



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :333

**ASPECTS ANATOMOPHTHOLOGIQUES DES TUMEURS
STROMALES GASTRO INTESTINALES :
«EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU
CHU IBN SINA DE RABAT» (À PROPOS DE 43 CAS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .../..../2021

PAR

M. EL ALAOUI YASSIR

Né le 14/05/1993 à Tétouan

*Médecin interne au CHU TANGER –
Tetouan ALHoussima*

***Pour l'obtention du diplôme
De Docteur en Médecine***

Mots Clés : Tumeur stromale, morphologie, Immunohistochimie, pronostic

JURY

Pr. Said BENAMR

Professeur de Chirurgie Générale

Pr. Ahmed JAHID

Professeur Anatomie Pathologique

Pr. Jalil MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Pr. Rahal MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ إِنَّا كُنَّا بِكَ
أَنْبَاءً نَبَتْ الْعِلْمِ الْحَكِيمِ

صِدْقِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

*Enseignant militaire

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

*Enseignant militaire

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie – Obstétrique

Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie

Traumatologie – Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique

Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami

*Enseignant militaire

Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-*Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

*Enseignant militaire

Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-D chargé Aff Acad. Est.***
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
*Enseignant militaire
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
*Enseignant militaire

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
*Enseignant militaire

Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale

Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
*Enseignant militaire

Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
*Enseignant militaire

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
*Enseignant militaire	

Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Gynécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie

Rhumatologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie

*Enseignant militaire

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques

*Enseignant militaire

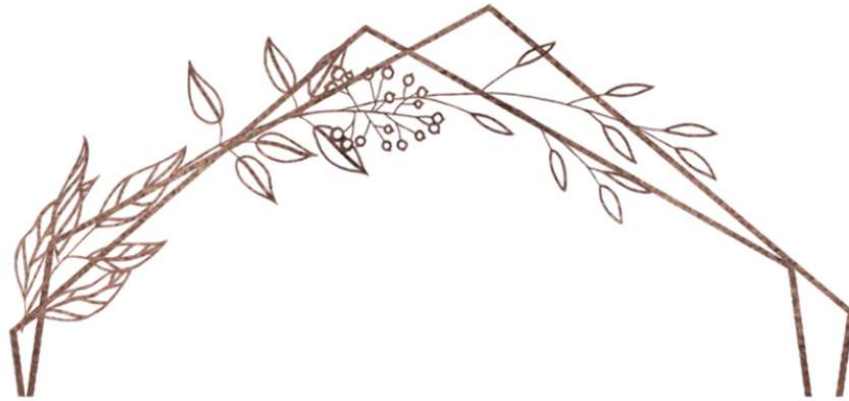
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

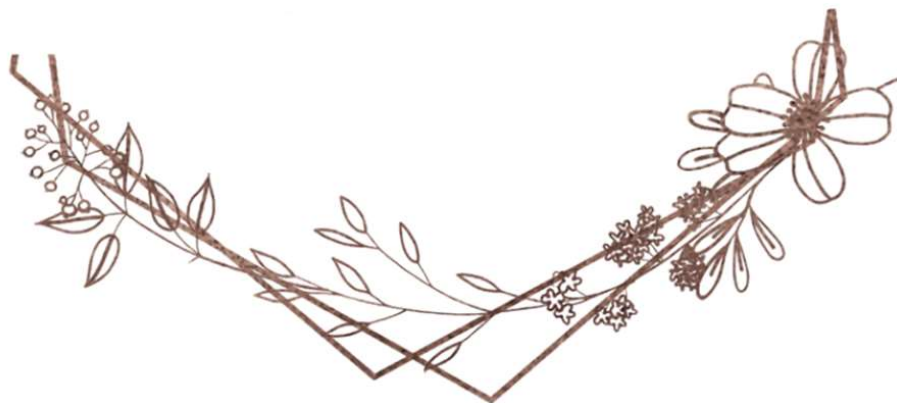
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Enseignant militaire

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

**A MES TRES CHERS PARENTS :
DR EL ALAOUI MOHAMED, SOUAD BENAMEUR**

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'affection et tout l'amour que
je vous porte ,

Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez
consentis et tout l'effort que vous avez déployé pour moi durant toutes ces
longues années de formation .

POUR VOUS MAMAN :

Je te dis 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
meilleure vie ,Tu n'as ménagé aucun effort pour que nous ayons une bonne
éducation ,J'espère avoir exaucé vos rêves de me voir médecin et avoir été à la
hauteur de vos attentes .

POUR VOUS PAPA :

vos qualités humaines exceptionnelles font de vous un père exemplaire et un
modèle de vertu, jointes à vos compétences professionnelles, votre dévouement
au travail et le grand estime que vous accordez à votre noble métier et à tes
malades m' inspirent une grande admiration

Vous serez pour moi l'exemple de droiture et de sérieux dans l'exercice de notre
profession

Je te remercie papa Pour toutes tes sacrifices et tes prières qui n'ont cessé de me
suivre et de me servir de guide de bonne foi

Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde .

Ce modeste travail qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos
grands efforts et vos immenses sacrifices et qui n'est qu'une simple récolte de ce
que vous avez semé

*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 mes très chères soeurs et frères Soumaya,Sara ,Oussama,Atae

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon
attachement. pour tout le soutien et l'aide dont vous avez toujours fait
preuve à mon égard*

*vosre aide et vosre générosité extrêmes ont été pour moi une source de
courage, de confiance et de patience.*

*Que nos fraternels liens se pérenniser et consolider davantage. Qu'il me
soit permis aujourd'hui d'assurer mes sincères sentiments de
reconnaissance et de profonde sympathie.*

Je vous aime énormément

A ma très chère épouse Zaynab Bouchraoit:

A la femme de ma vie, A mon âme sœur

ton soutien, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement, tes encouragements continus m'ont permis de réussir ce travail.

Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon amour et mon sincère attachement

Je pris Dieu pour nous garder à jamais unis en pleine joie et prospérité.

A la mémoire de mes grands parents

Je sais que vous seriez heureux du chemin parcouru jusqu'à ce jour. Il me manque de voir toute la fierté dans vos yeux, que vos âmes soient en paradis.

A toute la famille Benameur, toute la famille El Alaoui,

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.

A mes adorables amies :

yassine, naji, amine,omar, othman, younes, zouhir, hicham, mohamed

A tous les inoubliables moments que nous avons passés ensemble

J'espère pour vous une vie pleine de bonheur de réussite et de prospérité

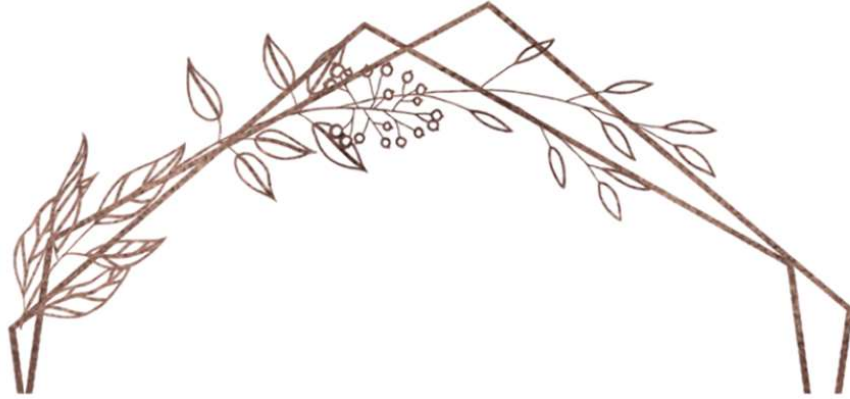
A tous mes amis de la famille amitienne , et de l'équipe de gastroentérologie du CHU Tanger :

Merci pour tous les moments de joie que nous avons passé ensemble Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

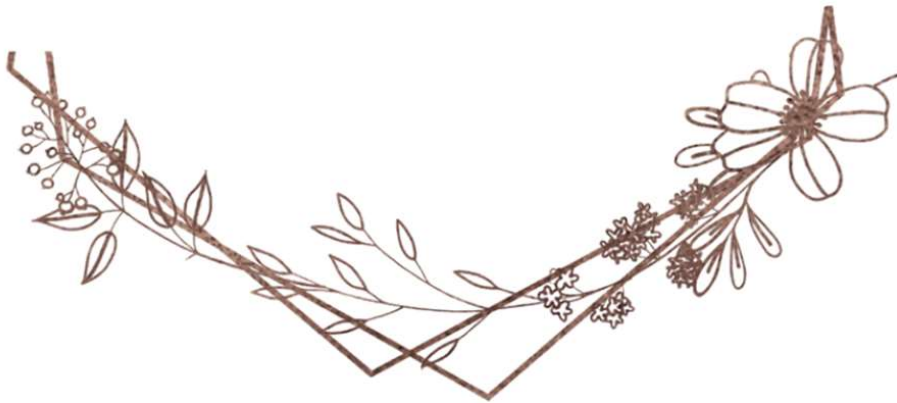
A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble. Avec toutes mes prières d'une longue vie pleine d'amour, de bonne santé et de réussite.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
PR AHMED JAHID

il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide, et ce, en toute circonstance . Vous m'avez toujours accueilli avec bienveillance et sympathie .

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés
Vous incarnez des qualités sociales enviabes, votre gentillesse et votre modestie exemplaire jointes à vos compétences professionnelles et humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession J'espère être digne de votre confiance, et je vous prie, cher Maître, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Pr BENAMR Said

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Vous m'avez chaleureusement accueillie dans votre service.

Nous vous portons une grande considération tant pour vos qualités humaines que pour votre sens clinique et votre conscience professionnelle. Vous serez pour nous l'exemple de droiture et de sérieux dans l'exercice de notre profession

Veillez, Cher Maître, trouvez dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

PR MDAGHRI JALIL

*Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec
lesquelles vous avez accepté de juger ce travail*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines
ont suscité en nous une grande admiration.*

*Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous vous prions, cher
Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute
considération*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Pr MSSROURI RAHAL

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines
font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande
admiration et un profond respect. Permettez-nous, Chère Maître de vous
exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude*



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales	73
Tableau II: Nouvelle classification pronostique de l'AFIP	74
Tableau III: La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH [90].....	75
Tableau IV : Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de l'AFIP	76
Tableau V: Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de NIH.	76

LISTE DES FIGURES

Figure 1: aspect histologique montrant le marqueur conjonctif Vimentine positif	7
Figure 2:étection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP)	10
Figure 3 : Fréquence et localisation des mutations	11
Figure 4:Coupe macroscopique d'une tumeur stromale de l'intestin grêle à croissance mixte	14
Figure 5: coupe macroscopique d'une volumineuse tumeur stromale gastrique à croissance endoophytique comportant des remaniements hémorragiques, et nécrotiques.....	15
Figure 6: Aspect histologique d'une tumeur stromale constitué de cellules fusiformes	16
Figure 7:Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée des cellules épithéliomes.....	16
Figure 8: Image Microscopique de GIST se développant au dépend de cellules interstitielles de CAJAL.	17
Figure 9:Immuno marquage positif au CD117 sur les cellules tumorles	18
Figure 10:Immuno marquage positif au CD34 : La coloration brune des cellules fusiformes indique l'expression du récepteur CD 34.....	19
Figure 11:immunomarquage positif au PS100 sur les cellules tumorales.....	21
Figure 12:immunomarquage positif au DOG1 sur les cellules tumorales.....	22
Figure 13: modèle de progression génomique GIST.	25
Figure 14:Pièce de résection segmentaire du grêle auquel est appendue la masse tumorale à croissance exophytique.....	37

Figure 15:aspect microscopique d'une Prolifération tumorale fuso-cellulaire au dépend de la sous muqueuse faisant évoquer une GIST	37
Figure 16:coupe macroscopique d'une pièce de résection gastrique atypique comportant une tumeur stromale infiltrante la paroi gastrique	39
Figure 17: aspect microscopique d'une Prolifération tumorale fuso-cellulaire au dépend de la sous muqueuse faisant évoquer une GIST	39
Figure 18:pièce de resection iléo colique auquel est appendue la masse tumorale.....	41
Figure 19:Etude immuno histo chimique montrant immunomarquage positif au CD17.....	41
Figure 20:Pièce de gastrectomie siège de GISTs double de localisation gastrique à croissance endophytiques	43
Figure 21: aspect microscopique d'une Prolifération tumorale fuso-cellulaire au dépend de la sous muqueuse faisant évoquer une GIST	43
Figure 22: Pièce de résection colique d'une tumeur stromale à développement exophytique	45
Figure 23: Etude immuno-histo chimique confirmant le diagnostic de GIST devant la positivité PS100	45
Figure 24: Etude immuno-histo chimique montrant la positivité de CD34.....	45
Figure 25: Répartition des patients selon le sexe au cours de notre étude.....	46
Figure 26: Répartition des GIST selon le siège au cours de notre étude	47
Figure 27: Répartition des GIST selon le moyen de confirmation diagnostique au cours de notre étude.....	48
Figure 28: Répartition des GIST selon leurs tailles au cours de notre étude.....	49
Figure 29:Formes morphologiques retrouvées dans notre étude	50
Figure 30:immunomarquages positives dans notre études	51

Figure 31:Le ri sque de récidive de nos patients selon la classification de NIH.	52
Figure 32: aspect endoscopique de GIST.....	56
Figure 33:TDM abdominale montrant une tumeur stromale gastrique a développement exophytique hypodense renferment des zones de nécroses.....	58
Figure 34:Caractéristiques histologiques typiques des GIST.	61
Figure 35: Aperçu de la fréquence de sous typage de GIST.....	63
Figure 36:nomogramme pour prédire la survie sans récidive après résection de GIST primaire.....	75
Figure 38: GIST localisées : algorithme de prise en charge et surveillance.....	83
Figure 39:.GIST métastatiques ou localement avancées : algorithme de prise en charge	85

LISTES DES ABREVIATIONS

AFIP	: ARMED FORCED INSTITUTE OF PATHOLOGIE
AML	: ACTINE MUSCULAIRE LISSE
ASCO	: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
C-KIT	: RECEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE SCF (STEM CELL FACTOR),
CD34	: HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL ANTIGEN CD34
DOG-1	: DECOUVERT SUR LA GIST 1
GIST	:TUMEUR STROMAL GASTRO INTESTINAL
HPF	: CHAMP A FORT GROSSISSEMENT (HIGH POWER FIELD)
IRM	: IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE
KI 67	: L'ANTIGENE KI-67
NIH	: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
ND	: RISQUE NON DETERMINE
OMS	: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
PS100	: PROTEINE S 100
PNC	: PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN
PDGFRA	: PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR ALPHA
RECIST	: RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS
RCP	: REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE
TDM	: TOMODENSITOMETRIE



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
ETIOPATHOGENIE	6
I-EMBRYOLOGIE: LES CELLULES DE CAJAL :.....	7
II. BIOLOGIE MOLECULAIRE DES GIST :.....	8
1- C-kit ou CD 117 :.....	8
2- PDGFR A :	10
3-GIST non mutées pour KIT /PDFGRA :.....	11
4-Autres anomalies :	12
RAPPEL D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE	13
I. MACROSCOPIE:.....	14
1-Siège :	14
2-Forme :.....	14
3-Taille :.....	14
II. MICROSCOPIE OPTIQUE :.....	15
III. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :.....	16
IV. IMMUNOHISTOCHIMIE:	17
a-Marqueurs classiques :.....	18
b-Marqueurs nouveaux	21
V-LA BIOLOGIE MOLECULAIRE :	22
1-Mutations primaires	23
2-Mutations secondaires :	23
3-Autres altérations génétiques :.....	23
4 -Progression génomique :	24
VI. Nouvelles entités :.....	25
MATÉRIELS ET MÉTHODES	27
1-TYPES DE L'ETUDE :.....	28

2-DONNEES DES PATIENTS	28
3-Reccueil des données :.....	29
ANALYSE DES RESULTATS :	30
I. OBSERVATIONS	31
1-OBSERVATION :.....	31
2-Compte rendu des pièces opératoires :.....	36
II-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES GIST :	46
1-Frequence :.....	46
2-Répartition selon le sexe /Age :.....	46
3-Siege de la tumeur	47
III. DIAGNOSTIQUE POSITIF	48
1-MOYENS DE CONFIRMATIONS :.....	48
2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	49
IV- FCTEURS PRONOSTIQUES :	52
DISCUSSION	53
I-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :.....	54
1. Incidence :.....	54
2. le siège:.....	54
3. Age, sexe, race :	55
II- ETUDE CLINIQUE :.....	55
III-DIAGNOSTIC PARCLINIQUE :.....	55
1.Endoscopie	56
2.Écho-endoscopie	57
3 . Scanner et IRM	58
4- histologie.....	59
IV. DIAGNOSTIQUE POSITIF	64
1. MOYENS DE CONFIRMATIONS :	64
2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	65

V-FORMES CLINIQUES :	67
1-Selon la localisation digestive :	67
2- Les associations lésionnelles:	68
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	69
1- Léiomyome et léiomyosarcome :	69
2- Schwannome :	69
3- Sarcome de kaposi :	70
4- Carcinome sarcomatoïde :	70
5- Tumeur fibreuse solitaire :	71
6- Mélanome métastatique	71
7- Séminome :	71
VII-FACTEURS PRONOSTIQUES :	72
1. La classification de NIH :	72
2. La classification l'Armed Forced Institute of Pathology AFIP :	73
3. La classification de Joensuu.....	74
4- Le nomogramme GIST pour prédire la survie sans récidence :	75
5-AUTRE FACTEURS PRONOSTIQUES :	77
VI. TRAITEMENT :	80
1. Traitement locoregional :	80
2 .Traitement systemique :	86
RESUMES.....	89
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	93



INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales qu'on désigne souvent par « GIST » de l'appellation anglaise (Gastro Intestinal Stroma Tumors), représentent la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente du tube digestif. qui peuvent se développer le long du tube digestif ou parfois à partir de l'épiploon et du mésentère

Depuis plusieurs décades, ces tumeurs ont fait l'objet d'un regain d'intérêt, stimulé par la découverte de l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT, récepteur de facteur de croissance, qui a contribué à mieux individualiser le cadre nosologique de ces tumeurs qui ont été depuis longtemps confondues avec les autres tumeurs conjonctives, à savoir principalement les schwannomes et les léiomysarcomes. et la découverte d'un traitement médical spécifique des formes malignes.

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

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémiologiques, morphologiques, immuno histochimiques, et pronostic des tumeurs stromales gastro-intestinales au service d'anatomie pathologie avicenne RABAT ainsi que de déterminer l'importance de l'apport des nouvelles techniques d'anatomopathologie, pour établir le diagnostic précis des GIST.

Et également de comparer les résultats aux données de la littérature nationale et internationale.



HISTORIQUE

Le terme de tumeur stromale a évolué avec le temps, et ces tumeurs ont longtemps fait l'objet de controverses en matière d'histogénèse, de classification et de pronostic. En effet, jusqu' à la fin des années 60, les tumeurs stromales ont fait suite à la description faite par Stout et d'autres auteurs qui les considéraient comme **des néoplasmes du muscle lisse**, utilisant les termes de léiomyomes, léiomyosarcomes et léiomyoblastomes. Dans les années 70, l'avènement de la microscopie électronique a permis Appelman Henry (tableau1) de découvrir que ces tumeurs expriment une différenciation musculaire lisse ; et le nom de « tumeur stromale » est alors évoqué pour la première fois. Au début des années 80, l'avènement de l'immunohistochimie a mis en évidence le manque de caractéristiques immunophénotypiques de la différenciation musculaire lisse. Ceci a abouti à une classification plus générique. Ainsi, en 1983, Mazur et Clark (1, 2, 3) utilisèrent le concept de «tumeurs stromales» pour faire allusion aux **«tumeurs conjonctives indifférenciées»** qui ne sont ni des léiomyomes typiques ni des schwannomes typiques, ayant pour origine une cellule mésenchymateuse immature ,mais ne présentant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse, c'est-à-dire n'exprimant seulement le CD34. L'expression « tumeur stromale » s'étendit jusqu'à désigner toute **tumeur conjonctive du tube digestif exprimant le CD34**. En 1984, Herrera et al (4) décrivent sous la nomination de pléxomes ou pléxosarcomes, une variété de tumeurs stromales d'évolution bénigne ou maligne, et qui sont issue des nerfs du système nerveux autonome du muscle lisse de tube digestif. Drovak et Walker (5,6,7,8) remplacent en 1986 le terme de pléxome et pléxosarcome par celui **de tumeurs du système nerveux autonome du tube digestif GANT** (gastrointestinal autonomus nerve tumors) dont le diagnostic repose sur des critères ultra structuraux. En 1992, Min et al (9)

rapportent une nouvelle entité ultrastructurale, les tumeurs avec fibres skénoïdes ou en écheveaux. En 1998, la découverte d'un nouveau marqueur , **la protéine CKIT (CD117)**, exprimée par la quasi-totalité des tumeurs stromales ,a enfin contribué à la reconnaissance de cette entité« tumeur stromale gastro-intestinale » ;elle a pris une place primordiale dans la définition de celle-ci, et s'est révélée être une piste essentielle dans la compréhension de l'histopathologie de ces tumeurs. Parallèlement, en 1998, Hirota et al a mis en évidence la relation entre le développement des GIST et al **mutation du gène KIT**.

En 2001, 3ans après la découverte du gène, le premier traitement par l'inhibiteur de tyrosine kinase a vu le jour ; ainsi le traitement par la thérapie ciblé est mis en œuvre et De nombreuses publications ont depuis confirmé ces premiers travaux, permettent une avancée fondamentale dans la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs .

Tableau I : Evolution de la dénomination des tumeurs stromales

Auteurs et année	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
Martin et al. 1960	Tumeurs myoïdes	
Stout et al. 1962	Léiomyomes léiomyoblastomes	
Appelman et al. 1977	Léiomyomes cellulaires	
Mazur et al. 1983	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST= Gastrointestinal stromal tumors
Herrera et al. 1984	Plexomes /plexosarcomes	
Walker et al. 1986	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT
Min et al. 1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux	
Kindblom et al. 1998	Tumeurs des cellules Interstitielles pacemaker	GIPACT



ETIOPATHOLOGIE

I-EMBRYOLOGIE: LES CELLULES DE CAJAL :

L'origine embryologique des cellules de Cajal fait débat depuis leur découverte il y a centaines d'années. Ils étaient considérés comme des cellules neuronales ou gliales. De plus, une origine de la crête neurale a été suggérée (11,12). Cependant, avec l'avènement de l'immunohistochimie, les filaments intermédiaires de ces cellules étaient marqués par la vimentine, et non par les marqueurs de la crête neurale, ce qui était cohérent avec l'origine ou la différenciation mésodermique (13,14). Les cellules interstitielles de Cajal sont situées dans la paroi musculaire du tractus gastro-intestinal. Ce sont en fait de fines cellules fusiformes disposées en un réseau complexe détecté au niveau du plexus myentérique et, dans une certaine mesure, au niveau des couches musculaires de l'estomac et de l'intestin grêle (13,15,16). Une étude morphologique détaillée de ces cellules et une autre étude électrophysiologique ont montré qu'elles interviennent dans la régulation de la motricité digestive, comme démontré dans la maladie de Hirshprung, où il y a une diminution du nombre de cellules de Cajal. Récemment, plusieurs études (17, 18, 19) ont montré des similitudes immunohistochimiques et ultrastructurales entre les cellules qui composent les GIST et les cellules de Cajal.

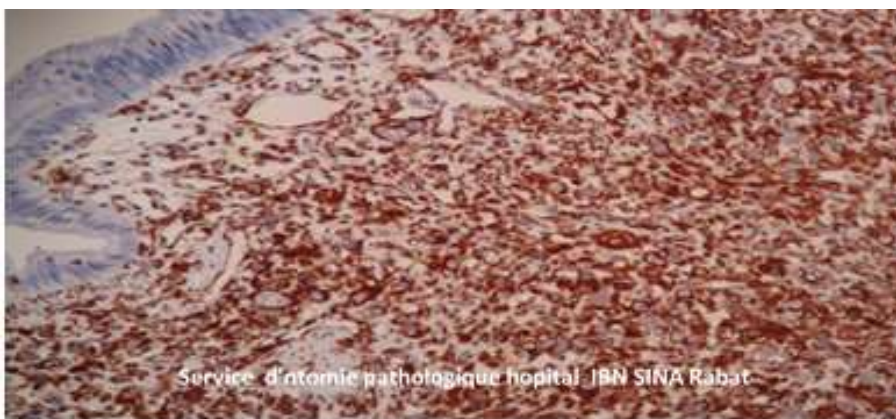


Figure 1: aspect histologique montrant le marqueur conjonctif Vimentine positif

II. BIOLOGIE MOLECULAIRE DES GIST :

Les tumeurs stromales digestives sont pour la plupart caractérisées par une mutation activatrice dans deux gènes qui codent pour des protéines de forte homologie appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase , *c-kit* et *PDGFR Alpha* (20,21). Ces mutations entraînent une activation permanente de la voie de transduction sous jacente et à une activation des signaux mitogènes.

1- *C-kit* ou *CD 117* :

La protéine *c-kit*, un produit du protooncogène *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 (22) (Figure 3). 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, dont la voie *Ras/MAPK* et la voie *PI3K/AKT* (23). 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 (24,25). Le récepteur *c-kit*, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, de la lignée germinale et des cellules neurectodermiques, joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogénèse, la spermatogénèse et la genèse cellulaire. Cajal (26). *Kit* est le siège de multiples mutations dans des modèles de sarcome félin et, en pathologie humaine, dans la leucémie aiguë myéloïde, dans certains syndromes myélodysplasiques, dans la mastocytose systémique, certains lymphomes, certaines tumeurs germinales et GIST (22). De ce fait, les différentes mutations du *kit* d'activation décrites à ce

jour sont toutes activatrices, de type « gain de fonction ». Les mutations du kit sont classées en deux catégories

a-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.

b- Les mutations dans le domaine kinase, impliquant probablement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche (27). Dans les tumeurs stromales, les mutations de ce gène, observées dans 85% à 90% des cas (figure1), sont responsables d'une activation spontanée de c- kit indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique. Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée. Les mutations de kit, et d'une manière plus générale son activation, pourraient jouer un rôle oncogénique initial dans le développement de cette maladie (28). Ces mutations sont réparties sur plusieurs exons (Exons 9,11,13,17).les mutations de l'exon 11 sont de loin les plus fréquentes et sont présentes dans environs 2/3 des GIST (22, 24). Elles se trouvent de part et d'autre de la région transmembranaire du récepteur impliquée dans la dimérisation de la kinase après fixation de son ligand. La nature des mutations semble influencer le devenir des tumeurs stromales (29,30).

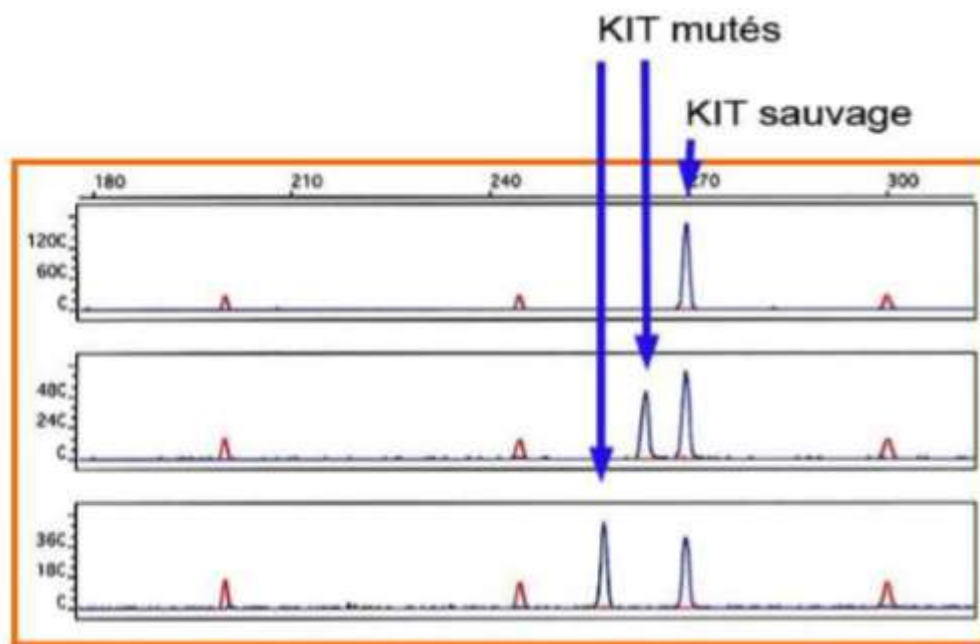


Figure 2: étection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP)

2- PDGFR A :

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, dont le ligand est PDGF (un facteur de croissance dérivé des plaquettes) sécrété principalement par les plaquettes mais aussi par les mastocytes et l'endothélium cellulaire. Il a un effet angiogénique et vasoconstricteur (28). Des mutations du PDGFR Alpha sont observées dans environ 7 % des cas de GIST. Ces mutations se retrouvent principalement dans l'exon 18 (6 %) (Fig. 2), et rarement dans l'exon 12 (< 1 %) (27). La surexpression de ces deux récepteurs du groupe tyrosine kinase et PDGFR A semble être exclusive, puisque le groupe de tumeurs surexprimées exprime peu de PDGFR A ou vice versa. En effet, nous trouvons dans la majorité des micro-GIST (GIST moins de 1 cm de découverte accidentelle) (31) que les mutations KIT et PDGFR sont supposées être des phénomènes précoces de la tumorigenèse des GIST. La présence de ces mutations provoque l'activation

constitutionnelle du récepteur tyrosine kinase indépendamment de la présence du ligand, un défaut dans la localisation subcellulaire de la kinase, qui reste dans les compartiments de Golgien intracellulaire à l'état homozygote, expliquant ainsi l'immunohistochimie retrouvée dans certains GIST (32).

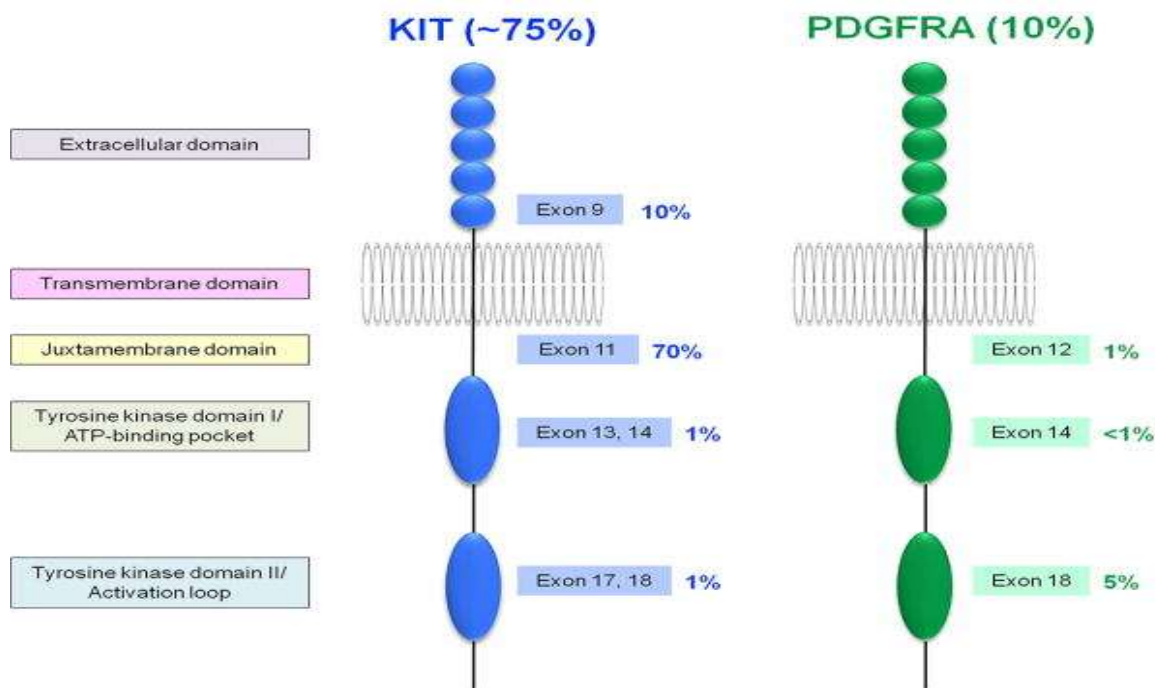


Figure 3 : Fréquence et localisation des mutations

3-GIST non mutées pour KIT /PDGFRA :

NF1 : les tumeurs stromales au cours de la neurofibromatose de type 1 sont souvent multiples, siègent dans le grêle, et non mutées pour KIT/PDGFRA. En cas de suspicion de mutation génétique constitutionnelle, une consultation d'oncogénétique est nécessaire.

SDHB : Le syndrome de Stratakis-Carney associe GIST et paragangliome extra-surrénalien, en rapport avec des mutations germinales du gène SDH. Les GIST sont volontiers multiples et de siège gastrique. Leur évolution est

généralement lente, avec possibilité de métastases ganglionnaires [38]. Elles ne présentent pas de mutation de KIT/PDGFRA, mais une perte d'expression de SDH-B en immunohistochimie

4-Autres anomalies :

D'autres anomalies génétiques apparaissent secondairement, notamment des altérations et des pertes de segments du chromosome 14, 22 et 1 (33,34). Une étude récente réalisée par Microarray d'expression individualise d'autres gènes surexprimés et susceptibles d'être activé in vivo dans les GIST. Leur rôle dans la progression tumorale reste à déterminer



**RAPPEL D'ANATOMIE
PATHOLOGIQUE**

I. MACROSCOPIE:

1-Siège :

Les GIST peuvent se localiser sur tout le tractus digestif avec **une prédominance gastrique**. La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de **la musculuse** (35, 36). Elles peuvent avoir une croissance, soit **endophytique** (fig 3) vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface, soit **exophytique** vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ».

2-Forme :

Elles sont bien limitées, arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée, parfois entourées d'une pseudocapsule.

3-Taille :

Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm. À la tranche de section, elles sont formées d'un tissu d'aspect encéphaloïde pouvant comporter, en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques, myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudocavitaire



Figure 4: Coupe macroscopique d'une tumeur stromale de l'intestin grêle à croissance mixte

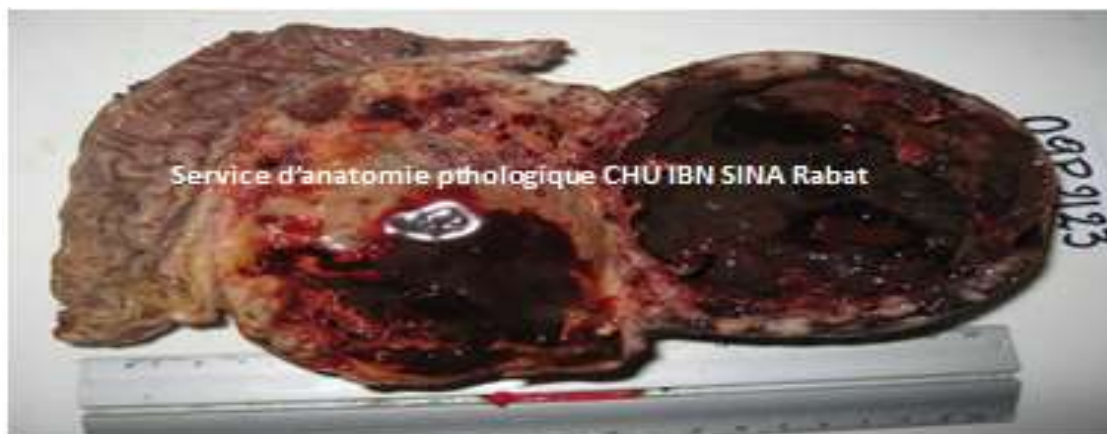


Figure 5: coupe macroscopique d'une volumineuse tumeur stromale gastrique à croissance mixte comportant des remaniements hémorragiques, et nécrotiques

II. MICROSCOPIE OPTIQUE :

Les aspects histologiques des tumeurs stromales digestives sont hétérogènes. En majorité, les GIST sont constituées de **cellules fusiformes** (Figure 6) d'allure conjonctive et de cellules rondes ou polygonales dites **épithélioïdes** (figure 7), des cellules ayant un aspect intermédiaire sont aussi présentes. On peut rencontrer des **cellules en bague à chaton**, des **cellules plasmocytoïdes**, des **cellules granuleuses**, ou encore des **cellules multinucléées**.

Le stroma est d'abondance variable, parcouru de nombreux vaisseaux sanguins. Il est parfois hyalin, hémorragique, abondant et myxoïde. Des globules ou serpentins éosinophiles intercellulaires, colorés par le réactif de Schiff (PAS) peuvent y être notés. L'architecture tumorale microscopique est palissadique rappelant l'aspect des tumeurs nerveuses, alvéolaire rappelant l'aspect des paragangliomes, ou solide lorsque les cellules tumorales sont épithélioïdes

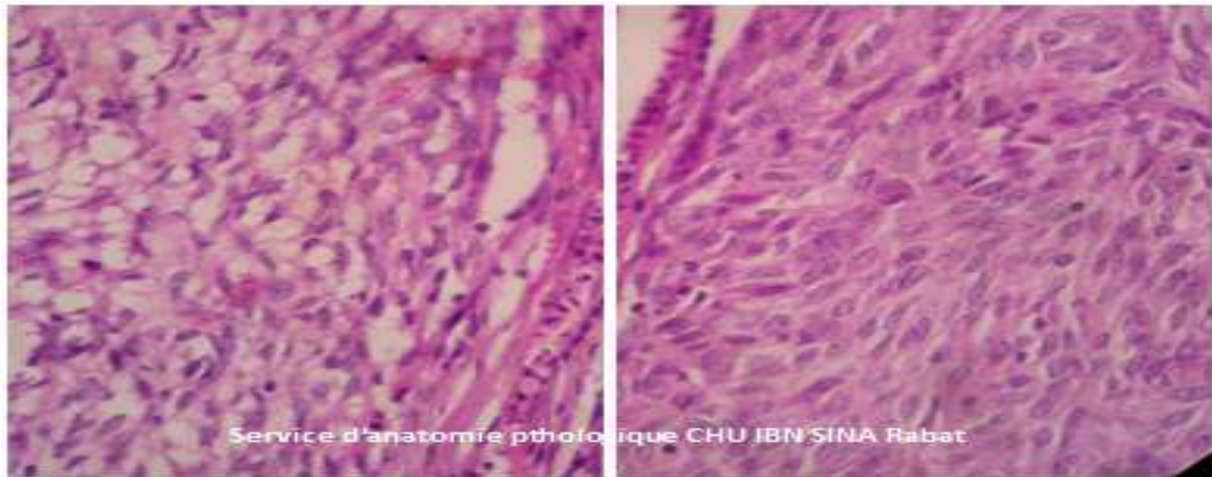


Figure 7: Aspect histologique d 'une tumeur stromale constituée des cellules épithéliomes

Figure 6: Aspect histologique d 'une tumeur stromale constitué de cellules fusiformes

III. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Les tumeurs stromales sont très hétérogènes quant à leurs caractères ultrastructuraux. On retrouve assez constamment la présence de projections cytoplasmiques proéminentes ressemblant à des filopodes entremêlés en un réseau complexe et parfois profondément invaginé dans les cellules voisines sans réel contact (39,40). Les noyaux sont ovales ou allongés, soulignés par une membrane nucléaire aux contours souvent irréguliers. La chromatine est soit régulièrement distribuée, soit répartie en mottes condensées contre la membrane. Les nucléoles sont parfois visibles et volumineux. La matrice intercellulaire inclut des amas épais de collagène et parfois un matériel fibrillaire fin et granuleux ressemblant à l'élastine. Par contre, on note l'absence de filaments d'actine des formations musculaires lisses typiques tel que dans le léiomyome. Il n'existe pas de lame bordante tumorale ni de réelle capsule organisée (41).

En règle générale, la majorité des cellules tumorales présentent des caractères de différenciation musculaire lisse incomplète ou ne présentent pas de

différenciation particulière. Ces éléments de différenciation myoïde partielle s'associent de façon variable à d'autres traits ultrastructuraux, l'ensemble récapitulant les caractéristiques des cellules interstitielles de Cajal. Dans 10 à 40% des cas figure N8, des caractères ultrastructuraux rappelant la structure des neurones du système nerveux autonome sont au premier plan (42).

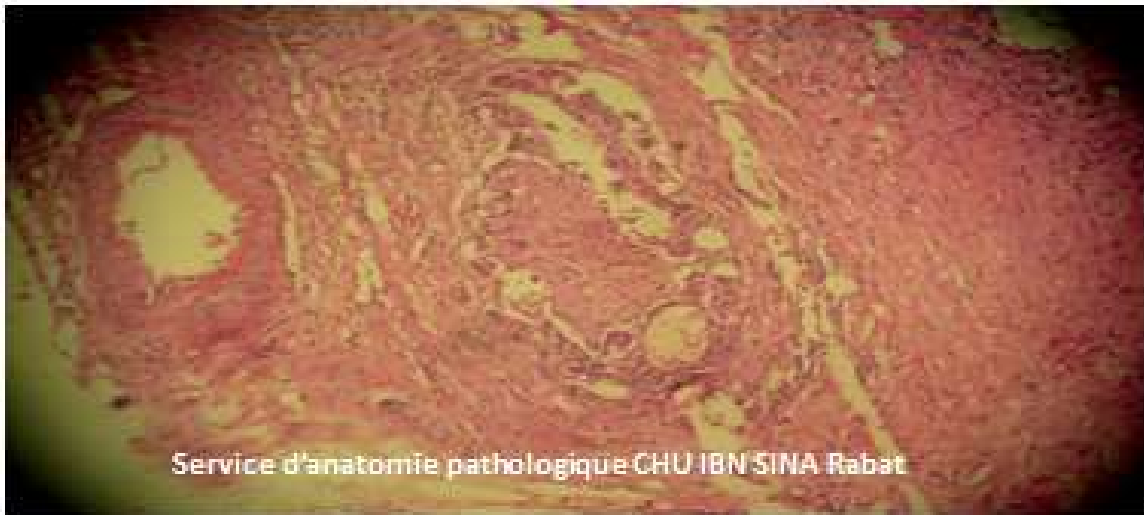


Figure 8: Image Microscopique de GIST se développant au dépend de cellules interstitielles de CAJAL.

IV. IMMUNOHISTOCHEMIE:

La synthèse des données immunohistochimiques de la littérature est difficile en raison de la variété des anti-corps employés (monoclonaux ou polyclonaux de sources diverses), de la sensibilité différente des protocoles de détection utilisés, de l'absence de standardisation des critères d'appréciation des marquages et du caractère inhomogène des séries étudiées (41,42,43).

a-Marqueurs classiques :

1- Le CD 117 ou c- kit : (Figure 9)

La recherche de l'expression de c-kit sur les cellules tumorales est nécessaire au diagnostic, elle est positive dans 85% des cas. Il est actuellement recommandé de faire ce marquage avec l'anticorps polyclonal A4502 au 1/50 sans restauration antigénique ou au 1/300 après restauration antigénique (tampon citrate pH 6). Le marquage positif peut être soit sous forme de petit points intracytoplasmique soit hétérogènes membranaire soit juxta-nucléaire, coloration marron . Sa répartition peut être hétérogène et son intensité variable, sans incidence sur le pronostic (43).

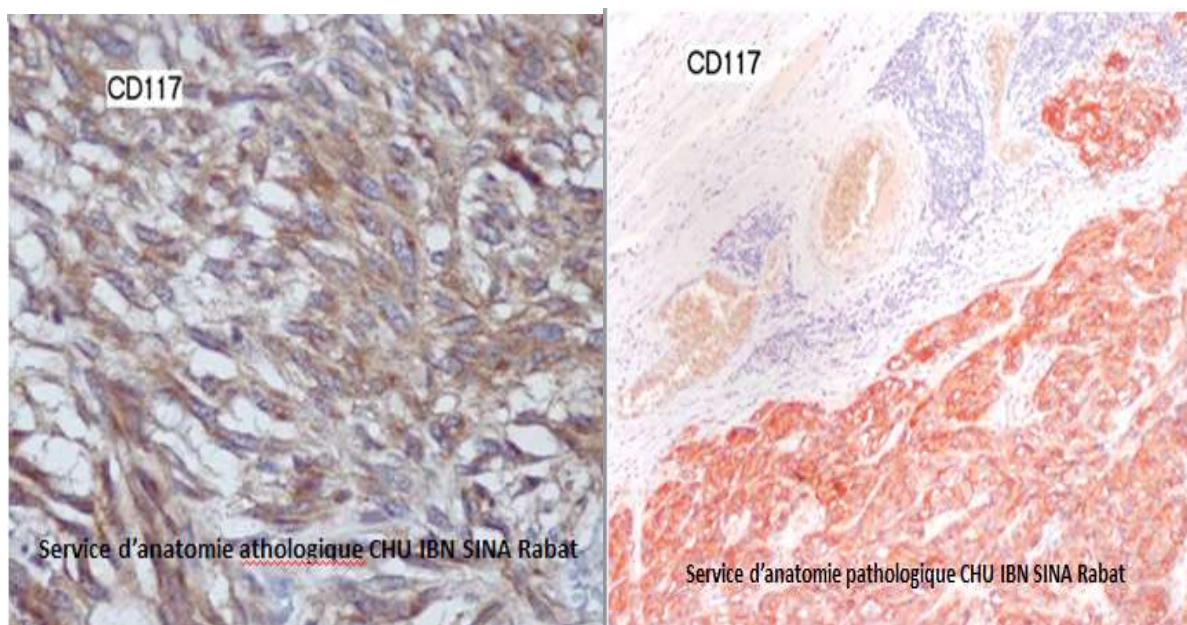


Figure 9:Immuno marquage positif au CD117 sur les cellules tumorles

2- Le CD 34 :

C'est une glycoprotéine de surface de 115KD (kilodalton) exprimée par les cellules souches hématopoïétiques et détectée dans les cellules endothéliales vasculaires, les cellules précurseurs du mésenchyme et les fibroblastes dermiques

et dont la fonction est inconnue (43). Elle est exprimée dans 60 à 70% des cas de tumeurs stromales aussi bien dans les tumeurs bénignes que malignes, et au niveau de tous les sites du tractus gastrointestinal. On note en revanche une importante variation selon le segment digestif atteint, avec un gradient décroissant entre les tumeurs gastriques et jéjunales. La plupart des tumeurs stromales qui n'ont ni les propriétés phénotypiques des cellules musculaires lisses, ni celles des cellules nerveuses, sont positives au CD34. Cette forte réactivité au CD34 permet de distinguer les tumeurs stromales des léiomyomes ou des schwannomes gastro-intestinaux typiques qui sont constamment négatifs au CD34. Cette particularité n'est pas en faveur d'une origine musculaire lisse ou nerveuse des tumeurs stromales mais suggère plutôt leur nature primitive ou mésenchymateuse (44).

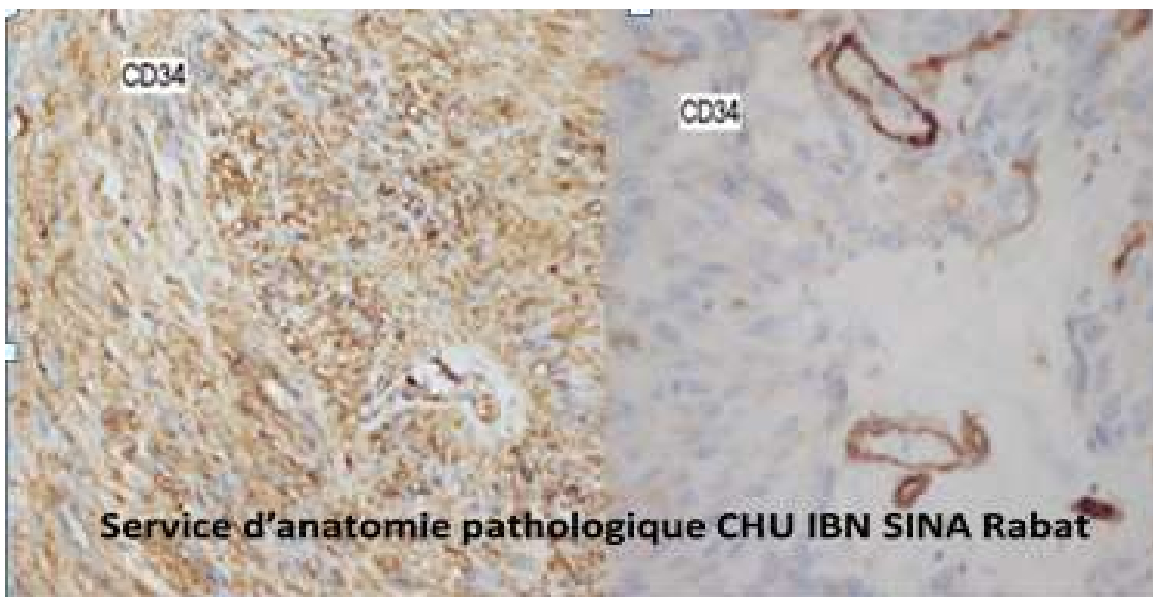


Figure 10:Immuno marquage positif au CD34 : La coloration brune des cellules fusiformes indique l'expression du récepteur CD 34.

3- La protéine h –caldesmone :

Elle est positive dans 80% des cas. Elle est également fortement exprimée dans les proliférations d'origine musculaire lisse (41,42).

4- L'actine musculaire lisse :

30 à 40% des GIST présentent une positivité pour cette protéine, le plus souvent focale. Il faut distinguer la positivité réelle des cellules tumorales et celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur (44).

5- La Desmine :

C'est un filament intermédiaire du muscle lisse, myocardique et du muscle strié où il est présent sous forme de filaments homopolymériques composés d'unités de 55KD. Il joue le rôle de support pour la contraction des myofilaments. Cependant au cours des tumeurs stromales, le marquage par la Desmine est rare (moins de 5%) (45).

6- La protéine S100 :

Dérivée du tissu cérébral, la protéine S100 est une protéine de structure de 21KD. C'est un marqueur non spécifique exprimé par les cellules d'origine neurectodermique dont la cellule de Schwann. Elle n'est exprimée par les tumeurs stromales que dans 5 à 10% des cas. Une positivité intense et diffuse doit remettre en doute le diagnostic (43).

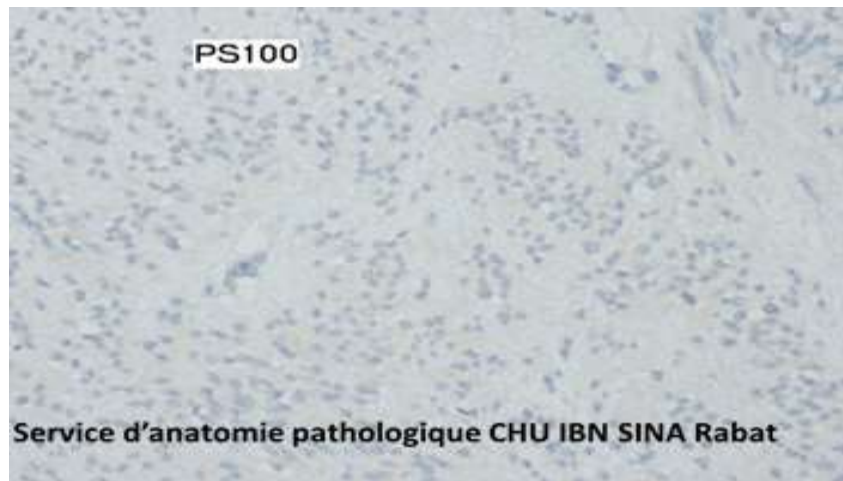


Figure 11:immunomarque positif au PS100 sur les cellules tumorales

7-La NSE :

Le neurone spécifique enolase (NSE) est un isomère d'une enzyme glycolytique la 2phospho-D-glycérate-hydrolase. Sa positivité dans les tumeurs stromales varie dans les séries de 10 à 30% (44,45). Ce sont les cellules aux caractéristiques neuroïdes en microscopie électronique tel les GANT, qui expriment ce marqueur de façon plus fréquente. Le diagnostic définitif est donc posé par l'anatomopathologiste avec la recherche des marqueurs spécifiques : -C-KIT : Positif dans 90% des cas. -CD34 : Positif dans 60% à 70% des cas. -SMA : Positif dans 30% à 40% des cas. -La desmine et protéine S100

b-Marqueurs nouveaux

-La protéine DOG1

Le gène DOG1, "découvert sur GIST 1" code pour une protéine de fonction inconnue. La protéine DOG 1 est extrêmement sensible et spécifique des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Les anticorps dirigés contre la protéine DOG1 se sont révélés extrêmement sensibles et spécifiques, démontrant une réactivité de 98-100% avec les GIST. Le modèle de coloration DOG1 est constitué de cellules tumorales et de cellules interstitielles cytoplasmiques et membraneuses de Cajal. Sa sensibilité a été jugée supérieure à c-Kit dans la mesure où de nombreux cas présentant des mutations de PDGFRA n'ayant pas montré de réactivité à la protéine c-kit étaient positifs pour DOG-1.

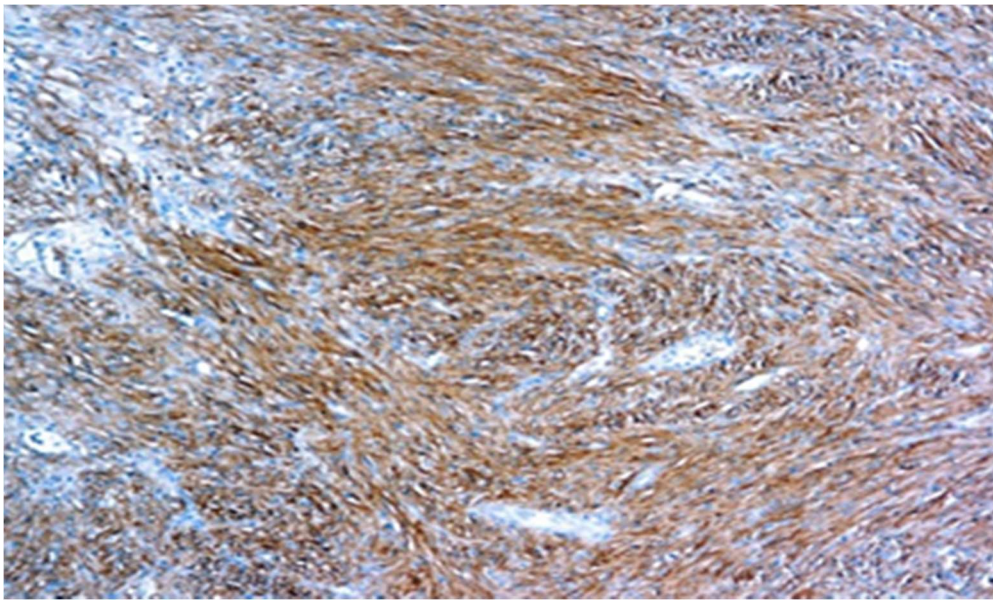


Figure 12:immunomarquage positif au DOG1 sur les cellules tumorales

V-LA BIOLOGIE MOLECULAIRE :

Les tumeurs stromales digestives sont caractérisées par l'existence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles, KIT et PDGFRA (46) ; leur activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de la liaison au ligand, par le biais d'anomalies moléculaires(46). Ces anomalies correspondent, dans 85% des cas, à des mutations activatrices dites « gain de fonction ».les mutations de KIT et du PDGFRA sont constantes mais de nature

variable. l'analyse moléculaire peut être réalisée à partir du tissu tumorale congelé idéalement ou fixé au formol.

1-Mutations primaires

Ils impliquent le gène KIT dans environ 85 % des cas (47). Elles sont le plus souvent retrouvées dans l'exon 11 (61%) codant pour le domaine juxta-membranaire du récepteur. Certaines concernent l'exon 9 (13%). Ces anomalies de l'exon 9 sont étroitement liées à la localisation dans l'intestin grêle. Les mutations KIT affectent très rarement les exons 13 (1 à 2%) et 17 (<1%). Les mutations sont liées à PDGFRA dans environ 7,6 % des cas des gist (48), elles sont en particulier de type épithéloïde, et présentent dans des localisations gastriques, elles siègent principalement dans l'exon 18 (6 %) et rarement dans l'exon 12 (1 %). Environ 5% des tumeurs (le type KIT Wild) ne présentent aucune anomalie moléculaire KIT ou PDGFRA (48). Ces formes représentent presque toutes les tumeurs GIST associées à la neurofibromatose de type 1. La valeur pronostique des différentes mutations dans les gènes cibles est largement discutée.

2-Mutations secondaires :

Les mutations secondaires présentent un profil particulier ; Elles correspondent presque systématiquement à des mutations ponctuelles dans la partie du gène codant pour les domaines tyrosine kinase (exons 13, 14 et 17). Les raisons de ces nouvelles mutations peuvent être multiples et mal comprises. Ils peuvent survenir sur un allèle instable pré-activé par la première mutation ou peuvent correspondre à un clone cellulaire initialement existant mais dont le niveau d'expression ne peut être démontré par les techniques actuelles de biologie moléculaire.

3-Autres altérations génétiques :

Des études cytogénétiques et moléculaires ont rapporté de fréquentes anomalies 14q et 22q dans les GIST, suggérant une perturbation des gènes suppresseurs de tumeurs aux premiers stades de la tumorigenèse (50). Les pertes (1p, 9q, 11p) et les gains de chromosomes (5p, 8q, 17q, 20q) semblent impliqués dans la progression tumorale des formes malignes et surtout métastatiques (51)

4 -Progression génomique :

Les mutations primaires KIT, PDGFRA ou NF1 représentent les événements déclencheurs oncogènes dans la plupart des GIST et sont suivies d'une accumulation progressive d'aberrations chromosomiques, abritant des gènes suppresseurs de tumeur putatifs et d'événements de dérégulation du cycle cellulaire. Les GIST métastatiques développent une résistance au traitement grâce à l'évolution de sous-clones résistants aux TKI avec des mutations KIT ou PDGFRA secondaires supplémentaires.

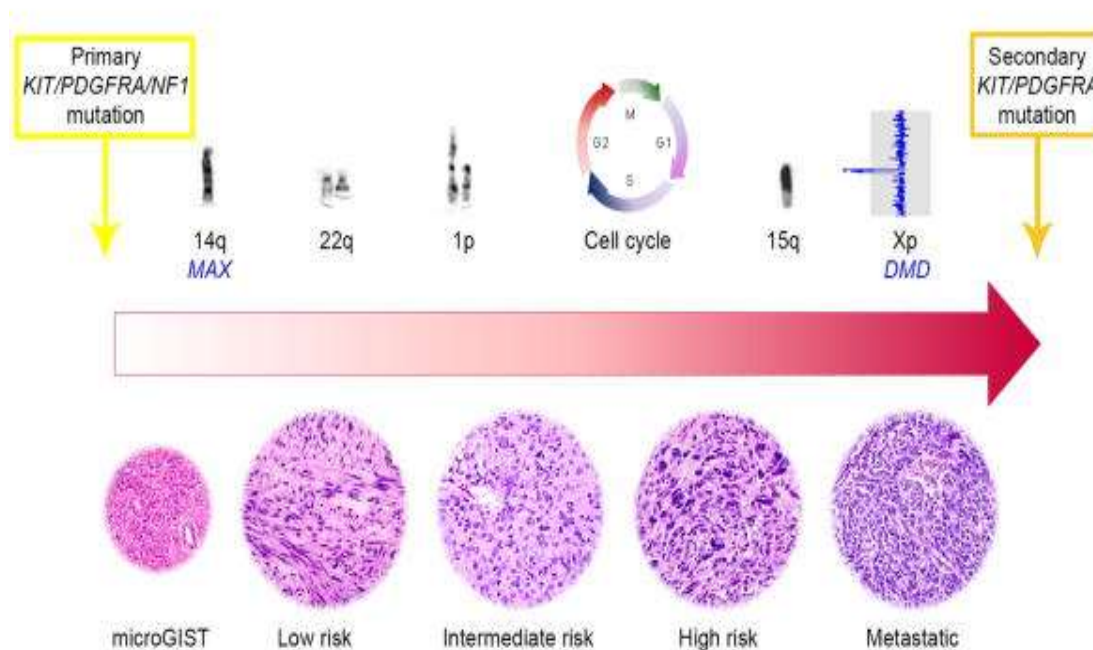


Figure 13: modèle de progression génomique GIST.

VI. NOUVELLES ENTITES :

Au cours de la dernière décennie, peu d'entités nouvelles ont été désignées ou reclassées sur la base de critères optiques morphologiques et ultrastructuraux (52,53,54) :

TM Les tumeurs stromales à fibres skénoïdes: sont des sarcomes qui se développent principalement au niveau du duodénum et du jéjunum, qui se caractérisent par la spécificité de contenir des groupements extracellulaires acide-Schiff colorés à l'acide périodique-Schiff. Ces tumeurs progressent souvent vers le sérum et ont, dans quelques cas, été associées à la maladie de von

Recklinghausen. L'étude en microscopie électronique montre que ces amas correspondent à une accumulation de filaments denses imbriqués, un site linéaire de nature inconnue.

TM Les tumeurs du système nerveux autonome : Anciennement appelé sarcome du plexus ou GANT (pour autonomus gastro-intestinal nerve tumors, par les auteurs anglo-saxons), il correspond à un type de GIST dont les cellules sont, dans une étude ultrastructurale, similaires à celles des plexus neuromusculaires entériques. Ces tumeurs, qui se développent dans l'estomac, l'intestin grêle ou le rétropéritoine, sont souvent de grande taille (plus de 10 cm), et ont dans plus de 50 % des cas une évolution maligne .

TM Les tumeurs desmoplasmiques à cellules rondes. Ce sont des tumeurs qui se développent dans le péritoine et sont composées majoritairement de cellules rondes. Cette entité, dont les premiers cas ont été rapportés en 1991, doit être mentionnée, car dans de très rares cas elle se présentait sous la forme d'une tumeur atteignant la paroi du tractus gastro-intestinal et constituée de cellules fusiformes. Ces tumeurs touchent essentiellement les enfants et les jeunes adultes, elles sont caractérisées par la présence d'une réactivité desmo-péritonéale intense et la réactivité des cellules tumorales aux marqueurs épithéliaux, macrophages, musculaires et neuroendocriniens. elles peuvent être agressives



MATÉRIELS ET MÉTHODES

1-TYPES DE L'ETUDE :

Notre travail est une étude rétrospective, étalée sur une période de 5 ans, allant de l'année 2015 jusqu'en 2020, incluant 43 cas de tumeurs stromales digestives diagnostiquées, au sein du service d'anatomie pathologie du CHU Ibn Sina de Rabat.

Ce travail est basé sur l'exploitation des données anatomopathologiques recueillies à partir de la base de données du service, notamment la revue des comptes rendu anatomo-pathologique réalisés au sein du service durant la période d'étude

Les informations recherchées étaient d'ordre épidémiologique, anatomopathologique couplé à l'immunohistochimie afin de décrire les différents aspects épidémiologiques, morphologiques, immunohistochimiques, des tumeurs stromales gastro-intestinales et également de déterminer l'importance de l'apport des nouvelles techniques d'anatomopathologie, pour améliorer les performances diagnostics et établir le diagnostic précis des GIST.

2-DONNEES DES PATIENTS

Critère d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre série toutes les GIST dont le diagnostic anatomopathologique couplé à l'étude immunohistochimique a été réalisé au sein du services anatomopathologie du CHU avicenne de Rabat durant la période d'étude .

Critère d'exclusion :

Nous avons exclus de notre série les patients chez qui les données anatomopathologiques ou immunohistochimique étaient insuffisantes

3-RECCUEIL DES DONNEES :

Toutes les données histologique, morphologique, et immunohistochimique, ont été recueillies à partir de la base de données du service d'anatomopathologie du CHU avicenne rabat ,tout en respectant la confidentialité des patients



ANALYSE DES RÉSULTATS :

I. OBSERVATIONS

1-OBSERVATION :

Le tableau suivant regroupe les données anathomo-pathologiques de nos patients recueillies depuis la base des données du service d'anatomie pathologique à l'hôpital IBN SINA RABAT :

N	sexe	Age	Examen effectués	Diagnostics
01	F	55ans	Pièce de Résection grêlique	Processus tumoral à cellules fusiformes mesurant 5 cm de grand axe évoquant en premier une GIST (tumeur stromale gastro intestinale) de risque de récurrence faible selon la classification pronostique de Miettinen et Lasota.
02	H	66ans	Gastrectomie partielle	Aspect morphologique d'une tumeur stromale gastrique (GIST) infiltrant la paroi gastrique jusqu'à la sous muqueuse mesurant 6,5 cm de grand axe à faible risque de récurrence selon la classification pronostique de Miettinen et Lasota
03	H	47ans	Pièce de résection d'une tumeur du grêle	Tumeur stromale intestinale (GIST) étendue à l'épiploon à haut risque de récurrence selon la classification Miettinen et Lasota.
04	F	59ans	Masse intra abdominale	Aspect morphologique et profil immunohistochimique en faveur d'une tumeur stromale gastro intestinale (GIST)
05	F	62ans	Biopsie de multiples nodules épiploïques	Plusieurs tumeurs à cellules fusiformes dont la plus grande mesure 3,3 cm de grand axe évoquant des GIST multiples.
06	H	55ans	Résection atypique de l'estomac	Aspect morphologique d'une tumeur stromale gastrique (GIST) à faible risque de récurrence selon la classification de Miettinen et Lasota. Taille tumorale : 7,5 cm de grand axe.
07	F	49ans	Gastrectomie totale + spléno-pancréatectomie caudale	tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) mesurant 22 cm à risque de récurrence élevé selon la classification de Miettinen et Lasota

08	F	39 ans	Résection grélique	Aspect morphologique évoquant une tumeur stromale grélique (GIST), mesurant 17 cm, de haut risque de récurrence selon les classifications de Fletcher et de Miettinen.
09	H	48 ans	Résection grêlo-sigmoïdienne	Aspect histologique et profil immunohistochimique d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) à risque modéré de récurrence
10	H	55ans	Résection iléo-coecale	Aspect morphologique compatible avec une tumeur stromale (12 cm) de haut risque de malignité
11	F	70ans	Résection atypique gastrique type WEDGE	- Aspect morphologique en faveur d'une tumeur stromale gastrique (GIST) de 24 cm de grand axe, de haut risque selon la classification de Fletcher et de Miettinen,
12	F	34ans	Masse abdominale Partie de l'estomac	Tumeur stromale gastrique (GIST) à cellules épithélioïdes, mesurant 26 cm, de haut risque selon les classifications de Fletcher et de Miettinen
13	H	69ans	Masse pariétale de l'estomac	Aspect morphologique évoquant une Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) de 9.5 cm de grand axe infiltrant la musculature gastrique de risque élevé de récurrence
14	H	53ans	Tumeur du grêle	Aspect morphologique d'une tumeur à cellules fusiformes évoquant en premier une GIST mesurant 12 cm de grand axe, de risque de récurrence élevé
15	F	46ans	Biopsie hépatique	Localisation secondaire hépatique d'une tumeur à cellules fusiformes Profil immunohistochimique en faveur d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).
16	F	51ans	Gastrectomie totale élargie au diaphragme hepatectomie	Localisation gastrique et hépatique d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) de risque élevé de récurrence selon la classification pronostique de Miettinen et Lasota.

16	H	63ans	Spléno-pancréatectomie caudale + gastrectomie partielle	Prolifération tumorale à cellules fusiformes Profil immunohistochimique en faveur d'une tumeur stromal gastro-intestinale (GIST).
17	H	75ans	Intestin grêle	Tumeur à cellules fusiformes peu différenciée Profil immunohistochimique en faveur d'une tumeur stromal gastro-intestinale (GIST)
18	H	57ans	Cytoponction d'une masse pararectale	Tumeur pararectale à cellules fusiformes correspondant probablement à une tumeur stromale gastro-intestinale
19	F	65ans	Tumeur du grêle	Aspect morphologique et profil immunohistochimique d'une GIST grélique de faible risque
20	H	71 ans	Masse sous muqueuse pararectale	Aspect cytologique d'une tumeur à cellules fusiformes en faveur d'une GIST
21	F	66ans	Masse grélique	Prolifération tumorale fuso-cellulaire de 16 cm de grand axe évoquant en premier une GIST. La résection est complète.
22	H	59ans	Gastrectomie partielle	prolifération fusocellulaire bien limitée en faveur d'une tumeur stroma gastro-intestinale (GIST). Les limites d'exérèse chirurgicales sont non tumorales
23	F	62ans	Gastrectomie partielle	Profil immunohistochimique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de l'estomac à risque de récurrence faible : (2 mitoses ; taille tumorale de 9 cm) selon la classification pronostique des GIST

24	H	65ans	Cytoponction d'une tumeur rétrogastrique sous échocendoscopie	Cytoponction d'une masse rétrogastrique de bonne qualité montrant une population cellulaire d'allure tumorale et le Profil immunohistochimique est celui d'une tumeur stromale : GIST
25	F	74ans	Cytoponction d'une tumeur de l'arrière cavité des épiploons sous échocendoscopie	la présence d'une population cellulaire tumorale fusiforme Aspect cytologique et Profil immunohistochimique d'une tumeur stromale gastro-intestinale dont le grade ne peut être précisé sur ce petit prélèvement.
26	H	62ans	Résection grélique	-Aspect morphologique et profil immunohistochimique d'une tumeur stromale (GIST) grélique (3 cm de grand axe) de faible risque selon Miettinen et Lasota. - Limite d'exérèse saine la plus proche passée à 4 mm de la tumeur. - Absence de nécrose tumorale - Absence d'embolies vasculaires - Tumeur classée pT3NxMx.
27	F	43	Biopsie gastrique	4 carottes mesurant 10mm de grand axe occupé par une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes d'architecture fasciculé Marquage positif intense aux CD34, DOG1 et CD17 Aspect morphologique et profil immunohistochimique d'une GIST gastrique de faible risque.
28	H	63	Biopsie d'une tumeur péri-hépatique	Aspect morphologique d'un processus tumoral indifférencié. complément d'étude immunohistochimique montre un marquage positif des cellules tumorales au CD117 cadrant avec une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST

29	F	57	Biopsie hépatique échoguidée	Localisation hépatique d'une tumeur à cellules fusiformes L'étude immunohistochimique réalisée montre une expression diffuse et intense du Dog1 et CD117 par les cellules tumorales
30	F	41	Processus fundique	la sous muqueuse abrite une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes Aspect morphologique et profil immunohistochimique en faveur d'une tumeur stromale gastrique (GIST), de faible risque selon les classifications de Fletcher et de Miettinen
31	F	53ans	Biopsie d'une masse pelvienne	Tumeur mesurant 8mm à cellules fusiformes Les cellules tumorales expriment : - Le CD 117, Dog1 et le CD34 en faveur d'une tumeur stromale (GIST), de faible risque selon les classifications de Fletcher et de Miettinen
32	H	67ans	Biopsie d'un processus fundique	Aspect cytologique d'une tumeur à cellules fusiformes en faveur d'une GIST L'immunohistochimie en faveur d'une tumeur stromale gastrique (GIST), de faible risque selon les classifications de Fletcher et de Miettinen
33	F	41ans	Cytoponction sous échocoscopie d'une masse gastrique	Tumeur sous muqueuse gastrique de 25 cm de grand axe, compatible avec une GIST stromale de siège gastrique (GIST) de risque élevé de récurrence.
34	H	69ans	Biopsie d'un processus antral	une prolifération tumorale faite essentiellement de cellules fusiformes Les cellules tumorales expriment : - Le CD 117, Dog1 et le CD34 compatible avec une GIST stromale de siège gastrique (GIST) de risque élevé de récurrence.

2-Compte rendu des pièces opératoires :

Compte Rendu I

Compte Rendu Anatomo-Pathologique

Masse grêlique

Macroscopie :

Reçu un segment grêlique mesurant 7 cm de long. Il lui est accolé une masse mesurant 6x4x3 cm.

A la coupe, elle est de contenu essentiellement hémorragique avec persistance de quelques zones blanchâtres périphérique.

Elle infiltre la paroi du grêle sans expansion dans la lumière.

Elle reste à 4 cm de la limite proximale et à 3 cm de la limite distale.

La muqueuse ailleurs est sans anomalie.

Microscopie :

L'examen histologique des prélèvements réalisés montre qu'il s'agit d'une prolifération tumorale bien circonscrite largement remaniée par l'hémorragie. Elle est faite de faisceaux courts entrecroisés de cellules fusiformes à noyaux allongés à chromatine vésiculeuse. Les atypies sont minimales.

L'index mitotique est estimé à 2 mitoses/25 champs au fort grossissement. De nombreux lymphocytes sont intercalés entre les cellules tumorales.

Conclusion :

Prolifération tumorale fuso-cellulaire de 16 cm de grand axe évoquant en premier une GIST.

Une étude immunohistochimique est en cours pour confirmer le diagnostic. La résection est complète.

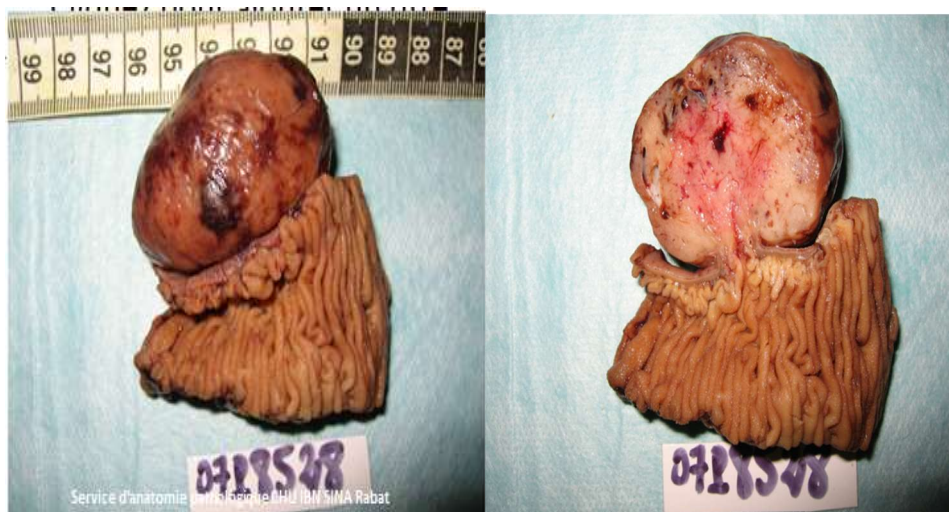


Figure 14: Pièce de résection segmentaire du grêle auquel est appendue la masse tumorale à croissance exophytique

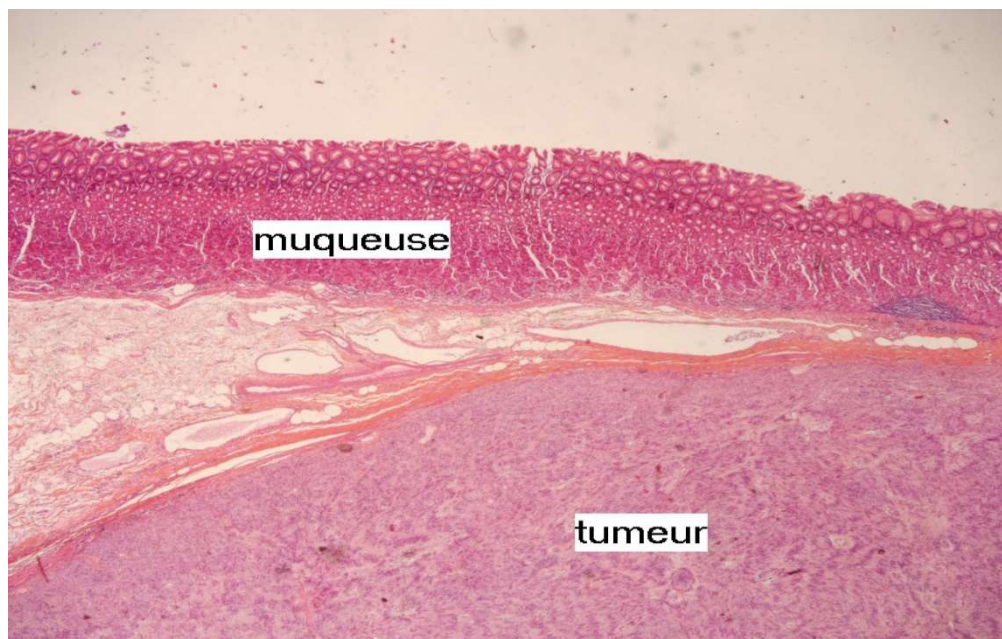


Figure 15: aspect microscopique d'une Prolifération tumorale fuso-cellulaire au dépend de la sous muqueuse faisant évoquer une GIST

Compte Rendu Anatomo-Pathologique

Compte Rendu N 2

Estomac

Macroscopie :

Reçu un fragment non orienté mesurant 11x4,5x3,5 cm, comportant une lésion bourgeonnante ulcérée sur le versant muqueux et sereux mesurant 9x4 x3,5 cm, entourée d'un liseré de muqueuse saine mesurant entre 0,2 cm et 0,6 cm.

A la coupe, couleur jaunâtre consistance ferme.

Microscopie :

L'examen histologique a porté sur une muqueuse gastrique, siège d'une prolifération fusocellulaire bien limitée, prenant naissance au dépend de la sous muqueuse. Cette prolifération est faite de cellules allongées, parfois ovoïdes, dotées d'un noyau puctiforme hyperchromatique et discrètement anisocaryotique. Quelques figures mitotiques sont notées. Le stroma est myxoïde lâche au niveau des zones hypocellulaires. On note par ailleurs, un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles.

Cette prolifération infiltre la musculaire muqueuse.

Les limites d'exérèse chirurgicale sont non tumorales.

Conclusion :

Aspect morphologique d'une tumeur stromale gastrique (GIST) infiltrant la paroi gastrique jusqu'à la sous muqueuse mesurant 6,5 cm de grand axe à faible risque de récidence selon la classification pronostique de Miettinen et Lasota

Un complément immunohistochimique est nécessaire afin de confirmer le diagnostic

Les limites d'excès chirurgicales sont non tumorales.



Figure 16: coupe macroscopique d'une pièce de résection gastrique atypique comportant une tumeur stromale infiltrante la paroi gastrique

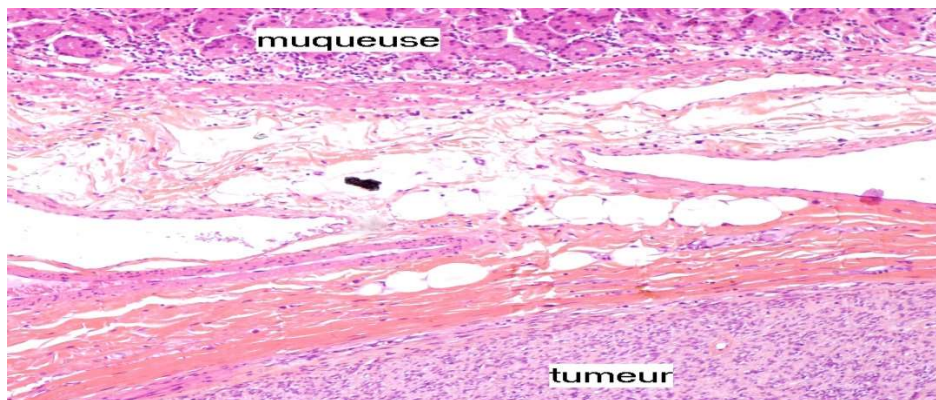


Figure 17: aspect microscopique d'une Prolifération tumorale fusio-cellulaire au dépend de la sous muqueuse faisant évoquer une GIST

Compte Rendu Anatomo-pathologique

Compte Rendu N 3

Résection iléo-colique

Macroscopie :

Reçu une pièce de résection tumorale repérée par 2 fils comprenant :

Un segment grêlique mesurant 5 cm.

Un segment colique mesurant 14 cm.

A la coupe présence à cheval entre les 2 segments d'une tumeur mesurant 6x4,5x4 cm d'aspect charnu de couleur blanchâtre à la coupe kystisée au centre.

La tumeur adhère à la paroi grêlique et reste à distance de la paroi colique.

Microscopie :

L'analyse histologique des différents prélèvements réalisés au niveau de la tumeur montre une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile, munies de noyaux allongés ou ovoïdes à chromatine fine, peu nucléolés. L'index mitotique est estimé à 1 mitose/25 champs au fort grossissement.

Ces cellules se disposent en faisceaux entrecroisés.

Les limites de résection chirurgicales colique et grêlique sont passées en zones saine.

Le 06 ganglions retrouvés au curage sont indemnes d'infiltration tumorale.

Les cellules tumorales expriment le CD 117 et le DOG1.

CONCLUSION :

Aspect histologique et profil immunohistochimique d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) à risque modéré de récurrence selon la classification de Miettinen et Lasota .

Limites d'exérèse chirurgicales colique et grêlique saines.

Curage ganglionnaire : 0N+/6N.

Tumeur classée T3 N0 (AJCC 8th edition)



Figure 18:pièce de resection iléo colique auquel est appendue la masse tumorale

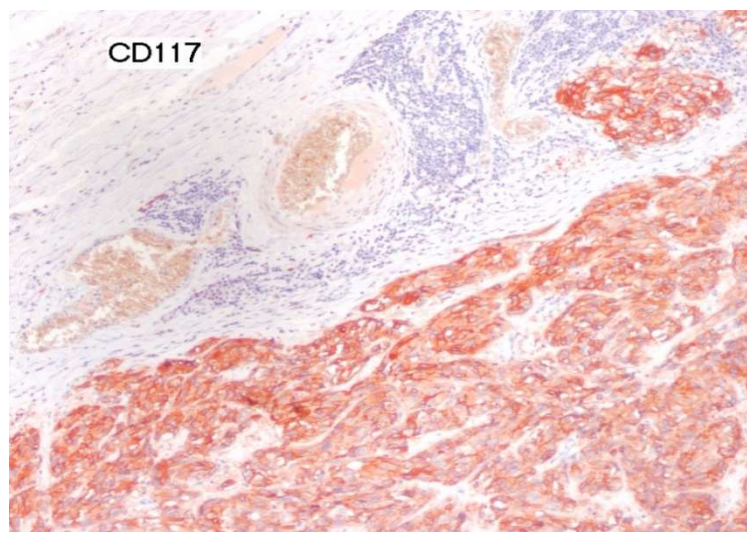


Figure 19:Etude immuno histo chimique montrant immunomarquage positif au CD17

Compte Rendu Anatomico-pathologique

Compte Rendu N 4

Gastrectomie totale :

Macroscopie

Reçu une pièce, de résection gastrique partielle pesant 1180g mesurant 11,5x6,5x3 cm parvenue fraîche et fermée.

À l'ouverture présence de deux formations polypoïdes bien limitées mesurant respectivement L1 :6,5 x 4,5 x 4,5 cm, L2 :5,8 x 3,5 x 4,5 cm situé à 3 cm de la limite proximale et 6 cm de la limite distale.

A la coupe, aspect encéphaloïde blanc grisâtre élastique avec quelques remaniements hémorragique, les marges de résection chirurgicales sont à moins d'1 mm. La lésion est délimitée par une fine capsule rompue par endroits

Microscopie :

L'étude histologique des prélèvements réalisés montre d'une prolifération à cellules fusiformes modérément atypiques, dotées d'un cytoplasme éosinophile peu abondant et de noyaux fusiformes hyperchromatiques.

Les figures de mitose sont estimées à 2 mitoses/25 champs au fort grossissement. Le stroma est grêle fibreux. Cette prolifération dissocie la musculature gastrique en épargnant la muqueuse en surface.

Il n'a pas été vu d'emboles vasculaires.

Les limites de résection chirurgicale gastrique sont saines.

Conclusion :

- Aspect morphologique d'une tumeur stromale gastrique (GIST) double infiltrant la paroi gastrique jusqu'à la sous muqueuse mesurant respectivement 6,5 cm et 5,8 cm de grand axe à faible risque de récurrence selon la classification pronostique de Miettinen et Lasota.
- Les deux limites chirurgicales passées en zone saines.
- Un complément immunohistochimique en cours pour étayer le diagnostic fera l'objet d'un compte rendu complémentaire.

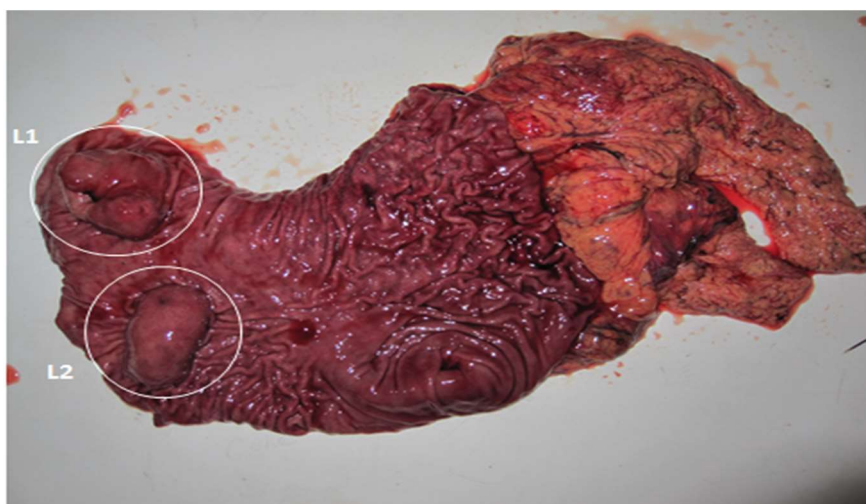


Figure 20: Pièce de gastrectomie siège de GISTs double de localisation gastrique à croissance endophytiques

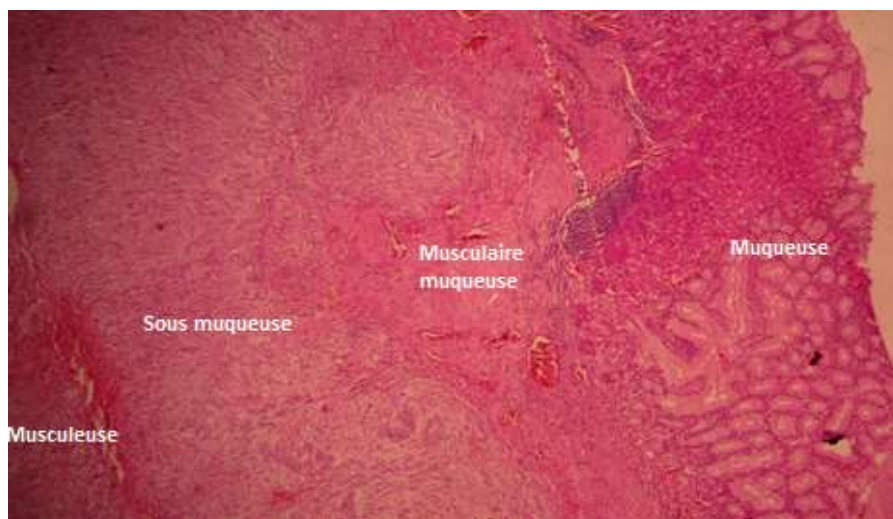


Figure 21: aspect microscopique d'une Prolifération tumorale fusiforme au dépend de la sous muqueuse faisant évoquer une GIST

Compte Rendu Anatomico-pathologique

TUMEUR du colon transverse

Flacon 1 :

reçu une pièce de résection colique mesurant 5,5 cm de long, sur le versant séreux est appondue une lésion nodulaire bien limitée mesurant 15x12x6cm.

A la coupe, aspect hétérogène, kystique et charnu, siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques.

Flacon 2 :

Reçu un fragment mesurant 2x2 cm, coupé en deux et inclus en totalité, comportant 2 ganglions dont le plus grand mesure 1 cm.

Macroscopie :

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes disposées en faisceaux longs et entrecroisés.

Les noyaux sont discrètement atypiques et montrent des figures de mitose.

Les limites de résection chirurgicales sont saines.

Les cellules tumorales expriment :

- Le CD 117, PS 100 et le CD34

CONCLUSION

Aspect morphologique et immunohistochimique en faveur d'une tumeur stromale de siège colique (GIST) avec risque élevé de récurrence.



Figure 22: Pièce de résection colique d'une tumeur stromale à développement exophytique

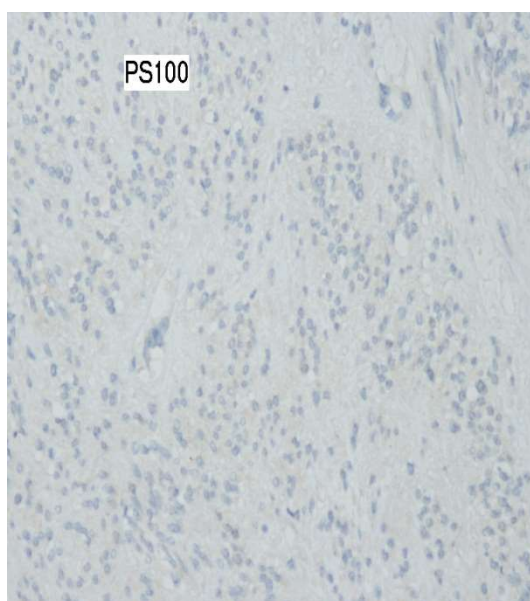


Figure 23: Etude immuno-histochimique confirmant le diagnostic de GIST devant la positivité PS100

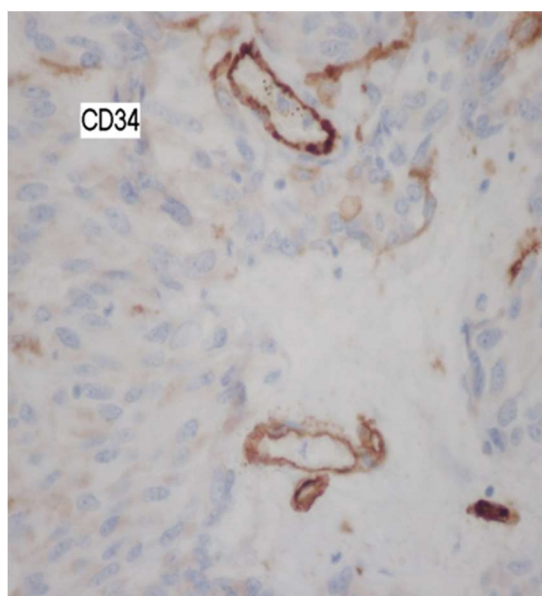


Figure 24: Etude immuno-histochimique montrant la positivité de CD34

II-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES GIST :

1-Frequence :

Sur une période de 5ans allant de 2015 à 2020 ,52 cas de GIST ont été diagnostiquée au service d'anatomie pathologie du CHU Ibn SINA de Rabat

2-Répartition selon le sexe /Age :

Dans notre série 18 patients sont de sexe masculin ce qui constitue 43 % des cas, alors que 25 patients sont de sexe féminin constituant 57 % des cas , ce qui signifie un sex ratio (H /F) de 0,73

L'âge de nos patients variait entre 39 et 75 ans avec une moyenne de 57 ans

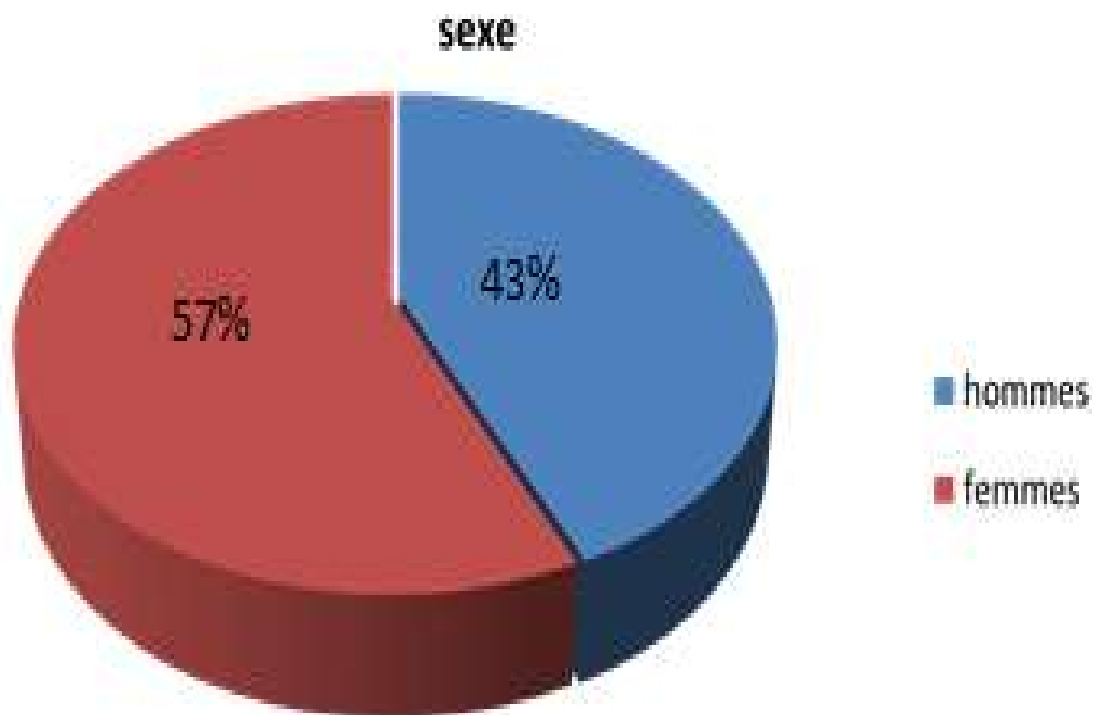


Figure 25: Répartition des patients selon le sexe au cours de notre étude

3-Siege de la tumeur

Dans notre série , la localisation gastrique représentait 23 cas soit 53% des cas , suivi par Intestin 14 cas soit 31% des cas, puis le Rectum 4 cas soit 8% des cas , et 4 cas avaient une localisation autre à partir de l'épiploon et du mésentère soit 6% des cas .

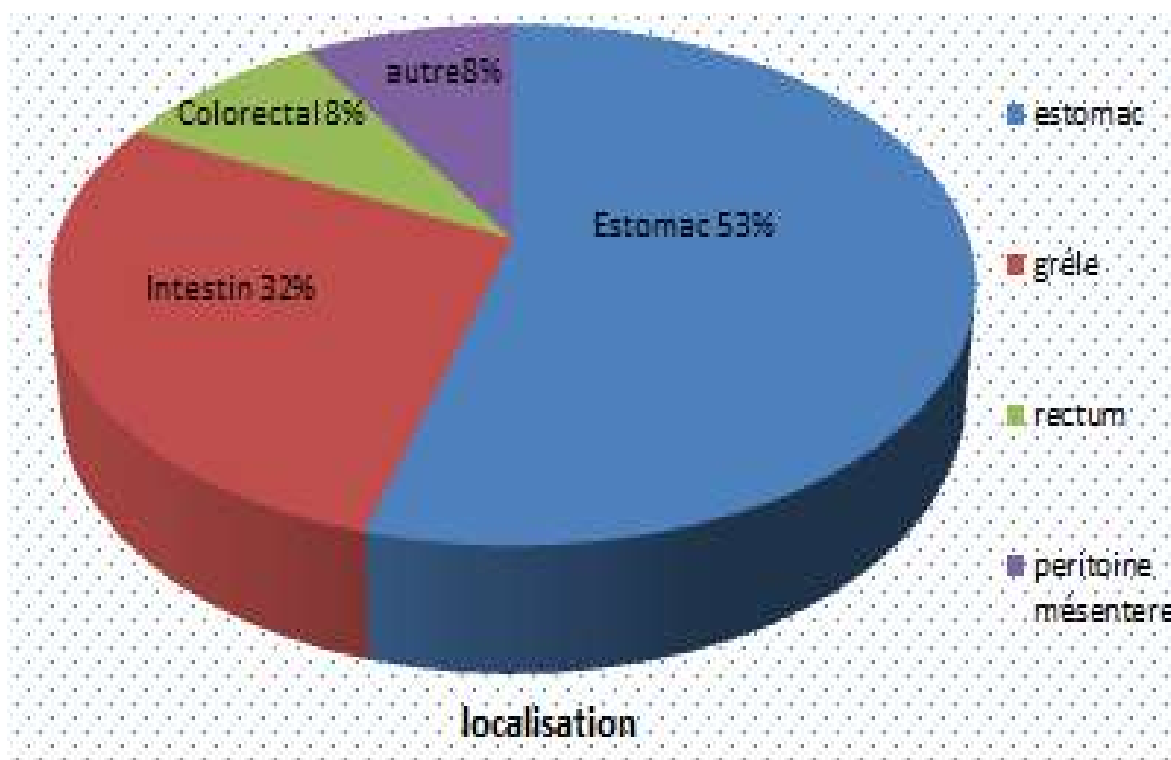


Figure 26: Répartition des GIST selon le siège au cours de notre étude

III. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1-MOYENS DE CONFIRMATIONS :

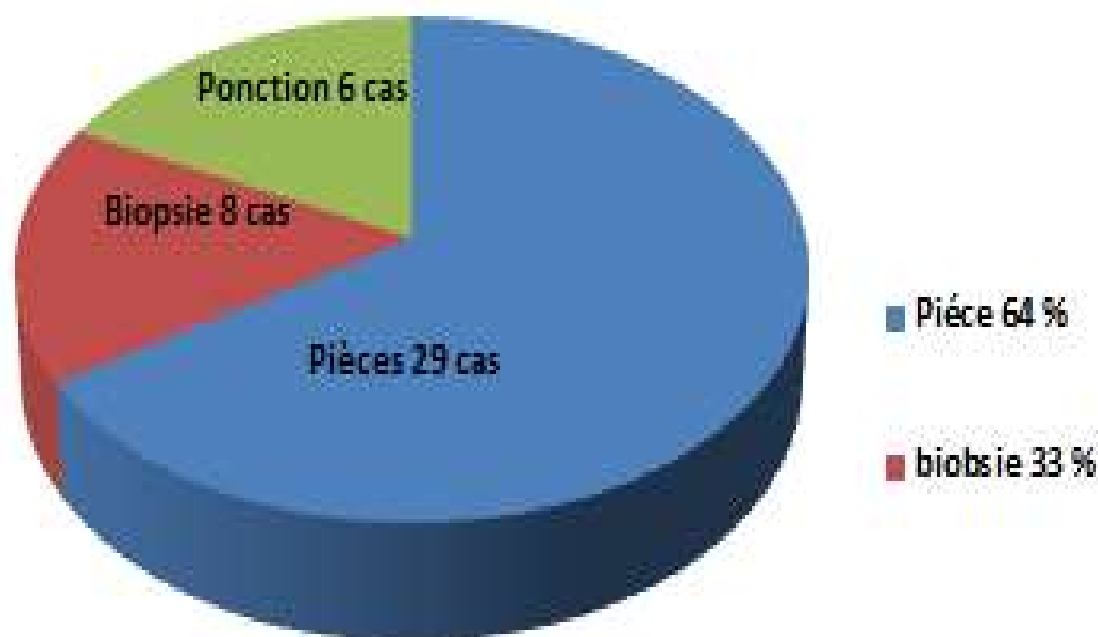


Figure 27: Répartition des GIST selon le moyen de confirmation diagnostic au cours de notre étude

Le diagnostic de GIST peut être évoqué par la clinique ou la radiologie mais seule l'histologie peut le confirmer par l'étude anatomopathologique d'une biopsie ou d'une pièce d'exérèse chirurgicale.

Biopsie : Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou la (les) métastase(s). Dans notre série, la biopsie a été le moyen de confirmation diagnostique chez 33% des patients dont 15% était par La ponction sous écho endoscopie,

pièces opératoires : Si la biopsie est négative : la chirurgie sera le seul moyen pour confirmer le diagnostic. Dans notre série, 63,67 % de nos patients n'ont eu une confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie.

2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic de GIST repose sur une analyse histologique standard couplée à l'immunohistochimie. L'étude anatomopathologique permet aussi d'évaluer le potentiel de malignité et oriente la prise en charge thérapeutique.

a. Etude morphologique :

Dans notre série La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 1,5cm et 26cm avec une moyenne de 10,6cm

55% de nos patients avaient une GIST supérieure à 10cm , 25,5 % des cas La GIST était comprise entre 5 et 10 cm.12% des cas la taille de GIST était comprise entre 2,5 et 5 cm et seulement 8% de nos patient ou la taille était inférieur à 2,5cm

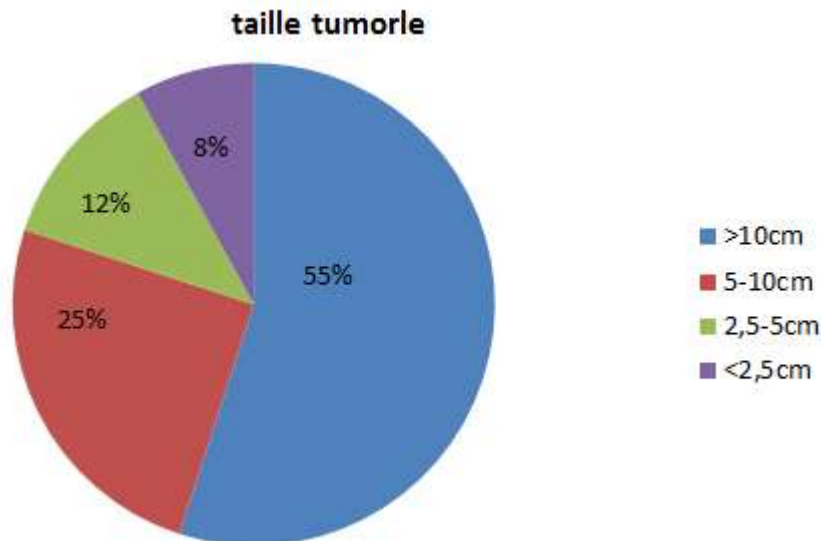


Figure 28: Répartition des GIST selon leurs tailles au cours de notre étude

b. Microscopie optique :

Dans notre série, la forme fusiforme est prédominante et représente 80,24% des cas, suivie par la forme épithélioïde dans 13% des cas puis la forme mixte dans 6.6 % des cas.

- Cellules fusiformes: 34 cas 80%
- Cellules épithélioïdes:6 cas 13%
- Cellules mixte :3 cas 6.6%

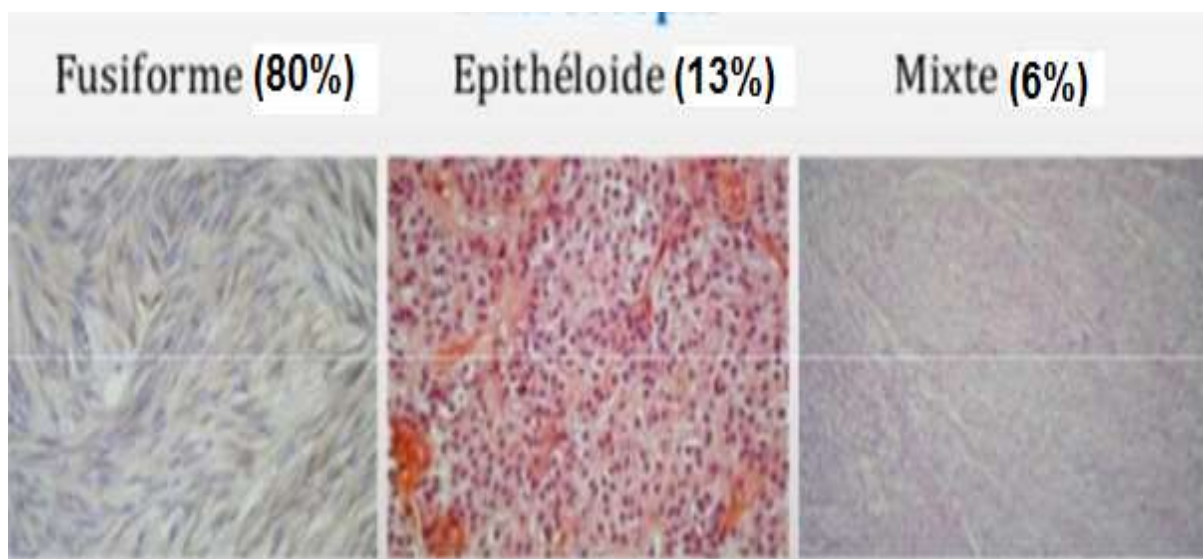


Figure 29: Formes morphologiques retrouvées dans notre étude

c. Immuno-marquage:

Dans notre série l'étude immunohistochimique a été réalisée utilisant les anticorps suivant :

- Anticorps anti CD117,
- Anticorps anti Dog 1,
- Anticorps anti CD34,
- Anticorps anti PS100 et

- Anticorps anti AML.
- Anticorps anti H caldesmone
 - CD117: une positivité de 85 % des des cas
 - DOG1 avec positivité de 78% des cas.
 - CD34 une positivité de 28% des cas
 - anti H caldesmone une positivité de 55% des cas
 - Protéine S-100 une positivité de 10% des cas
 - Anticorps anti AML 15% des cas

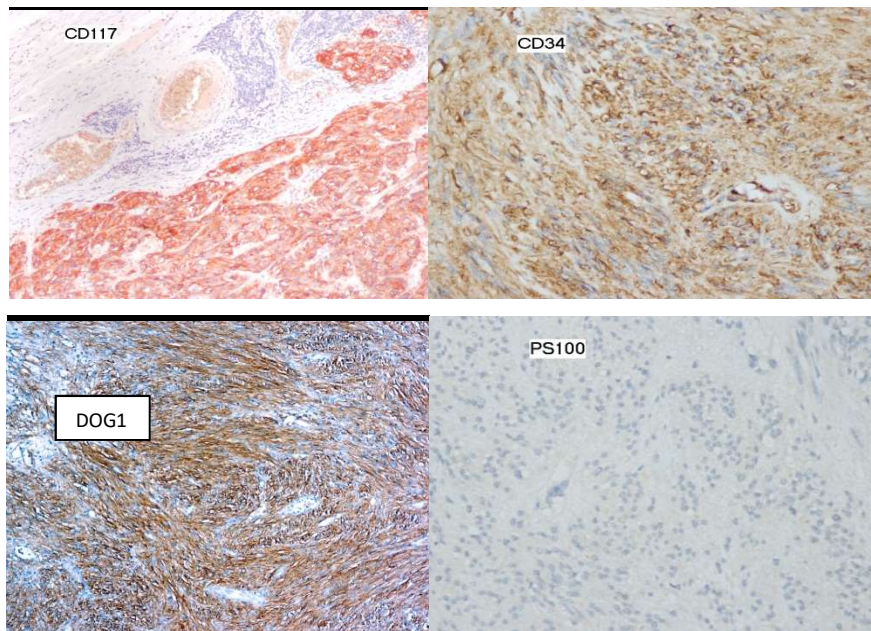


Figure 30:immunomarquages positives dans notre études .

IV- FACTEURS PRONOSTIQUES :

- a) Indice mitotique : dans notre étude la moyenne du compte mitotique est de 10 mitoses/50 champs
- b) le risque de récurrence selon la classification pronostique des GIST de Miettinen et Lasota.
- Élevé: 20 cas 44%
 - Modéré : 6 cas 16%
 - Faible:18 cas 40%

Figure 31:Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de NIH.

NIH	Très faible	Faible	intermédiaire	élevé
pourcentage	0%	40%	16%	44%



DISCUSSION

I-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Incidence :

Les tumeurs stromales digestives sont considérées comme rares (moins de 1% des tumeurs digestives), bien qu'il s'agisse des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, tout en sachant que les tumeurs mésenchymateuses représentent 2,2% des tumeurs malignes gastriques, 14% des tumeurs malignes intestinales et 0,1% des tumeurs malignes colorectales. En effet, l'incidence exacte des GIST est difficile à préciser ; elle a été initialement sous-évaluée, d'une part car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, d'autre part car les formes asymptomatiques sont fréquentes. Plusieurs séries récentes ont estimés l'incidence des GIST. Elle était, par an et par million d'habitants,

de 14,5 cas en suède, de 11 cas en Islande, de 12,7 cas aux Pays-Bas (4,6) et de 650 à 900 cas par an en France, avec une incidence globale évalué à 10-15 nouveaux cas /an/million habitants. (52-53)

2. le siège:

La localisation **gastrique** est la plus fréquente (70%), suivie de **l'intestin grêle** (20-30%) et à un degré moindre (10%) viennent **le colon**, le rectum et encore plus rarement l'oesophage et le mésentère (54,55).

Parmi les cas que nous avons rapporté, la localisation gastrique représentait 23 cas soit 53% des cas, suivi par Intestin 14 cas soit 32% des cas, puis le Rectum 4 cas soit 9% des cas 4 cas avaient une localisation autre à partir de l'épiploon et du mésentère soit 6% des cas

Ce qui est concordant avec les données de la littératures .

3. Age, sexe, race :

L'incidence de ces tumeurs selon l'âge est unimodale, avec un pic de fréquence entre 50 et 70 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans. L'âge de nos patients variait entre 39 et 75 ans avec une moyenne de 57 ans. Les GIST seraient plus fréquentes chez Femme avec un sexe ratio voisin de 1. comme c'est le cas dans notre série avec 25 femmes et 18 hommes, soit un sexe ratio H/F de 0,73. Aucune prédominance raciale n'est notée dans la littérature.

II- ETUDE CLINIQUE :

Circonstances de découverte

Soixante pour cent environ des GIST siègent dans l'estomac, 30 % dans l'intestin grêle, et environ 5 % dans le côlon ou le rectum [56]. Les autres localisations sont très rares (œsophage, pancréas, épiploon et mésentère). Les GIST demeurent longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent très volumineuses ou se compliquent. Leur découverte peut être fortuite dans environ 20 % des cas, notamment lors d'une endoscopie digestive haute, d'un examen d'imagerie ou d'une intervention chirurgicale. Un saignement digestif est le mode de révélation le plus fréquent, diagnostiqué dans un contexte d'anémie ferriprive ou d'hémorragie extériorisée, lorsque la tumeur est ulcérée. Les autres symptômes possibles sont des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable, des complications telles qu'une perforation ou un syndrome occlusif (plutôt pour les GIST du grêle)

III-DIAGNOSTIC PARCLINIQUE :

Le diagnostic de GIST 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 [57,58]. Le

scanner est l'examen usuel pour évoquer le diagnostic en cas de volumineuse tumeur et plus rarement pour les GIST de diamètre limité. Le diagnostic de GIST gastrique, duodénale ou colorectale est souvent évoqué lors d'une endoscopie. Les petites tumeurs du grêle ne sont souvent détectables qu'à l'entéro-scanner ou entero-IRM, l'entérocapsule, l'entéroscopie ou la vidéocapsule. Dans une étude française, 15 % des GIST diagnostiquées mesuraient moins de 2 cm de diamètre et 34 % entre 2 et 5 cm (59).

1.Endoscopie

L'aspect endoscopique des GIST est peu spécifique, généralement celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse car recouvert de muqueuse normale. Néanmoins, il faut évoquer ce diagnostic dans l'estomac par argument de fréquence. Elle peut également avoir un aspect de tumeur sous muqueuse ulcérée à son sommet. Les GIST duodénales, colorectales, mais désormais aussi intestinales, sont ainsi visualisées au cours d'une endoscopie. Les biopsies endoscopiques sont le plus souvent négatives, les GIST se développant à partir de la musculature du tube digestif. En cas de suspicion de GIST, une résection par voie endoscopique, tout du moins pour obtenir un diagnostic histologique, est contre indiquée du fait du risque important de perforation [60].

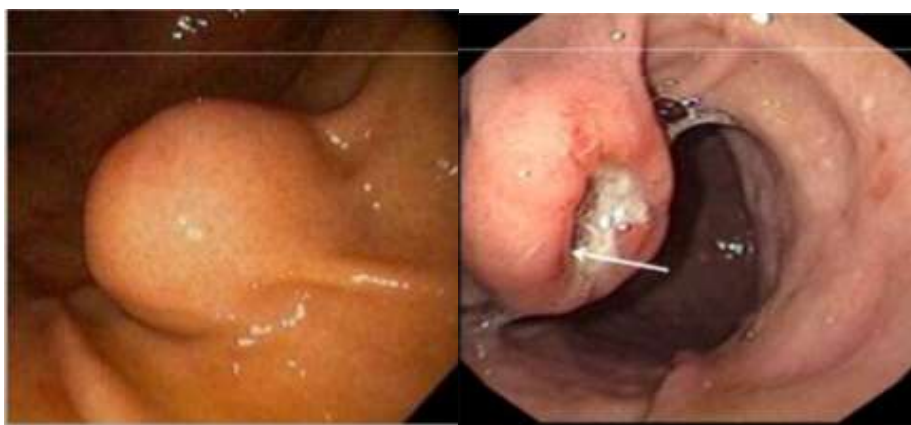


Figure 32: aspect endoscopique de GIST

un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse car recouvert de muqueuse normale

- a. tumeur sous muqueuse ulcérée à son sommet

2.Écho-endoscopie

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous-muqueuses oeso-gastro- duodénales ou rectales [61]. L'analyse des caractéristiques écho-endoscopiques peut permettre de diagnostiquer la nature de la lésion, en particulier en cas de GIST, lipomes, varices, kystes ou pancréas aberrants. L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique : une lésion hypo-échogène, ovale, homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypo-échogène qui correspond à la musculuse. Les autres lésions sous-muqueuses pouvant présenter ces caractéristiques sont très rares : les léiomyomes (très rares dans l'estomac, plus fréquents dans l'œsophage ou le rectum), les schwannomes gastriques, et exceptionnellement les léiomyosarcomes ou des métastases digestives. La présence de critères tels que l'existence d'une nécrose centrale, de contours mal limités, de zones kystiques intra-tumorales sont des critères associés à un potentiel évolutif plus élevé [61]. Peu d'études de qualité ont cependant évalué précisément les performances de l'écho-endoscopie pour différencier les GIST des autres tumeurs sous-muqueuses. L'aspect écho-endoscopique des GIST n'est pas toujours caractéristique, en particulier en cas de tumeurs volumineuses, qui sont alors volontiers hétérogènes, et leur développement à partir de la musculuse difficile ou impossible à préciser. En pratique, environ trois quarts des lésions sous-muqueuses de l'œsophage se développent dans la musculuse et il s'agit généralement de léiomyomes (les GIST de l'œsophage sont exceptionnelles).

A Noter que la moitié des lésions sous-muqueuses de l'estomac se développent dans la musculuse, s'agissant généralement de GIST.

Critères écho-endoscopiques de malignité des GIST

Chak (100)	Yamada (101)	Palazzo (102)	Okai (103)
-Taille>3cm -Pourtours irréguliers -Zones hyperéchogènes -Cavités kystiques>4mm	-Taille>3cm -Surface nodulaire -Aspect hétérogène -Cavités kystiques	-Surface irrégulière -Envahissement des organes de voisinage -Cavités kystiques	-Aspect nodulaire -Temps de doublement tumoral court

3 . Scanner et IRM

Il existe des caractéristiques tomодensitométriques évocatrices de GIST. Il s'agit de tumeurs souvent volumineuses, ayant un développement souvent extraluminal, à rehaussement périphérique, limites nettes, densité tissulaire homogénéité variables et peu infiltrant en périphérie. Les tumeurs volumineuses sont volontiers hétérogènes avec des zones nécrotiques. L'extension ganglionnaire est exceptionnelle. le scanner a également un intérêt dans le bilan d'extension en particulier la recherche des lésions péritonéales ou hépatiques et l'évaluation de la réponse aux traitement .L'IRM abdominale avec séquences de diffusion constitue une alternative [62,63].

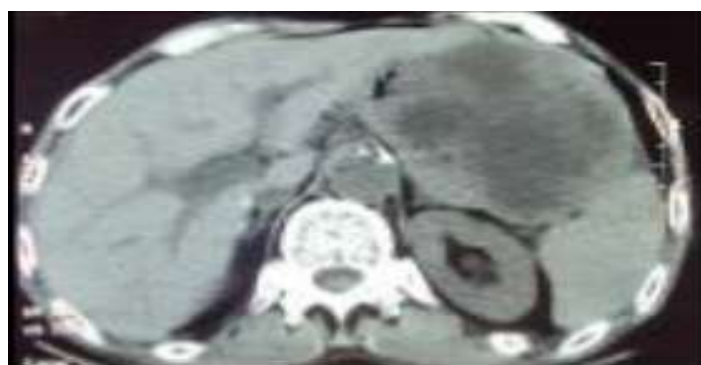


Figure 33:TDM abdominale montrant une tumeur stromale gastrique a développement hypodense renfermant des zones de nécroses

4- histologie

Il est réalisé soit sur biopsie, soit sur pièce opératoire [64,65]. Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. Il convient d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique de la ponction d'une tumeur suspecte de GIST au cas par cas. En effet, elle n'est pas indispensable en cas de suspicion diagnostique de GIST si une chirurgie simple est d'emblée réalisable. La biopsie est recommandée si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment en cas des GIST avancées relevant d'un traitement initial par l'imatinib, en cas de doute diagnostique avec une tumeur qui nécessiterait un traitement médical premier (par exemple lymphome) ou une simple surveillance (par exemple léiomyome), ou si une chirurgie mutilante est nécessaire. En cas de tumeur localisée, la ponction sous écho-endoscopie est à privilégier par rapport à la ponction par voie transpariétale (risque théorique d'essaimage péritonéal). Sa rentabilité est supérieure à 80 %. Néanmoins, en dessous de 2 cm, la ponction est techniquement très délicate et sa rentabilité diagnostique plus faible .

Les prélèvements doivent être fixés en formol afin de permettre à la fois un diagnostic histologique et une analyse moléculaire. À l'examen histologique, les cellules sont fusiformes dans 70 % des cas. Dans environ 20 % des cas, les cellules sont épithélioïdes. Les autres variantes histologiques sont plus rares. Le diagnostic de GIST doit être confirmé par une étude immunohistochimique, qui permet notamment de mettre en évidence une expression de KIT par les cellules tumorales dans 95 % des cas . L'utilisation systématique d'un second anticorps, DOG-1, est recommandée, avec aussi une positivité dans plus de 95 % des cas. La détermination de l'index mitotique (sur 5 mm²) est fondamentale pour évaluer le risque de récurrence.

D'autres tumeurs, conjonctives, mélanocytaires ou endocrines, peuvent simuler une GIST. Les tumeurs les plus souvent confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses. En France, la relecture systématique des cas de GIST et autres sarcomes est recommandée depuis 2010 et réalisée grâce à la collaboration des pathologistes (RRePS, réseau de référence en pathologie des sarcomes) et au soutien de l'INCa. Elle permet de limiter les erreurs diagnostiques et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Elle a en outre l'avantage de favoriser le génotypage des GIST.

Un GIST mutant KIT avec une croissance solide en forme de feuille (A) montrant l'expression de DOG-1 (A, encart), SDHB (B) et SDHA (C). En revanche, les GIST déficientes en SDH présentent un schéma de croissance multinodulaire caractéristique à faible puissance (D), sont positifs pour DOG-1 (D, en médaillon) et manquent d'expression SDHB (E). Dans ce cas, l'expression SDHA (F) est conservée, indiquant que le GIST provient d'une mutation de SDHB, SDHC ou SDHD, plutôt que SDHA. Un autre exemple de GIST déficient en SDH montrant la morphologie épithélioïde caractéristique (G) et l'expression de DOG-1 (G, en médaillon) avec une perte d'expression SDHB (H) et SDHA (I) indiquant une mutation SDHA sous-jacente ; les récipients (en bas à gauche) servent de contrôle interne positif.

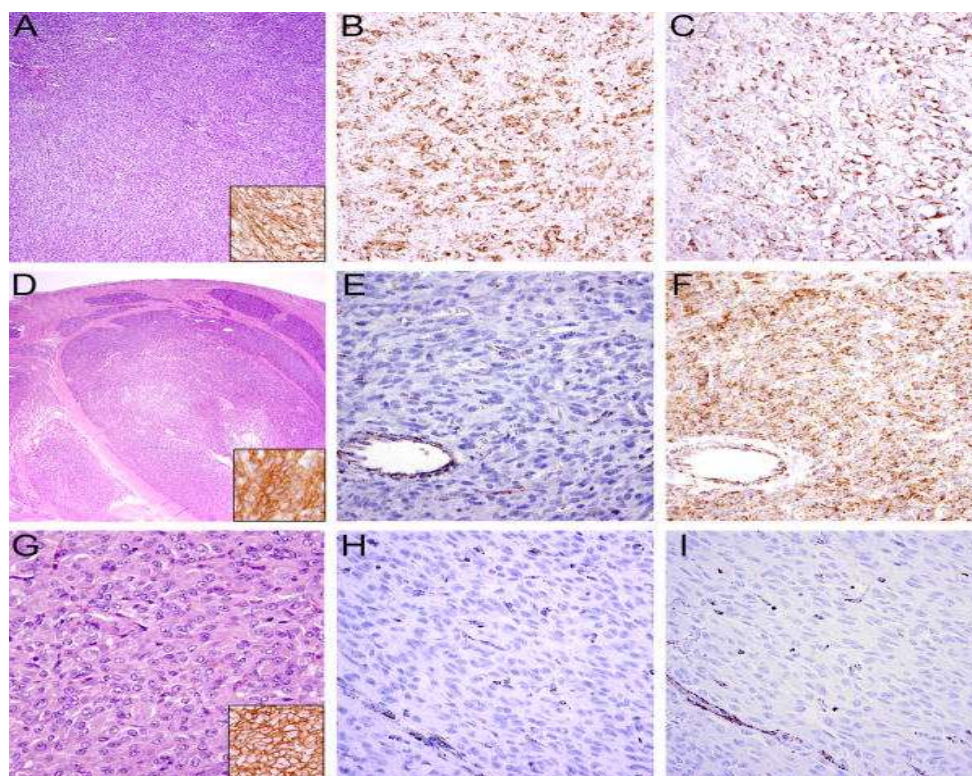


Figure 34:Caractéristiques histologiques typiques des GIST.

5-Analyse moléculaire

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. 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 recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence [66,67].

Des mutations des gènes KIT ou PDGFRA, codant pour des récepteurs tyrosines kinases (protéines transmembranaires présentant un ou deux sites d'activité tyrosine kinases responsables de la transmission du signal cellulaire), sont présentes dans 85 % des GIST. Les mutations de KIT (environ 75 % des cas)

sont variables dans leur localisation et leur nature (délétions, duplications, substitutions...). La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de KIT (environ 65 % des cas). Les autres mutations de KIT siègent sur l'exon 9 (moins de 10 % des GIST localisées, 15 % environ des GIST métastatiques) et très rarement sur d'autres exons. Ainsi, la présence d'une duplication de l'exon 9 de KIT est une indication à un doublement de la posologie de l'imatinib dans les GIST métastatiques. Les mutations de PDGFRA (10 % environ des GIST localisées, 3 % environ des GIST métastatiques) siègent le plus souvent sur l'exon 18 et sont le plus souvent une substitution D842V sont résistantes à ce traitement .

Dans 15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de KIT ou de PDGFRA. Ces GIST qui étaient regroupées sous le terme wild type (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes NF1, BRAF, KRAS, NRAS, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH [1,2]. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique, et ne répondent pas forcément aux mêmes traitements. Une immunohistochimie pour la recherche d'expression de la SDH-B est recommandée en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA mise en évidence (accord d'experts)

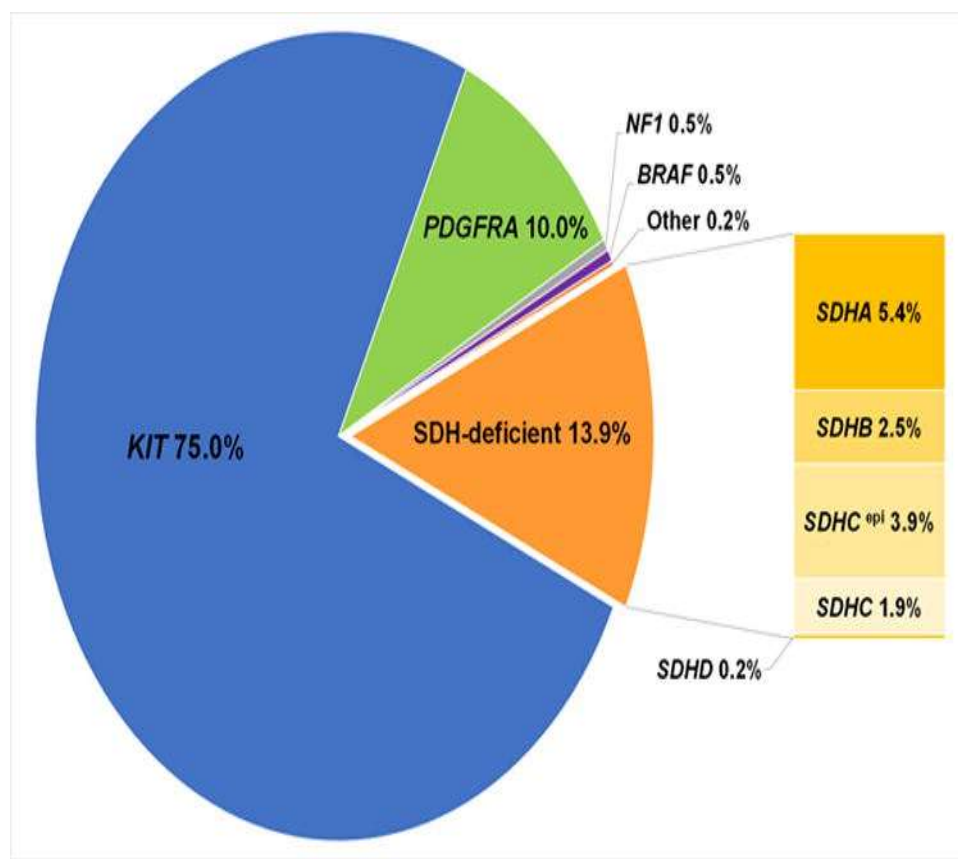


Figure 35: Aperçu de la fréquence de sous typage de GIST

IV. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1. MOYENS DE CONFIRMATIONS :

Le diagnostic de GIST peut être évoqué par la clinique ou la radiologie mais seule l'histologie peut le confirmer par l'étude anatomopathologique d'une biopsie ou d'une pièce d'exérèse chirurgicale.

1.1-Biopsie :

Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. La ponction sous écho endoscopie, quand elle est possible, peut être privilégiée par rapport à la voie transpariétale du fait du risque moins important d'essaimage péritonéal. Une preuve histologique pré-opératoire est recommandée en cas de tumeur difficilement résecable (franchement inextirpable), en cas de doute avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première notamment un lymphome, un sarcome, une tumeur neuroectodermique périphérique, une séminome ou quand une approche thérapeutique médicale est envisagée [68].

La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou la (les) métastase(s). Elle doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de C-kit ou PDGFRA. Le diagnostic de GIST repose sur une analyse histologique standard effectuée par un anatomo-pathologiste expérimenté dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses couplée à l'immunohistochimie. Dans notre série, la biopsie a été le moyen de confirmation diagnostique chez 33% des patients.

1.2-Chirurgie :

Si la biopsie est négative ou n'est pas recommandée la chirurgie sera le seul moyen pour confirmer le diagnostic. Dans notre série, 66,67 % de nos patients n'ont eu une confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie.

2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic de GIST repose sur une analyse histologique standard couplée à l'immunohistochimie. L'étude anatomopathologique permet aussi d'évaluer le potentiel de malignité et oriente la prise en charge thérapeutique.

2.1. Etude morphologique

a. Macroscopie

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive aux dépens de la **muscleuse**, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses. Elles peuvent avoir une croissance, soit endophytique vers la lumière digestive, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ». Elles peuvent être arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée. À la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo kystiques. [25] Leurs tailles varient de quelques millimètres à > 40cm, les tumeurs exophytiques sont classiquement les plus volumineuses. [69][70] Dans notre série La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 1,5cm et 26cm avec une moyenne de 10,6cm ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature où les GISTs sont le plus souvent de taille importante.

b-Microscopie optique

Histologiquement, les tumeurs stromales digestives sont constituées dans 70% des cas de **cellules fusiformes** d'allure conjonctive, plus rarement de **cellules rondes ou polygonales** d'aspect épithélioïde dans 20% des cas et Dans 5% des cas

on retrouve une association plus ou moins mêlée d'aspects **fusiformes et épithélioïde** correspondant à la variante mixte [65]. D'autres formes plus rares ont été décrites : type à stroma myxoïde, type pléiomorphe (surtout au niveau des zones remaniées), carcinoïde-like, paragangliome-like [66][67].

Les remaniements (hémorragie, pseudo-kyste, nécrose) sont d'autant plus fréquents que la tumeur est volumineuse. [61]. Il y a peu ou pas de corrélation entre l'aspect histologique conventionnel et les résultats de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie [71][72]. Dans notre série, la forme fusiforme est prédominante et représente 80,24% des cas, suivie par la forme épithélioïde dans 13% des cas puis la forme mixte dans 6,92 % des cas, ce qui rejoint parfaitement les données rapportées dans la littérature

2.2. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic (accord d'experts). Le marqueur indispensable est le KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST, néanmoins L'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST.

D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34 : 60-70%, protéine, H-caldesmone :50, PS100 : 10%, Desmine :5% ,) [73].

dans notre série la CD117 était positive dans 85 % des des cas .

le mrqueur DOG1 avait une positivité de 78% des cas puis la CD34 une positivité de 28% des cas. La Protéine S-100 avait une positivité faible de 10% des cas et Anticorps anti AML est positive dans 15% des cas .

ce qui rejoint parfaitement les données rapportées dans la littérature

V-FORMES CLINIQUES :

1-Selon la localisation digestive :

1-1-Œsophage : Les tumeurs stromales œsophagiennes sont beaucoup plus rares et ont souvent un comportement agressif (75). La dysphagie est le maître symptôme dans les localisations œsophagiennes des GIST. L'hémorragie digestive est également retrouvée.

1-2-Estomac : C'est la localisation la plus fréquente des tumeurs stromales. La moitié se développe dans le **fundus**, 25% dans l'antrum et 20% dans la région pylorique(76).

1-3-Intestin grêle : Le diagnostic de tumeur stromale du grêle est souvent fait à un stade plus avancé, avec une taille médiane de 11cm environs.les métastases sont plus fréquents au moment du diagnostic(77). Les tumeurs stromales du grêle apparaissent plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis le duodénum. Les formes malignes prédominent au niveau de l'iléon (90,91). Les formes symptomatiques se manifestent généralement par un saignement, par des douleurs abdominales fréquentes mais atypiques et peu spécifiques, par des troubles du transit ou alors par la palpation d'une masse abdominale, au cours d'une complication : Perforation ou occlusion intestinale.

1-4-Colon et rectum : Les tumeurs stromales du rectum sont plus fréquentes que celles du colon et peuvent se manifester par des proctalgies et des rectorragies, ou par des complications : perforation ou occlusion(78).

1-5-Epiploon, et mésentère : Les tumeurs stromales digestives primitives de l'epiploon,du mésentère ou du rétropéritoine se présentent typiquement comme des masses intra-abdominales solitaires, à différencier des multiples lésions

retrouvées dans l'invasion métastatique péritoniale des GIST .Les symptômes majeurs sont les douleurs abdominales ou la masse abdominale.

2- Les associations lésionnelles:

2-1-La maladie de Von Recklinghausen: c'est une affection héréditaire autosomique dominante et à expression occasionnelle caractérisée par la présence de nombreuses tumeurs bénignes disséminées dans l'organisme, des taches cutanées pigmentées et des malformations nerveuses. Elle peut s'accompagner de manifestations digestives: lésions hyperplasiques des plexus et ganglioneuromatose, tumeurs endocrines duodénales et ampullaires, des lésions plus rares de poly-adénomatose colorectale et de lymphomes malins non hodgkiniens. La prévalence des GIST dans la maladie de Von Recklinghausen est de 25% dans des études autopsiques (79), elle est de 5% pour les tumeurs révélées cliniquement. Habituellement, environ 10% des patients atteints de neurofibromatose développent des GISTs ,Les tumeurs stromales survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples. et de localisation principalement gastrique .Les GIST malignes sont rares et peu évolutives ,elles ont un risque ganglionnaires élevés .. En pratique, la découverte **de GIST multiples** doit faire rechercher **une neurofibromatose** chez le malade et imposer une consultation oncogénique.

2-2-La triade de Carney : Elle intéresse des adolescentes et des femmes jeunes, l'âge moyen de survenue est de **16,5 ans**. Elle associe : - **des tumeurs stromales gastriques multiples, de malignité faible.** - **un chondrome pulmonaire.** - **un paragangliome extra-surrénalien fonctionnel.** C'est la forme extra-surrénalienne du phéochromocytome

2-3 GIST de forme familiale : De rares formes familiales de GIST multiples, parfois associées à une hyperpigmentation, une urticaire pigmentaire et/ou une mastocytose systémique ont été décrites..

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

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

1- Léiomyome et léiomyosarcome :

Se sont des tumeurs qui se développent des muscle lisse digestifs Ils sont rares et siègent surtout au niveau de **l'oesophage** où ils constituent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes, ils peuvent siéger également au niveau de l'intestin grêle parfois dans l'estomac. Ils sont formés de grandes cellules fusiformes, à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi. Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment fortement la desmine et l'alpha actine musculaire lisse. Ce qui permet de les distinguer des GIST car la conséquence thérapeutique est totalement différente (80).

2- Schwannome :

Se sont les tumeurs qui se développent à partir des cellules de Schwann qui engainent les axones des neurones périphériques et le plexus nerveux d'auerbach Sa localisation dans le tube digestif est exceptionnelle, spécifiquement la partie proximale de l'estomac et parfois dans le mésentere, très rarement dans le rectum. Histologiquement, le schwannome est fait de cellules fusiformes, la disposition se fait en palissades ou en nodules de Verocay. Le stroma peut être le siège de

remaniements dégénératifs donnant des plages myxoïdes et des zones nécroticohémorragiques. L'absence ou la présence de ces remaniements définit le type A ou d'Antoni. L'immunohistochimie montre une négativité de protéine KIT ni de desmine une positivité typique pour la protéine S100 et à la protéine gliale fibrillaire (81).

3- Sarcome de kaposi :

Ils concernent généralement les patients immunodéprimés. Histologiquement, il peut simuler à une tumeur stromale. Cependant, la partie profonde du chorion et la sous muqueuse sont toujours occupées par des cellules fusiformes, par de nombreuses travées vasculaires, par une infiltration hémorragique et par des amas de pigments ferriques. En outre, les cellules fusiformes présentent en intracytoplasmique des globules hyalins positifs au PAS (périodic acid schiff). Deux immunomarqueurs sont d'une aide précieuse pour le différencier des tumeurs stromales (82) : Le CD31 (marqueur endothélial spécifique) est positif dans le sarcome de kaposi et négatif dans les tumeurs stromales. Le CD117 ne l'est que rarement positive dans le sarcome de kaposi, mais il est presque toujours positive dans les tumeurs stromales.

4- Carcinome sarcomatoïde :

Ce sont des tumeurs malignes rares à double composante carcinomateuse et sarcomateuse ,histologiquement ils ressemblent aux sarcomes, cependant elles renferment des éléments épithéliaux. Elles infiltrant très souvent la muqueuse dans les formes exophytiques, alors que l'ulcération muqueuse est exceptionnelle. L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokératine, pour le CD34 et le CD117 (83).

5- Tumeur fibreuse solitaire :

se localise principalement dans la plèvre, cependant il peut exister des localisations extra-thoraciques en particulier rétro-péritonéales ou péritonéales. Ces tumeurs sont faites de cellules fusiformes qui se disposent, en des zones hypo ou hyper cellulaires, sans ordre au sein desquelles on peut observer du collagène de type chéloïdien et une vascularisation de type hémangiopéricytaire. Ces proliférations expriment constamment le CD34, mais sont négatives pour l'ensemble des marqueurs musculaires lisses et nerveux et aussi pour le CD117 (84).

6- Mélanome métastatique

Le plus souvent le mélanome métastatique et rarement le primitifs Les cellules mélaniques sont faite parfois de cellules fusiformes, parfois épithélioïdes ou pléiomorphes. De points de vue immunohistochimie il existe une expression du CD 117 dans 36% des cas. Elles présentent une positivité vive pour la PS100, le CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques sont positifs (85).

7- Séminome :

Des séminomes extragonadique peuvent se développer dans le rétro-péritoine ou donner des métastases au niveau intestinal. Les cellules séminomateuses expriment le c-kit. Le CD34 et la hcaldesmone sont négatifs (86).

8-Tumeurs desmoides intra abdominal

Prolifération de cellules fusiforme fibroblastique agencées en faisceaux qui peuvent simuler les GIST, A L'immunohistochimie elles expriment l'AML

Le CD34, la PS100

9-autres :

-Polypes fibroïdes inflammatoires

-Liposarcome peu différenciée

VII-FACTEURS PRONOSTIQUES :

Il existe plusieurs classifications pronostiques ,pour évaluer le risque de récurrence des GIST après résection R0 ,elles sont toutes validées ,et présentent toutes des limites ,les plus utilisées sont celle du NIH proposé par Fletcher basé sur la taille tumorale et l'index mitotique [86], puis celle de Miettinen :AFIP selon la taille tumorale, l'index mitotique et le site tumoral [87] et la dernière classification de Joensuu dérivée du NIH qui intègre les caractères péjoratifs de la perforation tumorale.

A noter que les données moléculaires à savoir le génotype commencent à s'ajouter progressivement aux critères histologiques qui restent prépondérants dans l'évaluation du risque de récurrence

Classifications pronostiques

- **Avant 2002 : De Mattéo**
 - taille de la tumeur
- **2002 : Fletcher (NIH)** *Hum Pathol 2002*
 - taille de la tumeur, index mitotique
- **2005 : Miettinen (AFIP)** *Semin Diagn Pathol 2006*
 - taille de la tumeur, index mitotique, localisation
- **2008 : Joensuu** *Human Pathol 2008*
 - taille de la tumeur, index mitotique, localisation, rupture tumorale
- **2012 + génotype moléculaire ?**

1. La classification de NIH :

La National Institute of Health (NIH) a proposé en 2002 une classification afin de déterminer leur risque de récurrence/malignité en se basant sur deux critères histologiques : la taille de la tumeur dans son plus grand diamètre et l'index mitotique pour 50 champs à fort grossissement [65] (tableau XIII).

Tableau I: Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales selon classification NIH

Risk category	Primary tumor size (cm) ^a	Mitotic count (per 50 HPF) ^b
Very low risk	<2	<5
Low risk	2–5	<5
Intermediate risk	<5	6–10
	5–10	<5
High risk	>5	>5
	>10	Any mitotic rate
	Any size	>10

2. La classification l'Armed Forced Institute of Pathology AFIP :

En 2006, dans une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) ,Miettinen a montré que pour une même taille et un même index mitotique le risque évolutif des GIST était également influencé par le siège de la tumeur [89)

Tableau II: Nouvelle classification pronostique de l'AFIP

Groupe	Paramètres de la tumeur		Caractérisation du risque de métastases en fonction de la localisation des GIST			
	Taille	Index mitotique	Estomac	Jéjunum et iléon	Duodénum	Rectum
1	≤ 2 cm	≤ 5/50 HPF	Aucun (0 %)	Aucun (0 %)	Aucun (0 %)	Aucun (0 %)
2	> 2 cm ≤ 5	cm ≤ 5/50 HPF	Très bas (1,9 %)	Bas (4,3 %)	Bas (8,3 %)	Bas (8,5 %)
3a	> 5 cm ≤ 10 cm	≤ 5/50 HPF	Bas (3,6 %)	Modéré (24 %)	--(*)	--(*)
3b	> 10 cm	≤ 5/50 HPF	Modéré (12 %)	Elevé (52 %)	Elevé b (34 %)	Elevé b (57 %) a
4	≤ 2 cm	> 5/50 HPF	Aucun (0 %) a	Elevé (50 %) a	--(*)	Elevé (50 %) a
5	> 2 cm ≤ 5 cm >	5/50 HPF	Modéré (16 %)	Elevé (73 %)	Elevé (50 %)	Elevé (52 %)
6a	> 5 cm ≤ 10 cm	> 5/50 HPF	Elevé (55 %)	Elevé (85 %)	--(*)	--(*)
6b	> 10 cm >	5/50 HPF	Elevé (86 %)	Elevé (90 %)	Elevé b (86 %)	Elevé b (72 %)

HPF : Champ à fort grossissement (high power field).

(a): Catégories de tumeurs avec de très petits effectifs,

(b): GIST duodénales et rectales combinées dans les groupes 3a et 3b ou 6a et 6b car nombre réduit de cas.

(*)Nombre de patients insuffisant pour l'estimation du risque.

3. La classification de Joensuu

La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH vise à mieux disjoindre les GIST à risque intermédiaire et les GIST à risque élevé, en intégrant le caractère péjoratif d'une perforation tumorale [90].

Tableau III: La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH [90].

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

4- Le nomogramme GIST pour prédire la survie sans récurrence :

Plusieurs chercheurs ont assemblé des systèmes de stratification du risque de récurrence pour prédire numériquement la survie sans récurrence après résection de GIST primaire, ils ont fini par élaborer ; une nomogramme de GIST (91)

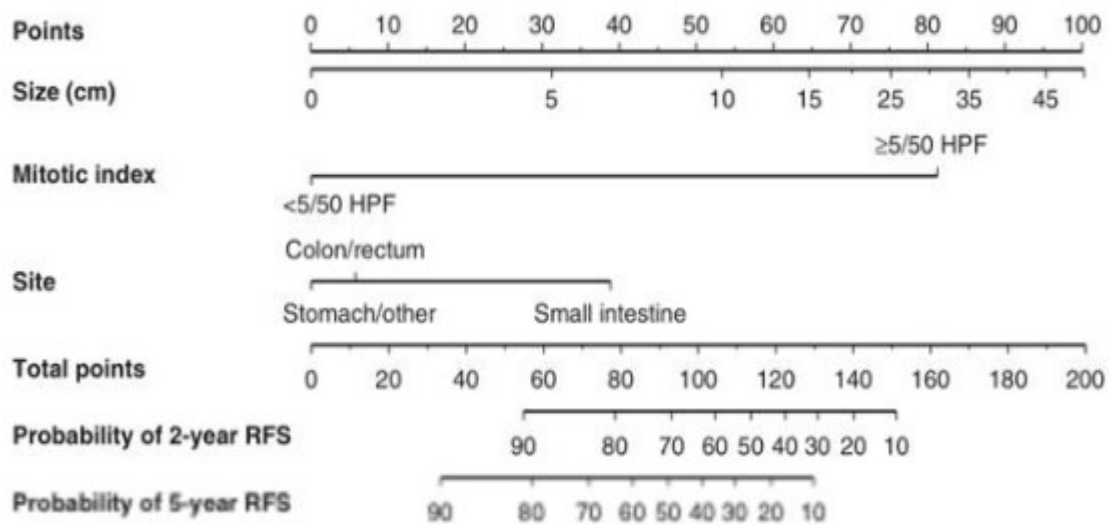


Figure 36: nomogramme pour prédire la survie sans récurrence après résection de GIST primaire

Dans notre série, la taille moyenne des tumeurs était de 10,6cm.

taille	>10cm	5-10cm	2,5-5cm	<2,5cm
pourcentage	55%	25%	12%	8%

L'index mitotique a été précisé chez 38 patients, mais cela ne nous a pas empêché de conclure le risque de récurrence dans la plupart des cas vu que la taille tumorale dans la majorité des cas dépasse 10 cm.

Tableau IV : Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de l'AFIP

AFIP	Aucun	Très faible	Faible	modéré	élevé	ID
pourcentage	4%	0%	29%	17%	35%	25%

Tableau V: Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de NIH.

NIH	Très faible	Faible	intermédiaire	élevé
pourcentage	0%	40%	16%	44%

On comparant nos résultats à ceux de la littérature on remarque que nos patients ont un risque élevé de récurrence, cela peut être expliqué par la taille tumorale qui est le plus souvent importante et qui influence directement le classement.

5-AUTRE FACTEURS PRONOSTIQUES :

En dehors d'une invasion des organes adjacents ou de l'existence de métastases hépatiques ou péritonéales au moment du diagnostic, il n'existe aucun critère formel de malignité de ces tumeurs dont l'évolution est difficile à prévoir. De nombreux facteurs prédictifs de survie ont été discutés : cliniques, morphologiques et anatomo-pathologiques.

A-Critères cliniques :

a-L'âge : Dans certaines études, le jeune âge semble un critère de bon pronostic, alors que le sujet âgé a plus de risque de décéder soit des complications de la tumeur soit d'une cause indépendante (92,93).

b-Le sexe : selon des études récentes, en analyse multi-centrique, la survie à 5 ans a été meilleure pour les patients de sexe féminin que pour ceux de sexe masculin .

c-Le caractère asymptomatique et la découverte fortuite : Ces éléments semblent en faveur de la bénignité, mais la présence d'hémorragie digestive traduisant une ulcération muqueuse et un envahissement locorégional en faveur d'un pronostic péjoratif (94).

d-La localisation tumorale : L'étude de la localisation tumorale montre que le site tumorale a une influence sur le pronostic par exemple le site grêlique est de très mauvais pronostic par rapport au site gastrique. Quant aux tumeurs oesophagiennes, coliques, rectales, anales et péritonéales elles semblent avoir un comportement agressif. Cependant, pour certains auteurs la localisation de la tumeur ne peut pas prédire son évolution (95).

B-Critères morphologiques :

Les critères morphologiques présomptifs de la malignité sont (66,68,69) : - La taille > 3cm. - Les limites irrégulières. - La forte échogénicité. - La présence de ganglions anormaux. - Le caractère inhomogène de la tumeur (foyer de nécrose). -L'envahissement de voisinage et de la graisse. -La présence de métastases.

C-Critères anatomopathologiques :

a-La macroscopie : -la taille de la tumeur : Une tumeur de plus de 5cm de diamètre s'accompagne d'un risque de rechute élevé, cependant des tumeurs plus petites ont pu se révéler métastatiques. Pour certains auteurs, le seuil dépend surtout du site tumoral

- La nécrose tumorale : La nécrose tumorale est un argument classique de malignité de tous les sarcomes, en particulier les GIST .

b-Les facteurs histopronostiques :

- Le type cellulaire et la différenciation : Le type cellulaire épithélioïde est surprésenté dans les tumeurs malignes ,notamment au niveau du grêle, mais dans d'autres études, ce critère reste sans valeur significative. Par ailleurs, selon certains auteurs, les tumeurs stromales à différenciation mixte (neurogénique et myogénique) ou indifférenciées sont des tumeurs potentiellement malignes.

-La cellularité : L'étude de la cellularité permet d'attribuer le potentiel malin des tumeurs stromales à la richesse cellulaire ;Une forte densité cellulaire est constamment considérée comme facteur d'agressivité. - Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires : Dans la plupart des études, le pléomorphisme n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive. Par contre,

les atypies cytonucléaires sont considérées comme un facteur de mauvais pronostic bien qu'elles existent dans des tumeurs bénignes. Sont également défavorables, l'irrégularité des contours cellulaires, les nucléoles proéminents. et l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique

- l'index mitotique : Il constitue le critère clef pris en compte par la totalité des auteurs ; en effet ,auparavant Il était établi par compte du nombre de mitose dans un nombre précis de champs d'observation microscopique au grossissement 40 dont la référence a évolué de 10 à 50 champs pour plus d'homogénéité. Actuellement avec l'avènement des nouveaux microscopes le comptage se fait par 5 mm ce qui a permis de prévenir la surestimation du risque mitotique des GIST .

c-Les facteurs immunohistochimiques :

-L'antigène PCNA (proliferating cell nuclear antigen) : Cette protéine peut être individualisée immunohistochimiquement sur des coupes issues de matériel fixé en paraffine. Une corrélation entre le niveau d'expression du PCNA et d'autres indicateurs de la prolifération cellulaire a pu être observée et son rôle pronostique a pu être établi pour un certain nombre de néoplasme comme le lymphome digestif ; l'hémangiopéricytome, et les tumeurs stromales.

-L'index MIB-1 : Une étude d'anatomopathologistes et chirurgiens français confirme l'intérêt de l'anticorps MIB-1 ou Kit 67, marqueur de prolifération, dans l'identification de sous populations de tumeurs stromales du tractus gastro-intestinal de mauvais pronostic

VI. TRAITEMENT :

La prise en charge thérapeutique des GISTs a été bouleversée depuis le traitement du premier malade par imatinib dans une GIST métastatique. Toutefois, la pierre angulaire du traitement des GISTs est jusqu'à ce jour une chirurgie large et optimale.

1. Traitement locoregional :

1.1. Chirurgie :

a. **Principes de la chirurgie :** Le seul traitement potentiellement curatif des GIST localisées résécables est l'exérèse chirurgicale complète (R0) en monobloc avec des marges passant en zone saine classiquement d'au moins 5 cm, sans effraction tumorale [96][97].

La voie conventionnelle est préférée à la cœlioscopie en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale.

Le curage ganglionnaire n'est pas réalisé du fait que les métastases ganglionnaires sont rares [97][98].

Les énucléations " simples " sont généralement associées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, [95] 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 [98].

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est sombre.

Le cas des résections R1 demeure actuellement l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [99].

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité exige d'en réaliser l'exérèse au lieu d'une libération aléatoire pouvant engendrer une effraction tumorale qui altère définitivement le pronostic [100].

La chirurgie coelioscopique peut être proposée en cas de petites tumeurs intramurales [101)

b. INDICATIONS :

b.1. Tumeurs localisées : Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur. Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (résection type wedge) ou segmentaire est préconisée avec une marge de sécurité.

La résection sous coelioscopie est une option possible pour les petites tumeurs (< 5 cm), et si on juge que le risque d'une effraction tumorale est potentiellement faible plus que la taille elle-même, l'essentiel c'est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire.

Les tumeurs de siège péri-cardial ou prépylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée.

En cas des tumeurs volumineuse, une gastrectomie totale doit être imposé par des contraintes anatomiques.

Les équipes asiatiques ont tendance à pratiquer des résections endoscopiques pour les petites GIST gastriques, éventuellement par une approche couplée avec la coelioscopie, mais cela reste à valider [102].

Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire est recommandée.

Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être planifier [103].

Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est préconisée[104].

Pour les tumeurs œsophagiennes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'oesophagectomie [105].

En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les énucléations sont déconseillées. Néanmoins, dans certaines localisations délicates (oesophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir avisé le malade des avantages et des inconvénients éventuels, et d'assurer un suivi régulier [106]. Ce type d'intervention est par contre déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif.

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué [107]. En revanche, l'imatinib peut être indiqué quand on juge qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple) mais après concertation pluridisciplinaire. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier) [108].

Dans la littérature la chirurgie constitue le traitement de référence pour les tumeurs localisées.

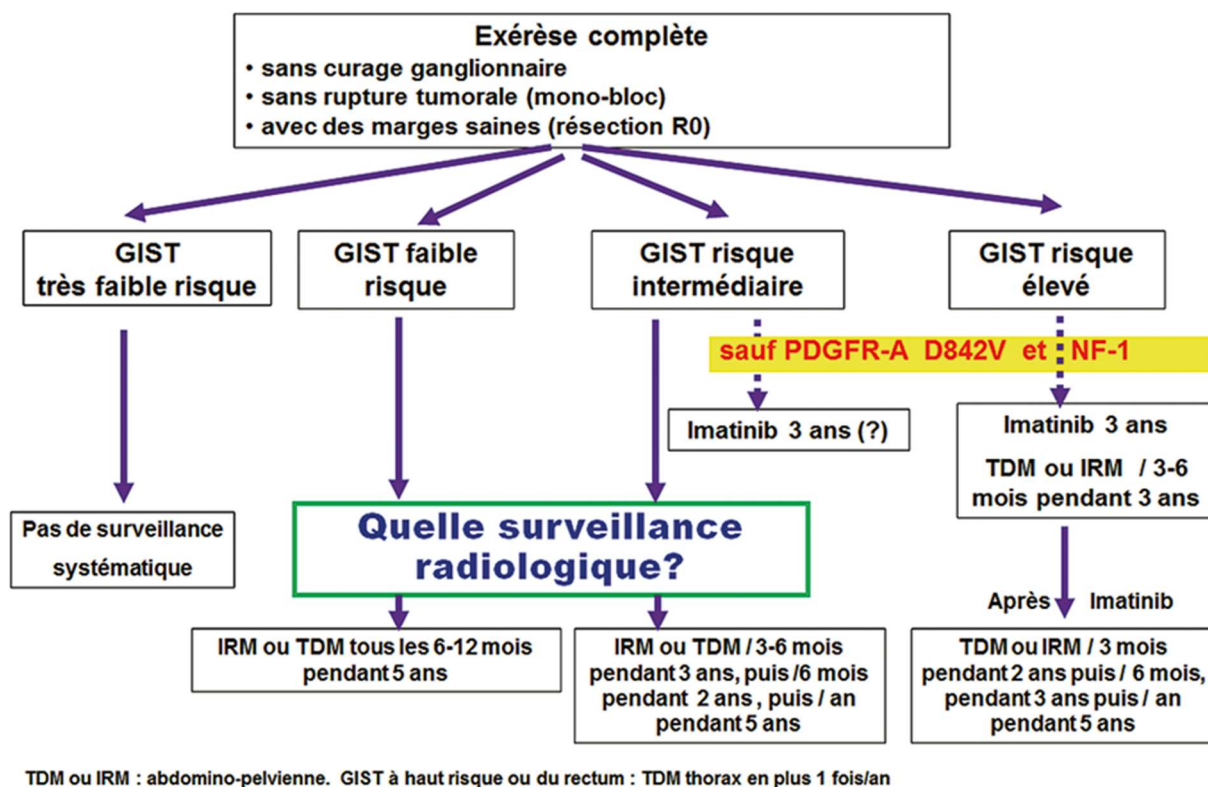


Figure 37: GIST localisées : algorithme de prise en charge et surveillance

b.2. Tumeurs localement avancées : Une exérèse large parfois mutilante n'est permise que si l'exérèse est complète. Ce geste agressif est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. Un traitement néo-adjuvant est préconisé quand la résection semble incertaine en préopératoire. Il pourrait rendre le geste chirurgical initial moins mutilant et augmenter les chances de résection complète.

La chirurgie est par la suite envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [96]. Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), en outre autre il faut si possible déterminer le génotype de la tumeur

afin d'évaluer sa sensibilité à l'imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications graves liées à la tumeur primitive (rupture tumorale ,hémorragie, perforation,) sous imatinib, quoi qu'il semble limité. [109].

b.3. Tumeurs métastatiques : Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques. L'imatinib est le traitement de référence de première ligne. L'exérèse de la tumeur primitive n'est indiquée que si des signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie) sont présents, et est à discuter en réunion pluridisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales (avis d'expert). Il est préférable de faire une exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important que d'opérer en urgence pour complication (accord d'experts) [110].

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et sont potentiellement accessibles à une résection R0, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases reste à préciser [111]. Sa faisabilité a été établie , mais son intérêt en termes de survie n'a pas été montrée. car actuellement l'imatinib est la référence en première intention [112]. L'imatinib peut être arrêté quelques jours avant la chirurgie et repris dès que le transit le permet. Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical (accord d'experts) [113].

L'intérêt de l'imatinib en post-opératoire est très probable. Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, son indication et sa durée (comme un

traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doivent être discutés en RCP au cas par cas (avis d'expert).

Après exérèse de métastases chez un patient déjà traité, la poursuite de l'imatinib est nécessaire (accord d'experts) [114]

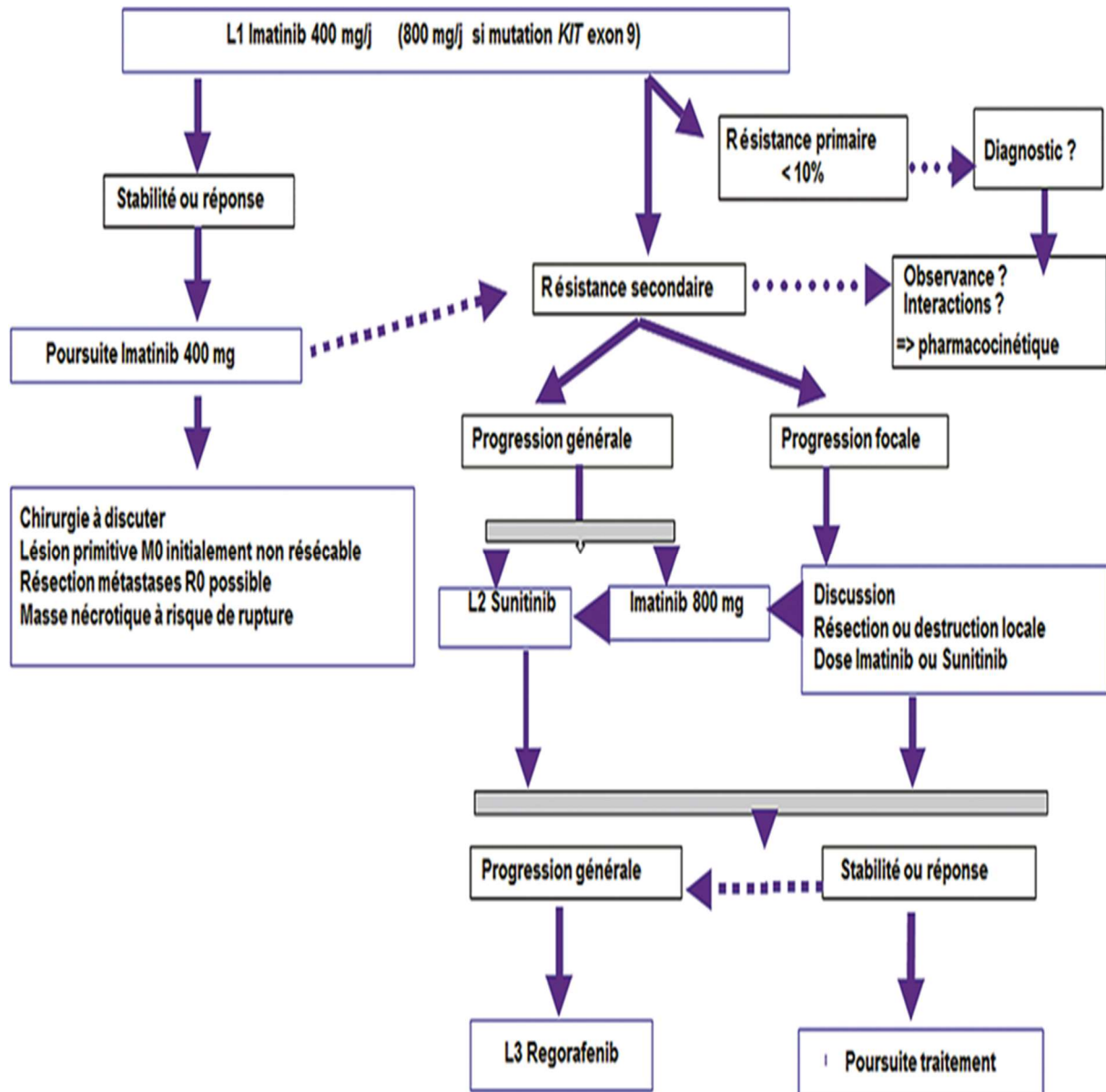


Figure 38: GIST métastatiques ou localement avancées : algorithme de prise en charge

2 .Traitement systemique :

L'imatinib

c'est la thérapie ciblée basée sur un inhibiteur de tyrosine kinase, dont KIT et PDGFRA, initialement indiquée dans la leucémie myéloïde chronique, puis dans les GIST métastatiques dans les années 2000.

Plusieurs études de phase III ont testé l'imatinib dans un cadre adjuvant, en utilisant différentes méthodes et estimations du risque de récurrence ;

L'essai multicentrique américain ACOSOG a évalué la survie sans récurrence chez plus de 700 patients avec GIST supérieur ou égal à 3 cm, randomisés sous imatinib 400 mg/jour ou placebo pendant un an.

À un an, la survie sans récurrence était de 98 % dans le bras imatinib contre 82 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$), sans gain significatif sur la survie globale. Les patients à faible et très faible risque selon la classification AFIP ne présentaient aucun bénéfice à l'imatinib. deuxièmement, le génotypage des tumeurs a permis d'observer un bénéfice significatif en survie sans récurrence uniquement pour les mutations de l'exon 11

L'essai multicentrique européen AIO-SSG a évalué la survie sans récurrence chez environ 400 patients atteints de GIST perforés et à haut risque de rechute selon la classification NIH

Les patients ont été traités par imatinib pendant 1 à 3 ans après la chirurgie. La survie sans récurrence a été de 66 % versus 48 % en faveur du traitement dans le bras 3 ans ($p < 0,0001$) (suivi médian de 54 mois), avec cette fois un gain de survie globale : 92 % dans le bras 3 ans contre 82 % ($p = 0,019$).

Les résultats après un suivi médian de 7,5 ans montrent que la supériorité du schéma de 3 ans imatinib persiste dans le temps.

Cette étude a permis à l'imatinib 400 mg/jour pendant une durée de 3 ans de devenir le protocole de référence chez les patients atteints de GIST à haut risque de récurrence.

Enfin, l'étude EORTC a comparé les GIST à risque élevé ou intermédiaire de rechute selon la classification NIH, l'imatinib pendant 2 ans ou la surveillance. Elle confirme l'intérêt de l'imatinib dans la survie sans récurrence chez les patients. Patients à haut risque de rechute, mais en rechute, la survie sans échappement à 5 ans de l'imatinib était similaire dans les deux bras (87 % contre 84 %), tout comme la survie globale. Par conséquent, cette étude suggère un effet suspensif plutôt que curatif de l'imatinib. Cela pose la question de l'intérêt d'un traitement adjuvant plus long chez les sujets à haut risque de rechute, mais aussi de mieux définir le risque individuel de rechute.

Le traitement par l'imatinib comme adjuvant pendant 3 à 6 ans dans les GIST à haut risque de rechute. est actuellement en cours d'essai (IMADGIST)

en cas des GIST avec une mutation D842V dans l'exon 18 de PDGFRA, qui est considérée comme une mutation de résistance à l'imatinib, Il n'y a pas de bénéfice dans le traitement adjuvant, d'ailleurs ces sous groupe sont associée à un risque moindre de récurrence spontanée (accord d'experts)

l'indication de traitement est toujours maintenue (sauf en cas de neurofibromatose de type 1) en cas de mutation de l'exon 9 et de type sauvage GIST selon les avis des experts, mais le réel bénéfice dans ces sous-groupes reste réellement à confirmer.

certain experts recommandent d'une dose d'imatinib augmentée à 800 mg/jour en cas de mutation KIT exon 9 dans les GIST avancées, mais cette attitude doit être confirmée, par un test spécifique.

En résumé, on peut dire que le choix des patients qui bénéficieront d'un traitement adjuvant passe par l'évaluation du risque de récurrence après opérations R0, généralement selon la classification de Miettinen ou de Joensuu, ainsi que le génotypage, à savoir les GIST à haut risque et GIST perforé. Le seul traitement adjuvant est l'imatinib pour une durée recommandée de 3 ans (mais probablement plus longtemps si la tumeur est perforée). Les patients présentant une mutation PDGFRA exon 18 D842V ou une mutation NF1 ne doivent pas être traités.

Dans le cas des GIST à risque moyen, l'analyse de terrain, le génotypage tumoral, l'information et le conseil du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique sera cas par cas. A l'avenir, il sera important de caractériser les patients qui bénéficieront le plus d'un traitement adjuvant et de déterminer sa durée optimale. Imatinib (Glivec®)



RESUMES

RESUME

Titre :Aspects antomo-pathologiques des tumeurs stromales gastrointestinales expérience du service d'anatomie pathologique Ibn sina Rabat A propos de 43 cas

Auteur :EL ALAOUI YASSIR

Mots clés :Tumeur stromale,morphologie ,immunohistochimie ,pronostic

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente du tube digestif. qui peuvent se développer sur tout le tube digestif ou parfois à partir de l'épiploon et du mésentère . Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leurs précurseurs et expriment typiquement le phénotype KIT+ et DOG-1+, Une mutation oncogénique des gènes *KIT* , codant pour des récepteurs de type tyrosine kinase est retrouvée dans environ 85 % des GIST de l'adulte La découverte de l'efficacité d'inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase (ITK), a bouleversé le pronostic et la prise en charge des GIST.

Notre travail est une étude rétrospective, étalé sur une période de 5 ans, allant de l'année 2015 jusqu'en 2020, incluant 43 cas de tumeurs stromales digestives diagnostiquées, au sein du service d'anatomie pathologie du CHU Ibn Sina de Rabat. Il s'agit de 25 femmes soit 57% des cas et 18 hommes soit 42% des cas dont l'âge moyen est de 56 ans ,ces tumeurs sont localisées principalement dans l'estomac dans 22 cas :52%,Intestin 13 cas :28%,Rectum 4 cas : 8% , Autres 4 cas 8% .Dans notre série, la biopsie a été le moyen de confirmation diagnostique chez 33% des patients dont 17% était par La **ponction sous écho endoscopie**,63,67 % de nos patients n'ont eu une confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie sur pièce opératoire

La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 3,5cm et 26cm avec une moyenne de 10,6cm la forme fusiforme est prédominante et représente 80,24% des cas, suivie par la forme épithélioïde dans 13% des cas puis la forme mixte dans 6.6 % des cas

CD117:a été positive dans 85 % des des cas .DOG1 positivité de 78% des cas. CD34 une positivité de 28% des cas ,la moyenne du compte mitotique est de 10 mitoses/50 champs *et le risque de récidence selon la classification pronostique des GIST de Miettinen et Lasota. Élevé: 20 cas 44% ,Modéré : 6 cas 16% Faible:18 cas 40% .*

ABSTRACT

Title : Anatomopathological aspects of gastrointestinal stromal tumors:
"Experience of the pathological anatomy department of the IBN SINA CHU in RABAT" (about 43 cases)

Author : EL ALAOUI YASSIR

Key words : Stromal tumor, morphology, Immunohistochemistry, prognosis

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare, usually sporadic connective tissue tumors, usually located in the stomach or small intestine. However, these are the most frequent sarcomas. They are derived from Cajal cells or from one of their precursors and typically express the KIT + and DOG-1 + phenotype. An oncogenic mutation of the KIT genes, encoding tyrosine kinase-type receptors is found in approximately 85% of GISTs of the adult. The discovery of the efficacy of receptor tyrosine kinase (TKI) inhibitors has changed the prognosis of GIST.

Our work is a retrospective study, spread over a period of 5 years, from the year 2015 to 2020, including 43 cases of digestive stromal tumors diagnosed, in the anatomy pathology department of the Ibn Sina University Hospital in Rabat. These are 25 women 57% and 18 men 42% whose average age is 56 years, these tumors are located mainly in the stomach in 22 cases 48%, intestine 13 cases: 28%, rectum 4 cases: 8%, Other 4 cases 8%. In our series, the biopsy was the means of diagnostic confirmation in 33% of the patients of which 17% was by the puncture under echo endoscopy, 63.67% of our patients only had a diagnostic confirmation at the stage of surgery on the operative specimen

The size of the tumors of the patients in our series varied between 3.5cm and 26cm with an average of 10.6cm

the spindle-shaped form is predominant and represents 80.24% of cases, followed by the epithelioid form in 13% of cases then the mixed form in 6.6% of cases

CD117: was positive in 85% of cases. DOG1 positivity in 78% of cases.

CD34 a positivity of 28% of cases, the average mitotic count is 10 mitoses / 50 fields and the risk of recurrence according to the prognostic classification of GIST of Miettinen and Lasota. High: 20 cases 44%, Moderate: 6 cases 16% Low: 18 cases 40%.

ملخص

العنوان: الجوانب التشريحية لأورام اللحمية المعدية المعوية: "تجربة قسم التشريح المرضي في ابن سينا - الرباط" (حوالي 43 حالة)

الكاتب: ياسر العلوي

الكلمات الأساسية: الورم اللحمي، علم التشكل، الكيمياء النسيجية المناعية، الإنذار

أورام اللحمية المعدية المعوية (GIST) نادرة ، وعادة ما تكون أورام النسيج الضام المتفرقة ، وعادة ما توجد في المعدة أو الأمعاء الدقيقة. ومع ذلك ، فهذه هي أكثر أنواع الأورام اللحمية شيوعاً. وهي مشتقة من خلايا CAJAL أو من أحد سلانفها وعادة ما تعبر عن النمط الظاهري KIT + DOG-1. تم العثور على طفرة سرطانية في جينات ITK، ترميز مستقبلات التيروسين كيناز في حوالي 85 ٪ من GISTS للبالغين. لقد أدى اكتشاف فعالية مثبطات مستقبلات التيروسين كيناز (ITK) إلى تغيير تشخيص GIST.

عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي ، امتدت على فترة 5 سنوات ، من عام 2015 إلى 2020 ، بما في ذلك 45 حالة من أورام اللحمية الهضمية المشخصة ، في قسم علم التشريح بمستشفى ابن سينا الجامعي بالرباط. هؤلاء 26 امرأة 57٪ و 19 رجلاً 42٪ متوسط أعمارهم 56 سنة ، تتواجد هذه الأورام بشكل رئيسي في المعدة في 22 حالة 48٪ ، الأمعاء 13 حالة: 28٪ ، الشرج 4 حالات: 8٪ ، الكبد 2 حالات: 4٪ ، 4 حالات أخرى 8٪. في سلسلتنا ، كانت الخزعة هي الوسيلة للتأكيد التشخيصي في 33٪ من المرضى ، 17٪ منها كان عن طريق ثقب الصدى بالمنظار ، 63.67٪ من مرضانا حصلوا فقط على تأكيد تشخيصي في مرحلة الجراحة على عينة المنطوق

تراوح حجم أورام المرضى في سلسلتنا ما بين 3.5 سم و 26 سم بمتوسط 10.6 سم الشكل المغزلي هو الغالب ويمثل 80.24٪ من الحالات ، يليه الشكل الظهاري في 13٪ من الحالات ثم الشكل المختلط في 6.6٪ من الحالات.

CD117: كان موجباً في 85٪ من الحالات. DOG-1 إيجابية في 78٪ من الحالات. CD34 إيجابية بنسبة 28 ٪ من الحالات ، ومتوسط العد الانقسامي هو 10 مخفف / 50 حقلاً وخطر التكرار وفقاً للتصنيف النذير لـ GIST لـ Miettinen و Lasota. مرتفع: 20 حالة 44٪، متوسط: 6 حالات ، 16٪ منخفض: 18 حالة ، 40٪



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre GIST (version novembre 2018). Disponible en ligne : <https://www.snfge.org/tncd>.
- 2-HERRERA G, PINTO DE MERES H , GRIZZLE WE. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation light and electron microscopy study confirming the origine of the neoplasm. Dig Dis Sci 1984; 29: 275-84..
- 3-Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) reappraisal of histogenesis.2010;34:120-33.
- 4-Oumnia FORS LES TUMEURS STROMALES GASTRO INTESTINALES AU SERVICE DE MEDECINE « B » DU CHU AVICENNE DE RABAT THESE N°111 - 2011
- 5-BEDOSSA P. Les tumeurs stromales du tube digestif. Ann pathol 1997; 17:76-8.
- 6-BEDOSSA P, MARTIN E.Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif.Ann pathol 1994 ; 14 :350-6.
- 7-WALKER P, DROVAK AM.Gastro intestinal autonomic nerve (GAN): tumor ultra structural evidence of a new recognized entity. Arch pathol lab med 1986; 110:309-16.
- 8-MIN KW.Gastro intestinal autonomic nerve tumors and skenoïd fibers, to the editor.Am J Surg pathol 1994;18:958
- 9-Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472-80.
- 9-MARTIN JF, BAZIN P, CABANNE F.Tumeurs myoïdes intra-murales de l'estomac. Considérations microscopiques à propos de 6 cas. Ann Ana pathol 1960 ; 13 :25-35.2017;13:273-284.
- 10-ALGORS M, RINGENBACH F, VIENNET G et al.Trois observations de tumeurs stromales de l'intestin grêle à fibres en écheveau. Ann Chir 2003 ; 128, N° 6 :397-401.
- 11-MAZUR MT, CLARCK HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J Surg pathol 1983;7:507-19.
- 12-Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD (2000), Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors.Int J Surg Pathol 8:5

- 13-SIRCAR K, HEWLETT BR , HUIZINGAJD et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors .Am j surg pathol 1999; 23: 377-89.
- 14-Sanders KM. A case for interstitial cells as pacemakers and mediators in neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1996 ; 111 : 492-515.
- 15-HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y et al. Gain of function of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279:577-80.
- 16-SVRCEK M, SABOURIN JC . Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs. Ann pathol 2002 ;22 :102-20.
- 17-PETIT JEAN B, BEAULIEU S, LOUBOUTIN –SANCHEZ et al. Tumeurs stromales digestives. Elsevier France : gastro –entero ; 3 -2003 : 9-027-A-15.
- 18-Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. Am J Clin Pathol 1977; 67:2 :10.
- 19-SCOAZEC JY. C-kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur. Ann pathol 2000 ; 20 :91-2.
- 20-Sanders KM. A case for interstitial cells as pacemakers and mediators in neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1996 ; 111 : 492-515
- 21-Sekkate S, Kairouani M, Abahssain H, Serji B, Boutayeb S, Mrabti Hind et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales. La presse médicale 2012 ;41:917-26.
- 22-HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y et al. Gain of function of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279:577-80
- 23-SCOAZEC JY. C-kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur. Ann pathol 2000 ; 20 :91-2.
- 24-SVRCEK M, SABOURIN JC . Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs. Ann pathol 2002 ;22 :102-20.
- 25-Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-KIT occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal Am J Pathol 1999 ; 154 : 53-60. Jiehua Li, Haitian Zhang, Zhibai Chen, Ka Su. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of

- gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(12):15969-15976
- 26-Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. *Nature Genet* 1998 ; 19 : 323-4. *Gastro-entérologie*, 9-027-A-15, 2010.
- 27-Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 4297-4300
- 28-Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol* 2015;33:634-42
- 29-Corless C, Schoerder A, Griffith D, et al ; PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors ; frequency spectrum and in vitro sensitivity to imatinib 2005; 23 5357-64.
- 30-Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, Stul M, Vranckx H, Oosterom AV, et al. Differential expression of KIT/PDGFRA mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 889-94.
- 31-F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 499-507.
- 32-Taro Ishii, Yasushi Kuyama, Masayuki Obara, Masami Yamanaka et Tetsuo Imamura. Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach. *Internal Medicine* 36: 392-397, 1997).
- 33-Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CK, Lui CY, Siu CW, et al. Imaging of Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Clin Radiol* 2004; 59(6): 487-498.
- 34-Landi B, Lecomte T, Cellier C. Tumeurs stromales digestives Association française de conférence de l'hépatogastro-entérologie. Mars 2002 ; 184-190.
- 35-Landi B, Lecomte T, Cellier C. Tumeurs stromales digestives. *Hépat Gastr*, 2003 ; 103 : 187-196.
- 36.-Blay JY, Landi B, Bonvalot S, et al. Recommendations for the management of GIST patients. *Bull Cancer* 2005; 92: 907-918.

- 37-King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging* 2005; 5: 15015-15016.
- 38-Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000; 89: 2677-2686.
- 39-EL KIHAL, AFIFI R, MIETTINEN M, MAJIDI M, LASOTA J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors. *EUR J cancer* 2002, 1999.9-5-283-286
- 40-CARRERE C, DUVAL JP, CIRIBILLI JM et al. Tumeurs à fibres skénoïdes jéjuno-iléales : intérêt de l'étude ultra-structurale. *Presse Med* 2000 ; 30 :1658.
- 41- APPELMAN HD, HELWING EB. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. stromal tumors and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas. *Arch pathol med* 1977;101:373-7.
- 42-MIN KW. Gastro intestinal autonomic nerve tumors and skenoïd fibers, to the editor. *Am J Surg pathol* 1994;18:958-9.
- 43-Oumnia FORSI ; LES TUMEURS STROMALES GASTRO INTESTINALES AU SERVICE DE MEDECINE « B » DU CHU AVICENNE DE RABAT THESE N°111 – 2011
- 44-Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
- 45-Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 803-811.
- 46-Coreless CL, Fletcher JA, Heinrich MC biology of gastrointestinal tumors *J clin oncol* 22,18,3813,3828 *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007;31:585-93.
- 47.-Duensing A, Heinrich MC, Fletcher CD, Fletcher JA, biology of gastrointestinal stromal tumors : kit mutations and beyond. *Cancer investi* 2004,22,106,1648. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 459-65

- 49-Chen Y,Tzeng CC biological significance of chromosomal imbalance aberrations in gastrointestinal stromal tumors 2004 11,64,71Am J Surg Pathol 2001; 25 (8) :979-87.
- 50-Heinrich MC,Coreless CL, Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors j Clin oncol 2003 4342,4349
- 51-Fusawa T,chong JM, allelic loss of 14q and 22q,NF2 mutation and genetic instability occur independently of C-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor.World J Surg 29:1429
- 52-Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, Cancer 2005 ; 103 : 821-9.
- 53-Kjetil Søreidea,b, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreidea,b, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies Cancer Epidemiology 40 (2016)
- 54-F. Clèr, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, Y. Panis et al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499-507.
- 55-Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 455-466.
- 56-DIERKES GLOBISCH A , GOELLERT T , MOHR HM . Gastric stromal tumor : a rare case of an upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterol 2001 ; 39 (6) : 467 -70.
- 57-Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS,,guided sampling of suspected GI stromal tumors. Gastrointest Endosc. 2009;69:1218–1223.
- 58-Mignon F, Julié C Guichoux F, Issilio R, Luciani A, , Mesurole B, et al. Imagerie des tumeurs stromales gastriques: correlations radio-anatomopathologiques. A propos de 4 cas. J Radiol 2000; 81: 874-881.
- 59-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 2010;34:120-33.
- 60-ELOUBEIDI MA, JHALA NC et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultra sound guided fine needle aspiration biopsy a potentiel pit fall. Ann diagn pathol 2002; 6(5à : 294- 301.

- 61-Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1480–1491.
- 62-Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc.* 1991;5:20–23.
- 63-King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging* 2005; 5: 15015-15016.
- 64-Nishida T, Yamaguchi S, Kawai N, et al. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc.* 2013;25:479–489.
- 65-Park CH, Kim EH, Jung da H, et al. Impact of periodic endoscopy on incidentally diagnosed gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in surgically resected and confirmed lesions. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2933–2939.
- 66.-Rosch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;7:856–862.
- 67-Ponsaing LG, Loft A, et al. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3301–3310. [Europe PMC free article]
- 68-Nishida T, Kumano S, Kiss K, Sugiura T, et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:185–189.
- 69-Goto O, Kambe H, Niimi K, et al. Discrepancy in diagnosis of gastric submucosal tumor among esophagogastroduodenoscopy, CT, and macroscopic: a retrospective analysis of 93 consecutive cases. *Abdom Imaging.* 2012;37:1074–1078.
- 70-Onishi M, Sugimori S, Tominaga K, et al. Internal hypoechoic feature by EUS as a possible predictive marker for the enlargement potential of gastric GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:731–738.
- 71-Kim GH, Kim KB, Lee SH, et al. Digital image analysis of endoscopic ultrasonography is helpful in diagnosing gastric mesenchymal tumors [serial online]. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:7. [Europe PMC free article]

- 72-Sakamoto H Matsui S,, Kitano M, et al. Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;73:227–237. 22. Tsuji Y, Kusano C, Gotoda T, et al.
- 73-LEE JR , JOSHI V , GRIFFEN JW et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor : immunohistochemical and molecular identity with stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (8) :979-87.
- 74-Antonescu CR, Viale A, Sarran L, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3282–3290.
- 75-GIULY J , MONGES B , PICAUD R et al. Maladie de recklinghausen et tumeurs stromales digestives. *Ann Chir* 2002 ; 127, № 6 : 477-9.
- 76-CARNEY JA.The triad of gastric epitheloid leiomyosarcoma ,functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondrome. *Cancer* 1979 ; 43 : 374 – 82.
- 77-Yamabe A, Irisawa A, Bhutani MS, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a forward-viewing and curved linear-array echoendoscope for small gastrointestinal subepithelial lesions [serial online]. *Endosc Int Open.* 2015;3:E161–E164. [Europe PMC free article]
- 78-Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy . Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2011;43:897–912.
- 79-European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Sarcoma Network Working Group . Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 3):iii21–iii26.
- 80-Daimaru Y, Kido H,Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract : a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988 19 : 257.64.
- 81-Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC, Rosenberg AE. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 947

- 82-EL KIHAL, AFIFI R,et al, Tumeurs stromales gastrointestinales grêliques et à différenciation schwannienne. *medecine et chirurgie digestives* 1999.9-5-283-286
- 83.-Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006;243:738–745.
- 84-Nishimura J, Nakajima K, Omori T, et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs open resection. *Surg Endosc.* 2007;21:875–878.
- 85-Bischof DA, Kim Y, Dodson R, et al. Open versus minimally invasive resection of gastric GIST: a multi-institutional analysis of short- and long-term outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2941–2948.
- 86-Changchien CR, Wu MC, Tasi WS, et al. Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis Colon Rectum* 2004 ;49:1922-29
- 87-Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc.* 2008;22:1729–1735.
- 88-Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, et al. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc.* 2009;23:1908–1913.
- 89-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70
- 90-Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2011;14:183–187.
- 91-Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:244-50.
- 92-Gastrointestinal stromal tumours Nomogram Overall survival Cancer-specific survival 2014 2015;17:594–599. [Europe PMC free article] [Abstract] [Google Scholar]
- 93-CAO Hui, ZHANG Yun, WANG Ming, SHEN Dan-ping, SHENG Zhi-yong, NI Xing-zhi et al. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal

- stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease Chinese Medical Journal 2010;123(2):131-136.
- 94.-Lee DG, Kim GH, Park DY, et al. submucosal resection of esophageal subepithelial lesions using band ligation. Endoscopy. 2011;43:822–825.
- 95-Goto O, Uraoka T, Horii J, et al. Expanding indications for ESD: submucosal disease (SMT/carcinoid tumors). Gastrointest Endosc Clin North Am. 2014;24:169–181.
- 96-Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. Surg Endosc. 2011;25:2926–2931.
- 97-Zhang Y ,Ikeda H, , Zhu LP, et al. muscularis excavation for subepithelial tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria Ye LP layer. Dig Dis Sci. 2013;58:1335–1340.
- 98-Inoue H, Hosoya T, et al. Submucosal tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. 2012;44:225–230.
- 99-Lu JY, Zheng MH, Jiao TT, et al. Transcardiac tunneling technique for submucosal dissection of gastric fundus tumors arising from the muscularis propria. 2014;46:888–892.
- 100-Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1329-38
- 101-Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2008;26:5352-9
- 102-George S, Blay JY, Casali PG, et al.. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer 2009;45:1959-68
- 103-Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of régorafénib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013;381;295-302.

- 104-Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018 22;378:731-739.
- 105-Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Marchiò et al. *Ann Oncol*. 2019 ;30:1417-1427.
- 106-Nishida T, remokkalt T, Raut CP, et al. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1669-1675.
- 107-Gronchi A, Bonvalot S, Poveda Solaco A, et al. Quality of Surgery and Outcome in Localized Gastrointestinal Stromal Tumors Treated Within an International Intergroup Randomized Clinical Trial of Adjuvant Imatinib. *JAMA Surg*. 2020;155:e200397.
- 108-Bouchet S, Poulette S, Titier K, et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours in a real-life setting. *Eur J Cancer* 2016;57:31-8.
- 109-Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:923-934.
- 110-Heinrich MC, Jones RL, von Mehreb M, et al. Clinical activity of avapritinib in \geq fourth-line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST).. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: suppl abstract 826.
- 111-Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3141-7
- 112-Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double- blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;373:1097-104
- 113-Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2015;32:1563-70.

- 114-Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2013; 307:1265-1272
- 115-Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al Three versus one year of adjuvant imatinib for high-risk gastrointestinal stromal tumor (GIST): Survival analysis of a randomized trial after 10 years of follow-up.: Analysis of a Randomized Trial. J Clin Oncol 2020;38: Abs11503

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريض هدي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 333

سنة: 2021

الجوانب التشريحية لأورام اللحمية المعدية المعوية:
”تجربة قسم التشريح المرضي في ابن سينا - الرباط”
(حوالي 43 حالة)
أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد: ياسر العلوي

المزاد في 14/05/1993 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الورم اللحمي، علم التشكل، الكيمياء النسيجية المناعية، الإنذار
أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد: سعيد بنعمر
أستاذ في التشريح المرضي
السيد: أحمد جهيد
أستاذ في الجراحة العامة
السيد: جليل مدغري
أستاذ في الجراحة العامة
السيد: رجال مسروري
أستاذ في الجراحة العامة