surveillance was based primarily on physical examination and CT with a median follow-up of 6 months. The evolution of our patients was marked by complete remission in 61,90% of cases, partial remission in 9,52% of cases, stabilization in 4,76% of cases, progression in 4,76% of cases, a local and / or metastatic recurrence in 4,76% of cases.

## ملخص

تعتبر أورام اللحمية المعدية المعوية أكثر أورام أنسجة الجهاز الهضمي شيوعاً.

كان الهدف من هذا العمل تحليل الجوانب الوبائية والتشريحية والأمراض العصبية المختلفة للأورام البطانية المعوية. من خلال دراسة امتدت على مدى 10 سنوات من 2013 إلى 2022 وأجريت في مختبر التشريح ال مرضي في مستشفى الرازي، مركز محمد السادس الجامعي الطبي..

تم تحديد 21 حالة من الأورام ا السدوية . كان متوسط العمر عند التشخيص 58.62 عامًا، مع تفوق طفيف للذكور (نسبة جنسية 1.1). شمل موقع الورم في الغالب المعدة ( 47.60٪)، والمعوي الدقيق (28.5٪)، والمستقيم (14.28٪)، والاثني عشر (9.52٪).

كان الاكتشاف صدفة في 4.76٪ من الحالات. استشار معظم المرضى بين 0 و 6 أشهر بعد بدء أعراضهم السريرية..

كانت تاريخات مرضانا الشخصية كالتالي:

تاريخ طبي: كان هناك 3 مرضى مصابين بالسكري، ومرض واحد كان يعاني من ارتفاع ضغط الدم، ومرض واحد كان يعاني من الربو، ومرض واحد كان يتابع عن فقر الدم الناتج عن نقص الحديد، ومرض واحد كان يعاني من قرحة معدية. تم العثور على التسمم بالتبغ واستهلاك الكحول في حالتين (9.52٪) من إجمالي المرضى الذكور..

تاريخ جراحي: خضع مريض واحد لجراحة كيس مبيض، وكانت هناك 3 مرضى إناث

خضعن لاستئصال المرارة. لم يكن لدى أي من مرضانا تاريخ عائلي من الأورام وكان هناك مريض واحد لديه تاريخ شخصي للأورام. لم يتم الإبلاغ عن حالات من الأورام البطانية المعوية في عائلات مرضانا.

كانت الأعراض الوظيفية مسيطرة على الألم البطني، والنزيف الهضمي، واستشعار كتلة في البطن.

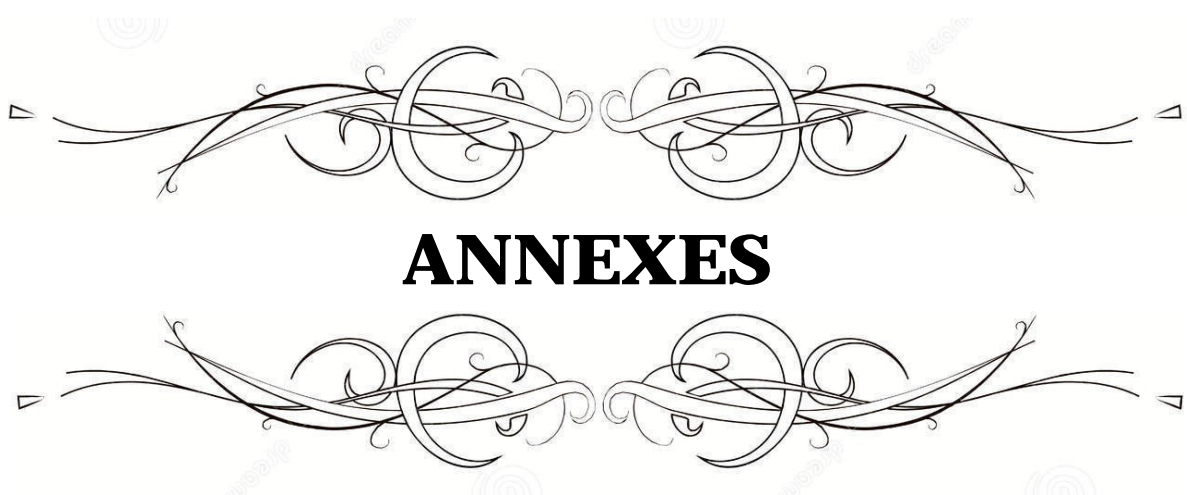
أظهر الفحص السريري حساسية بطنية في 52.38% من الحالات واستشعار كتلة في البطن في 28.57%.

كانت الصور المقطعية المحوسبة والأمواج فوق الصوتية هما الفحوصات التكميلية الرئيسيتين لتوصيف الورم.

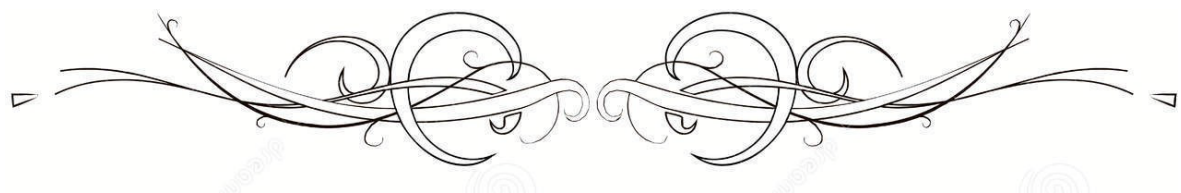
كانت وسائل التشخيص تشمل عينات الخزعة في 23.8% من الحالات والجراحة في 76.19% من الحالات. كان متوسط حجم الأورام 10.42 سم. كان الشكل المغزلي الأكثر شيوعاً (90.47%).

هي الأكثر حساسية في تشخيص الأورام السدوية. CD117 و CD34 و DOG1 تعتبر الاجسام المضادة

كانت الجراحة العلاج الأولي عند 66.66% من المرضى تليها العلاج المساعد بالإيماتينيب في 60% من المرضى. استُخدم الإيماتينيب كعلاج مساعد في 14.28% من المرضى. كانت التحمل للإيماتينيب جيدة بشكل عام في مرضانا. كانت المراقبة تعتمد في المقام الأول على الفحص البدني والتصوير المقطعي مع متوسط متابعة لمدة 6 أشهر. كان تطور مرضانا مميزاً بالشفاء الكامل في 61.90% من الحالات، والشفاء الجزئي في 9.52% من الحالات، والاستقرار في 4.76% من الحالات، والتقدم في 4.76% من الحالات.



## **ANNEXES**





## Fiche d'exploitation

### I. Identité :

1. N° du dossier : Identifiant anapath ...../ Identifiant  
CHU .....
2. Nom :
3. Prénom
4. Age :
5. Sexe :  F       M
6. Année :

### II. Les antécédents :

1. Médicaux :.....  
.....
2. Chirurgicaux :.....
3. Toxiques :  Tabagisme (nombre de paquet année : ..... )  Alcoolisme
4. Personnels de néoplasie :  oui  non (si oui : précisez)
5. Familiaux de néoplasie :  oui  non (si oui : précisez)

### III. Clinique:

1. ~~Mode de découverte:~~
  - a) Fortuite:  oui  non
  - b) Délai de consultation :
  - c) Signes fonctionnels (motif de consultation):
    - Hémorragie digestive
    - Douleur abdominale
    - Occlusion intestinale

- Perte de poids
- Vomissements
- dysphagie
- Masse abdominale
- Troubles de transits
- Ictère rétionnel
- Rétention urinaire
- Syndrome rectale
- Autres:.....

2. Signes généraux:

- syndrome anémique : oui non
- fièvre : oui non
- OMS :  0  1  2  3  4

3. Signes physiques:

- sensibilité ou défense abdominale
- masse abdominale
- adénopathies périphériques, (ganglion de Troisier)
- touchers pelvien: normal  oui  non (.....)
- Perforation
- Péritonite
- Autres: .....

#### **IV. Paraclinique:**

1. Examens non spécifiques :

- NFS : Anémie :  oui  non

2. Bilan radiologique:

- a) échographie:  oui  non  
b) TDM abdomino-pelvienne:  oui  non

Résultats:

- Sièges :
  - estomac,  intestine grêle,  colon, rectum,
  - épiploon,  mésentère,  ampoule de Vater
  - retro-péritoine,  œsophage,
  - Autres (...)
- Taille (diamètre) en cm:
  - < 2       [2 -5]       [5-10]       > 10

- c) IRM:  oui  non  
d) Pet-scan :  oui  non

3. Explorations digestives :

- a) endoscopie:  oui  non
- type:
  - siège:
  - taille:
  - aspect macroscopique:
  - biopsie:  oui  non
- b) écho-endoscopie:  oui  non  
c) opacification digestive:  oui  non

4. Bilan de confirmation : Aspect anatomopathologique :

A. Matériel d'étude :

Biopsie : réaliser ?  oui  non

- a) Type de biopsie:  
 chirurgicale       percutané       endoscopique

écho guidée       scanno-guidée

b) Biopsie réalisée sur :  tumeur primitive     métastase\_

B. Résultats anapath de la  biopsie ou de la  chirurgie :

i. Taille tumorale :

ii. index mitotique:

▪ chercher ?     oui  non

▪ résultats :

iii. type cellulaire:  fusiforme     épithélioïde  mixte

autres : .....

iv. immunohistochimie: réaliser ?  oui     non

CD117 (Ckit) : (-)  (+)

CD34 : (-)  (+)

AML (actine musculaire lisse): (-)  (+)

PS 100: (-)  (+)

Desmine: (-)  (+)

Ki 67: (-)  (+)

DOG1: (-)  (+)

Autres (..... )

v. Biologie moléculaire: réaliser ?  oui  non

Mutation de kit : (-)  (+)

Mutation de PDGFR alpha (-)  (+)

## V. Traitement:

1. Bilan d'opérabilité : Patient: opérable non opérable

2. Chirurgie:

▪ réaliser? :

Non: pourquoi ? : Patient non opérable  Tumeur non résécable

Oui : résultats:

- Quand faite ? initiale après traitement néo-adjuvant

- Geste:.....

- Résultats anatomopathologiques de la chirurgie :

.....  
.....

3. Traitement anti cancéreux conventionnel :

a) Thérapie ciblée : Imatinib  Sunitinib

Quelle dose :

b) Radiothérapie: Indiquée :  oui  non

c) Chimiothérapie :  oui  non

## VI. Pronostic :

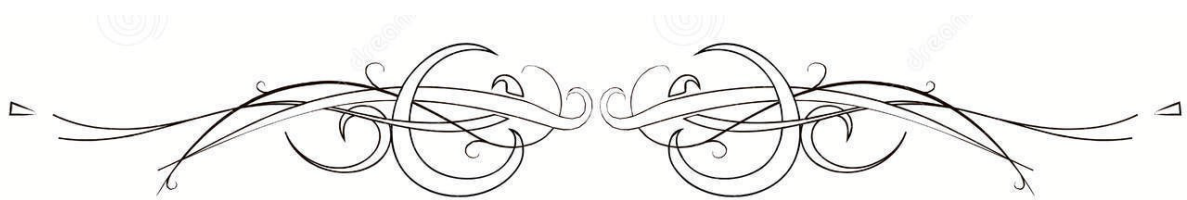
- Progression tumorale

- Stabilisation

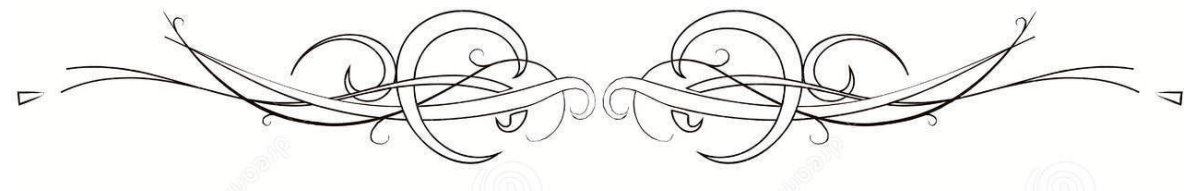
- Récidive tumorale métastatique

- Rémission partielle

- Rémission complète



**BIBLIOGRAPHIE**



1. **Ibrahim A, Chopra S.**  
Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumors.  
*Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 1 mai 2020;144(5):655-60.
2. **Mantese G.**  
Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment.  
*Current Opinion in Gastroenterology.* nov 2019;35(6):555-9.
3. **Wu CE, Tzen CY, Wang SY, Yeh CN.**  
Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View.  
*Cancers (Basel).* 16 mai 2019;11(5):679.
4. **Émile JF.**  
Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST): À l'avant-garde des thérapies ciblées antitumorales.  
*Med Sci (Paris).* juin 2013;29(6-7):630-6.
5. **Coindre, J.-M.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.  
*Annales de Pathologie* 2005 (25):p 358-358.
6. **Sankar SubramanianAm amndeeep Sing Sandhu, JaganBalu,Suresh.**  
Clinic-pathological aspect of gastro-intestinal stromal tumors at tertiary care Hospital India.  
*Disponible sur: <https://jcol.elsevier.es/pt-pdf-S2237936319301145>*
7. **Landi B.**  
*Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques).*  
Revue de littérature POST'U, 2019.
8. **Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y.**  
Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor.

- World J Gastroenterol.* 14 juill 2018;24(26):2806-17.
9. **Bose B, Candy J.**  
Gastric leiomyoblastoma.  
*Gut.* oct 1970;11(10):875-80.
10. **Mazur MT, Clark HB.**  
Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis.  
*The American Journal of Surgical Pathology.* sept 1983;7(6):507-20.
11. **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.**  
Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.  
*Am J Pathol.* mai 1998;152(5):1259-69.
12. **Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala.**  
Gastrointestinal Stromal Tumors—Value of CD34 Antigen in their Identification and Separation from True Leiomyomas and Schwannomas  
*The American Journal of Surgical Pathology.* févr 1995;19(2):207-16.
13. **Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M.**  
CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.  
*Mod Pathol.* ;11(8):728-34. août 1998;
14. **Scaglia É, Jazeron JF, Diebold MD, Bouché O.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).  
*EMC - Gastro-entérologie.* janv 2010;5(1):1-10.
15. **Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, et al.**  
Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO).  
*Digestive and Liver Disease.* sept 2019;51(9):1223-31.



16. **Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, Tanaka A, Fukayama M.**  
Embryonic Form of Smooth Muscle Myosin Heavy Chain (SMemb/MHC-B) in Gastrointestinal Stromal Tumor and Interstitial Cells of Cajal.  
*Am J Pathol. janv 1999;154(1):23-8.*
17. **Stout, A.P.**  
Bizarre smooth muscle tumors of the stomach.  
*Cancer, 1962. 15(2): p. 400-409. 1962.*
18. **Barrier A, Huguier M, Levard H, Montariol T, Fagniez P, Sauvanet A.**  
Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude multicentrique.  
*Chirurgie. nov 1999;124(5):494-502.*
19. **Beghini A, Tibiletti M, Roversi G, Chiaravalli A, Serio G, Capella C, et al.**  
Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa.  
*Cancer. 1 août 2001;92(3):657-62.*
20. **Demetri GD.**  
Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571).  
*European Journal of Cancer. sept 2002;38:S52-9.*
21. **Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al.**  
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.  
*Human Pathology. mai 2002;33(5):459-65.*
22. **Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC.**  
Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology.  
*Nat Rev Cancer. déc 2011;11(12):865-78.*
23. **T Nishida I, S Hirota.**  
Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.  
*Histology and Histopathology. 1 oct 2000;(33):1293-301.*

24. **Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA.**  
Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations.  
*Human Pathology. mai 2002;33(5):484-95.*
25. **Daum O, Grossmann P, Vanecek T, Sima R, Mukensnabl P, Michal M.**  
Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors.  
*Annals of Diagnostic Pathology. févr 2007;11(1):27-33.*
26. **Sattler M, Salgia R.**  
Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies.  
*Leukemia Research. mai 2004;28:11-20.*
27. **Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Miyagawa JI, Hase-Sawada N, Taniguchi M, et al.**  
A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors.  
*Gastroenterology. nov 1998;115(5):1090-5.*
28. **Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al.**  
Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  gene in gastrointestinal stromal tumors.  
*Gastroenterology. sept 2003;125(3):660-7.*
29. **Hirota S, Okazaki T, Kitamura Y, O'Brien P, Kapusta L, Dardick I.**  
Cause of Familial and Multiple Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors With Hyperplasia of Interstitial Cells of Cajal Is Germline Mutation of the c-kit Gene.  
*The American Journal of Surgical Pathology. févr 2000;24(2):326.*
30. **Miettinen M, Majidi M, Lasota J.**  
Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review.  
*European Journal of Cancer. sept 2002;38:539-51.*

31. **Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al.**  
Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor.  
*N Engl J Med.* 5 avr 2001;344(14):1052-6.
  
32. **Girard-Luc A, Reyes-Gomez E, Fontaine JJ, Lagadic M, Bernex F.**  
Les tumeurs stromales gastro-intestinales du chien : état des connaissances et rôle diagnostique du pathologiste.  
*Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie.* janv 2010;45(1):1925.
  
33. **Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al.**  
Molecular Correlates of Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumors.  
*JCO.* 10 oct 2006;24(29):4764-74.
  
34. **Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR.**  
Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.  
*Cancer Epidemiology.* févr 2016;40:39-46.
  
35. **Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RMC, Hogendoorn PCW.**  
Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study.  
*European Journal of Cancer.* déc 2005;41(18):2868-72.
  
36. **Steigen SE, Eide TJ.**  
Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway.  
*APMIS.* mars 2006;114(3):192-200.
  
37. **Lv M, Wu C, Zheng Y, Zhao N.**  
Incidence and Survival Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors in Shanghai: A Population-Based Study from 2001 to 2010.  
*Gastroenterology Research and Practice.* 2014;2014:1-6.

38. **Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH, et al.**  
Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003–2004.  
*J Korean Med Sci. juin 2010;25(6):853-62.*
  
39. **Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z, Plank L, Mrhalova M, Pavlik T, et al.**  
A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia.  
*J. Neoplasma. 2009;56(5):459-64.*
  
40. **Yan BM, Kaplan GG, Urbanski S, Nash CL, Beck PL.**  
Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in a defined Canadian Health Region: a population-based study.  
*Int J Surg Pathol. juill 2008;16(3):241-50.*
  
41. **Tran T, Davila JA, El-Serag HB.**  
The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000.  
*Am J Gastroenterol. janv 2005;100(1):162-8.*
  
42. **Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Scoazec JY, Bringuier PP, et al.**  
A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region.  
*Br J Cancer. juill 2010;103(2):165-70.*
  
43. **Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al.**  
Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Annals of Oncology. janv 2022;33(1):20-33.*
  
44. **Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, Lasota J.**  
Gastrointestinal Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 906 Cases Before Imatinib With Long-term Follow-up.  
*The American Journal of Surgical Pathology. avr 2006;30(4):477-89.*

45. **Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA.**  
Gastrointestinal Stromal Tumors.  
*Cancer Control. mai 2001;8(3):252-61.*
46. **Hellara O, Toumi O, Hadhri R, Ben Mansour W, Akkari I, Moussa A, et al.**  
Epidemiological, clinical features, therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases.  
*Tunis Med. juin 2014;92(6):391-8.*
47. **Mazzour Oussama.**  
TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES : Aspects Cliniques et Anatomopathologiques Expérience du service d' Anatomie pathologique à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (A propos de 10 cas)  
*Thèse N°034/21. FMPF; 2021.*
48. **Oumnia FORSI.**  
Les tumeurs stromales gastro intestinales au service de medecine « b » du chu avicenne de rabat  
*These n°111 - 2011. 2011.*
49. **Ghita El Machtani Idrissi.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales : etude rétrospective à propos de 54 cas  
*Thèse casablanca n° 82 - 21/03/2011. Fmpc; 2011.*
50. **Wang Z hua, Liang X bo, Wang Y, Ma G long, Qu Y qing, Tian X wen.**  
[Epidemiology survey of gastrointestinal stromal tumor in Shanxi Province in 2011].  
*Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 27 août 2013;93(32):2541-4.*
51. **Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR, Rumpel CA, Franquemont DW, Jr HF.**  
Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors.  
*Oncogene. 11 mars 1999;18(10):1897-902.*

52. **Kersting S, Janot-Matuschek MS, Schnitzler C, Chourio Barboza DE, Uhl W, Mittelkötter U.**  
GIST: Correlation of risk classifications and outcome.  
*J Med Life. août 2022;15(8):932-43.*
53. **Chun JM, Lim KH.**  
Gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix mimicking Meckel's diverticulum: Case report with literature review.  
*International Journal of Surgery Case Reports. 2016;21:20-2.*
54. **Cavnar MJ, Seier K, Curtin C, Balachandran VP, Coit DG, Yoon SS, et al.**  
Outcome of 1,000 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery in the pre- and post-imatinib eras.  
*Ann Surg. 1 janv 2021;273(1):128-38.*
55. **Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, Ilie M, Enache V, Constantinescu G, et al.**  
Gastrointestinal Stromal Tumors—A Mini Review.  
*J Pers Med. 22 juill 2021;11(8):694.*
56. **Landi B.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques).
57. **Zentar A, Alahyane A, Bounaim A, Chahdi H, Achour A, El Khader A, et al.**  
Tumeur stromale multifocale diffuse de l'intestin grêle.  
*Gastroentérologie Clinique et Biologique. déc 2008;32(12):1020-2.*
58. **Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J.**  
Succinate Dehydrogenase-Deficient GISTs: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 66 Gastric GISTs With Predilection to Young Age.  
*American Journal of Surgical Pathology. nov 2011;35(11):1712-21.*
59. **Popivanov G, Tabakov M, Mantese G, Cirocchi R, Piccinini I, D'Andrea V, et al.**  
Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a literature review.  
*Transl Gastroenterol Hepatol. sept 2018;3:71-71.*

60. **Sébastien Chivoret.**  
Les tumeurs stromales gastro-intestinales et leurs complications: Revue de la littérature.  
*Thèse Doctorat Médecine. Université de Lille France; 2017.*
  
61. **Sripathi S, Rajagopal K, Srivastava RK, Ayachit A.**  
CT features, mimics and atypical presentations of gastrointestinal stromal tumor (GIST).  
*Indian Journal of Radiology and Imaging. juill 2011;21(03):176-81.*
  
62. **Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al.**  
NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors.  
*J Natl Compr Canc Netw. avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.*
  
63. **Piessen, G. and C. Brigand.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales.  
*Arnette. p. 101-122. In 2014.*
  
64. **Dierkes-Globisch A, Goeller T, Mohr HH.**  
Gastric stromal tumor – a rare cause of an upper gastrointestinal bleeding.  
*Z Gastroenterol. juin 2001;39(6):467-70.*
  
65. **Sorour MA, Kassem MI, Ghazal AEHA, El-Riwini MT, Abu Nasr A.**  
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies.  
*International Journal of Surgery. avr 2014;12(4):269-80.*
  
66. **Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I.**  
A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors.  
*J Surg Oncol. 1 oct 2008;98(5):384-92.*
  
67. **Bellamlih H, Bouimetarhan L, Amil T, En-nouali H, Chouaib N, Jidane S, et al.**  
Tumeurs digestives rares: tumeur gastro-intestinale stromale (GIST): à propos d'un cas de localisation grêlique et revue de littérature.  
*Pan Afr Med J. 2017*

68. **Clère F, Carola E, Halimi C, De Gramont A, Bonvalot S, Panis Y, et al.**  
Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes.  
*La Revue de Médecine Interne. juin 2002;23(6):499-507.*
69. **Feng L, Luo J, Yi F.**  
Expression of DOG1 in peripheral blood cells of patients with gastrointestinal stromal tumor.  
*Arab Journal of Gastroenterology. juin 2021;22(2):99-103.*
70. **Fayette J, Meeus P, Ray-coquard I, Ranchère D, et al.**  
Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées : standards thérapeutiques en 2006 .  
*Bull cancer 2006 ;93 :S173-80.*
71. **Somerhausen NDSA, Fletcher CDM.**  
Gastrointestinal Stromal Tumours: An Update.  
*Sarcoma. 1998;2(3-4):133-41.*
72. **Flamenbaum M, Chapuis C, Pezet D, Kémény JL, Darcha C, Cassan P.**  
Intérêts de l'écho-endoscopie devant une tumeur stromale rectale : à propos d'un cas.  
*Gastroentérologie Clinique et Biologique. juin 2004;28(6-7):614-6.*
73. **Silverstone L, Gaillard F.**  
Gastrointestinal stromal tumour.  
*Radiopaedia.org .*
74. **Naciredine N, Sabbah F, Ahallat M, Bouklata S.**  
Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales.  
*Feuillets de Radiologie. déc 2012;52(6):326-30.*
75. **Landi et al.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)  
*Thésarus National de Cancérologie Digestive.*



76. **Burkill GJC, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, et al.**  
Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor: Distribution, Imaging Features, and Pattern of Metastatic Spread.  
*Radiology. févr 2003;226(2):527-32.*
77. **Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M.**  
From the Archives of the AFIP: Gastrointestinal Stromal Tumors: Radiologic Features with Pathologic Correlation.  
*RadioGraphics. mars 2003;23(2):283-304.*
78. **Shafizad A, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, Mokhtari M, Mousavi SA.**  
Lymph Node Metastasis in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): to Report a Case.  
*Iran J Cancer Prev. 2014;7(3):171-4.*
79. **Bassou D, Darbi A, Harket A, Chamssi M, Amezyane T, El Fenni J, et al.**  
Tumeur stromale digestive : apport du scanner et corrélations pathologiques.  
*Feuillets de Radiologie. févr 2008;48(1):39-44.*
80. **Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C.**  
Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib.  
*RadioGraphics. mars 2006;26(2):481-95.*
81. **Rahmi G, Samaha E, Savale C, Landi B, Cellier C.**  
Exploration morphologique de l'intestin grêle: quels examens pour quelles indications ?  
*Acta Endosc. juin 2009;39(3):201-5.*
82. **Rousset P, Hoeffel C.**  
Tumeurs du rectum : aspects IRM et scanner.  
*J Radiol. 2007;88:1679-87.*
83. **Karila-Cohen P, Petit T, Teissier J, Merran S.**  
Tumeur stromale digestive.  
*Journal de Radiologie. nov 2004;85(11):1911-4.*

84. **Alberini JL, Al Nakib M, Wartski M, Gontier É, 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. juin 2007;31(6-7):585-93.*
85. **Werewka-Maczuga A., Osiński T., Chrzan R., Buczek M., Urbanik A.**  
Caractéristiques de la tomographie par ordinateur d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) et de problèmes de diagnostic connexes.  
*Journal polonais de radiologie. 2011;*
86. **Park CH, Kim EH, Jung DH, Chung H, Park JC, Shin SK, et al.**  
Impact of Periodic Endoscopy on Incidentally Diagnosed Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in Surgically Resected and Confirmed Lesions.  
*Ann Surg Oncol. sept 2015;22(9):2933-9.*
87. **Landi B.**  
Place de l'échoendoscopie dans la prise en charge des GIST.  
*J Chir. 2008;145 (supplément 3) : 654-657.*
88. **Mignon F, Julié C, Issilio R, Luciani A, Guichoux F, Mesurole B, et al.**  
Imagerie des tumeurs stromales gastriques: correlations radio-anatomopathologiques. A propos de 4 cas.  
*J Radiol. 2000;81: 874-881.*
89. **Rejchrt S, Čová VT, Bureš J.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).  
*Acta Endosc. avr 2005;35(2):195-206.*
90. **Landi B, Cellier Ch.**  
Tumeurs stromales gastriques : qu'apporte l'échoendoscopie à l'heure de la biologie moléculaire?  
*Acta Endosc. 1 févr 2004;34(1):35-9.*

91. **Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al.**  
Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors.  
*Gastrointestinal Endoscopy. juin 1997;45(6):468-73.*
  
92. **Yamada Y, Kida M, Sakaguchi T, Noto M, Uesugi H, Saigenji K, et al.**  
A Study on Myogenic Tumors of the Upper Gastrointestinal Tract by Endoscopic Ultrasonography—With Special Reference to the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Lesions.  
*Digestive Endoscopy. oct 1992;4(4):396-408.*
  
93. **Palazzo L.**  
Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours.  
*Gut. 1 janv 2000;46(1):88-92.*
  
94. **Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Minato H, Kurumaya H, Oda Y, et al.**  
Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor.  
*Abdominal Imaging. 1 mai 2003;28(3):301-7.*
  
95. **Morelle J, Maassarani F, Francois P, Dekeuleneer R.**  
Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales.  
*Louvain méd. 2004;123(2):s66-74.*
  
96. **Okubo K, Yamao K, Nakamura T, Tajika M, Sawaki A, Hara K, et al.**  
Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach.  
*J gastroenterol. Août 2004;39(8):747-53.*
  
97. **Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, et al.**  
The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis.  
*Gastrointest endosc. Janv 2002;55(1):37-43.*

98. **Taoufiq N, Naim A, Bouchbika Z, Benchekroune N, Jouhadi H, Sahraoui S, et al.**  
Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST»: état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une Revue de littérature.  
*Pan afr med j.* 30 juin 2017;27:165.
99. **Nishida T, Kumano S, Sugiura T, Ikushima H, Nishikawa K, Ito T, et al.**  
Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors.  
*Ajr am j roentgenol.* Janv 2003;180(1):185-9.
100. **Blay JY, Kang YK, Nishida T, Von Mehren M.**  
Gastrointestinal stromal tumours.  
*Nat rev dis primers.* 18 mars 2021;7(1):22.
101. **Balaton, A.J., J.-M. Coindre, and F. Cvitkovic,.**  
Tumeurs stromales digestives. Gastroenterologie clinique et biologique.  
*In 2001. P. 25(5): p. 473-482.*
102. **Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al.**  
Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era.  
*Clin cancer res.* 15 août 2012;18(16):4458-64.
103. **Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, Vallejo A, Mora M, García-Escudero A, et al.**  
Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC $\theta$  expression. Is there any advantage in using several markers?  
*Pathol res pract.* 15 févr 2012;208(2):74-81.
104. **Ud Din N, Ahmad Z, Arshad H, Idrees R, Kayani N.**  
Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathologic and Risk Stratification Study of 255 Cases from Pakistan and Review of Literature.  
*Asian pac j cancer prev.* 2015;16(12):4873-80.

105. **Yi JH, Park BB, Kang JH, Hwang IG, Shin DB, Sym SJ, et al.**  
Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors.  
*World j gastroenterol.* 14 févr 2015;21(6):1845-50.
106. **Graziosi L, Marino E, Ludovini V, Rebonato A, Angelis VD, Donini A.**  
Unique case of sporadic multiple gastro intestinal stromal tumour.  
*Int j surg case rep.* 15 janv 2015;9:98-100.
107. **Li J, Zhang H, Chen Z, Su K.**  
Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population.  
*Int j clin exp pathol.* 1 déc 2015;8(12):15969-76.
108. **Doucet, L.,.**  
Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales.  
*In: bulletin du cancer.* 2006. P. : p. 157-165.
109. **Miettinen M, Lasota J.**  
Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.  
*Virchows arch.* Janv 2001;438(1):1-12.
110. **Bouzourene H.**  
Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).  
*Rev med suisse.* 15 juill 2009;211(27):1505-8.
111. **Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al.**  
Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.  
*Ann oncol.* Avr 2005;16(4):566-78.

112. **Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM.**  
Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases.  
*Am j surg pathol. Sept 1993;17(9):887-97.*
113. **Dei Tos AP.**  
The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution.  
*Virchows arch. Mai 2003;442(5):421-8.*
114. **Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J.**  
Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology.  
*Hum pathol. Oct 1999;30(10):1213-20.*
115. **Masson E.**  
Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives.  
*Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/98804/heterogeneite-immunohistochimique-et-ultrastructur>*
116. **Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T.**  
Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: Analysis of results in 140 surgically resected patients.  
Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.  
*1 mars 2003;6:39-48.*
117. **El alaoui Yassir.**  
Aspects anatomopathologiques des tumeurs stromales gastro intestinales : «expérience du service d'Anatomie pathologique du chu ibn sina de RABAT» (à propos de 43 cas).  
*Thèse 2021.*
118. **Bedossa P.**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales.  
*Acta endosc. 1 juin 2003;33(3):319-25.*

119. **Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH.**  
CD34 immunoeexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses.  
*Histopathology. Nov 1994;25(5):469-73.*
120. **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al.**  
Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.  
*Science. 23 janv 1998;279(5350):577-80.*
121. **Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M.**  
Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas.  
*Am j pathol. Janv 1999;154(1):53-60.*
122. **Masson E.**  
Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs.  
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/88557/resume/confrontation-immunohistochimique-et-analyse-genot>
123. **Kövecsi A, Jung I, Szentirmay Z, Bara T, Bara T, Popa D, et al.**  
PKC $\theta$  utility in diagnosing c-KIT/DOG-1 double negative gastrointestinal stromal tumors.  
*Oncotarget. 8 juill 2017;8(34):55950-7.*
124. **de Silva CMV, Reid R.**  
Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib.  
*Pathol oncol res. 2003;9(1):13-9.*
125. **Guide-d-anatomopathologie-2014.pdf**  
Disponible sur: <https://www.optmq.org/DATA/TEXTEDOC/92-Guide-d-anatomopathologie-2014.pdf>

126. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al.  
Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden.  
*Cancer*. 15 févr 2005;103(4):821-9.
127. Coindre JM, Émile JF, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec JY.  
Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.  
*Annales de Pathologie*. 1 oct 2005;25(5):358-85.
128. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M.  
Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT).  
*Mod Pathol*. oct 2000;13(10):1134-42.
129. Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, Takazawa Y, Motegi A, Nakajima T, et al.  
Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene.  
*Hum Pathol*. oct 2004;35(10):1223-30.
130. Berman J, O'Leary TJ.  
Gastrointestinal stromal tumor workshop.  
*Human Pathology*. juin 2001;32(6):578-82.
131. Bates AW, Feakins RM, Scheimberg I.  
Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis.  
*Histopathology*. oct 2000;37(4):316-22.
132. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Stul M, De Wever I, Van Oosterom AT, Sciot R.  
Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall.  
*Histopathology*. juill 2005;47(1):41-7.



133. **Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J.**  
Gastrointestinal stromal tumours.  
*Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(4):278-81.
134. **Mikami T, Nemoto Y, Numata Y, Hana K, Nakada N, Ichinoe M, et al.**  
Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and  $\alpha$ -smooth muscle actin expression.  
*Hum Pathol.* déc 2013;44(12):2628-35.
135. **Ricci R, Maggiano N, Castri F, Rinelli A, Murazio M, Pacelli F, et al.**  
Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression.  
*Arch Pathol Lab Med.* avr 2004;128(4):421-5.
136. **Hwang DG, Qian X, Hornick JL.**  
DOG1 Antibody Is a Highly Sensitive and Specific Marker for Gastrointestinal Stromal Tumors in Cytology Cell Blocks.  
*American Journal of Clinical Pathology.* 1 mars 2011;135(3):448-53.
137. **Oppelt PJ, Hirbe AC, Tine BAV.**  
Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*(3). Disponible sur:  
<https://jgo.amegroups.org/article/view/10620>
138. **Émile JF.**  
Histologie et biologie moléculaire des GIST.  
*Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 1 avr 2012;196(4):835-44.
139. **Kays JK, Sohn JD, Kim BJ, Goze K, Koniaris LG.**  
Approach to wild-type gastrointestinal stromal tumors.  
*Transl Gastroenterol Hepatol.* 15 nov 2018;3:92.
140. **Güler B, Özyılmaz F, Tokuç B, Can N, Taştekin E.**  
Histopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors and the Contribution of DOG1 Expression to the Diagnosis.  
*Balkan Med J.* oct 2015;32(4):388-96.

141. **Liu Q, Wang Y, Kong L, Kan Y.**  
Study on Clinicopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumor and Relevant Prognostic Factors.  
*Cell Biochem Biophys. déc 2015;73(3):743-7.*
142. **West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al.**  
The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status.  
*Am J Pathol. juill 2004;165(1):107-13.*
143. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC.**  
Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors.  
*Journal of Clinical Oncology .*
144. **Pantaleo MA, Astolfi A, Nannini M, Biasco G.**  
The emerging role of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1r) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).  
*J Transl Med. 15 nov 2010;8:117.*
145. **Iorio N, Sawaya RA, Friedenberg FK.**  
the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment Pharmacol Ther.*  
*Review article juin 2014;39(12):1376-86.*
146. **Rubin BP, Heinrich MC.**  
Genotyping and immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: An update.  
*Semin Diagn Pathol. sept 2015;32(5):392-9.*
147. **Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, Besmer P, Bernstein A.**  
The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus.  
*Nature. 1 sept 1988;335(6185):88-9.*

148. **Pilotte AP.**  
Current management of patients with gastrointestinal stromal tumor receiving the *multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib*.  
*Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1363-76.
149. **Miettinen M, Wang ZF, Lasota J.**  
DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.  
*Am J Surg Pathol. sept 2009;33(9):1401-8.*
150. **Geissler EN, Ryan MA, Housman DE.**  
The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene.  
*Cell.* 7 oct 1988;55(1):185-92.
151. **Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al.**  
PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.  
*Science.* 31 janv 2003;299(5607):708-10.
152. **Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH.**  
Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.  
*Am J Surg Pathol. avr 1999;23(4):377-89.*
153. **Brainard JA, Goldblum JR.**  
Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases.  
*Am J Surg Pathol. avr 1997;21(4):407-16.*
154. **Rossi G, Valli R, Bertolini F, Marchioni A, Cavazza A, Mucciarini C, et al.**  
PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract.  
*Histopathology.* mai 2005;46(5):522-31.
155. **Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA.**  
[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.*

156. **Miettinen M, Lasota J.**  
Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.  
*Semin Diagn Pathol. mai 2006;23(2):70-83.*
157. **Joensuu H.**  
Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.  
*Hum Pathol. oct 2008;39(10):1411-9.*
158. **Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, et al.**  
Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach.  
*World J Surg. janv 2006;30(1):28-35.*
159. **Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J.**  
Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review.  
*Hum Pathol. mai 2002;33(5):478-83.*
160. **Chan KH, Chan CW, Chow WH, Kwan WK, Kong CK, Mak KF, et al.**  
Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong.  
*World J Gastroenterol. 14 avr 2006;12(14):2223-8.*
161. **Bonvalot S.**  
[Surgical management of GIST in the era of Gleevec].  
*Ann Chir. mars 2005;130(3):144-51.*
162. **Wang X.**  
Helpful Parameter for Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST).  
*Japanese Journal of Clinical Oncology. 1 sept 2002;32(9):347-51.*
163. **Liang YM, Li XH, Li WM, Lu YY.**  
Prognostic significance of PTEN, Ki-67 and CD44s expression patterns in gastrointestinal stromal tumors.  
*World J Gastroenterol. 14 avr 2012;18(14):1664-71.*
164. **Comandone A, Boglione A.**  
[The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST].  
*Recenti Prog Med. janv 2015;106(1):17-22.*

165. **Rossi S, Gasparotto D, Miceli R, Toffolatti L, Gallina G, Scaramel E, et al.**  
KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study.  
*Am J Surg Pathol.* juill 2015;39(7):922-30.
166. **Wardelmann E, Losen I, Hans V, Neidt I, Speidel N, Bierhoff E, et al.**  
Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors.  
*Int J Cancer.* 10 oct 2003;106(6):887-95.
167. **Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al.**  
KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.  
*Eur J Cancer.* mai 2006;42(8):1093-103.
168. **Katz RL, Quezado M, Senderowicz AM, Villalba L, Laskin WB, Tsokos M.**  
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.* avr 1997;28(4):502-9.
169. **Ordi J, de Alava E, Torné A, Mellado B, Pardo-Mindan J, Iglesias X, et al.**  
Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript.  
*Am J Surg Pathol.* août 1998;22(8):1026-32.
170. **Kwon MS, Lee SS, Ahn GH.**  
Schwannomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features of 12 cases including a case of esophageal tumor compared with those of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas of the gastrointestinal tract.  
*Pathol Res Pract.* 2002;198(9):605-13.
171. **Pantanowitz L, Antonioli DA, Pinkus GS, Shahsafaei A, Odze RD.**  
Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: evidence for a dendritic cell origin.  
*Am J Surg Pathol.* janv 2004;28(1):107-14.

172. **Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, Federspiel BH, Helwig EB.**  
Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups.  
*Am J Surg Pathol.* avr 1990;14(4):335-41.
173. **ESMO**  
Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Annals of Oncology.* sept 2014;25:iii21-6.
174. **Bauers Y, L Demetrit G, Fletcher J.**  
Targeting HPS90 in IM resistant GIST kit degradation as a broadly relevant salvage therapy  
*The annual CTOS meeting.* 2005;
175. **Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR, Gupta M, Johnston PB, Micallef IN, et al.**  
A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma.  
*Leukemia.* févr 2011;25(2):341-7.
176. **Knuutila S, Armengol G, Björkqvist AM, El-Rifai W, Larramendy ML, Monni O, et al.**  
Comparative genomic hybridization study on pooled DNAs from tumors of one clinical-pathological entity.  
*Cancer Genetics and Cytogenetics.* 1 janv 1998;100(1):25-30.
177. **Otto C, Agaimy A, Braun A, Rådecke J, Hoepfner J, Illerhaus G, et al.**  
Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad.  
*Diagn Pathol.* 10 juin 2011;6:52.
178. **Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al.**  
Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.  
*Eur J Surg Oncol.* déc 2004;30(10):1098-103.

179. **Kwon SJ,**  
Korean Gastric Cancer Study Group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor.  
*World J Surg. mars 2001;25(3):290-5.*
180. **Herlet S.**  
Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte: Du Glivec® aux traitements de deuxième génération.  
*Rev.Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine.*
181. **Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL.**  
Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies.  
*J Clin Oncol. 15 mars 2002;20(6):1692-703.*
182. **Savage DG, Antman KH.**  
Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy.  
*N Engl J Med. 28 févr 2002;346(9):683-93.*
183. **Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al.**  
Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors.  
*Clin Cancer Res. oct 2002;8(10):3034-8.*
184. **Penzel R, Aulmann S, Moock M, Schwarzbach M, Rieker RJ, Mechttersheimer G.**  
The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated.  
*J Clin Pathol. juin 2005;58(6):634-9.*
185. **MERLIN JL.**  
Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie : Médicaments anticancéreux (1e partie).  
Lett pharmacol (Boulogne). 2008;22(2):51-62.

186. **Gd D, M von M, Cd B, Ad V den A, B E, Pj R, et al.**  
Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *The New England journal of medicine*.  
*15 août 2002 [cité 17 nov 2023];347(7)*.
187. **van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al.**  
Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study.  
*Lancet*. 27 oct 2001;*358(9291):1421-3*.
188. **Debiec-Rychter M, Pauwels P, Lasota J, Franke S, De Vos R, De Wever I, et al.**  
Complex genetic alterations in gastrointestinal stromal tumors with autonomic nerve differentiation.  
*Mod Pathol*. juill 2002;*15(7):692-8*.
189. **Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients.**  
*J Clin Oncol*. 1 mars 2010;*28(7):1247-53*.
190. **George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al.**  
Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure.  
*Eur J Cancer*. juill 2009;*45(11):1959-68*.
191. **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al.**  
Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.  
*Lancet*. 14 oct 2006;*368(9544):1329-38*.
192. **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al.**  
Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.  
*Lancet*. 26 janv 2013;*381(9863):295-302*.



193. **Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, Blay J, Rutkowski P, Bui B, et al.**  
Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis.  
*JCO. 20 mai 2009;27(15\_suppl):10564-10564.*
194. **Wiebe L, Kasza K, Maki R, D'Adamo D, Chow W, III J, et al.**  
Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium.  
*Journal of Clinical Oncology. 20 mai 2008;26:10502-10502.*
195. **Zelek L.**  
La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.  
*Cancer/Radiothérapie. 1 févr 2006;10(1):68-71.*
196. **Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al.**  
Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors.  
*J Clin Oncol. 20 mai 2006;24(15):2325-31.*
197. **Samiian L, Weaver M, Velanovich V.**  
Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up.  
*Am Surg. mars 2004;70(3):187-91; discussion 191-192.*
198. **Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al.**  
Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD.  
*Eur J Hum Genet. janv 2008;16(1):79-88.*
199. **Sepe PS, Brugge WR.**  
A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors.  
*Nat Rev Gastroenterol Hepatol. juin 2009;6(6):363-71.*

200. **Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al.**  
Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.  
*J Clin Oncol.* 1 mai 2007;25(13):1753-9.
201. **Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, et al.**  
Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations.  
*Am J Surg Pathol.* janv 2007;31(1):113-20.
202. **Jean-François MOSNIER.**  
Les tumeurs stromales gastro-intestinales: du gène au traitement Hépatogastro.  
*In 2004. p. Numéro 6, 403-6.*
203. **Mosnier JF.**  
Les tumeurs stromales gastro-intestinales: du gène au traitement.  
*Hépatogastro.* 2002;403-406.



# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الأثم والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





أطروحة رقم 439

سنة 2023

المظاهر الوبائية والتشريحية المرضية والكيميائية  
المناعية لأورام اللحمة المعدية المعوية :  
تجربة مصلحة التشريح المرضي  
بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2023/12/18  
من طرف

السيدة مريم لحمامصي

المزدادة في 11 فبراير 1998 ببني ملال  
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأورام السدوية المعدية المعوية - أورام متوسطة - تشريح مرضي

اللجنة

الرئيسة

ح. رايس

السيدة

أستاذة في علم التشريح المرضي

المشرف

أ. فخري

السيد

أستاذ في علم التشريح المرضي

الحكم

م. خوشاني

السيدة

أستاذة في العلاج بالأشعة