

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Intitulé du thème :

Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques,
cliniques et immunohistochimiques.

Présenté par : **Melle** SEBAA HADJER

Melle SEBTI HADJIRA



Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Pr. MOULSHOULLS** (Professeur/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme ZEGGAI S** (M.A./ UDL/SBA)

Examineur : **Dr. TIBOURA G** (M.C.B/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mme SABRI.N** (Maitre de conférence/ UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Dédicace

Ames cher parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs AICHA, FATIMA ZOËRA pour leurs encouragements permanents, et leurs soutiens moraux,

A mes chers frères, KADER, FARID, ALI pour leurs appuis et leurs encouragements,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.



Dédicace

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

À ma chère sœur NiàMA, IMEN pour leurs encouragements permanents, et leurs soutiens moraux,

À mes chers frères, MED, DJALLOULÉ, SOUFIANE pour leurs appuis et leurs encouragements,

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.



REMERCIEMENT

En premier lieu et avant tous, nous remercions notre dieu de nous avoir donné la volonté et le courage d'achever notre études.

*Nous témoignons, ensuite nos profonde gratitude à nos directeur de mémoire **Mme SABRI.N** pour son accompagnement et sa disponibilité tout au long de ce travail de recherche.*

*Nous tenus compte aussi à remercier **Pr MOULESSHOUL.S** qui a accepté de présider ce jury.*

Et tous le nombre de jury d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Notre remerciements s'adressent également à :

Mes enseignants sans exception

Tout le personnel surtout du service de gastro-entérologie, Anatomie pathologique et d'oncologie pour leur accueil chaleureux, pour leur aide et le suivi durant le stage.

Tous ceux qui nous' ont aidé de près ou de loin pour la finalisation de ce travail



Résumé

Introduction : Les tumeurs stromales gastro-intestinales GIST représentent la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente du tube digestif. Elles ont fait l'objet de nombreuses controverses en termes d'histogenèse et de classification. La découverte récente de l'expression de la protéine KIT par les cellules tumorales et des mutations du gène c-kit ont permis de mieux les caractériser.

Objectifs : L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques des GIST.

Patients et méthodes : A travers une étude rétrospective descriptive, s'étalant sur 10 ans allant de janvier 2008 à décembre 2018, nous rapportons 22 cas de tumeurs stromales digestives colligées au service d'anatomopathologie du CHU et au service d'oncologie du centre anti-cancer de Sidi-Bel-Abbès. Une fiche d'exploitation a été élaborée pour chaque dossier étudié et a permis de consigner les données démographiques, cliniques, paracliniques et les aspects histologiques et immunohistochimiques des GIST.

Résultats : L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 57,5 ans, avec des extrêmes de 28 et 87 ans, et une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,14 (15H/7F). La localisation tumorale la plus fréquente avait intéressé l'estomac (73%) suivi de l'intestin grêle (23 %), plus rarement le rectum (4 %). La majorité des patients avait consulté dans un délai de 7 et 23 mois avec à partir du début des symptômes.

Le diagnostic des GIST a été retenu après étude histologique et immunohistochimique : histologiquement, l'aspect cellulaire fusiforme était le plus prépondérant (59,09%), suivi de la prolifération cellulaire mixte (22,72 %) et enfin l'aspect cellulaire épithélioïde (18,18 %). Le marquage avec Le CD117/KIT était positif chez 100% des patients.

Conclusion : Les GIST sont les sarcomes les plus fréquents chez l'homme. La bonne compréhension et l'utilisation correcte par les pathologistes des critères de diagnostic et de classification des GIST sont essentielles pour une prise en charge adaptée des malades atteints de ces tumeurs rares.

Mots clés : GIST – CD117 – protéine KIT - sarcome – gène c-kit -

Summary

Introduction: GIST gastrointestinal stromal tumors represent the most common malignant mesenchymal tumor of the digestive tract. They have been the subject of much controversy in terms of histogenesis and classification. The recent discovery of the expression of the KIT protein by tumor cells and mutations in the c-kit gene have made it possible to better characterize them.

Objectives: The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, paraclinical and pathological characteristics of GIST.

Patients and methods: Through a descriptive retrospective study, spanning 10 years from January 2008 to December 2018, we report 22 cases of digestive stromal tumors collected in the anatomopathology service of the CHU and in the oncology service of the anti-cancer center. - Cancer of Sidi-Bel- Abbes . An operating sheet was prepared for each file studied and made it possible to record the demographic, clinical, paraclinical data and the histological and immunohistochemical aspects of GISTs.

Results: The mean age of our patients at diagnosis was 57.5 years, with extremes of 28 and 87 years, and predominantly male with a sex ratio of 2.14 (15M / 7F). The most frequent tumor location involved the stomach (73%) followed by the small intestine (23%), more rarely the rectum (4%). The majority of patients had consulted within 7 and 23 months from the onset of symptoms.

The diagnosis of GIST was retained after histological and immunohistochemical study: histologically, the spindle-shaped cell appearance was the most prominent (59.09%), followed by mixed cell proliferation (22.72%) and finally the epithelioid cell appearance (18.18%). Labeling with CD117 / KIT was positive in 100% of patients.

Conclusion: GISTs are the most common sarcoma in men. A good understanding and correct use by pathologists of the criteria for the diagnosis and classification of GIST are essential for the appropriate management of patients with these rare tumors.

Keywords: GIST – CD117 – KIT protein – sarcoma – c-kit gene

ملخص

المقدمة: أورام اللحمية المعدية المعوية تمثل الورم اللحمي الخبيث الأكثر شيوعاً في الجهاز الهضمي. لقد كانت موضوع بواسطة الخلايا KIT الكثير من الجدل من حيث تكوين الأنسجة والتصنيف. إن الاكتشاف الأخير للتعبير عن بروتين جعل من الممكن توصيفها بشكل أفضل. c-kit السرطانية والطفرات في جين

الأهداف: كان الهدف من هذا العمل هو تحليل الخصائص الوبائية والسريية والباراكلينيكية والمرضية للأورام السرطانية المعوية.

المرضى والأساليب : من خلال دراسة وصفية بأثر رجعي ، امتدت على مدى 10 سنوات من يناير 2008 إلى ديسمبر وفي CHU 2018 ، أبلغنا عن 22 حالة من أورام اللحمية الهضمية التي تم جمعها في خدمة علم التشريح في مستشفى خدمة الأورام بمركز مكافحة السرطان. -سرطان سيدي بلعباس. تم إعداد ورقة تشغيل لكل ملف تمت دراسته وجعلت من الممكن تسجيل البيانات الديموغرافية والسريية والباراكلينيكية والجوانب النسيجية والهيستوكيميائية المناعية لـ

GISTs

النتائج : كان متوسط عمر مرضانا عند التشخيص 57.5 سنة ، مع أقصى 28 و 87 سنة ، وفي الغالب من الذكور مع كان موضع الورم الأكثر شيوعاً هو المعدة (73%) تليها الأمعاء الدقيقة (23%) ، ونادراً ما 15M/ 7F نسبة جنس 2.14 يكون المستقيم (4%). تمت استشارة غالبية المرضى في غضون 7 و 23 شهراً من ظهور الأعراض.

بعد دراسة نسيجية وكيميائية مناعية: نسيجياً ، كان مظهر الخلية على شكل مغزل هو GIST تم الإبقاء على تشخيص الأبرز (59.09%) ، يليه تكاثر الخلايا المختلطة (22.72%) وأخيراً مظهر الخلية الظهارية (18.18%). كان وضع من المرض 100% إيجابياً في KIT / CD117 العلامات باستخدام

الخلاصة: هي الساركوما الأكثر شيوعاً عند الرجال. يعد الفهم الجيد والاستخدام الصحيح من قبل أخصائي علم GIST ضروريين للإدارة المناسبة للمرضى الذين يعانون من هذه الأورام النادرة GIST الأمراض لمعايير تشخيص وتصنيف

الكلمات المفتاحية : c-kit gene – ساركوما – KIT protein – CD117 – GIST

Table des matières

Listes des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction.....1

Partie I : Revue bibliographique

Chapitre I : Rappels anatomophysiologiques sur l'estomac et l'intestin grêle

1. Estomac.....5

1.1 Anatomie..... 5

1.2 Histologie.....6

1.2.1 la sous muqueuse..... 7

1.2.2 la musculieuse..... 8

1.2.3- la séreuse..... 8

1.3 Physiologie de l'estomac..... 8

2. Intestin grêle..... 9

2.1 Anatomie..... 9

2.2 Histologie..... 10

2.2.1. la muqueuse.....	11
2.2.1.- la sous muqueuse.....	12
2.2.3- la musculuse.....	14
2.2.4- la séreuse.....	14
2.3 Physiologie du grêle.....	14

Chapitre II : Les tumeurs stromales gastro-intestinales

1. Définition.....	16
2. Histologie.....	16
3. Épidémiologie.....	17
4. Etiopathogénie	18
5. Diagnostic des GIST	19
5.1- Clinique.....	19
5.1.1- Circonstances de découverte.....	19
5.1.2- Formes cliniques particulières.....	20
5.2- Paraclinique.....	21
5.2.1- Biologie.....	21
5.2.2- Endoscopie.....	22
5.2.3- Écho-endoscopie.....	22
5.2.4- Radiologie.....	24
5.2.4.1- Échographie abdominale.....	24
5.2.4.2 TDM ou l'IRM	24
5.2.4.3 PET- scanner.....	25
5.3- Étude anatomopathologique.....	25
5.3.1- Caractéristiques macroscopiques des GIST.....	26

5.3.2- Caractéristiques histologiques.....	27
5.3.3- Aspects immuno- histochimiques.....	29
5.3.3.1 CD117/C KIT.....	29
5.3.3.2 CD 34.....	32
5.3.3.3 DOG-1.....	32
5.3.3.4 PDGFRA.....	32
5.3.3.5 Autres marqueurs.....	33
5.3.4- Caractères moléculaires des GIST.....	34
6- Pronostic.....	36
6.1- Classification selon Joensuu.....	37
7- Traitement.....	39
7.1- Traitement chirurgical.....	39
7.1.1 Tumeurs non métastatiques.....	39
7.1.2 Tumeurs métastatiques.....	40
7.2- Traitement médical.....	40
7.2.1 Chimiothérapie.....	40
7.2.2 Radiothérapie.....	40
7.2.3 Biothérapie ciblée.....	40

Partie II : Partie Expérimentale

1. Patients et Méthodes

1.1 Objectifs.....	44
1.2. Cadre et type d'étude.....	44
1.3. Recueil des données.....	44
1.4. Saisie des données et analyse statistique.....	44
1.5. Étude anatomopathologique.....	44

2. Résultats et discussion

2.1. Répartition des GIST des cas selon le sexe.....	45
2.2. Répartition des GIST en fonction de l'âge.....	47
2.3. Répartition des GIST selon la localisation dans le tube digestif.....	48
2.4. Répartition des GIST selon le délai de consultation	50
2.5. Répartition des GIST selon le type cellulaire	53
2.6. Étude immunohistochimique	55
Conclusion.....	56

Références bibliographiques

Annexe

Liste des abréviations

- CD117** : Cluster de différenciation 117
- CHU** : Centre hospitalo-universitaire
- CM** : Centimètre
- DOG**: discovered on Gist -1
- GANT**: Gastro intestinal Autonomic nerve tumor
- GIST** : Tumeurs stromales gastro –intestinal
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PDGFR** : platelet – derived growth factor receptors-
- **PET** : Positron émission tomographie
- TDM** : Tomodensitométrie
- TK** : Tyrosine- kinase

Liste des figures

Figure01 : schéma représente anatomie de l'estomac	6
Figure02 : Les couches tissulaires de l'estomac.....	7
Figure03 : Anatomie de l'intestin grêle.....	10
Figure04 : Structure de l'intestin grêle.....	11
Figure05 : vue de détail d'une villosité illustrât les glandes intestinales et les différents types des cellules.....	13
Figure06 : La composition du système nerveux entérique.....	18
Figure7 : Vue endoscopique d'une tumeur stromale fundique.....	21
Figure 8 : Aspects endoscopique et écho-endoscopique typique d'une GIST Gastrique.....	23
Figure9 : Coupe tomодensitométrique après injection intraveineuse du produit de contraste d'une GIST montrant : un nodule pariétal de la petite courbure gastrique.....	24
Figure10 : Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastrique : Tumeur en blanchâtre et homogène développée aux dépens de la musculéuse et refoulant la muqueuse.....	25
Figure11 : Aspect histologique d'une tumeurs stromale gastro-intestinale à cellules fusiformes.....	27
Figure12 : Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale à cellules épithéloïdes et cytoplasme éosinophile.....	28
Figure13 : GIST à cellules pléomorphes (type mixte).....	28
Figure14 : immuno histochimie des cellules tumorales par le CD117(KIT).....	31
Figure15 : Fonctionnement normal du récepteur TK.....	31

Figure16: Mutations du C-Kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales digestives.....	36
Figure17 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.....	37
Figure18 : Répartition des patientes selon le sexe.....	38
Figure19 : Répartition des patients selon la localisation dans le tube digestif.....	41
Figure20 : Répartition des patients selon le délai de consultation	42
Figure21 : Répartition des patients selon le type cellulaire.....	45

Liste des Tableaux

Tableau01 : Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrées dans le tractus digestif.....	34
Tableau02 : Risque de récurrence selon FLETCHER.....	38
Tableau 03 : Risque de récurrence selon JOENSUU.....	39
Tableau04 : répartition des patients selon Age.....	45
Tableau05 : répartition des patients selon sexe.....	47
Tableau06 : répartition des patients selon la localisation tumoral.....	48
Tableau07 : répartition des patients selon le délai de consultation.....	50
Tableau08 : répartition des patients selon le type cellulaire.....	53



Introduction



Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales communément appelées (GIST), malgré le fait qu'elles soient rares, sont les tumeurs mésenchymateuses les plus communes (80 %) du système gastro intestinal (GI). Elles peuvent naître au niveau de n'importe quel segment du tube digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus, ainsi qu'exceptionnellement, à partir du mésentère et du péritoine, mais la localisation la plus fréquente est celle de l'estomac, suivie de l'intestin (duodénum.) [2 ,3]

Plus rarement, les GIST peuvent provenir d'autres tissus mous intra-abdominaux, généralement dans le mésentère, l'épiploon ou le pancréas (<5% des GIST).

Ces tumeurs prennent leur origine à partir du stroma, plus précisément des cellules interstitielles spécialisées de Cajal (ICC) présentes tout le long du tractus gastro intestinal [2,3]

Ces cellules expriment quasi-constamment la protéine C- KIT (CD117), qui est un récepteur du facteur de croissance de la tyrosinase Kinase et le marqueur DOG-1 (Discovered On Gis t-1) [4]

Les GIST sont caractérisées par leurs profils immuno -histochimiques CD117/KIT et DOG-1 positifs dans 95 % des cas, et des mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* (*alpha-type derived growth factor receptor*) sont observées dans 85 % des cas. Plus de 150 mutations différentes ont été décrites. Elles sont responsables d'une activation de ces récepteurs à activité tyrosine kinase en l'absence de leurs ligands spécifiques [5]

Ces découvertes ont mené à l'avancement des stratégies diagnostiques, offrant ainsi de nouvelles options thérapeutiques ciblées autres que la chirurgie pour la prise en charge du GIST, permettant aux patients d'avoir un meilleur pronostic.

Les GIST sont souvent asymptomatiques et peuvent se révéler parfois par des signes digestifs non spécifiques ; de ce fait, beaucoup sont découvertes fortuitement ou à un stade métastatique. Ce sont des tumeurs potentiellement malignes dont l'agressivité est déterminée par la classification anatomopathologique TNM

Le développement de l'endoscopie et des nouvelles techniques d'imagerie a permis un diagnostic beaucoup plus précoce de ces tumeurs. Le diagnostic doit être confirmé par l'immunohistochimie (IHC), ou par la biologie moléculaire (mutations).

Le traitement est avant tout chirurgical, complété parfois par radiothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée.

L'avènement de l'immuno histochimie a rendu possible l'élaboration de la thérapie ciblée. Depuis l'année 2000, l'utilisation de l'imatinib (STI 571) Glivec, qui est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase, a révolutionné la prise en charge de ces tumeurs jusque-là particulièrement chimiorésistances [6,7]

Le but de notre étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et immuno histochimiques des GIST au sein du service d'oncologie du centre anti-cancer (CAC) et du service d'anatomopathologie du CHU de Sidi-Bel-Abbes.



Étude bibliographique



CHAPITRE I

RAPPELS ANATOMOPHYSIOLOGIQUES DE L'ESTOMAC ET DE L'INTESTIN GRELE

Chapitre 1 : Rappels anatomophysiologiques de l'estomac et de l'intestin grêle

1. Estomac

1.1 Anatomie

L'estomac est un réservoir musculéux interposé entre l'œsophage et le duodénum [8]

L'estomac a une forme en J majuscule avec deux portions :

- Portion verticale descendante : elle constitue environ les 2/3 de l'estomac, elle est oblique en bas et en dedans et présente deux segments de haut en bas : le fundus (grosse tubérosité), et le corps de l'estomac
-
- Portion horizontale ou transversale : correspond à la partie pylorique, qui comprend de gauche à droite : l'antrum pylorique et le canal pylorique.

L'estomac présente :

- **Faces** : L'estomac présente deux faces : antérieure et postérieure
- **bords** : On distingue deux bords :

* L'un droit, concave, représenté par la petite courbure, et s'étend du cardia à l'orifice du pylore

* Le bord gauche, convexe, représenté par la grande courbure. Il forme avec l'œsophage l'incisure cardiaque (angle de His) [8]

- **Orifices** :

- orifice supérieur, appelé cardia fait communiquer l'œsophage abdominal à l'estomac
- orifice inférieur, appelé pylore, fait communiquer l'estomac au duodénum

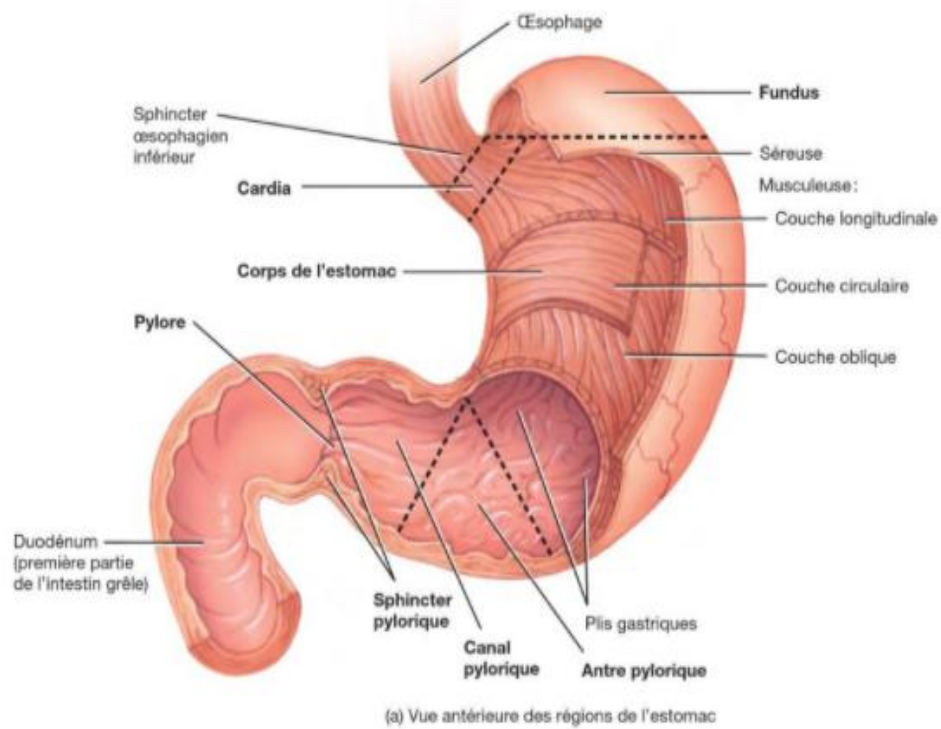


Figure1 : Anatomie de l'estomac [10]

1- Histologie de l'estomac

A quelques particularités près, la paroi de l'estomac comprend les mêmes quatre grandes couches tissulaires que les autres régions du tube digestif (muqueuse, sous-muqueuse, musculuse, séreuse

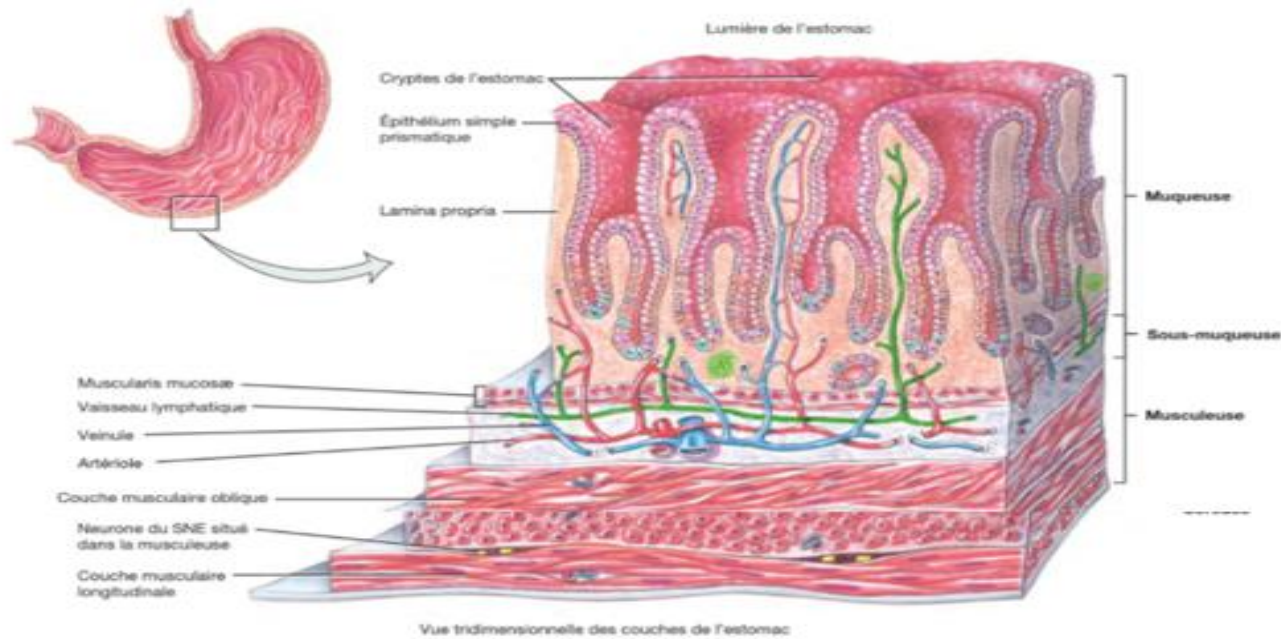


Figure2: Les couches tissulaires de l'estomac [10]

2- Anatomie de l'estomac :

Quand l'estomac est vide, la muqueuse forme de grands replis appelés plis gastriques ou cryptes. La surface de la muqueuse est une couche de cellules épithéliales prismatiques non ciliées appelées cellules à mucus superficielles. Ces cellules épithéliales s'enfoncent vers l'intérieur et forment des colonnes de cellules sécrétrices appelées glandes gastriques qui débouchent dans les cryptes de l'estomac.

Les glandes gastriques contiennent trois types de cellules exocrines : cellules à mucus du collet, cellules principales et cellules pariétales. Les cellules à mucus superficielles et les cellules à mucus du collet secrètent du mucus. Les cellules principales secrètent deux enzymes digestives : une enzyme inactive, pepsinogène, et une enzyme active, la lipase gastrique.

Les cellules pariétales produisent de l'acide chlorhydrique et un facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12. Ensemble, les sécrétions des cellules à mucus, des cellules principales et des cellules pariétales forment le suc gastrique [11]

La sous muqueuse

La sous-muqueuse est un plan de glissement lâche situé entre la muqueuse et la Couche musculaire profonde, elle comprend les éléments vasculaires et nerveux de L'estomac [12]

La musculuse

La musculuse gastrique est très développée en raison de son activité motrice. Importante dans la digestion des aliments, elle comprend trois couches musculaires superposées [12]

- couche musculaire superficielle constituée de fibres longitudinales ;
- Une couche musculaire moyenne constituée de fibres circulaires, bien développée au niveau du canal pylorique et forme le sphincter pylorique.
- Une couche musculuse profonde constituée de fibres obliques

La séreuse

La séreuse gastrique est représentée par les deux feuillets du péritoine viscéral et pariétal qui tapissent sa face antérieure et postérieure, et qui forment des replis au niveau des courbures, qui servent de moyen de fixation à l'estomac [12]

4- Physiologie de l'estomac :

- Fonction motrice d'acheminement des aliments vers le duodénum
- Fonction de digestion par élaboration du suc gastrique
 - Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes grâce à une pompe protons. Cette sécrétion est stimulée par l'histamine, par l'acétylcholine et peut être freinée par des antihistaminiques.
 - Sécrétion de pepsinogène par les cellules principales qui se transforme en pepsine, enzyme des premières phases de digestion.
 - Sécrétion de facteur intrinsèque par les cellules bordantes, protéine de transport de la vitamine B12, fixée et absorbée au niveau de la partie distale de l'iléon.
- Fonction de protection de la muqueuse gastrique grâce aux mucocytes, aux glandes cardiales et aux glandes pyloriques qui sécrètent du mucus (fonction exocrine).
- Fonction endocrine par les cellules du système diffus endocrinien qui synthétisent des hormones comme la gastrine qui stimule la synthèse d'HCl.

Chapitre1 : Rappels Anatomo-physiologiques du grêle

1- Anatomie

L'essentiel de la digestion et de l'absorption des nutriments se déroule dans une longue structure tubulaire, l'intestin grêle. Sa structure est bien adaptée à ces fonctions. Sa longueur offre une grande surface augmentée par des plis circulaires, des villosités et des microvillosités pour la digestion et l'absorption.

L'intestin grêle commence au niveau du sphincter pylorique de l'estomac, puis serpente dans la partie centrale et inférieure de la cavité abdominale pour s'aboucher dans le gros intestin. Il mesure en moyenne 2,5cm de diamètre et environ 3m de long. [13]

On subdivise l'intestin grêle en trois segments. Le duodénum forme la première partie, rétro-péritonéale. En forme de C, il s'étend du sphincter pylorique de l'estomac jusqu'au jéjunum et mesure environ 25cm de long. Le mot latin « duodénum » signifie « douze », car sa longueur correspond à peu près à la largeur de 12 doigts.

Second segment, le jéjunum mesure environ 1m de long et s'étend à l'iléon. Le mot latin jéjunum signifie « à jeun », cette partie du tube digestif est effectivement vide après la mort. Il se compose d'anses intestinales repliées en forme de U

Le dernier segment du grêle, l'iléon (=enroulé), est le plus long. Il mesure environ 2m.

C'est la partie terminale de l'intestin. Tout comme le jéjunum, il est mobile et animé de contractions régulières (péristaltiques). Il se jette dans le caecum, qui est la partie initiale du gros intestin au travers d'une valvule (la valvule iléo-caecale) [14]

- Le mésentère.
- Le jéjunum et l'iléum, sont comparables en ce qui concerne leur anatomie, à des chapelets de saucisses suspendus à la paroi de l'abdomen postérieur par une membrane, le mésentère qui a une forme d'éventail.

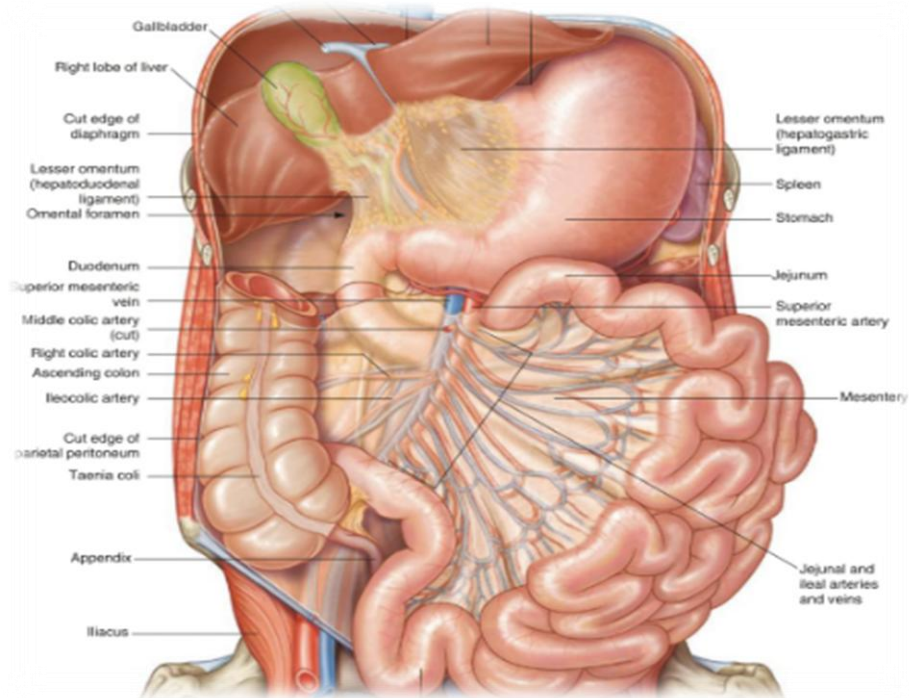


Figure3 : Anatomie de l'intestin grêle [16]

(Lower Gastrointestinal Tract Surgery: Vol.1, Laparoscopic procedures)

2- Histologie

La paroi du tractus gastro-intestinal, depuis le bas de l'œsophage jusqu'au canal anal, est composé d'une structure uniforme organisée en quatre couches de tissu, de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse.

La paroi de l'intestin grêle est composée de ces quatre tuniques de tissu, de la lumière à la séreuse [13]

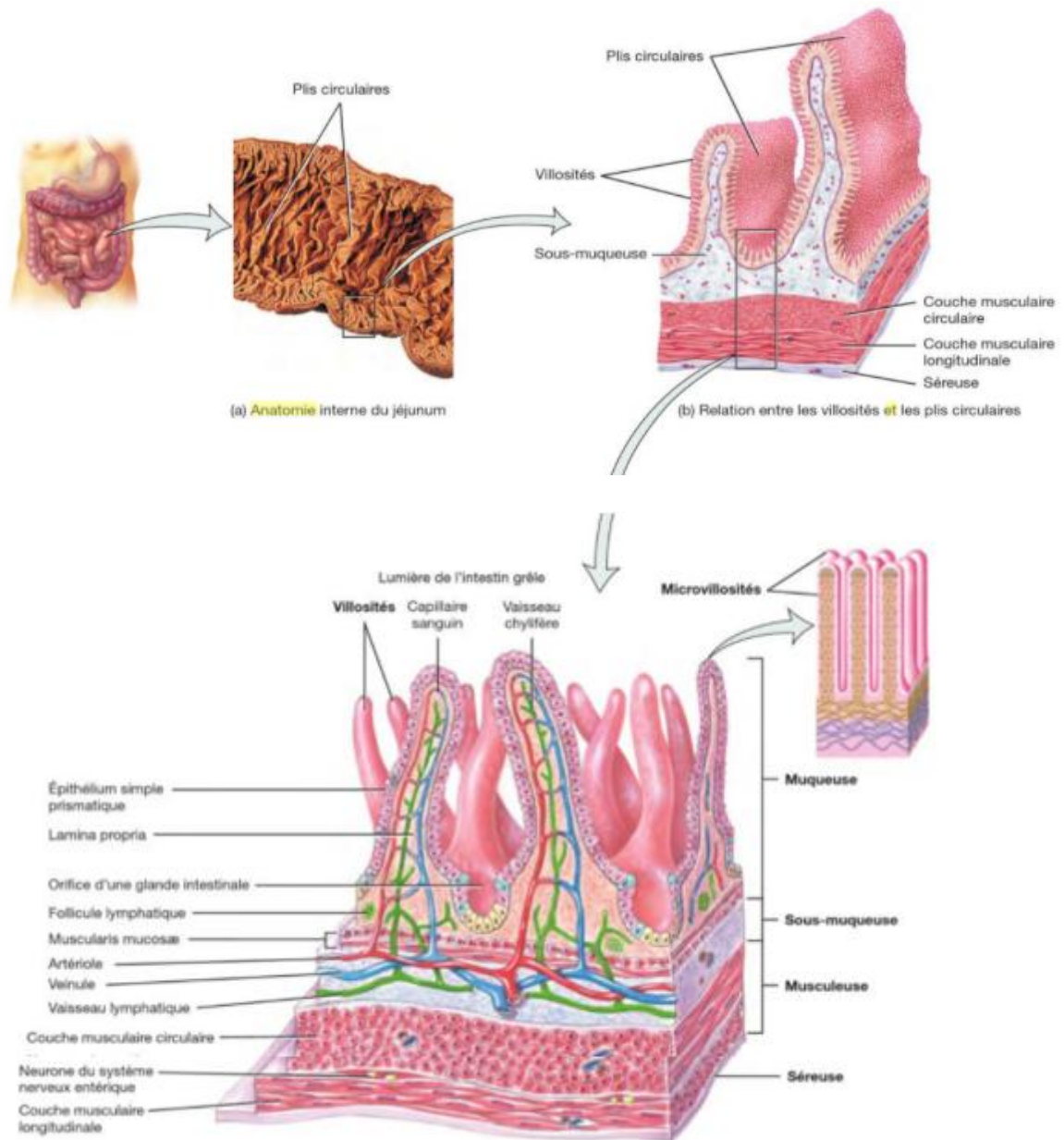


Figure 4 : Structure de l'intestin grêle [13]

2-1- La muqueuse

Elle est identique tout au long de l'intestin grêle, formée de trois couches qui sont, de la lumière du tube vers la musculature muco-sae : la couche des villosités, la couche des glandes de Lieberkuhn et la couche lymphoïde, concentration de lymphocytes.

Bien que la longueur anatomique ne fasse que 5 à 6 m et la surface anatomique 0,3 m², la surface fonctionnelle (c'est-à-dire celle offerte à l'absorption des molécules et des

ions) est plus grande. Celle-ci fait plusieurs centaines de m², grâce à l'addition de plissements successifs que sont les valvules conniventes, les villosités et microvillosités.

Les valvules conniventes sont visibles à l'œil nu et sont des replis transversaux qui apparaissent dans le second duodénum et disparaissent vers le dernier tiers de l'iléon, les villosités recouvrent les valvules conniventes et sont beaucoup plus petites (0,1 à 0,8 mm) les cryptes sont des invaginations de l'épithélium. Elles séparent les villosités

Chaque villosité comprend un épithélium de revêtement et un axe conjonctif, l'épithélium est prismatique simple. On y rencontre quatre types de cellules : les entérocytes, les cellules calciformes, les cellules de panth et les cellules endocrines et argentaffines.

L'axe conjonctive est formé de tissu conjonctif lâche (chorion). Il contient un chylifère centrale lymphatique en cul-de-sac, et des fibres musculaires lisses issues de la couche interne de la muscularis mucosae.

Les dépressions, les glandes intestinales ou cryptes de Lieberkühn, sécrètent le suc intestinal, les glandes de Brunner sont propres au duodénum.

Elles s'ouvrent au fond des cryptes, dans la couche profonde de la muqueuse, et se ramifient en arborisation dans la sous-muqueuse

Le muqueux supporte l'appareil vasculaire, quelques fibres nerveuses non myélinisées, des fibres collagènes et des fibres élastiques.

Les cellules s'y trouvant sont hétérogènes avec une forte prédominance lymphoplasmocytaire

On y trouve également les polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles et des mastocytes. D'une façon générale, le tissu conjonctif est riche en cellules immunocompétentes agrégées sous forme de plaques de Peyer ou bien dispersées dans le chorion [15]

Elle est formée d'un épithélium pavimenteux et de tissu conjonctif aréolaire.

La séreuse (ou péritoine viscéral) enveloppe totalement l'intestin grêle, à l'exception de la plus grande partie du duodénum qui est rétropéritonéale

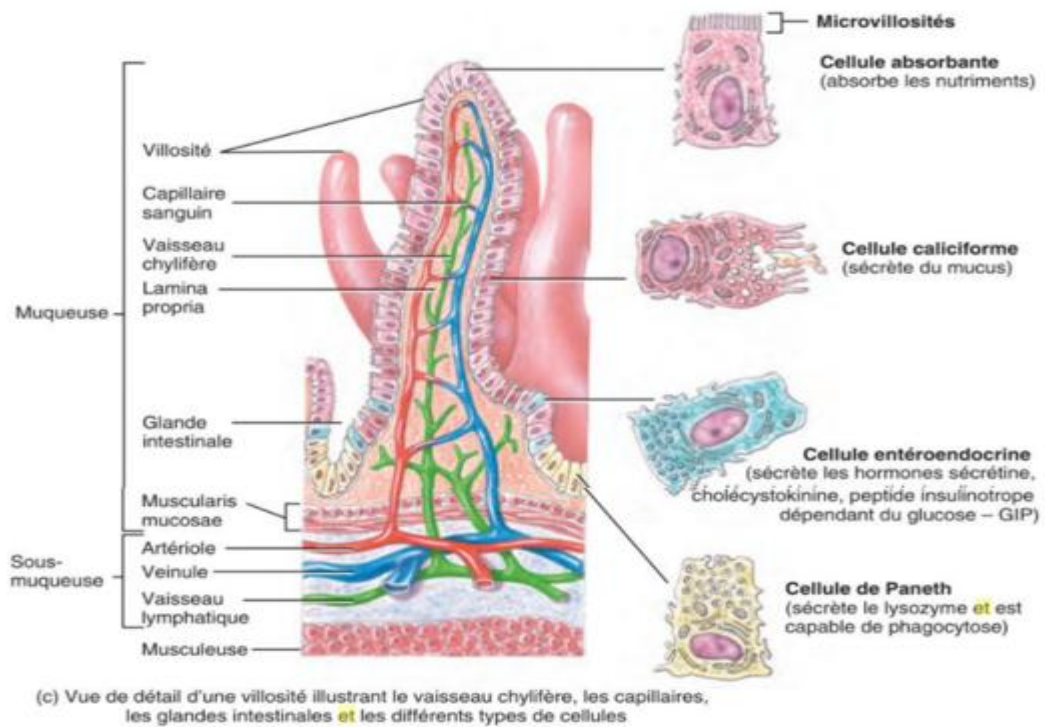


Figure 5 : Vue de détail d'une villosité illustrant les glandes intestinales et les différents types de cellules [13]

2-2- la sous muqueuse

Elle est constituée de tissus conjonctifs disposés en réseaux à mailles losangique, ceci permet de s'adapter aux mouvements d'extension et de contraction de l'intestin.

La sous muqueuse est parcouru de vaisseaux sanguins, de canaux lymphatiques ainsi que de filets et cellules nerveuses, les plexus de Meissner.

La sous muqueuse du duodénum contient les glandes de brunner qui secrètent un mucus alcalin destiné à protéger les parois de l'intestin grele contre l'action des enzymes et à neutraliser l'acide contenu dans le chyme [13]

Quelques unes des cellules de la muqueuse et de la sous-muqueuse ont été transformées en cellules caliciformes qui secrète-t-elle aussi du mucus

2-3- La musculuse

Elle est constituée de fibres musculaires lisses et comporte deux couches : l'interne à orientation circulaire, plus épaisse que l'externe, longitudinale.

Entre les deux couches se trouvent les filets nerveux et les cellules ganglionnaires du plexus mV entérique d'Auerbach [9]

2-4- La séreuse

La séreuse est une extension du mésentère dont les deux feuillets s'écartent pour recouvrir les anses intestinale.

Elle est formée d'un épithélium pavimenteux et de tissu conjonctif aréolaire.

La séreuse (ou péritoine viscéral) enveloppe totalement l'intestin grêle, à l'exception de la plus grande partie du duodénum [9]

3- Physiologie de l'intestin grêle :

- Fonction de digestion grâce au produit de sécrétion élaboré par les cellules de l'épithélium de revêtement, par les glandes de la muqueuse et par les glandes annexes (foie, pancréas) déversé dans la lumière intestinale
- Fonction d'absorption des produits de la digestion (monosaccharides, acides aminés, acides gras et monoglycérides) augmentée par la surface d'échange importante
- Fonction mécanique : Progression du bol alimentaire grâce à des ondes de contraction définissant le péristaltisme provoquées par la contraction et la relaxation des couches de la musculature (sous l'action de neurones intrinsèques de la paroi)
- Fonction endocrine grâce aux cellules appartenant au système endocrine diffus qui élaborent des hormones peptidiques ou de neurotransmetteurs.
- Fonction de défense immunitaire vis-à-vis des nombreux antigènes provenant de la dégradation de micro-organismes ou apportés par l'alimentation.

CHAPITRE II

TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST)

Chapitre II : les tumeurs stromales gastro-intestinales

1. Définition

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuse les plus fréquentes du yube digestif

Elles peuvent intéresser l'ensemble du système digestif et exceptionnellement atteindre des organes extra- digestif

Elles présentent des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération des cellules le plus fusiformes, parfois épithélioïdes ,rarement pléimorphe) et expriment habituellement , mais non constamment, la protéine kit, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique

La très grande majorité des GIST s'associent à des anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : le gène Ckit qui code pour la protéine KIT et le gène codant la chaîne alpha du récepteur du PDGFR [19]

2. Historique :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ont longtemps été source de confusion et de controverses quant à leur histogénèse (nerveuse ou musculaire), leur classification et leur pronostic.

Jusqu'à dans les années 70, on confondait les GIST avec d'autres tumeurs soit du muscle lisse, comme le léiomyome, le léiomyosarcome soit des tumeurs nerveuses, les schwannomes [20]

La distinction entre les deux se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques. Cependant, les premières étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les secondes étaient habituellement bénignes .

Au début des années 1980, les techniques immuno-chimiques ont objectivé les tumeurs par leur profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire. Ceci a conduit à

une classification plus générique de ces tumeurs, nommées alors « tumeurs stromales » en 1983 par Mazur et Clark [21]

Dans les années 1990, deux nouveaux marqueurs immunohistochimiques révolutionnant la démarche diagnostique et participant à la reconnaissance du terme de « tumeur stromale gastro-intestinale » sont identifiés : le CD34 découvert en 1994 et la protéine KIT ou CD117 découvert en 1998[22]

L'expression du CD34 est présente dans seulement 60 à 70 % des GIST et peut être retrouvée dans d'autres tumeurs mésenchymateuses tel que les léiomyosarcomes. Ce qui en fait un marqueur peu sensible et peu spécifique [23] Mais ce n'est qu'en 1998, que Hirota découvre et décrit dans le *journal of pathology* des mutations « gain de fonction » au niveau du proto-oncogène c-kit, et la surexpression de la protéine c-kit présentes dans la quasi-totalité des tumeurs stromales et c'est grâce aux techniques d'immunohistochimie que les GIST sont devenues une entité distincte [22].

[24]Henrich et Hirota ont découvert séparément que la mutation du gène PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha) conduisait également au développement des GIST.

3. Epidémiologie

Les GIST sont des tumeurs rares, elles représentent 1 à 3% des cancers gastro-intestinaux, mais près de 20% des cancers de l'intestin grêle [19].

Ce sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif.

L'incidence exacte des GIST est encore difficile à évaluer du fait des modifications récentes de leur définition [20].

Leur incidence est estimée à 15 nouveaux cas/ million d'habitant/ an, soit 900 nouveaux cas / an en France [19 ,21].

Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif [22,23].

L'âge médian du diagnostic est compris entre 50 et 70 ans [24] rarement avant l'âge de 40 ans. Elles sont rarement observées chez la population pédiatrique avec seulement 140 cas rapportés dans la littérature, sans prédominance du sexe [25,26].

Il n'existe pas de prédominance de sexe [20]. Dans quelques séries on retrouve une prédominance masculine.

La répartition topographique des GIST est décroissante de l'estomac au rectum [21].

La localisation gastrique est la plus fréquente (50-70%), suivie de l'intestin grêle (20-30%), le colon et le rectum (10%) et un degré moindre l'œsophage [29,30] (tableau 1).

4. Etiopathogénie

La théorie la plus probable pouvant expliquer l'origine tumorale des GIST est que celles-ci dérivent des cellules précurseurs souches des cellules interstitielles de Cajal (ICC). En effet, il existe de grandes similitudes morphologiques et immunohistochimiques entre les cellules tumorales des GIST et les ICC. D'après les travaux de Hirota et Al, ces deux types de cellules expriment à la fois le KIT et le CD34 [25]

Les ICC sont des cellules mésenchymateuses pace-maker des cellules musculaires lisses. Elles sont localisées au niveau de la paroi musculaire du tractus gastro-intestinal, tout autour du plexus d'Auerbach entre les couches musculaires circulaires et longitudinales. Elles sont innervées par les neurones moteurs entériques et participent à la génération et à la régulation d'un influx nerveux qui est transmis aux muscles lisses et induit leur contraction. [26-27-28-29]

Hirota et al ont étudié les caractéristiques immunohistochimiques des ICC situées autour du plexus myentérique d'Auerbach, et constatent que ces cellules sont les seules cellules digestives à exprimer simultanément KIT et CD34 à l'état normal. Et ils ont ensuite les comparés à celles des cellules tumorales de GIST; et ils ont constatés que la majorité co-exprime les proto-oncogènes KIT et CD34. [30-29]

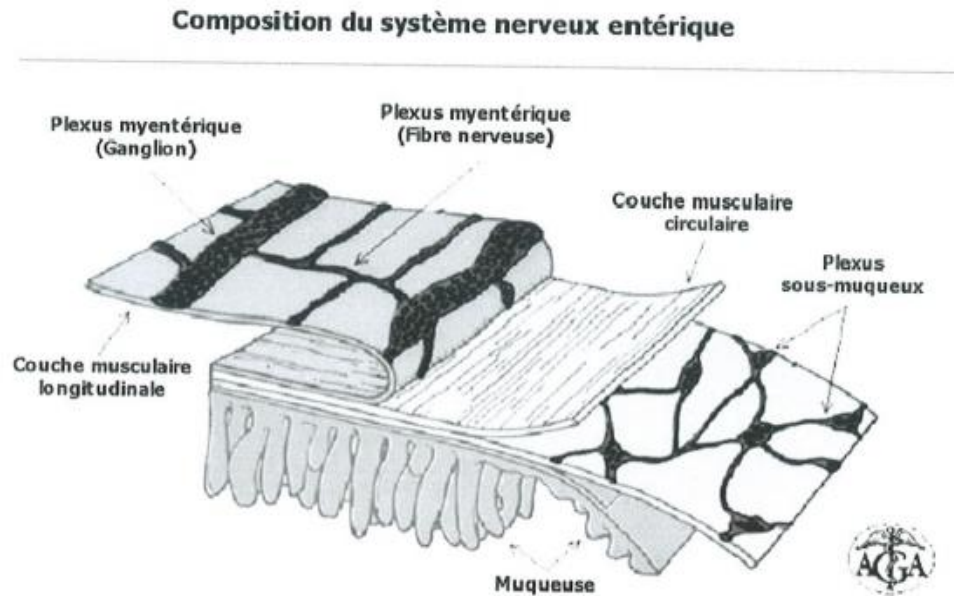


Figure 6 : la composition du système nerveux entérique[30-29]

Dans ces cellules ou le récepteur KIT est normalement exprimé, son activation par la fixation de son ligand, le « Stem Cell Factor », aboutit à la prolifération cellulaire

. 5. Diagnostic des GIST

5.1. Clinique

5.1.1 Circonstances de découverte

La symptomatologie clinique des tumeurs stromales gastriques est variable selon le volume, la localisation et selon le type et le mode de développement de la tumeur [31].

La plupart des tumeurs stromales de l'estomac sont de petite taille et asymptomatiques. Leur découverte est le plus souvent fortuite lors d'une intervention chirurgicale ou d'un examen radiologique ou endoscopique [31,32].

Les symptômes cliniques révélateurs les plus fréquents ne sont pas spécifiques [19,33] :

Les douleurs abdominales sont fréquentes (47%) et elles sont peu spécifiques [27,33].

L'hémorragie digestive est révélatrice dans 25-55% des cas (Hématémèse, méléna, anémie ferriprive) [33,34,35]. L'hémorragie est due à des ulcérations qui peuvent parfois se cicatriser et donner un tableau de saignement à répétition [33].

Rarement une masse palpable habituellement de grande taille, exogastrique est parfois notée [28,31]. Les autres symptômes possibles sont une altération de l'état général, un syndrome dyspeptique dans 16% des cas, des nausées et des vomissements dans 4% des cas [33].

Ces tumeurs peuvent se présenter aussi dans un tableau d'urgence abdominale telle une péritonite par perforation de la tumeur [33,35,36,37,38].

5.1.2 Formes cliniques particulières: Associations lésionnelles

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

a- La triade de Carney :

Entité rare (une soixantaine de cas depuis sa description en 1977 Carney) [1] et d'étiologies inconnues.

Elle survient chez l'adolescent et la femme jeune (<35 ans), associe classiquement des GIST multiples, un chondrome pulmonaire et un para ganglion extra-surrénalien fonctionnel qui peut se révéler malin [19,20].

Le plus souvent deux de ces tumeurs sont retrouvées, parfois de manière métachrone, la combinaison de GIST et chondrome pulmonaire est la plus fréquente 56% [19].

Les tumeurs stromales gastriques rencontrées au cours de cette triade se développent principalement au niveau du corps de l'estomac ou au niveau de la région antrale. Elles sont généralement multifocales, et elles ont un meilleur pronostic que les tumeurs sporadiques [40].

Sa mortalité globale est de 20% [19].

La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose type 1 :

C'est une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante qui touche toutes les races avec une incidence de 1/3000 naissances [41]. Elle est d'évolution lente et se

caractérise par la présence de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs périphériques et de système nerveux central (gliomes), des malformations squelettiques et des taches pigmentaires (café au lait) [41].

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives, des lésions hyperplasiques des plexus et gangliomateuses, des tumeurs endocrines duodénales et ampullaires, des tumeurs stromales digestives [41].

La prévalence des GIST dans la maladie de Von Recklinghausen en est de 25% des cas dans des études autopsiques et de 5% dans les tumeurs révélées cliniquement [41].

Habituellement ces GIST sont découvertes chez des adultes déjà porteurs de lésions cutanées et elles ne présentent pas de particularités morphologiques, mais sont souvent multiples [41].

En pratique la découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [41].

Les formes familiales :

De rares formes familiales de GIST multiples ont été décrites [42,43], parfois associés à une hyperpigmentation, un urticaire pigmentaire et/ou une mastocytose systémique [42].

Dans les syndromes familiaux, une consultation d'oncogénétique, après information et accord du patient est recommandée.

5.2. Paraclinique

Selon la présentation clinique, divers examens permettent le diagnostic d'une tumeur gastrique. Cependant, certains critères endoscopiques ou radiologiques peuvent orienter le praticien vers le diagnostic d'une tumeur stromale gastrique, sans toutefois lui offrir d'arguments de certitude.

5.2.1 Biologie

La biologie est peu contributive, l'anémie est la conséquence directe du saignement [19].

Un syndrome inflammatoire biologique peut être mis en évidence [43].

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [19].

5.2.2 Endoscopie

Les aspects endoscopiques des GIST ne sont pas spécifiques.

L'endoscopie permet de visualiser la tumeur, qui se présente le plus souvent comme une masse, réalisant l'aspect d'une formation arrondie bombant sous une muqueuse normale ou ulcérée en cas de tumeur endophytique (figures 7).

Lorsque la tumeur est exophytique la paroi peut paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure posant le problème de compression extrinsèque [44].

D'autre part l'endoscopie permet de réaliser des biopsies même si elles ne sont contributives que dans 15 à 30 % des cas [45]

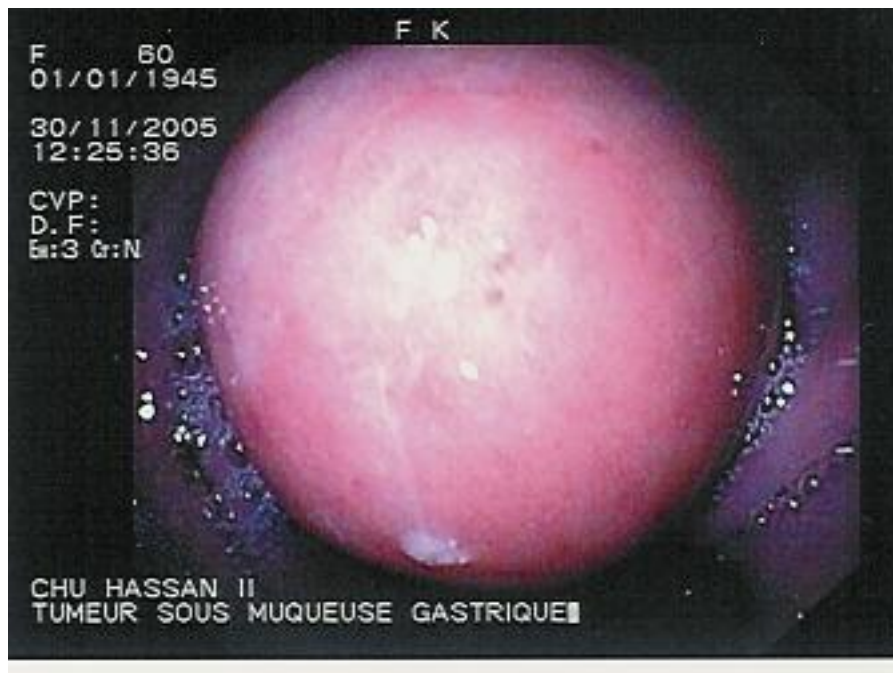


Figure 7 : Vue endoscopique d'une tumeur stromale fundique

5.2.3 Echo-endoscopie

Elle reste le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous muqueuses gastriques et les différencier d'une compression extrinsèque [33].

L'aspect écho-endoscopique des tumeurs stromales gastriques est souvent très évocateur : lésion hypoéchogène, souvent homogène arrondie ou ovalaire siégeant dans la quatrième couche (muscleuse) ou la troisième couche (sous-muqueuse) (Figure 7) [33,46].

La sensibilité et la spécificité de l'écho-endoscopie n'ont jamais été réellement déterminées [47].

Cependant, certaines caractéristiques écho-endoscopiques sont prédictives de la malignité d'une tumeur stromale gastrique et notamment une taille supérieure à 3 cm, l'existence d'une nécrose centrale, des contours mal délimités, l'envahissement d'organes de voisinage et la présence de zones kystiques intratumorales [33,48].

Selon Giovanni, l'écho-endoscopie a permis une classification préopératoire tumorale et ganglionnaire correcte dans 83,3 %, et ganglionnaire dans 90% des cas [33].

Les biopsies endoscopiques sont souvent négatives car trop superficielles, une deuxième série de biopsies plus profondes parfois réalisées sous écho endoscopie peut être proposée pour affirmer le diagnostic [19].

Les principales indications de la ponction échoguidée sont:

- 1) doute diagnostique avec une autre lésion sous-muqueuse pour laquelle une simple surveillance serait licite [47].
- 2) obtenir une certitude diagnostique si l'état clinique du patient rend élevé le risque chirurgical [47].
- 3) tumeur localement avancée ou tumeur d'allure inextirpable pour laquelle un traitement néoadjuvant par Glivec ® pourrait être mis en route [47]

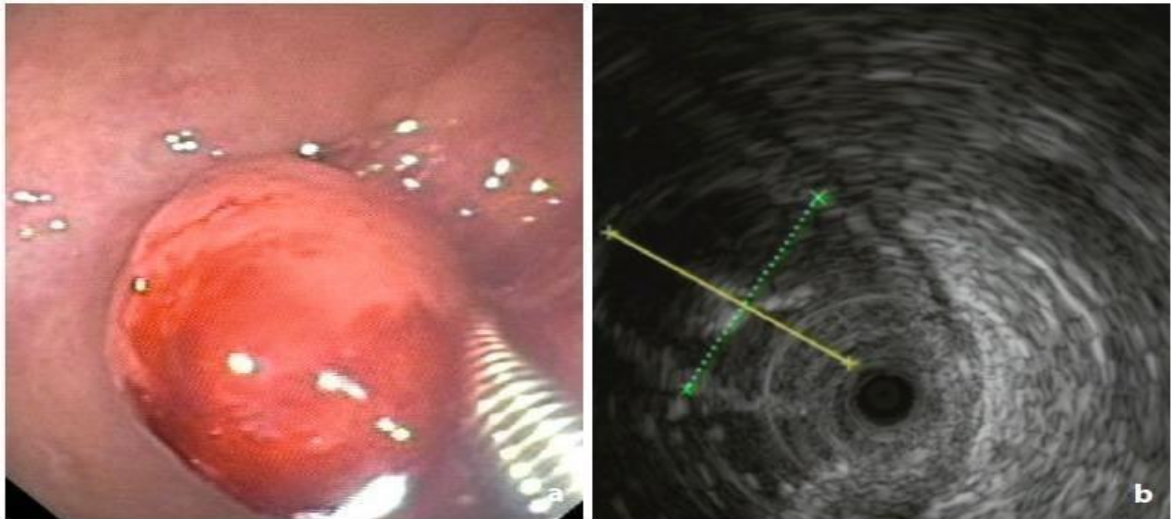


Figure 8 : aspects endoscopique (a) et écho-endoscopique (b) typique d'une GIST
Gastrique (49)

5.2.4 RADIOLOGIE

5.2.4.1 Echographie abdominale :

Effectuée dans le cadre du bilan d'extension pour la détection de métastases hépatiques et les adénopathies profondes [50].

L'échographie a été supplantée par la TDM et l'IRM pour la description des rapports tumoraux locorégionaux et la description des métastases [50].

5.2.4.2 TDM ou l'IRM

La TDM a un double intérêt : le diagnostic et le suivi des patients sous traitement. Les GIST apparaissent sous forme de masse arrondie ou ovalaire à limites nettes et exophytiques. L'appréciation du diamètre tumorale est un paramètre pronostic important [24,51].

La TDM permet de faire un bilan d'extension locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales et guider d'éventuelles biopsies.

Les critères de malignité des tumeurs stromales gastrique en TDM seraient une taille supérieure à 5 cm, des contours polylobés, un rehaussement hétérogène, une infiltration mésentérique, la présence d'ulcérations, le caractère exophytique du développement, la présence

de zones nécrotiques et hémorragiques, et bien évidemment l'existence de métastases hépatiques et une dissémination péritonéale [51].

En cas de tumeur rectal l'IRM est plus performante [50].

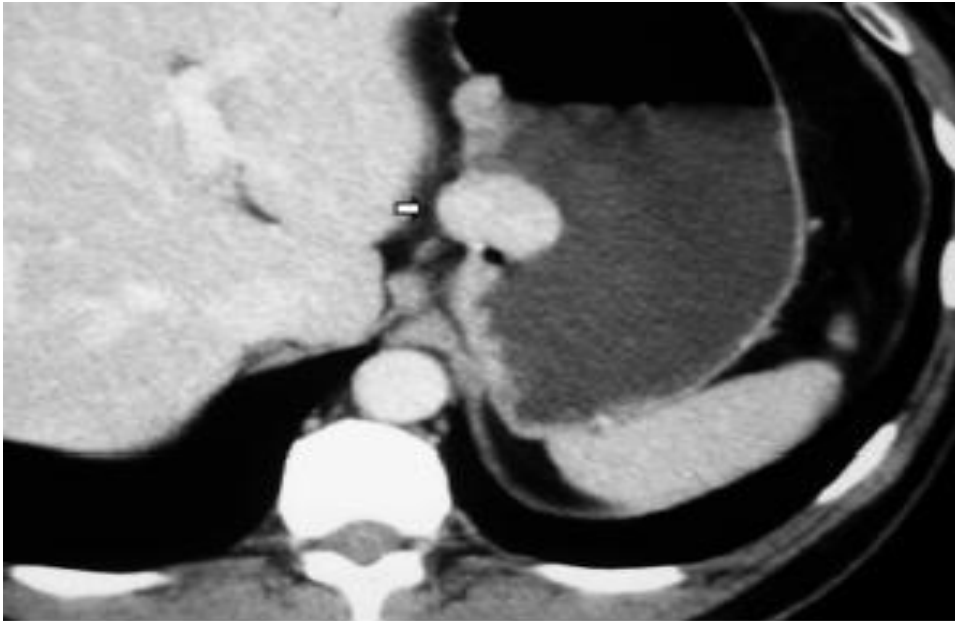


Figure 9 : Coupe tomographique après injection intraveineuse du produit de contraste d'une GIST montrant : un nodule pariétal de la petite courbure gastrique (flèche) prenant le contraste de façon homogène [41].

5.2.4.3 PET- scanner

Intérêt surtout pour le suivi des patients sous traitement médical.

Fondé sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-désoxy D glucose, le PET scanner semble être le meilleur examen radiologique pour évaluer précocement l'efficacité du traitement par l'imatinib [50].

Il se discute aussi pour des lésions suspectes de métastases [56,59] Sachant qu'il existe 15% de faux négatifs [51].

5.3. Etude Anatomo-pathologique

Le diagnostic de tumeur stromale repose principalement sur une analyse histologique associée à des techniques d'immunohistochimie. L'étude anatomopathologique de la tumeur permet également d'évaluer le potentiel évolutif et de malignité d'une tumeur stromale, ainsi que d'orienter la prise en charge thérapeutique.

5.3.1 Caractéristiques macroscopiques des GIST

Sur le plan anatomopathologique, les GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive à partir de la couche musculuse. Leur croissance est fréquemment exophytique (vers la cavité abdominale) mais elle peut être endophytique (vers la lumière digestive) ou encore mixte, prenant alors un aspect en « iceberg » ou « sablier » (figure 10) [31]

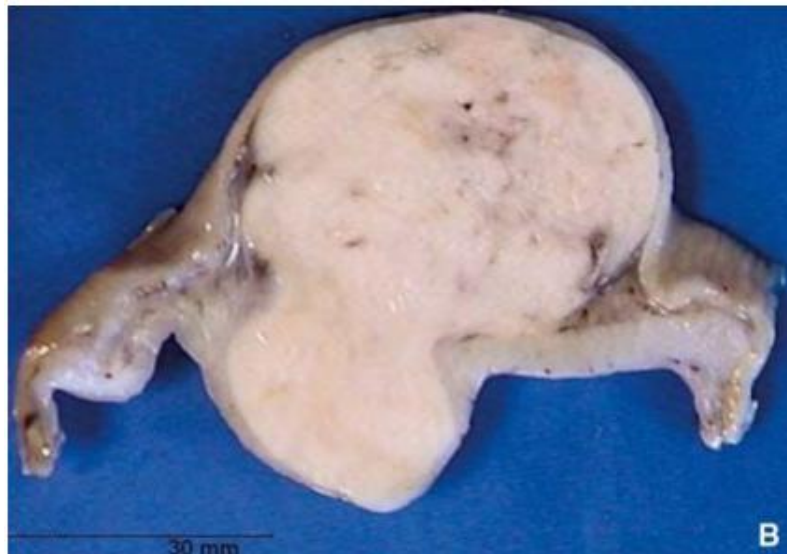


Figure 10 : Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastrique : Tumeur en « sablier », blanchâtre et homogène développée aux dépens de la musculuse et refoulant la muqueuse [23]

Leur taille varie de quelques millimètres à parfois 40 centimètres et dépend du site digestif. Les tumeurs colo-rectales sont généralement plus petites que celles de l'intestin grêle ou de l'estomac [23]

La taille tumorale est considérée comme un facteur pronostique majeur et permet en association avec d'autres critères, une estimation du risque de malignité [32]. La plupart des GIST sont bien limitées, arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou parfois bosselée. Elles ne sont pas encapsulées et présentent un aspect encéphaloïde à la coupe avec une coloration blanchâtre, une consistance ferme et un réseau vasculaire distinct. Elles peuvent comporter des remaniements hémorragiques, nécrotiques ou kystiques, notamment lorsqu'elles sont volumineuses [31]

5.3.2 Caractéristiques histologiques

Microscopiquement, il existe 3 catégories principales de GIST [33-23-31] le type à cellules fusiformes. Il représente 70 à 80 % des GIST.

- le type épithélioïde représente 20 à 30 %.
- le type mixte représente moins de 10 %.

Le type à cellules fusiformes est constitué de cellules fusiformes uniformes avec un cytoplasme éosinophile souvent fibrillaire et un noyau ovoïde, régulier, à chromatine souvent vésiculaire. Les cellules sont arrangées en courts faisceaux enchevêtrés ou tourbillonnants (figure 8) [23-31-34]

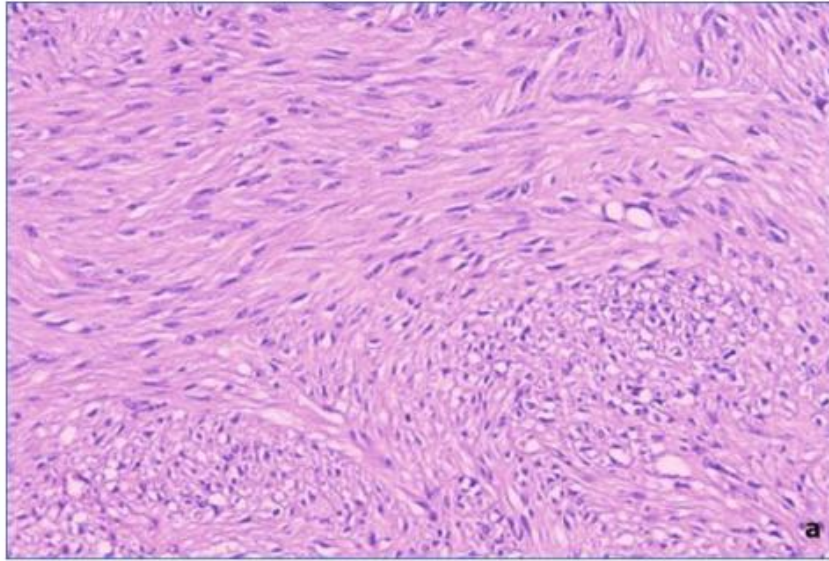


Figure 11 : Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale à cellules fusiformes [23]

Le type épithélioïde est constitué de cellules arrondies avec un cytoplasme d'aspect éosinophile ou clair et un noyau ovoïde ou rond à chromatine vésiculaire. Les cellules tumorales ont souvent tendance à avoir un arrangement imbriqué (figure 8). Le type mixte correspond à une association de cellules fusiformes et de type épithélioïde, soit en zones bien distinctes, soit de manière entremêlée (figure 11)

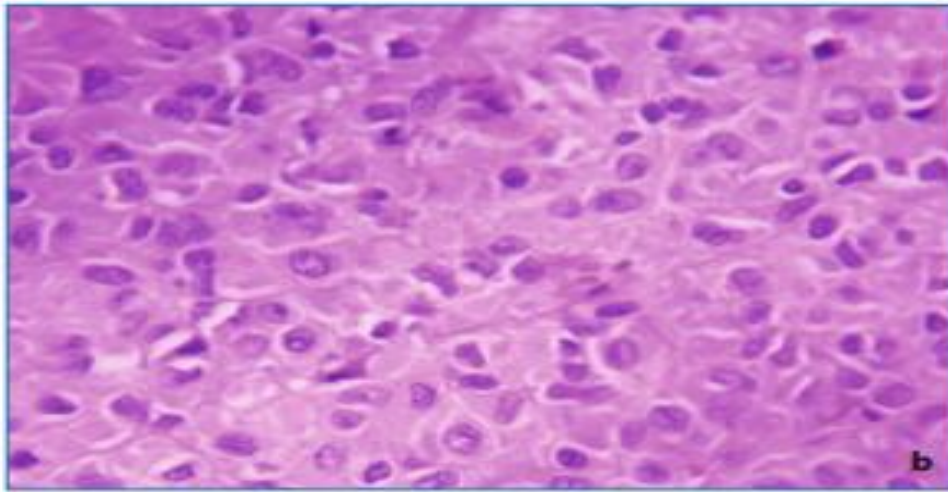


Figure 12 : Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale à cellules épithéloïdes et cytoplasme éosinophile [32]

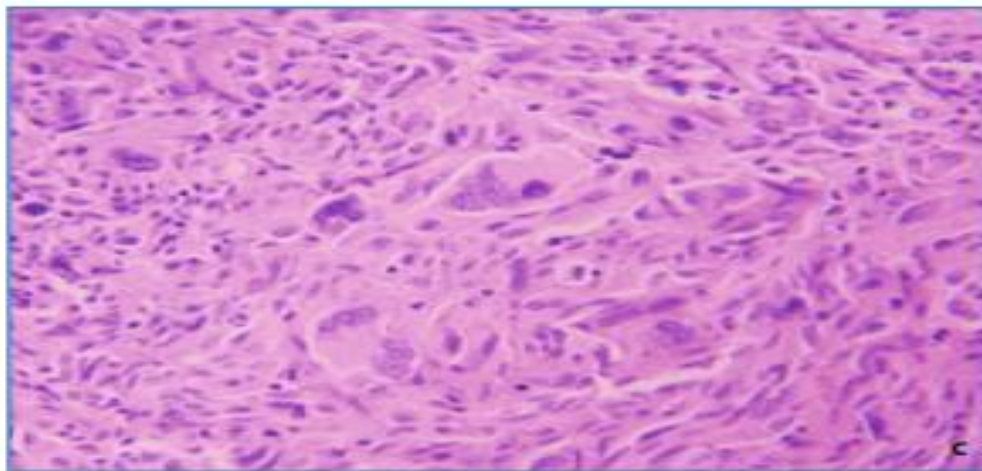


Figure13 : GIST à cellules pléomorphes (type mixte) [32]

Dans 10 à 20 % des cas (type fusiforme et épithélioïde) on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles appelées fibres skénoïdes correspondant à des globules de collagène intracellulaire [34]

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

5.3.3 Aspects immunohistochimiques des GIST

Même si le diagnostic de GIST peut être suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, l'étude immunohistochimique permet de le confirmer et d'éliminer d'autres tumeurs pouvant être confondues histologiquement avec les tumeurs stromales.

Le marqueur de référence est la protéine KIT (CD117), positive dans 95 % des GIST.

D'autres marqueurs sont également recommandés dans le but d'étayer le diagnostic, notamment en cas de négativité : DOG-1, CD34, desmine, h-caldesmon, protéine S100 [35]

5.3.3.1- Le CD117/C-KIT

Le CD117, également connu sous le nom de protéine KIT ou encore c-Kit, est maintenant reconnu comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic des GIST.

Le gène KIT est situé sur le bras long du chromosome 4 (4q [36]) Il code pour un récepteur transmembranaire d'un poids moléculaire de 145 kD ayant une activité interne de type tyrosine kinase (TK). Un facteur de croissance des cellules souches nommé SCF (Stem Cell Factor) agit comme ligand, et lorsqu'il est lié conduit à l'activation de molécules de transduction du signal qui régulent la division cellulaire, la transcription de gènes, la différenciation cellulaire et l'apoptose [37-38-39-40]

La protéine KIT est un monomère enzymatiquement inactif lié à la membrane plasmique. Le SCF soluble se présente majoritairement sous la forme d'un dimère bivalent. L'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la dimérisation du récepteur, ce qui à son tour entraîne la phosphorylation et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire. L'activation de cette fonction permet à la protéine KIT de phosphoryler à son tour des protéines intracellulaires effectrices qui assurent la transmission du signal par de multiples voies métaboliques de signalisation, dont la voie ras/MAPK et la voie PI3K/Akt, jusqu'au noyau (voir figure 12).

Dans les GIST, le gène KIT est le siège de mutations responsables d'une activation spontanée de la protéine KIT indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique. Ce mécanisme induit une prolifération cellulaire incontrôlée et l'inhibition de la mort

programmée des cellules par apoptose [41] Ce marqueur n'est pas spécifique des GIST et différentes cellules normales expriment la protéine KIT (mélanocytes, mastocytes, cellules germinales, érythrocytes), mais les seules cellules positives dans la paroi digestive sont les rares mastocytes et les cellules de Cajal [48]. D'autres tumeurs peuvent exprimer la protéine KIT tel que les mélanomes (et notamment ses métastases), les angiosarcomes, les sarcomes d'Ewing, les neuroblastomes, les sarcomes myéloïdes, les séminomes ou le carcinome pulmonaire à petites cellules [42]. Il est donc important d'interpréter la positivité du CD117 en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques et histologiques de la tumeur.

La localisation cellulaire du marquage peut être sur la membrane cellulaire, l'appareil de Golgi ou plus diffuse à l'ensemble du cytoplasme. L'expression au niveau de l'appareil de Golgi est fortement corrélée à la présence de mutation, [20] ce qui est probablement dû à la faible expression membranaire des formes mutées de *KIT* [43]

Environ 5 % des GIST sont négatives pour KIT, et la confirmation du diagnostic nécessite alors de rechercher la présence de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA* [44]. En France le réseau national de relecture des sarcomes (RRePS) soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa) recommande de confirmer le diagnostic de GIST par la mise en évidence de l'expression d'un second marqueur : DOG-1. Ce marqueur a été découvert grâce à l'analyse du transcriptome des GIST, [45] et présente de grandes sensibilité et spécificité. Plus de 90 % des GIST sont positives pour KIT et DOG-1 et seulement 2 % sont négatives pour ces deux marqueurs.

Dans certains cas, le marquage cytoplasmique peut être en grains périnucléaires (« dotlike ») ou de « type golgien [23-31-32]

L'intensité de ce marquage et son caractère hétérogène ne semblent pas avoir de signification pronostique [46] La protéine KIT est exprimée par la quasi-totalité des tumeurs stromales gastro-intestinales [53]

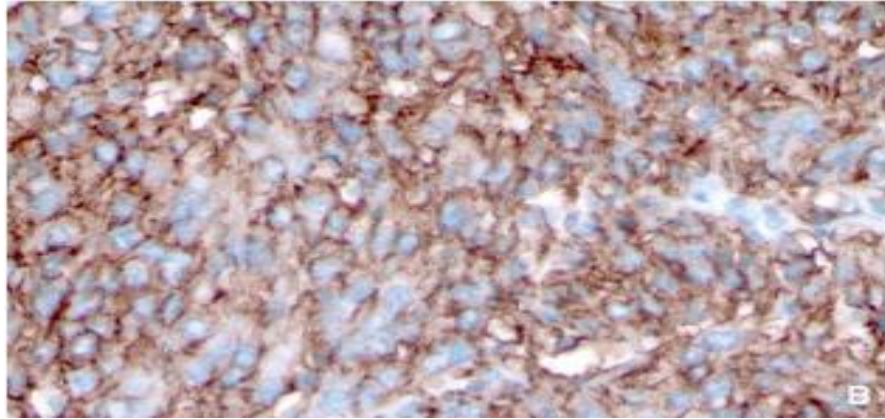


Figure 14 : immuno histochimie des cellules tumorales par le CD117(KIT) [47]

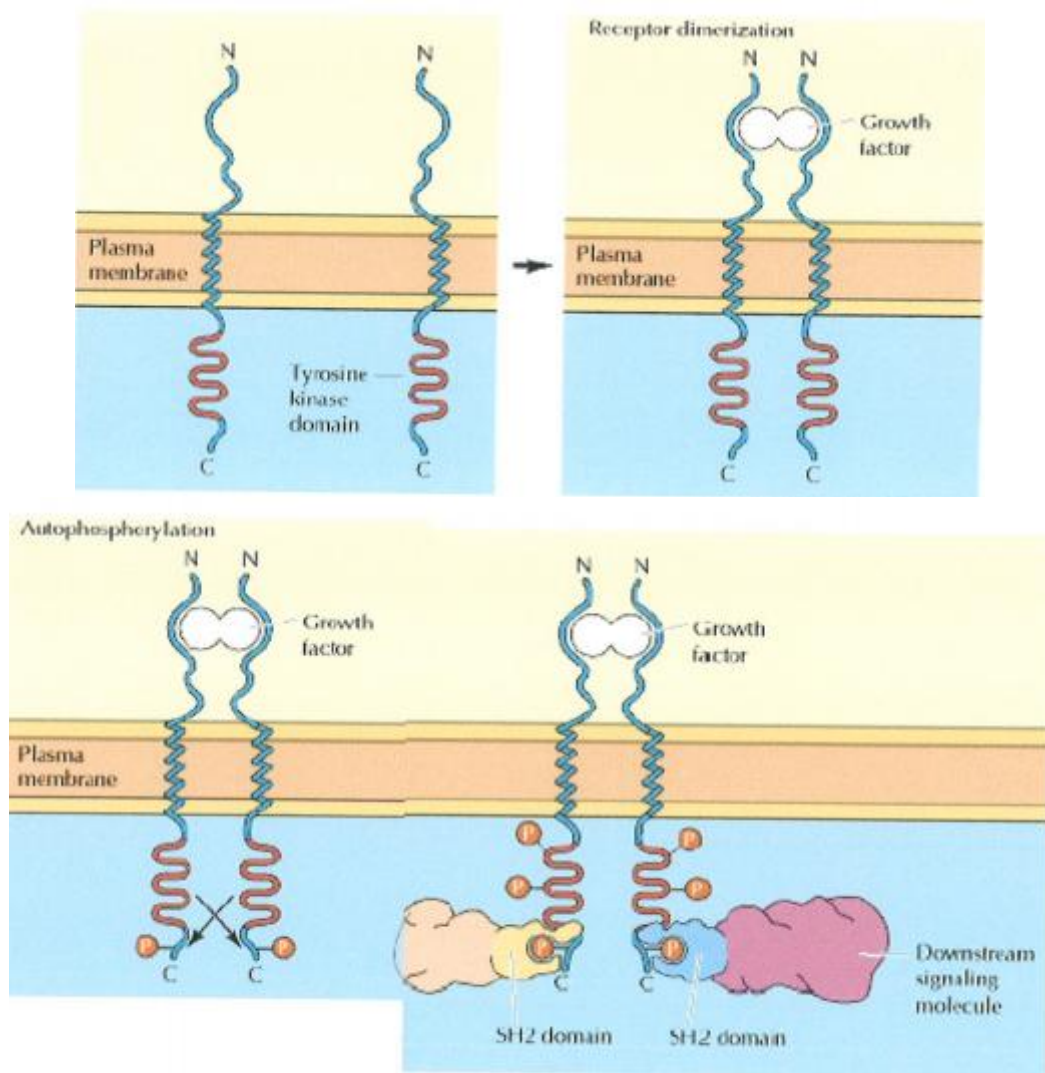


Figure15 : Fonctionnement normal du récepteur TK [47]

5.3.3.2 Le CD 34 :

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques des GIST. Sa sensibilité est inférieure à celle du CD117 [48]. C'est une glycoprotéine transmembranaire normalement exprimée par les progéniteurs des cellules hématopoïétiques, les cellules endothéliales, certaines cellules fibroblastiques du derme ainsi que certaines cellules interstitielles de Cajal [49]

Le CD34 est positif dans environ 60 à 70% des GIST [23] La positivité du CD34 dépend également de la localisation tumorale. En effet, elle est fréquemment retrouvée dans les GIST gastriques, oesophagiennes et rectales mais est positive dans seulement 50 % des GIST de l'intestin grêle [50]

5.3.3.3 Le DOG-1 :

Le DOG-1 est un marqueur de découverte récente correspondant à une protéine de canaux chlorure [33]. Il est très sensible et spécifique pour le diagnostic des GIST et présent dans plus de 95 % des cas, indépendamment du type de mutation (KIT ou PDGFRA) [51]

Il constitue donc en association avec le CD117 un excellent marqueur diagnostique des GIST et il est possible qu'il finisse par supplanter le CD117 comme marqueur de référence [23-52]

5.3.3.4 Le PDGFRA

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes. En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique.

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui le C-Kit n'est ni muté ni surexprimé (kit Wilde type -wt-). Ces auteurs ont recherché dans ces tumeurs la surexpression d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase, c'est ainsi qu'ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [53] La surexpression des

deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFA, semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs surexprimant le Kit expriment peu ou pas PDGFA et vis versa [54]

5.3.3.5 Autres marqueurs :

D'autres marqueurs moins indispensables peuvent permettre d'étayer le diagnostic de GIST ou d'orienter vers un diagnostic différentiel.

- L'actine musculaire lisse :

L'actine musculaire lisse est un marqueur des cellules musculaires lisses qui est exprimé dans 30 à 40 % des GIST. La positivité est plus fréquente pour les tumeurs stromales de l'intestin grêle. Son expression est souvent corrélée à celle du CD34 [23-50] Le marquage de l'actine musculaire lisse peut permettre dans certains cas d'étayer le diagnostic de GIST.

- La desmine :

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. Elle est exprimée dans moins de 5 % des GIST et sa positivité est focale. Un diagnostic différentiel des GIST est à envisager lorsque la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales [23-50]

La h-caldesmone :

La h-caldesmone est une protéine associée à l'actine qui est retrouvée dans 80 % des cas. Elle est fortement exprimée par les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes) [23]. L'association d'une forte positivité de la h-caldesmone, de l'actine musculaire lisse et de la desmine oriente vers un diagnostic de tumeur musculaire lisse et doit faire reconsidérer le diagnostic de GIST (tableau 3).

- La protéine S-100 :

Environ 5 % des GIST expriment la protéine S-100 (PS-100) de manière focale. Il s'agit d'une protéine de cellules nerveuses [58]. Son expression peut être cytoplasmique ou nucléaire mais sa positivité reste de faible intensité. Lorsque le marquage est intense et diffus, le diagnostic de GIST doit être reconsidéré et il convient notamment d'évoquer un schwannome ou une métastase de mélanome malin [23-50]

Tableau 1: Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrées dans le tractus digestif [56]

	CD117	CD34	Actine musculaire lisse	Desmine	PS-100
Tumeur stromale	+	+ (60 - 70 %)	+ (30 - 40 %)	Rare (< 5 %)	+ (5 %)
Tumeur musculaire lisse (Léiomyome)	-	+ (10 - 15 %)	+	+	Rare
Schwanome	-	+ (habituellement)	-	-	+

5.3.4. Caractères moléculaires des GIST :

Les GIST sont caractérisées par l'existence d'anomalies moléculaire dans deux gènes cibles : C-KIT et PDGFA (Platelet Derived Growth Factor Alpha)) présents sur le chromosome 4. Ces gènes codent pour des protéines appartenant à la famille des récepteurs trans-membranaires tyrosine kinase dont font partie de nombreux récepteurs de facteurs de croissance, comme epidemial growth factor receptor (EGFR), RET, anaplastic lymphoma kinase (ALK) et human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) [23-40-57]

Les mutations des gènes KIT ou PDGFRA sont responsables d'une surexpression et d'une activation du récepteur indépendamment de la liaison à son ligand. Les mutations de ces deux gènes sont exclusives l'une de l'autre [33-23] Dans 80 à 85 % des cas il s'agit d'une mutation du gène KIT, alors que le gène PDGFRA est concerné dans environ 8 % des GIST.

Au niveau du gène KIT, les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 11 (66,1%) des GIST) qui code pour le domaine juxta membranaire et intracytoplasmique du récepteur [23]

Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 13 % des cas et de manière plus fréquente dans les localisations intestinales. Les exons 13 et 17 du gène KIT sont plus rarement touchés (respectivement 1,2 % et 0,6 %) [33]

Les mutations du gène PDGFRA sont principalement retrouvées au niveau de l'exon 18 (6 % des GIST). Les mutations de l'exon 12 (juxtamembranaire et intracytoplasmique) de PDGFRA sont exceptionnelles (< 1 %) T environ 80 % des tumeurs stromales négatives pour le marquage au CD117 présentent une mutation de ce gène. La plupart des mutations de l'exon 11 sont retrouvées au niveau des tumeurs gastriques et les mutations de l'exon 9 au niveau intestinal. Les mutations de PDGFRA surviennent quasi exclusivement au niveau des GIST gastriques et épiploïques [23-58]

Les tumeurs mutées pour PDGFRA sont généralement épithélioïdes et expriment souvent faiblement KIT. D'autres altérations génétiques ont été rapportées, notamment des anomalies récurrentes en 14q et 22q ainsi que des pertes (en 1p, 9p, 11p) et des gains (5p, 8q, 17q, 20q), retrouvés plus fréquemment dans les formes métastatiques épiploïques [23]

La recherche de mutations dans les gènes cibles n'est nécessaire qu'en cas de tumeur d'aspect histologique évocateur mais KIT-négative [59]

Pour environ 10 à 15 % des tumeurs stromales (« wild-type » GIST), aucune mutation des gènes KIT ou PDGFRA n'est identifiée [35]. Ces GIST sont fréquemment retrouvés dans les formes familiales et correspondent à un groupe hétérogène où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées. Ces GIST « wild-type », différentes sur le plan clinique, moléculaire et pronostique ne répondent pas aux mêmes traitements et sont considérées comme une entité pathologique à part [59]

Le génotypage des GIST est actuellement recommandé à l'exception des GIST à très faible risque de récurrence [35]

Il permet non seulement de confirmer le diagnostic dans les cas où l'histologie est atypique ou lorsque l'immunohistochimie n'est pas contributive, mais a également un intérêt pronostique et d'orientation thérapeutique. Le type de mutation a en effet une influence sur le pronostic du patient et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique [35]

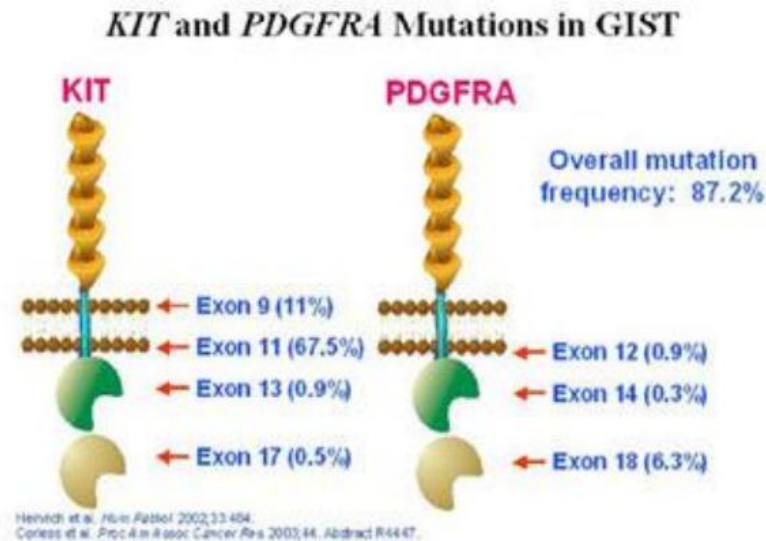


Figure 16 : Mutations du C-Kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales digestives [60]

6. Pronostic :

Le consensus actuel est que toutes les GIST doivent être considérées comme ayant un potentiel de malignité. Des rechutes tardives sont possibles même pour les petites GIST. Deux principales classifications du risque ont été établies pour évaluer la probabilité de récurrence d'une tumeur stromale gastro-intestinale après résection chirurgicale : la classification Fletcher (ou NIH) et la classification Miettinen (ou AFIP).

Le National Institute of Health [NIH] a proposé 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 (HPF) (Tableau) [61] En 2006, Miettinen a montré dans une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) que le risque de métastases était également influencé par le siège de la tumeur pour une même taille et un même index mitotique (Tableau2). [62-63]

6.1. Classification selon Joensuu

Elle est dérivée de la classification NIH et permet une évaluation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées chirurgicalement (tableau 2). Elle vise à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation ou rupture tumorale [64-52]

D'autres facteurs pronostics cliniques et histologiques péjoratifs ne sont pas valides compte tenu du faible effectif de patients : tumeurs symptomatiques, forme histologique mixte ou épithélioïde, forte cellularité, invasion de la muqueuse ou ulcération tumorale, nécrose tumorale, expression de Ki-67, PS-100, CD44, p53, bcl-2, MDM2 [27]. La présence d'une mutation de KIT influence également le devenir des patients ayant une GIST localisée.

L'influence du type de mutation (faux-sens ou autre) est controversée. En revanche, une mutation de l'exon 18 de PDGFRA semble associée à un faible risque de métastase.

Enfin, des facteurs clinicobiologiques prédictifs de réponse à l'imatinib ont été rapportés :

- facteurs prédictifs indépendants d'une résistance initiale au traitement : métastases pulmonaires, absence de métastases hépatiques, faible taux d'hémoglobine ($< 11,24$ g/dl), taux élevé de granulocytes ($> 5.10^9/l$) ;
- facteurs prédictifs de résistance secondaire au traitement : taux initial élevé de granulocytes, site primitif non gastrique, taille de la tumeur supérieure à 12 cm et faible dose initiale d'imatinib [63]

Tableau 2 : Risque de récurrence selon FLETCHER [71]

Risque	Taille de la tumeur	Index mitotique
Très faible	<2cm	<5/10
faible	2-5 cm	<5/10
intermédiaire	<5cm	6-10/50
	5-10cm	<5/50
Élevé	>5cm	< 5/50
	>10cm	indifférent

-Taille de la tumeur dans son plus grande diamètre

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

Tableau3 : Risque de récurrence selon JOENSUU [64]

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	Localisation
Très faible	<2cm	<5/50	Indifférente
faible	2,1 à 5cm	<5/50	Indifférente
Intermédiaire	<5cm	6 à 10/50	Gastrique
	5,1 à 10cm	<5/50	Gastrique
Élevé	indifférente	Indifférente	Rupture tumorale
	>10cm	Indifférente	Indifférente
	Indifférente	>10/50	Indifférente
	>5cm	>5/50	Indifférente
	<5cm	>5/50	Non gastrique
	5,1 à 10 cm	<5/50	Non gastrique

-Nombre de mitose pour 50 champs à fort grossissement (HPF)

7. Traitement

7.1-Traitement chirurgical :

La prise en charge chirurgicale des GIST est importante, non seulement dans un but thérapeutique car elle constitue un traitement potentiellement curatif, mais également dans un but diagnostique.

En effet, de nombreux diagnostics de GIST ne sont posés qu'après une étude anatomo pathologique de la pièce de résection [52] La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif des GIST [52]

7.1.1 Tumeurs non métastatiques

7.1.1.1 Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

Pour une tumeur gastrique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité voire une gastrectomie totale selon la taille de la tumeur et sa localisation. La résection peut s'effectuer sous coelioscopie pour les petites tumeurs (moins de 5 cm) dont la séreuse n'est pas envahie. Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire est indiquée . Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire. Pour les tumeurs œsophagiennes, une œso phagectomie doit être discutée.

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néoadjuvant par imatinib n'est pas indiqué sauf s'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (par exemple pour le cardia ou le rectum) [52-63]

L'utilisation de l'imatinib en adjuvant après résection des GIST de plus de 3 cm a été approuvée aux États-Unis à la suite d'une étude randomisée publiée dans Lancet montrant son bénéfice sur la survie sans progression (98 % versus 83 % pour le groupe placebo à un an). Le risque relatif de récurrence était réduit d'environ 65 % chez les patients recevant 400 mg d'imatinib pendant un an après la chirurgie. En Europe, l'indication adjuvante sera réservée aux GIST à haut risque intermédiaire de rechute.

7.1.1.2 Tumeurs localement avancées.

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage dans plus de la moitié des cas.

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète, on retiendra alors l'alternative d'un traitement néoadjuvant [52-64]

7.1.2 Tumeurs métastatiques :

Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques. L'imatinib est le traitement de référence de ces patients. L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie). De même, l'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important, doit être discutée.

.La poursuite du traitement par imatinib après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité est justifiée [64-65]

7.2 Traitement Médical :

7.2.1. Chimiothérapie

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les GIST est très faible, avec des taux de réponse de 0% à 10%.

7.2.2. Radiothérapie

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

7.2.3. Biothérapie ciblée

Lors du traitement ciblé, on a recours à des médicaments pour cibler des molécules spécifiques comme des protéines, présentes à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses afin d'interrompre la croissance et la propagation du cancer tout en limitant les dommages aux cellules normales. Les médicaments ciblés employés pour la TSGI sont appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase. Ces médicaments bloquent de

nombreuses protéines différentes, dont la protéine KIT , afin d'aider à interrompre ou à ralentir la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Ils empêchent également les tumeurs de former de nouveaux vaisseaux sanguins.

Imatinib (Glivec®)

L'imatinib (mésilate d'imatinib) ou GLIVEC®, anciennement STU571, est un inhibiteur sélective de protéines tyrosine kinases, principalement c-abl, bcr-abl, c-kit et PDGFR. Il agit avec la protéine par inhibition compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP [67]

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

-le traitement des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.

-le traitement adjuvant des patients présentant un risque significatif* de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine kinase dont KIT et PDGFRA) dans les GIST localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie. La dose recommandée,

Dans les cas où le génotype de la tumeur n'est pas connu, est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée si on sait qu'il s'agit d'une tumeur avec une mutation de l'exon 9 de KIT

Une résistance secondaire est parfois observée après un an de traitement par imatinib. Elle peut être responsable d'une nouvelle progression tumorale partielle ou multifocale. L'acquisition de nouvelles mutations du gène kit au cours du traitement est souvent responsable de cette résistance secondaire. Les mutations des exons 13, 14 et 17 sont les plus rapportées. D'autres mécanismes sont également retrouvés tel qu'un phénomène d'amplification des gènes kit et PDGFRA [66]

Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, vascular endothelial growth factor [VEGF], PDG).

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib [63]

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j, quatre semaines sur six.

Le sunitinib semble également avoir un bénéfice supérieur chez les patients présentant des mutations au niveau des exons 9, 13 et 14 comparé aux mutations des exons 17 et 18.

Regorafenib (STIVARGA)

Le regorafenib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine-kinases incluant la protéine Kit. Son utilisation a récemment été approuvée chez les patients présentant une tumeur stromale non résécable ou métastatique après échec ou intolérance des traitements par imatinib et sunitinib. La posologie recommandée est de 160 mg par jour 3 semaines sur 4 par voie orale. La tolérance au traitement apparaît moins bonne que pour l'imatinib et le sunitinib [68]

Autres inhibiteurs de tyrosine kinase

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont en cours d'évaluation comme le dasatinib, le nilotinib, ou encore le masitinib.



Patients et Méthodes



I. Objectifs :

Étudier le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, des tumeurs stromales gastro-intestinales.

2. Cadre, type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée sur une période de 10 ans allant de Janvier 2008 à Décembre 2018 sur des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales, tout stade confondu et pris en charge dans les services d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire (CHU) et d'oncologie du centre anti-cancer (CAC) de Sidi-Bel-Abbès

3. Sélection des patients :

3.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude épidémiologique l'ensemble des patients adressés au centre pour prise en charge d'une tumeur stromale gastro-intestinale confirmée histologiquement et par immunohistochimie utilisant les marqueurs CD 117 (c-Kit) et CD34.

3.2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus les dossiers incomplets, manquant de données portant sur des variables fondamentales.

4. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, puis exploitées au moyen d'une fiche comportant plusieurs critères cliniques, radiologiques (endoscopiques, échographiques,...), anatomopathologiques (macroscopiques et microscopiques) et immunohistochimiques. (Annexe 1)

5. Analyse des résultats

Nous avons utilisé le logiciel Excel Microsoft Office pour l'analyse statistique.

Du fait des faibles effectifs, les statistiques réalisées sur cette série ont été uniquement descriptives.



Résultats
et
Discussion



2. Résultats et Discussion

2 - Épidémiologie :

- Nombre des patients :

Le nombre total des patients inclus dans l'étude est de 22 cas.

2.1 Age :

Tableau1 : répartition des patients selon Age

Age	Fréquence	Nombre
28-37	9,09	2
38-47	9,09	2
48-57	13,63	3
≥ 60	68,18	15
Total	100	22

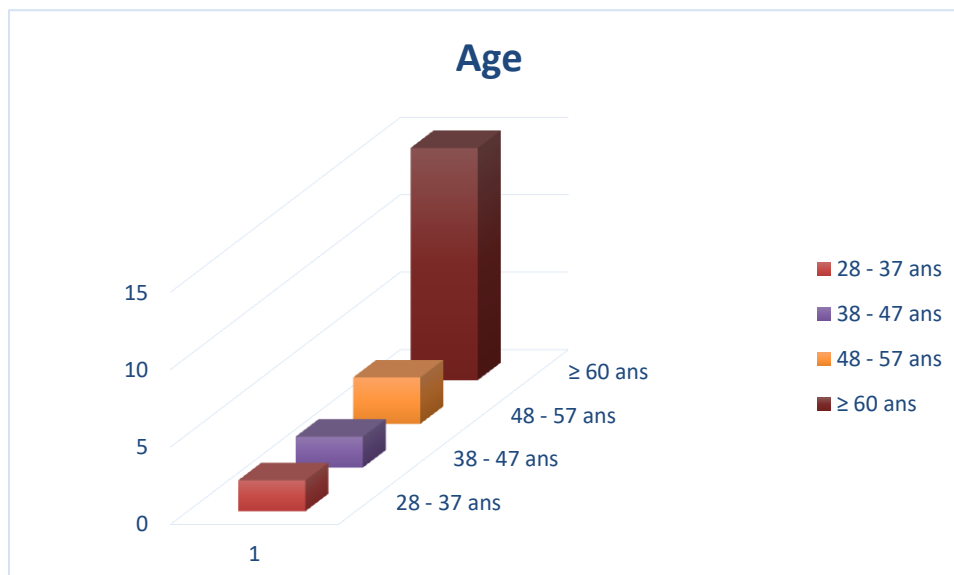


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

Commentaire N°1

L'âge de nos patients variait entre 28 et 87 ans. La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 57,5 ans. Nous avons constaté que la tranche d'âge la plus touchée était celle des patients à partir de 60 ans, avec une fréquence de 68,18% 15des cas (figure14).

Discussion N°1 :

La plupart des articles publiés sur les tumeurs stromales gastro-intestinales concernent des cas isolés ou des séries d'effectifs très réduit rendant difficile l'appréciation de l'âge et du sexe des patients atteints de ces tumeurs. Les GIST surviennent chez les adultes à tout âge, mais rarement avant 40 ans et exceptionnelles chez l'enfant avec un âge moyen de découverte entre 55 et 65 ans [69-70-62]

Dans une étude en 2018, sur 169 patients diagnostiqués avec GIST dans quatre centres d'oncologie en Irak, l'âge médian était de 56,2 ans (20 à 93 ans) [71]

Une autre étude à Casablanca sur une série de 54 cas de GIST à montrer que l'âge moyen des patients était de 55 ans (23-80 ans) avec une fréquence plus élevée pour la tranche 40-60ans (61,1%) [72]

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature puisque la moyenne d'âge de nos patients était entre 55-65ans (57,5 ans) avec une fréquence plus élevée pour la tranche de 47 à 60ans.

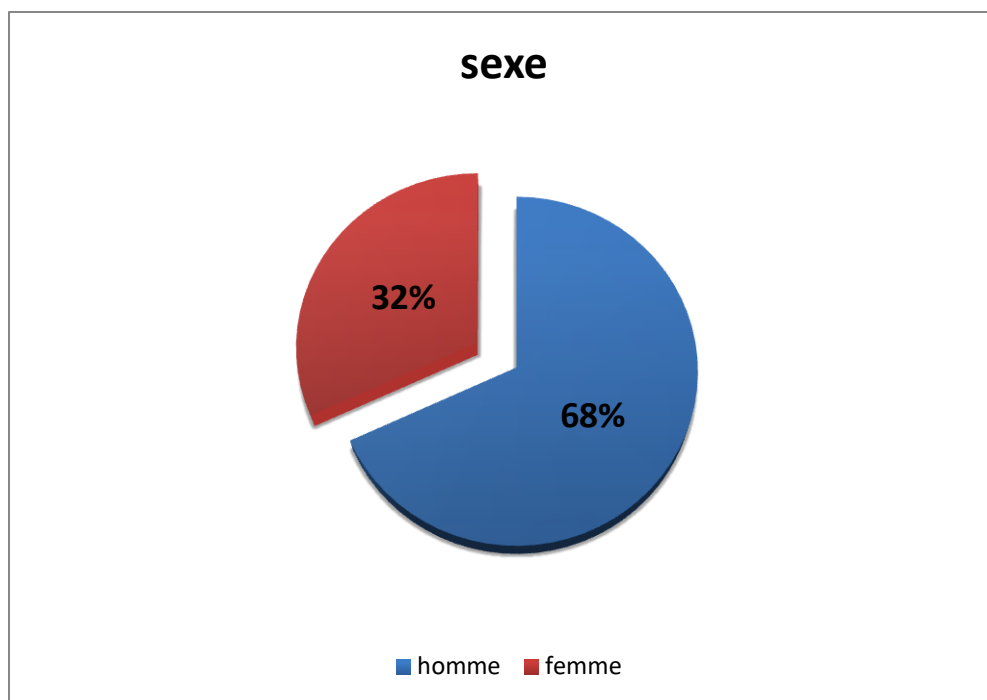
L'âge moyen est variable selon les séries, mais reste situé entre 55 et 65 ans.

Par ailleurs aucun cas de GIST pédiatrique n'a été rapporté dans notre structure.

Les GIST pédiatriques, définies depuis 2004 par la CTOS (Connective Tissue Oncology Society), sont rares. Une étude sur les GIST a été faite par Bennani et Karkouri et ont rapporté l'observation d'une fillette de 13 ans chez qui deux tumeurs gastriques avaient été détectées puis réséquées, ces tumeurs correspondaient sur le plan anatomopathologique à une GIST [73]

2.2-Sexe :**Tableau2** : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	fréquence	Nombre
Homme	68 ,18	15
Femme	31,81	7
Total	100	22

**Figure 18:** Répartition des patients selon le sexe**Commentaire N°2**

Dans notre série, nous avons noté une prédominance masculine : 15 patients de sexe masculin représentant (68%) et 7 patients de sexe féminin représentant (32%) avec un sex ratio de 2,14.

Discussion N°2

Concernant le sexe ratio la plupart des études ne mentionnent pas de différence notable de sexe ratio, alors que plusieurs d'autres rapportent la notion de prédominance masculine .[41-20-74-75]

D'autres, par contre, ont trouvé une atteinte masculine prédominante [41-76-77-78]

Nos résultats concordent avec les travaux de **Morelle, de Mosnier, d'Elkihl et Kreiker** qui montrent une prédominance masculine.

Une étude à Meknès, sur 23 cas de GIST a montré une prédominance masculine avec un sex ratio de 2,28. Notre série la rejoint avec un sex ratio de 2,1 [79]

(Danti et al.), ainsi que (Ming Wang et al.,) affirment qu'il n'y a pas de prédilection de sexe [80].

2.3. Étude clinique :

2.3.1- Localisation tumorale :

Tableau 3 : Répartition des patients selon la localisation tumorale

Tumeur	Fréquence	Nombre
Tumeur gastrique	72,72	16
Tumeur grelique	13,63	3
Tumeur duodénale	4,54	1
Tumeur jéjunale	9,09	2
Total	100	22

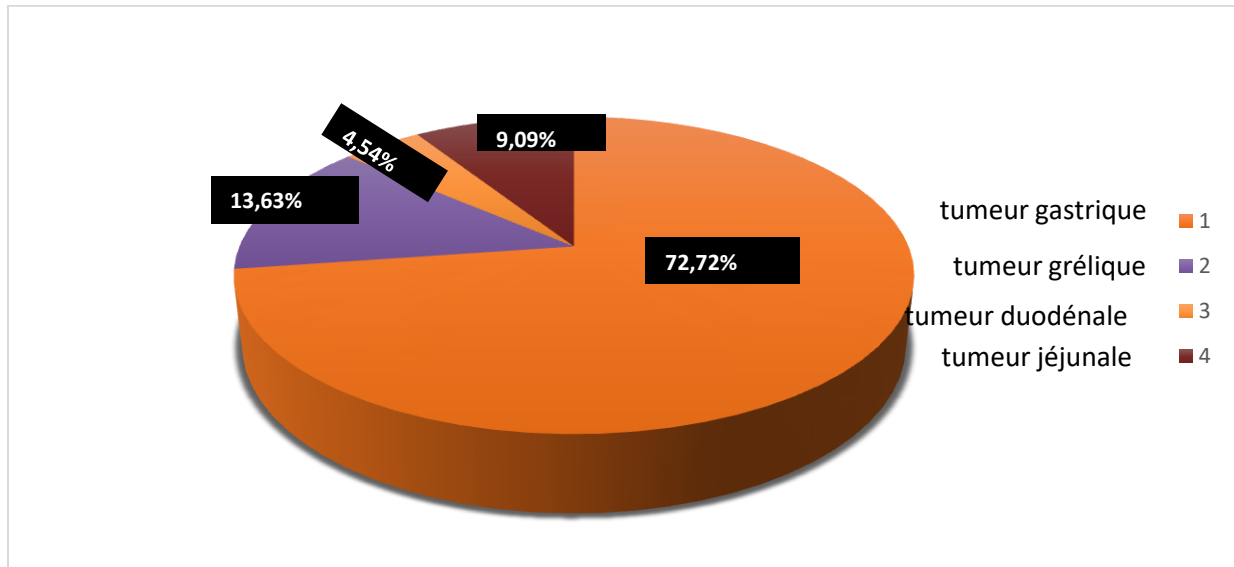


Figure 19 : Répartition des patients selon la localisation Tumorale

Commentaire N°3

Nos résultats indiquent que nos 22 tumeurs stromales gastro-intestinales se répartissent comme suit : la plus fréquente est de type gastrique (73%) succédée par l'intestin grêle (13,63%), jéjunum (9,09 %) et duodénum (4,54 %),

Discussion N°3

Notre série rejoint les données de séries internationales en termes de prédominance de la localisation gastrique suivie de la localisation grêlique.

D'après une revue de la littérature : Les données de (Wang M. ont montré que le siège tumoral le plus fréquent était l'estomac (59,0%), suivi par l'intestin grêle (22,5%), le duodénum (6,2%) et le rectum (4,2%).

Ceux de (Amaadour L.,) à Fès, aussi la localisation la plus fréquente est celle de l'estomac (55%) suivie de l'intestin grêle (31.8%) puis au niveau colorectal (6%) et la localisation oesophagienne dans uniquement 0.7% des cas [81]

Ceux de (Taoufiq N., et al.), la localisation la plus fréquente était gastrique dans 22 cas, succédée par l'intestin grêle dans 18 cas répartie comme suit: jéjunum (n=10), iléon (n=6) cas et duodénum (n=2) [72].

Ceux de (Souabni S., en 2019, à Marrakech), la localisation tumorale la plus fréquente était la localisation gastrique (59.37%) suivie de la localisation grêlique (21.87%), puis rectale (7.81%), puis mésentérique (6.25%) et enfin duodénale (4.68%) [82].

Ceux de (Leah Strickland et al.), les 2/3 de GIST proviennent de l'estomac, 25% de l'intestin grêle et 10% des régions colorectales [83].

Les GIST se développent souvent à partir de l'estomac (60%) ou l'intestin grêle (25 %) [84].

2.3.2. Délai de consultation

Tableau 4 : Répartition des patients selon le délai de consultation.

Délai de consultation	Fréquence	Nombre
0-4mois	62,5	16
3-6mois	25	4
≥ 7mois	12 ,5	2
Total	100	22

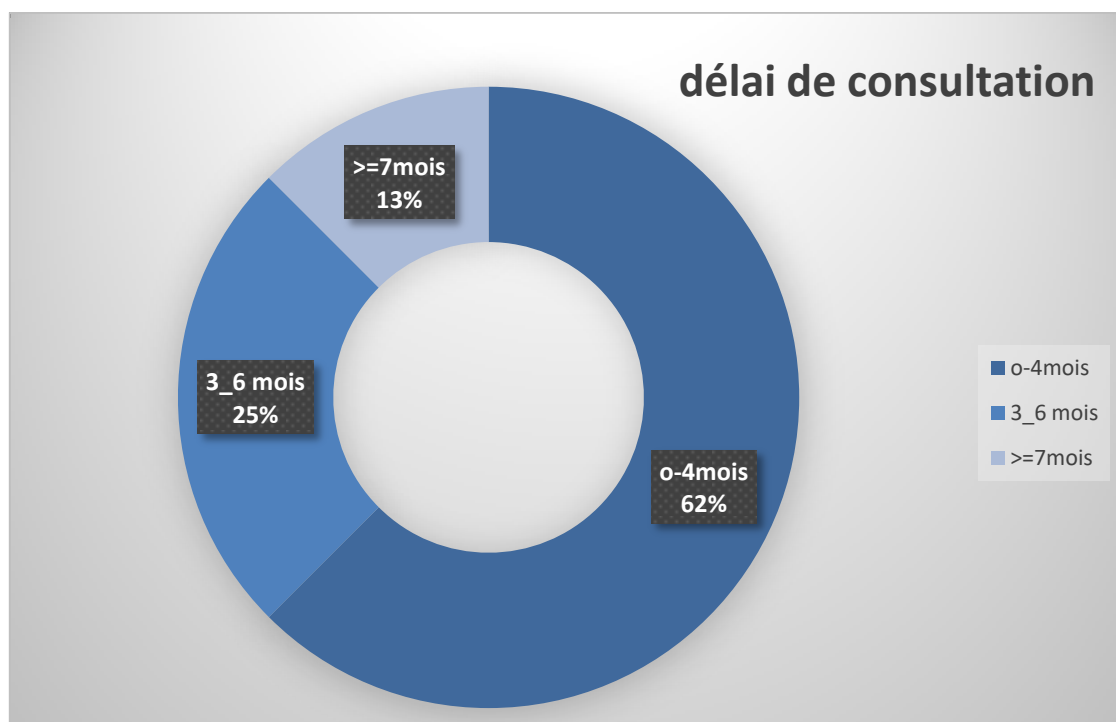


Figure 20 : Répartition des patients selon le délai de consultation

Commentaire N°4

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation est variable, avec des extrêmes de moins de 1 mois pour le délai minimal et de 23 mois pour le délai maximal. La majorité de nos patients (62 %) ont consulté à partir de 7 mois après le début de leur symptomatologie clinique.

Discussion N°4

Du fait du caractère non spécifique des symptômes et des signes, la tumeur (GIST) se révèle souvent à un stade tardif [82]. En effet, dans notre étude, le délai de prise en charge variait de 0 à 23 mois. De plus, l'absence de signes cliniques contribue au diagnostic tardif.

Dans 15 à 25% des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique [1].

Dans l'étude de (Nezha Taoufiq et al.) chez les 54 patients le délai moyen d'évolution était de 11 mois (0-72 mois).

Dans celle de (Ait Souabni Sara, 2019) sur les 64 cas de GIST colligés, à Marrakech, la majorité des patients avait consulté entre 6 mois et 12 mois. La moyenne était de 7.5 mois[86]

Par contre dans l'étude de (Abdeljalil Ouaziz, 2016), à Marakech, sur 51 cas de GIST, le délai de consultation était compris entre 0 et 54 mois. La majorité des patients avaient consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique [84].

Seulement 70% de patients avec une GIST sont symptomatiques. Cependant 20% sont asymptomatiques et les tumeurs sont détectées accidentellement [82].

2.4. Étude par acinique

2.4.1. Biologie

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (FNS, bilan hépatique,....)

2.4.2. Endoscopie

Une fibroscopie oesogastroduodénale a été réalisée chez tous nos patients, elle a été contributive. Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques. Certains dossiers (9 cas) parmi les 22 cas ne mentionnaient pas le résultat de la fibroscopie.

2.4.3. Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner a été réalisé chez tous les patients. Informations incomplètes dans les dossiers.

2.5. Étude Anatomopathologique

Les biopsies ont été réalisées chez tous les patients présentant une tumeur localement avancée ou métastatique.

2.5..1 Macroscopie

Les données macroscopiques sont appréciées à l'aide de l'endoscopie et la TDM. Mais comme nous avons des dossiers avec les résultats de la TDM non mentionnée, l'aspect tumoral, le siège de la tumeur et la taille tumorale ne seront pas présentés.

2.5.2 Microscopique

2.5.2.1 Type cellulaire :

Tableau5 : Répartition des patients selon le type cellulaire

Type cellulaire	Fréquence	nombre
Cellule fusiforme	59,09	13
Type épithéloïde	18,18	4
Type mixte	22,72	5
Totale	100	22

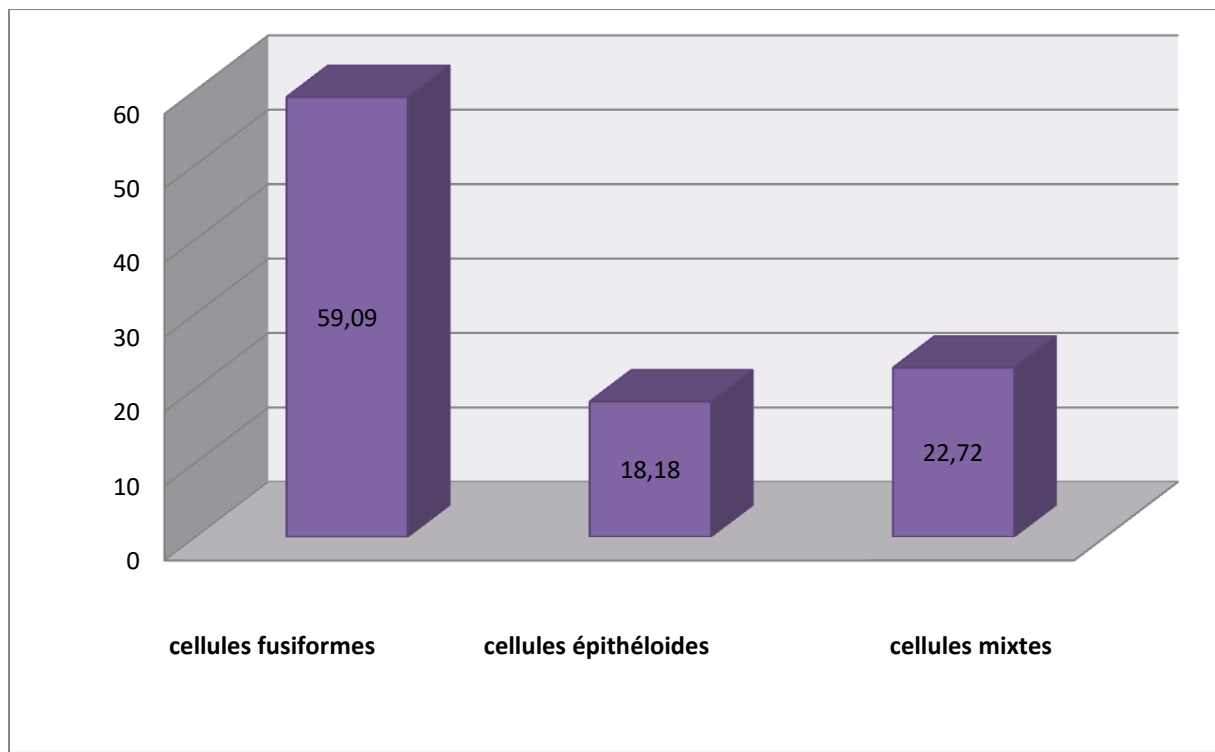


Figure 21 : Répartition des patients selon le type cellulaire

Commentaire N°5

Les tumeurs analysées lors de notre étude sont essentiellement constituées de cellules fusiformes (59 %) (13 cas). Les cellules épithélioïdes sont observées dans 4 cas (18 %). L'association de ces deux types cellulaires est retrouvée dans 5 cas (23 %).

Discussion N° 5

Le type fusiforme est l'aspect le plus typique et le plus fréquent dans les GIST (70 %), le type épithélioïde constitue le deuxième aspect microscopique typique, observé dans environ 20 % des cas et le type mixte dans 10% [70-3]

Dans l'étude de (Fahmi M. et al.), histologiquement, le type fusiforme apparaissait dans 68,6%, l'épithélioïde dans 8,9% et le type mixte dans 20,7% [71],

Dans l'étude de la série de (Ait Souabni Sara,) le type fusiforme était le plus prépondérant (60.94%), suivi du type épithélioïde (29.68%) et enfin le type mixte (9.37%) [86]

Dans celle de (Souaf Ihsane,), le type cellulaire fusiforme était prédominant, il était observé dans 93,2% des cas (n=41), le type épithélioïde était présent dans 2,3% des cas (n=1), et le type mixte dans 4,5% des cas (n=2) [88]

Notre étude histologique a montré une prédominance de type fusiforme (59 %) et rejoint les données de la littérature.

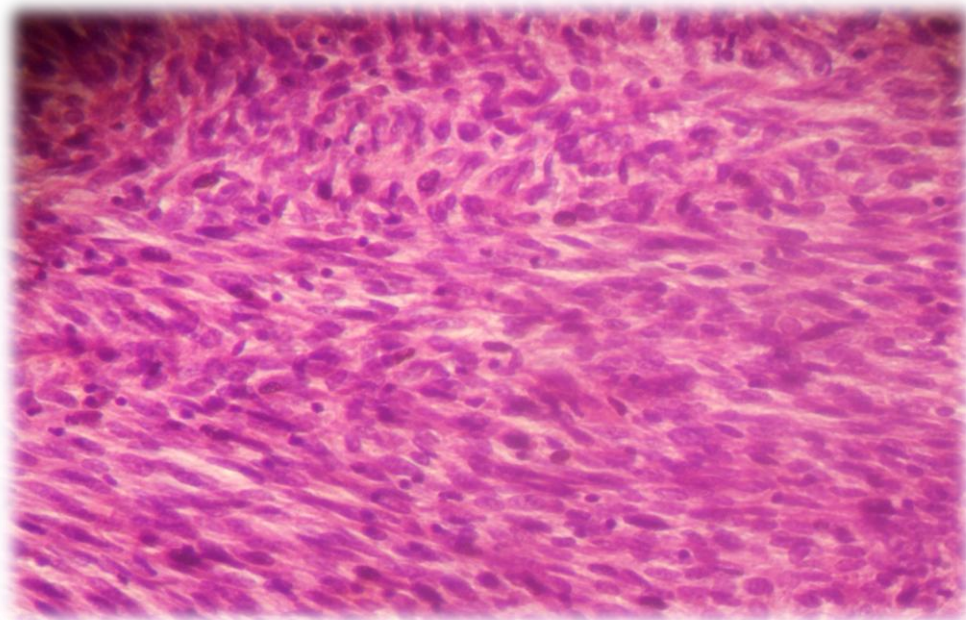


Photo 1 : Aspect histologique des tumeurs stromales gastro-intestinales GIST à cellules fusiformes (HES – Grossissement x 40)

2.5.2.2. Profil immunohistochimique

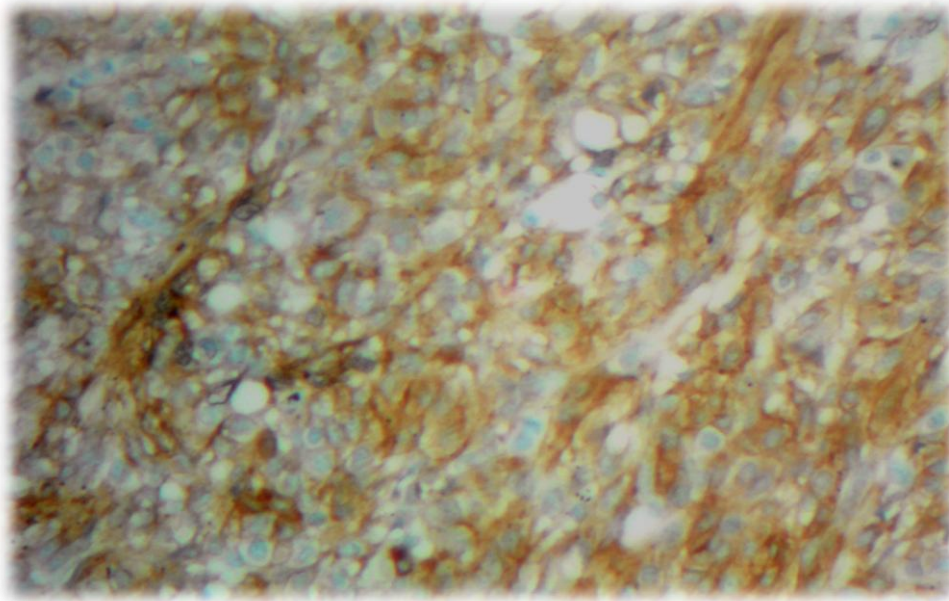


Photo 2 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale gastro-intestinale pour la protéine KIT (CD117). (Grossissement x 40)

Commentaire N°6

Dans notre série, l'analyse de l'expression du CD117 était faite dans tous les cas. Les GIST ont montré une forte expression du CD117 chez 16 patients. Chez 6 patients, le résultat du marquage n'était pas mentionné. Par contre pour le CD34 les informations étaient incomplètes.

Discussion N°6

Le diagnostic des tumeurs stromales digestives doit être confirmé par une étude immunohistochimique en se basant sur la positivité et la négativité des marqueurs tumoraux [90-91]. La protéine C-KIT connu sous le CD117 reste le marqueur incontournable du diagnostic de GIST.

Selon les différentes séries des tumeurs stromales digestives étudiées, le CD117 serait exprimé dans 90% des cas avec un intense marquage cytoplasmique souvent associé à un renforcement membranaire [91,92], c'est le cas de nos patients ou l'on observe sur la photo ci-dessus un marquage renforcée membranaire.



Conclusion



Conclusion :

Les GIST ou tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs rares, mais représentent néanmoins les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Ce travail sur les GIST nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques :

L'âge médian au diagnostic est de 57,5 ans et la fréquence est prépondérante chez le sexe masculin.

Elles peuvent prendre naissance à partir de n'importe quel segment de celui-ci. La localisation la plus fréquente est la localisation gastrique, suivie de la localisation intestinale.

Les signes révélateurs sont non spécifiques de la maladie, de ce fait, le délai de consultation est tardif et donc le diagnostic est parfois difficile. Le pronostic est souvent favorable lorsque ces tumeurs sont diagnostiquées à temps.

L'endoscopie et la TDM abdominale jouent un rôle central dans le diagnostic positif.

Les GIST se caractérisent histologiquement par une prolifération de cellules le plus souvent fusiformes ou épithélioïdes ou un mélange des deux. Le diagnostic doit être confirmé par l'immunohistochimie (IHC), avec une positivité de KIT dans 100 % des cas.

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie. La découverte de la protéine c-kit a non seulement permis de caractériser ces tumeurs, mais elle a permis aussi de découvrir l'intérêt du traitement médical, l'imatinib, qui a révolutionné la prise en charge de ces tumeurs, surtout au stade métastatique, mais le taux de réponses complètes reste relativement faible.

Les avancées spectaculaires de la biologie moléculaire, vont conduire certainement dans un futur proche à un traitement personnalisé et définitif des tumeurs stromales gastro-intestinales



Références Bibliographiques



Référence bibliographique

1-Coindre JM, Emile JF, Monges G, Rancher D, Scoazec JY. Tumeurs stromales gastrointestinales : définition, caractéristique histologiques immuno-histochimique et génétiques, stratégie diagnostique *ann Pathol* 2005 25 :358-85

2- jean-francois.emile, Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : À l'avant-garde des thérapies ciblées antitumorales, *Med Sci (Paris)* Volume 29, Number 6-7, Juin–Juillet 2013, 630–636

3- A. Pellat¹, V. Hautefeuille² et R. Coriat, Mise au point sur les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), *Oncol.*, Volume 20, Numero 5-6, Octobre 2018, pp 117-127

4-Lee H.T., Hennig G.W., Fleming N.W. *et al.* — The mechanism and spread of pacemaker activity through myenteric interstitial cells of cajal in human small intestine. *Gastroenterology*, 2007, 132 (5), 1852-65.

5-Emile J.F, 2013 ; Pellat A. et al ., 2018).

6-Hjermstad BM ,sobin LH,Helwing EB,stromaltumors of the gastro intestinal tract :mygenis or neurogenic amjsurg *pathol* 1987 :47 :383-6

7-Mack amin MB kintanar Elindes MD zarborj , immunohistologic characterization of gastrointestinal stromaltumors :a studyof:82cases compare with 11cases of leiomyomas *mod pathol* 1993:6:139-44.

8- S. FRANK ; H. NETTER Anatomie topographique de l'estomac. Atlas d'anatomie 2^o édition) et H. Rouvière. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. L'estomac. 11^{ème} édition Masson. 1981. .

9-CHAKOR K., DAOUDI A. Atelier de dissection de l'abdomen. Année universitaire 2006-2007

Manuel d'anatomie et de physiologie humaines , Gerard J Tortora , Bryan Derrickson , De Boeck Supérieur, 2017, 824 pages

10-Marieb, E. (2014). *Anatomie et physiologie humaines*: France, Pearson Education.

9^{ème} édition. P 1504

Référence bibliographique

- 11-Hammoudi, S.S. (2010). Chapitre 7 : l'estomac. In : Anatomie et appareil digestif 168
- 12-Waugh, A et Grant, A. (2011). Chapitre 12 : système digestif. In : *Ross et Wilson ANATOMIE et PHYSIOLOGIE normales et pathologiques*. Paris : Elsevier Masson. 11eme édition. P 308- 31
- 13-Anatomie et physiologie, 2018, Gerard J Tortora, Bryan Derrickson)
- 14- Chevalier JM. Anatomie de l'intestin grêle, Anatomie du tronc. Flammarion, Médecine sciences, 1998 :236-246Rouvière H, Delmas V. Vaisseaux du jéjuno-iléon et du gros intestin, Atlas aide-mémoire d'anatomie. Masson, Paris, 1996: 142-14
- 15- Thiriet M. Anatomie de l'intestin grêle, Anatomie du tube digestif. Goggle, Wincoskin, 2002.
- 16- Michael Parker, Werner Hohenberger, Springer, 17 juil. 2019 - 690 pages)
- 17--Physiologie humaine appliquée (2e édition), Claude Martin, Benoît Vallet, Bruno Riou, Arnette - John Libbey Eurotext, 2017, 914 pages
- 18-LE CESNE,A LANDI B BONVALOTS et al recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromals gastro intestinal es Ann pathol 2006 , juin : 26(3) :231-4
- 19-Hellan M, fabricant VK. L'excision transvaginale d'une grande tumeur du stroma rectal: une alternative. Am J Surg 2006; 191: 121-3.
- 20-Emile J.F, Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : À l'avant-garde des thérapies ciblées antitumorales, Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 630–636)
- 21-DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al : Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231:51-8, 2000
- 22-Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. Mod Pathol. Août 1998; 11(8):728-34
- 23-.Scaglia É, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010:9-027-A-15.
- 24-André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic Tumeiurs stromales digestives Gastroentérologie clinique & biologique; 25: 473-482 Masson, Paris, 2001

Référence bibliographique

- 25-Hur K, Lee HJ, Woo JH, et al: Gene expression profiling of human gastrointestinal stromal tumors according to its malignant potential. *Dig Dis Sci* 55:2561-7, 2010
- 26-SVRCEK M, SABOURIN JC . Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs. *Ann pathol* 2002 ; 22 :102-20).
- 27-DALLY C. Les cellules interstitielles de Cajal dans le tube digestif. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2004, n°83, 102p.
- 28- JF. EMILE Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : définition, physiopathologie *Journal de chirurgie*, 2008,145 – Supplément 3.
- 29- SIRCAR K, HEWLETT BR, HUIZINGA JD, CHORNEYKO K, BEREZIN I, RIDDELL RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1999, 23, 377-389.
- 30-HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y, HASHIMOTO K, NISHIDA T, ISHIGURO S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, 279, 577-580.
- 31-Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25: 473-482)
- 32-Scaglia É, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010;9-027-A-15).
- 33-Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*. sept 2002;38 Suppl 5:S39-51).
- 34-Coindre J-M, Émile J-F, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec J-Y. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Annales de Pathologie*. 1 oct 2005;25(5):358-85).
- 35-Castelguidone E de L di, Messina A. GISTs - Gastrointestinal Stromal Tumors. Italy: Springer; 2011)
- 36-Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. mai 2002;33(5):459-65. 37-

Référence bibliographique

- 37-Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stroma tumors . Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* avr 2005;16(4):566-78)
- 38-Scaglia É, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010:9-027-A-15)
- 39-EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010:9-027-A-15).
- 40-Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bouché O, Coindre JM, Pr Émile JF et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. 2016. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>)
- 41-J. Morelle, F. Maassarani, P. Francois, R. Dekeuleneer : Avancés récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales. *Louvain médical* 2004, vol. 123, no2, pp. s66-s74)
- 42- Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:80-8).
- 43-(Michael C. Heinrich, Brian P. Rubin, B. Jack Longley, and Jonathan A. Fletcher. Biology and Genetic Aspects of Gastrointestinal Stromal Tumors: KIT Activation and Cytogenetic Alterations. *HUMAN PATHOLOGY* (May 2002) Volume 33, No. 5 (May 2002)).
- 44-MV Chandu de Silva, Robin Reidi. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): C-kit Mutations, CD117 Expression, Differential Diagnosis and Targeted Cancer Therapy with Imatinib. *Pathology oncology research* Vol 9, No 1, 2003).
- 45-Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Véronique Michallet, Ioannis Boukovinas, Dominique Ranchere, P. Thiesse et al. Tumeurs stromales du tractus digestif :actualités 2003. *bulletin du cancer*, vol90, n 1 ,69-76.)
- 46-Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal S-K, Srinivasan U, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 15 juin 2013;5(6):102-12).

Référence bibliographique

- 47-Demetri GD, Mehren M von, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 1 avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41
- 48-Tabone-Eglinger S., Subra F., El Sayadi H. *et al.* — KIT mutations induce intracellular retention and activation of an immature form of the KIT protein in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14 (8), 2285-94..
- 49-Xu CW, Lin S, Wang WL, Gao WB, Lv JY, Gao JS, et al. Analysis of mutation of the c-Kit gene and PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors. *Exp Ther Med.* sept 2015;10(3):1045-51).
- 50-West R.B., Corless C.L., Chen X. *et al.* — The novel marker, *DOG1*, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or *PDGFRA* mutation status. *Am. J.*
- 51-Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era - a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 15 févr 2005;103(4):821-9).
- 52-Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 473-82).
- 53- LAPALUS MG, Hervieu , crombé Ternamain A et al ,tumeurs stromale de l'intestin grele , une approche diagnostic multitechnique par vidéo capsul et entéroscanner *Gastroentérol clin biol*, 2005nov : 29(11) :1183-5
- 54-Trabelsi A, Mestiri S, Stita W, Mokni M, Sriha B, Rammeh S, et al. Les tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif, apport de l'immunohistochimie. *Annales de Biologie Clinique.* 1 juill 2007;65(4):365-8).
- 55-Handra-Luca A, Nahon P, Fléjou JF, Molas G, Dubois S, Sauvanet A, et al. Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25:664-668.

Référence bibliographique

- 56- Hwang DG, Qian X, Hornick JL. DOG1 antibody is a highly sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors in cytology cell blocks. *Am J Clin Pathol*. mars 2011;135(3):448-53).
- 57-Christopher L. Corless, Jonathan A. Fletcher, et Michael C. Heinrich. *Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Journal of clinical oncology*. September 2004: VOLUME 22 NUMBER 18).
- 58- B.-N. Bui, E. Sto eckle, M. Kind, J.-M. Coindre . Tumeurs stromales du tube digestif (GIST): Les sarcomes. *Oncologie* (2007) 9: 144– 151).
- 59-Coindre J-M, Émile J-F, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec J-Y. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Annales de Pathologie*. 1 oct 2005;25(5):358-85
- 60-Landi B, Bouche O, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gastroentérol Clin Biol* 2006;30 (suppl2):2S98-2S101).
- 61-Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Véronique Michallet, Ioannis Boukovinas, Dominique Ranchere, P. Thiesse et al. Tumeurs stromales du tractus digestif :actualités 2003. *bulletin du cancer*,vol90,n 1 ,69-76.
- 62-Laurent Doucet. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65.
- 63- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 15 sept 2004;22(18):3813-25)
- 64- Demetri GD, Mehren M von, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41).
- 65-Jean-MichelCoindre¹Jean-FrançoisÉmile²GenevièveMonges³DominiqueRanchère-Vince⁴Jean-YvesScoazec⁵, Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie, *Annales de Pathologie*, Volume 25, Issue 5, October 2005, Pages 358-385
- 66-Jahn SW, Liegl-Atzwanger B. Wild-type GIST: a comprehensive review. *Memo*. 1 févr 2014;7(1):34-8).

- 67-Heinrich.M KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Tyrosine Kinase Gene Mutations in GIST: the A to z
- 68- caglia É., Jazeron J.-F., Diebold M.-D., Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-027-A-15, 2010)
- 69-Bruno Landi POST'U 2019, Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques) Paris)
- 70-Danti Ginevra, Addeo Gloria, Cozzi Diletta, Maggialetti Nicola, Marina Lanzetta Monica, Frezzetti Gianluca, Masserelli Antonella, Pradella Silvia, Giovagnoni Andrea, and Miele Vittorio, Relationship between diagnostic imaging features and prognostic outcomes in gastrointestinal stromal tumors (GIST), *Acta Biomed.* 2019; 90(Suppl 5): 9–19).
- 71-Fahmi M. Salih , Kakil Ibrahim Rasul, Epidemiology and tumor characteristics of gastrointestinal stromal tumors in KRG territories, *Adv Mod Oncol Res Vol 4, N°2 (2018); 4(2): 285; <http://dx.doi.org/10.18282/amor.v4.i2.285>* .
- 72-Nezha Taoufiq et al., Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST»: état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une Revue de littérature, *The Pan African Medical Journal.* 2017, 27:165)
- 73-Bennani Guebessi N., Karkouri M. À propos d'un cas de tumeurs stromales gastriques chez l'enfant. *J Afr Hepato Gastroenterol* (2017). <https://doi.org/10.1007/s12157-017-0740>
- 74-P Karila-Cohen , T Petit , J Teissier et S Merran. Tumeur stromale digestive. *J Radiol* 2004;85:1911-4).
- 75-D. Tassile P. Bucher Ph. Morel. Tumeurs stromales une entité particulière parmi les tumeurs digestives. *Revue Médicale Suisse* *Revue Médicale Suisse* No – 649).
- 76-L Elkihal, FZ Ajana, H Seddik, W Essamri, I Benelbarhdadi, R Afifi et al. Nouvelles acquisitions diagnostiques et thérapeutiques sur les tumeurs stromales digestives : à propos de cinq cas, *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé* . Octobre-Novembre-Décembre 2005, Volume 15, Numéro 4, 271-83),
- 77-(Mosnier J-F. Les tumeurs stromales gastro-intestinales: du gène au traitement. *Hépatogastro* novembre 2002 volume9, n6).
- 78-Kreiker J, Daou R, Aftimos G. Tumeurs stromales gastriques Présentation de deux cas avec étude immunohistochimique. *Revue de la littérature. J Méd Lib* 2002 ; 50 (5-6) : 226-236.

Référence bibliographique

79-LABCHARA A., LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (A propos de 23 cas), thèse soutenue le 14/12/2016)

80-Ming Wang, Jia Xu, Yun Zhang, Lin Tu, Wei-Qing Qiu, Chao-Jie Wang, Yan-Ying Shen, Qiang Liu & Hui Cao, Gastrointestinal stromal tumor: 15-years' experience in a single center, *BMC Surgery* volume 14, Article number: 93 (2014)

81-AMAADOUR LAMIAE, Prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales au CHU Hassan II de Fès (A propos de 75 cas), 2012.)

82-Souabni Sarah, Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018, these de doctorat en médecine, soutenue le 08/02/2019).

83-Leah Strickland G. Douglas Letson, and Carlos A. Muro-Cacho, Gastrointestinal Stromal Tumors , *Cancer Control* May/June 2001, Vol.8, No.3)

84-Jean-François Émile, Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : À l'avant-garde des thérapies ciblées antitumorales, *Med Sci (Paris)*. 2013 June; 29(6-7): 630–636.

85-.Ashwin Rammohan, Jeswanth Sathyanean, Kamalakannan Rajendran, Anbalagan Pitchaimuthu, Senthil-Kumar Perumal, UP Srinivasan, Ravi Ramasamy, Ravichandran Palaniappan, and Manoharan Govindan, A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review, *world JGasrtointest oncol*. 2013 Jun 15; 5(6): 102–112.

86-AÏT SOUABNI Sara, Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018, thèse soutenue le 08/02/2019, Marrakech)

87-Abdeljalil Ouaziz, 2016, Les tumeurs stromales gastro-intestinales, these soutenue le 13/07/2016

88-Souaf Ihsane, LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES : ASPECTS CLINIQUES, ANATOMOPATHOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES : ETUDE RETROSPECTIVE DE 44 CAS, these soutenue octobre 2014)

89-BALATON ANDRE J, COINDRE JM,CVTKOVIC F .tumeurs stromales digestives *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ;25 :473-482

90-PETITJEAN B, BEAULIEU S, LOUBOUTIN-SANCHEZ A ,BERGUE A .tumeurs stromales digestives . Anatomopathologie, diagnostic et traitement Encyclopédie médico-chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15,6 p

Référence bibliographique

91-BONVALOTS ;mise au point du traitement chirurgicaldes GIST àl'heure du Glivec. Annales de chirurgie 2005,130 :144-151.

92- HANDRA6LUCA A, NAHON P, FLEJOU JF ,DUBOIS S, Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructure des tumeurs stromales digestives gastroenterol clin biol2001 ;25 :664-668



ANNEXE



Les tumeurs stromales gastro- intestinales (GIST)

-Age : sexe : mutualité :.....

-Antécédents :.....

- Circonstances de découvertes :.....

Fortuite : hémorragie digestive

Masse abdominale perforation digestive:.....

Abdomen aigu (per opératoire).....

Douleur abdominale:.....

Bilan :.....

Endoscopie :..... échographie :.....

Scanner :..... autre :.....

Localisation :.....

Œsophage : estomac : duodénum :.....

Grêle : colon : rectum :.....

Péritoine : mésentère :

Caractéristique de la tumeur :

Taille :..... métastase:.....

Envahissement locorégionale : nécrose :

Microscopie : cellule fusiforme cellule épithéloïdes :.....

-Nombre de mitoses par champs :

Cd34 : CD117 :.....

Envahissement ganglionnaire :.....

Traitement chirurgical :

Respectabilité type de résection :.....

R0:..... R1 : R2 :.....

-Exérèse de métastase :.....

- Biopsie et abstention :.....

- Chimiothérapie :.....

Imanitib (GLIVEC) Dosse : Durée :.....

Effets secondaires : réponse au Glivec :.....