

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

*ANNEE: 2018*

*THESE N°: 303*

**TUMEURS STROMALES (GIST) MULTIFOCALES**  
**(A PROPOS DE 02 CAS)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Walid SALAMA**

*Né le 28 Mai 1992 à Fkih Ben Salah*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : GIST – Multifocale – TDM – Chirurgie – Imatinib.

**JURY**

**Mr. A. AOURAGH**

Professeur de Hépatogastro-entérologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. AIT ALI**

Professeur de Chirurgie Générale

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. OUKABLI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mr. Y. SEKKACH**

Professeur de Médecine Interne

**JUGES**

**Mr. A. BENKABBOU**

Professeur de Chirurgie Générale

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><i>Clinique Royale</i></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.  
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

## Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### Janvier 2004

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

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAoui Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

**Décembre 2005** Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*

*À*  
*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*  
*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*À*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées*

*Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE HÉRITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège.*

*À*  
*TOUTE LA FAMILLE ROYALE*

*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelfattah LOUARAK*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Général*

*Abdelhamid HDA*

*Professeur de Cardiologie*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Mohammed ABBAR*

*Professeur d'urologie*

*Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Khalid SAIR*

*Professeur de chirurgie viscérale*

*Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major Abdelouahed BAITE*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Directeur de l'E.R.S.S.M*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel ZEHNOUN*

*Commandant du groupement formation et instruction ERSSM*

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

### *A MA TENDRE MÈRE*

*Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.*

*Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protégé. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.*

### *A MON CHER PÈRE*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*A la mémoire de mes grands-parents :*

*Dada Abdessalam, Ba Abbas et Nana Mama*

*Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.*

*J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon cœur.*

*A ma grand-mère maternelle Mi L'k'hira*

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer l'affection et l'amour que je vous dois.*

*Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

*A Mon cher frère SAÏD,*

*et sa petite famille*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.*

*A Mon cher frère FAÏSSAL,*

*et sa petite famille*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

*A Mes chers frères :*

*ABDELLATIF, ABDELILAH et MEHDI*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

*À tous les oncles, tantes, cousins et cousines*

*Puisse ce travail témoigner de l'estime que je vous portes*

*À tous les membres de ma grande famille.*

*En témoignage de ma grande affection et mes sincères sentiments.*

*A tous mes très chers amis (es) : Jamal, Alaa, Mouad, Amine, Mossab, Youssef, Othman, Abdelkrim, Hamza, Abdelilah, Achraf, Imane, Hind, Bouchra, Nada, Abir, Rim, Zineb, La « FAMILLE »... et tous ceux que j'ai omis de citer*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous mes chers amis EOM 2010*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*



*Remerciements*

*A notre maître et Présidente de thèse*

*Mr le Professeur A.AOURAGH*

*Médecin Chef du service Gastro-entérologie HMIMV*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Mr le Professeur ABDELMOUNAIM AÏT ALI*

*Professeur de Chirurgie viscérale HMIMV*

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance*

*A notre maître et juge de thèse*

*Mr le Professeur M. OUKABLI*

*Chef du Service d'Anatomie Pathologique HMIMV*

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Y. SEKKACH*

*Chef du Service de Médecine Interne-A- HMIMV*

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Mr A.BENKABBOU*

*Professeur agrégé de Chirurgie Générale*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.*



*Liste des abréviations*

## **Abréviations**

<b>ALK1</b>	: Activin receptor-Like Kinase 1
<b>AML</b>	: Actine Musculaire Lisse
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AND</b>	: Acide Desoxyribo Nucléique
<b>ATP</b>	: Adénosine tri phosphate
<b>CD 117</b>	: Cluster de Différentiation 117
<b>CDP</b>	: Duodénopancréatectomie céphalique
<b>DOG-1</b>	: Discovered On GIST-1
<b>EBO</b>	: Endobrachyœsophage
<b>FDG</b>	: fluorodéoxyglucose
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie OesoGastroDuodénale
<b>GANT</b>	: Gastrointestinal Autonomous Nerve Tumors
<b>GIPAC</b>	: Gastrointestinal Interstitiel Pacemaker Cell Tumors
<b>GIST</b>	: Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
<b>HMB-45</b>	: Human Melanoma Black
<b>HMIMV</b>	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
<b>ICC</b>	: Cellules interstitielles de Cajal
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>MDM2</b>	: Mouse double minute 2 homolog

<b>mGISTs</b>	: Tumeurs stromales gastro-intestinales multiples
<b>NF1</b>	: Neurofibromatose 1
<b>PAS</b>	: Acide Périodique de Schiff
<b>PCR</b>	: Réaction de Polymérisation en Chaîne
<b>PDGFR</b>	: Platelet-Derived Growth Factor Receptors
<b>PET- scan</b>	: Tomographie par émission de positrons
<b>PKCH</b>	: Protéine kinase C théta
<b>RCP</b>	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>RTK III</b>	: Récepteurs Transmembranaires Tyrosine Kinase de classe III
<b>SCF</b>	: Stem Cell Factor
<b>TDM TAP</b>	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
<b>TSD</b>	: Tumeurs Stromales Digestives
<b>VEGFR</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
<b>WT</b>	: Wild Type



*Liste des illustrations*

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> les cellules de Cajal, structure et fonctions .....	8
<b>Figure 2:</b> cascade de la signalisation par kit ou PDGFRA.....	10
<b>Figure 3:</b> Transit du grêle : distension jéjunale en rapport avec l'invagination et présence de plusieurs petites images de soustraction (flèches).....	13
<b>Figure 4:</b> TDM abdominale : image du boudin d'invagination jéjunale. ....	14
<b>Figure 5:</b> Vue opératoire de l'invagination jéjunojéjunale. ....	15
<b>Figure 6:</b> Vue opératoire après désinvagination montrant le relief de la tumeur.....	15
<b>Figure 7:</b> Photomicrographie (×40, HE). Prolifération de cellules fusiformes..	17
<b>Figure 8:</b> TDM abdominal : multiples lésions pariétales grêliques d'aspect nodulaire .....	20
<b>Figure 9:</b> exploration chirurgicale montrant de multiples tumeurs stromales de quelques mm à plus de 10cm pour la grande tumeur .....	21
<b>Figure 10:</b> plusieurs lésions nodulaires au niveau du grêle avec une autre localisation unique au niveau de la petite courbure de l'estomac .....	22
<b>Figure 11:</b> résection segmentaire du grêle emportant le plus grand nombre de lésions .....	23
<b>Figure 12:</b> Transit du grêle : distension jéjunale en rapport avec l'invagination et présence de plusieurs petites images de soustraction (flèches).....	38
<b>Figure 13:</b> Caractéristique histopathologies.....	45
<b>Figure 14 :</b> mécanisme d'action de l'imatinib .....	73

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Répartition des GISTs sur les différentes localisations .....	29
<b>Tableau 2 :</b> Les différents marqueurs des GISTs .....	52
<b>Tableau 3 :</b> critères histopronostiques des tumeurs stromales gastro-intestinales (gist) d'après Fletcher.....	56
<b>Tableau 4:</b> Evaluation du risque d'évolution agressive d'une GIST primaire selon la localisation anatomique, la taille et l'activité mitotique d'après Miettinan.....	57



# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappels</b> .....	4
1. Définition .....	5
2. Historique .....	5
3. Etiopathogénie .....	7
<b>Observations</b> .....	11
1. Observation N°1 .....	12
2. Observation 2 .....	19
<b>Discussion</b> .....	25
1. Epidémiologie .....	26
i. Classification .....	26
ii. Incidence .....	26
iii. Âge .....	27
iv. Sexe .....	28
v. Siège .....	28
2. Etude Clinique .....	29
i. Signes fonctionnels .....	30
ii. Signes généraux .....	31
iii. Signes physiques .....	31
iv. Particularités en fonction de la localisation .....	32

v. Formes compliqués .....	33
vi. Les associations syndromiques .....	34
3. Etude Paraclinique .....	35
i. Biologie .....	35
ii. Echographie .....	36
iii. Opacifications digestives .....	36
iv. Echoendoscopie .....	39
v. TDM .....	40
vi. IRM .....	41
vii. Le TEP au FDG : tomographie par émission de positron .....	41
viii. Echographie Doppler avec agent de contraste .....	42
4. Etude anatomo-pathologique .....	42
i. Caractéristiques macroscopiques .....	43
ii. Microscopie optique .....	43
iii. Microscopie électronique .....	46
iv. Types histologiques particuliers .....	46
v. Immunohistochimie .....	47
vi. Biologie moléculaire .....	52
5. Facteurs Pronostiques et évolution .....	55
i. Facteurs pronostiques .....	55
ii. Evolution des tumeurs stromales digestives malignes .....	58

6. Diagnostique Différentiel .....	59
<b>TRAITEMENT</b> .....	63
1. Moyens .....	64
a) Chirurgie .....	64
✓ Bilan préthérapeutique :.....	64
✓ Les voies d'abord :.....	65
✓ Principes de la chirurgie :.....	66
b) Traitement médical :.....	71
✓ Traitement anti-cancéreux « conventionnels » : .....	71
i. Chimiothérapie systémique :.....	71
ii. Chimiothérapie intrapéritonéale :.....	71
iii. Embolisation artérielle des métastases hépatiques : .....	72
iv. Radiothérapie :.....	72
✓ Biothérapie ciblée :.....	72
i. Imatinib Mesylate :.....	72
ii. Autres thérapeutiques ciblées :.....	76
2. Indications :.....	77
a) GIST résécable non métastatique, résection R0.....	78
b) GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2 .....	79
c) GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage en particulier) .....	79

d) GIST non résecable, non métastatique .....	80
e) GIST métastatique .....	80
f) Traitement GIST particulières <2 cm .....	80
g) GIST résecable, mais survenant dans un contexte particulier .....	80
<b>Surveillance</b> .....	82
1. Surveillance clinique .....	83
2. Surveillance biologique .....	83
3. Surveillance radiologique .....	84
<b>Conclusion</b> .....	85
<b>Résumés</b> .....	88
<b>Bibliographie</b> .....	92



*Introduction*

Les tumeurs stromales du tube digestif (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Ces tumeurs peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus : dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum, du colon, de l'œsophage ou du mésentère.

Les GISTs sont uniques dans 95% des cas. Les localisations multiples sont très rares, elles sont habituellement associées à des contextes particuliers comme les neurofibromatoses dont la maladie de Von Ricklinghausen, les exceptionnelles formes familiales ou encore la triade de Carney associant des tumeurs stromales gastriques, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien fonctionnel. [1] On peut voir des GISTs sporadiques chez les patients entre 50 et 60 ans. [2]

La principale caractéristique de ces tumeurs est l'expression du marqueur CD117 (protéine kit ou c-kit). Seules les tumeurs c-kit positives sont considérées comme GIST sauf cas exceptionnels. Le diagnostic positif des tumeurs C-kit négatives peut être apporté par la recherche de mutations dans l'ADN tumorale des gènes *Kit* (qui code pour la protéine kit) et PDGFRA (qui code pour la chaîne A du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor : facteur de croissance majeur des cellules mésoenchymateuses)).

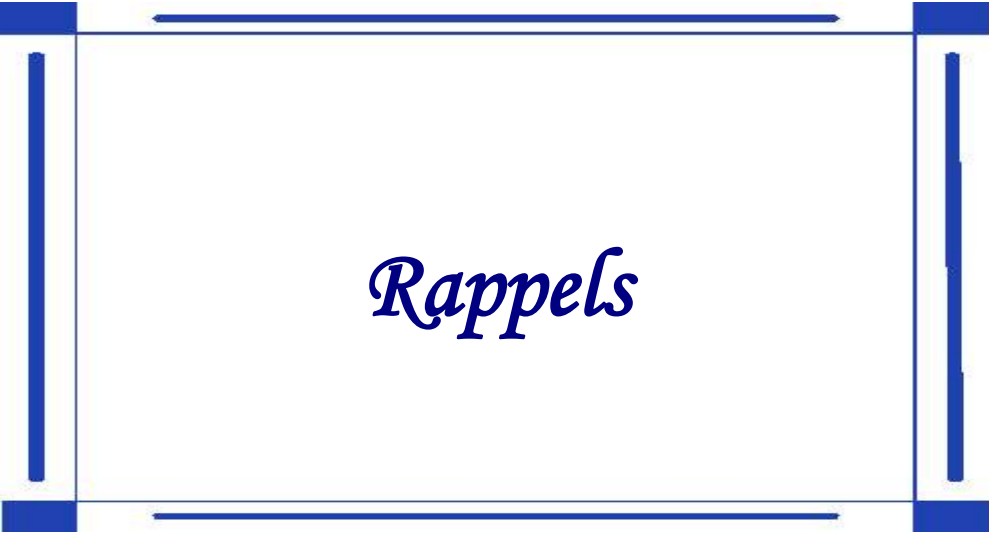
Plus récemment, la protéine c-kit a pris une place prépondérante dans la définition des tumeurs stromales. En effet, la quasi-totalité de celles-ci expriment la protéine c-kit, alors que les autres tumeurs avec lesquelles elles étaient auparavant confondues, et qui sont en fait beaucoup plus rares dans le tube digestif, ne l'expriment pas : léiomyomes (exprimant la desmine, la

caldesmone ou la calponine), léiomyosarcomes, et schwannomes (exprimant la protéine S-100). [3]

L'utilisation de l'Imatinib a conduit à des réponses clinique et radiologique spectaculaires, offrant des perspectives thérapeutiques dans une maladie connue pour sa chimiorésistance et son pronostic sombre.[4]

Parallèlement, il a été nécessaire de redéfinir la place de la chirurgie qui continue toutefois à faire partie intégrante de la prise en charge thérapeutique globale des GISTs.

Dans ce travail, nous présentons 2 cas de GIST à localisation diffuse colligés au service de chirurgie viscérale 1 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, tout en identifiant les particularités de ces tumeurs assez rares.



## **1. Définition :**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses prenant naissance dans la paroi GI, le mésentère, l'épiploon ou le rétro péritoine, exprimant la protéine proto-oncogène c-kit. [5]

Les GISTs sont généralement considérées comme des tumeurs solitaires et l'apparition de tumeurs primaires multiples est un événement exceptionnel, habituellement limité aux GISTs familiales ou aux syndromes pédiatriques distincts tels que la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou le syndrome de Carney. [2]

Cette expression de c-kit différencie les GISTs des véritables léiomyomes, léiomyosarcomes et autres tumeurs mésenchymateuses du tractus GI. Les GISTs constituent la grande majorité des tumeurs mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal. [6]

Ces tumeurs sont également caractérisées par un phénotype typiquement CD117/kit+ (98%) CD34+ (70%), et expriment des protéines kit (80%), ou PDGFRA (5%) mutées activées de manière mutuellement exclusive. [7]

## **2. Historique :**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent la plus grande révolution des dix dernières années dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses.

**Les années 60 :** Stout et d'autres auteurs considéraient les tumeurs stromales se développant au niveau du tractus GI comme des néoplasmes du muscle lisse, utilisant les termes de léiomyomes, léiomyosarcomes, léiomyoblastomes, et léiomyomes bizarres.

**Les années 70** : l'utilisation de la microscopie électronique a permis de découvrir que seul un petit nombre de ces tumeurs présentait une différenciation musculaire lisse.

**Les années 80** : L'introduction de l'immunohistochimie a mis en évidence le manque de caractéristiques immunophénotypiques de la différenciation musculaire lisse. Ceci a conduit à une classification plus générique.

- *En 1983* : Mazur et Clark ont introduit le terme de « tumeurs stromales » pour désigner les tumeurs conjonctives CD34+ mais qui sont négatives pour les marqueurs de la lignée musculaire lisse ou nerveuse. [8]

- Les recherches qui ont suivi, ont permis de découvrir que certaines tumeurs stromales GI exprimaient des antigènes de la crête neurale, tels que la protéine S-100 et le neurone spécifique éolase.

- Des études complémentaires en microscopie électronique ont mis en évidence une différenciation schwannienne et des neurofilaments axonaux, dénommée plexosarcome par *Herrera et al.*

- *En 1984* : la terminologie de tumeur gastro-intestinale du système nerveux autonome (GANT) s'est imposée.

**Les années 90** : Une proportion significative de ces tumeurs à la fois de type épithélioïde et à cellules fusiformes montrait une immunopositivité pour le CD 34, mais dans les quelques années qui ont suivi, il a été démontré que pas plus de 60 % à 70 % des GISTs étaient positives pour le CD34 et que les tumeurs à cellules schwanniennes ainsi qu'une partie des tumeurs musculaires lisses montraient cette même positivité pour le CD34.

**À la fin des années 90** : la découverte du rôle central de l'activation du c-kit dans les GISTs, a révolutionné la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs.

**Au début du XXI<sup>e</sup> siècle** : le caractère multifocal ou multiple de ces lésions a été décrit dans plusieurs cas des GISTs.

Les GISTs multiples familiales ou associées aux syndromes héréditaires ne sont décrits que dans quelques rapports de cas et les GISTs multiples (mGISTs) sporadiques n'ont pas encore été étudiés. [2]

### **3. Etiopathogénie :**

#### **▪ PROTEINE C-KIT ET CELLULE DE CAJAL :**

La protéine C-kit est un récepteur transmembranaire dont la partie extracellulaire a pour ligand un facteur de croissance STEM CELL FACTOR (SCF) et dont le domaine intracellulaire possède une activité tyrosine kinase. L'activation de la protéine C-KIT, par la fixation de son ligand, entraîne la phosphorylation du domaine intra cytoplasmique et la stimulation de l'activité tyrosine kinase responsable de l'activation de protéines cibles impliquées dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire. C'est ainsi que la protéine C-KIT participe à la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules ou elle est normalement exprimée (cellules de Cajal du tube digestif, mastocytes, mélanocyte, cellules souches hématopoïétique, cellules germinales des testicules....)

Les cellules interstitielles de Cajal sont des cellules mésenchymateuses pacemaker présentes à l'état normale entre les couches circulaires internes et longitudinales externes de la musculature digestive. Elles interviennent dans la

régulation de la motilité digestive. C'est à partir de ces cellules que se développeraient les tumeurs stromales digestives. [9]

Une autre hypothèse histogénétique est celle d'une cellule mésenchymateuse indifférenciée primitive, capable de se différencier de façon normale en cellules interstitielles de Cajal et en cellules musculaires lisse, et de façon pathologique en cellules tumorale [10, 11], Cette hypothèse est actuellement la plus attractive, car elle permettrait d'expliquer le développement de tumeurs dans des zones ne comportant pas de cellules interstitielles de Cajal (épiploon, mésentère). [6, 12]

### Les cellules de Cajal: Cellules à l'origine de l'automatisme des fibres lisses gastro-intestinales

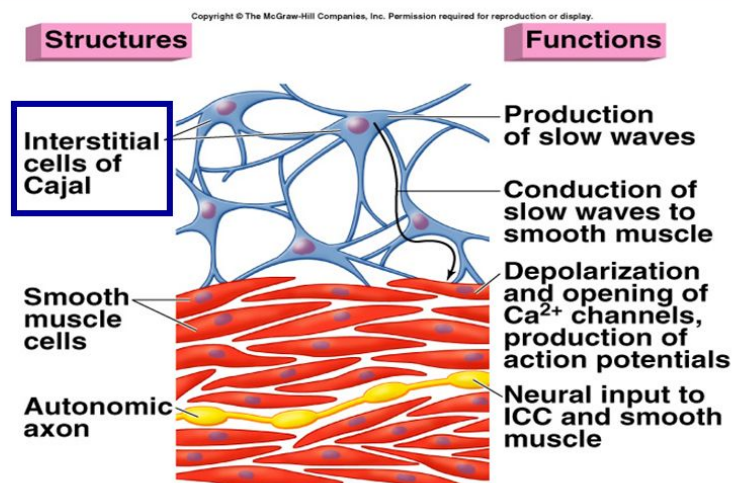


Figure 1: les cellules de Cajal, structure et fonctions

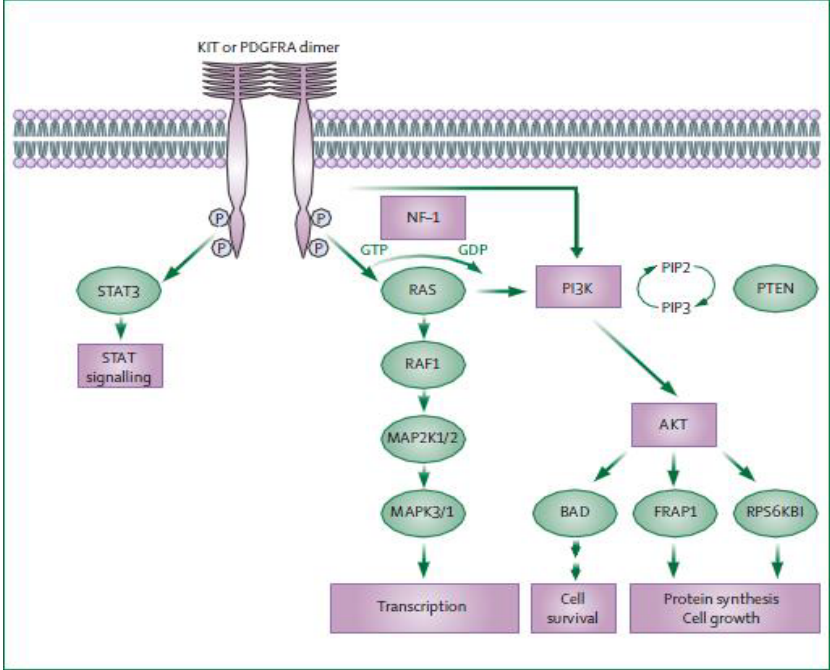
## ▪MUTATION DE C-KIT ET TUMEURS STROMALES :

L'activation du récepteur C-KIT est un élément déterminant dans la pathogenèse de la majorité des TSD. Des mutations du gène codant pour la protéine C-KIT ont été rapportées dans une proportion significative de TSD. Il s'agit habituellement de mutations gain de fonction, entraînant une activation permanente de la protéine C-KIT. Il en résulte une stimulation de la prolifération cellulaire. Ces mutations touchent préférentiellement le domaine juxta membranaire de la protéine (exon11). Cependant, certaines TSD comportent des mutations dans d'autres secteurs de la protéine, notamment dans la région extracellulaire (exon 9) et au niveau du domaine enzymatique intracellulaire (exon 13). Dans une minorité de cas, en analysant l'ensemble de la séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN), aucune mutation n'est retrouvée ; la protéine C-KIT, dans ces tumeurs sans mutation repérable, est néanmoins activée. [9]

## ▪LE GENE PDGFRA :

Des études récentes ont concerné les tumeurs stromales digestives qui n'expriment pas le C-KIT. En effet, environ 5% des tumeurs présentant les critères anatomo-cliniques des GIST sont négatives au C-KIT en immunohistochimie [13]. Heinrich et Al [14] ont montré que parmi un groupe de patients ayant des GIST malignes, le tiers sur 40 tumeurs C-KIT négatives renferment une mutation similaire au type gain de fonction concernant le gène PDGFRA, ayant une activité similaire au gène KIT, et qui code pour le PDGFRA (Récepteur pour le facteur de croissance dérivé des plaquettes), un autre récepteur tyrosine kinase, appartenant à la même famille des récepteurs transmembranaires tyrosine kinase de classe III. Une étude sur 322 cas de GIST a montré que les mutations du gène PDGFRA siègent au niveau des exons 18 et 12. [15]

Cette découverte remet en question la suggestion que la positivité au C-KIT est requise pour le diagnostic de GIST. Dans les mêmes études, 12 à 30%des tumeurs C-KIT négatives sont également négatives au PDGFRA $\alpha$ , suggérant que d'autres mécanismes sont en cause dans la genèse des tumeurs stromales gastro-intestinales. [14, 15]



**Figure 2: cascade de la signalisation par kit ou PDGFRA**



Notre travail porte sur l'étude de deux cas de tumeurs stromales multifocales opérés dans le service de chirurgie viscérale 1 de l'HMIMV.

Ce travail s'est basé sur la revue de dossiers cliniques, l'interprétation de bilan radiologique, l'analyse de la méthode thérapeutique ainsi que l'évolution.

## **1. Observation N°1 :**

M. H. A., âgé de 60ans, son principal antécédent était la résection à l'anse diathermique de trois polypes sigmoïdiens le mois d'octobre 2005. À l'histologie, il s'agissait d'adénomes tubuleux sans signe de malignité. Il n'y avait pas de notion de pathologie familiale.

Admis en mars 2006 pour douleurs abdominales diffuses évoluant depuis quelques semaines associées à une constipation sans altération de l'état général

L'examen clinique était sans anomalie, en particulier abdominal et cutanéomuqueux.

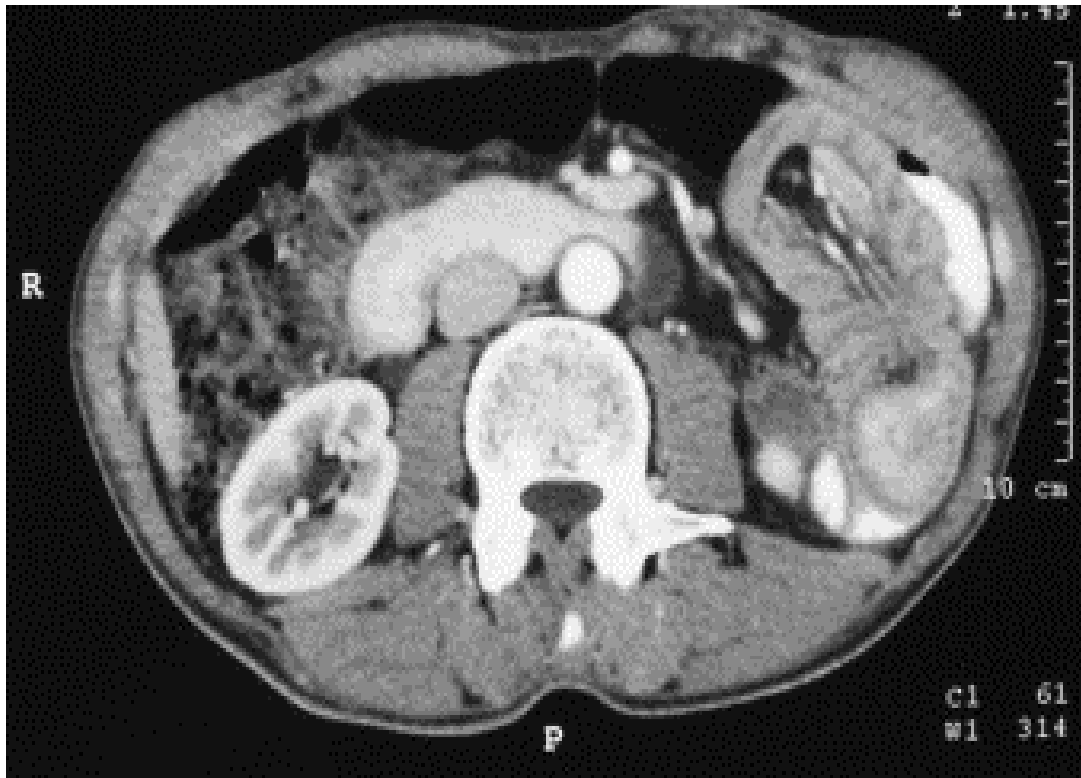
Le transit du grêle a révélé une image d'invagination jéjunale associée à plusieurs petites formations polypoïdes intraluminales grêliques (Figure 3).



**Figure 3: Transit du grêle : distension jéjunale en rapport avec l'invagination et présence de plusieurs petites images de soustraction (flèches).**

La coloscopie totale et la fibroscopie œsogastroduodénale menée jusqu'au second duodénum étaient sans anomalie.

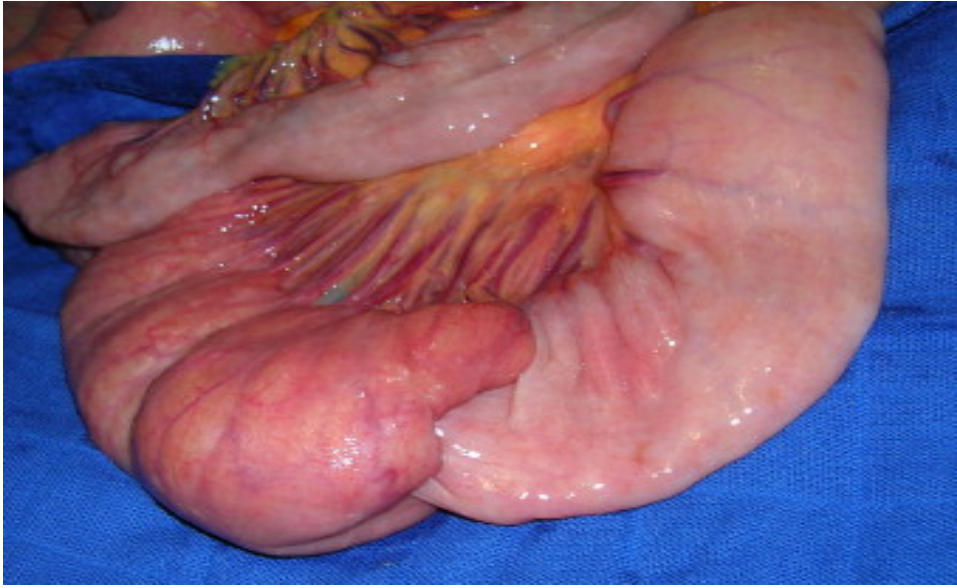
La tomodensitométrie abdominale a confirmé la présence d'un boudin d'invagination jéjunale (Figure 4).



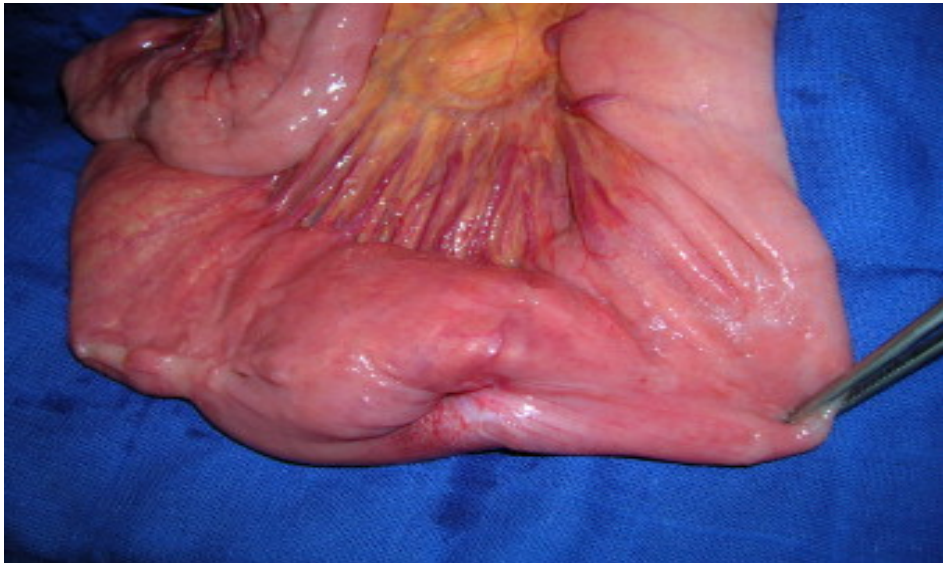
**Figure 4: TDM abdominale : image du boudin d'invagination jéjunale.**

Le bilan biologique était normal.

L'intervention chirurgicale avait été indiquée à visée diagnostique et thérapeutique et le patient a été opéré. L'exploration a révélé une invagination jéjunojéjunale sur une volumineuse tumeur polypoïde (Figure 5, Figure 6) avec présence à la palpation du grêle de plusieurs petites formations polypoïdes infracentimétriques intraluminales irrégulièrement réparties sur toute la longueur du grêle.



**Figure 5: Vue opératoire de l'invagination jéjunojéjunale.**

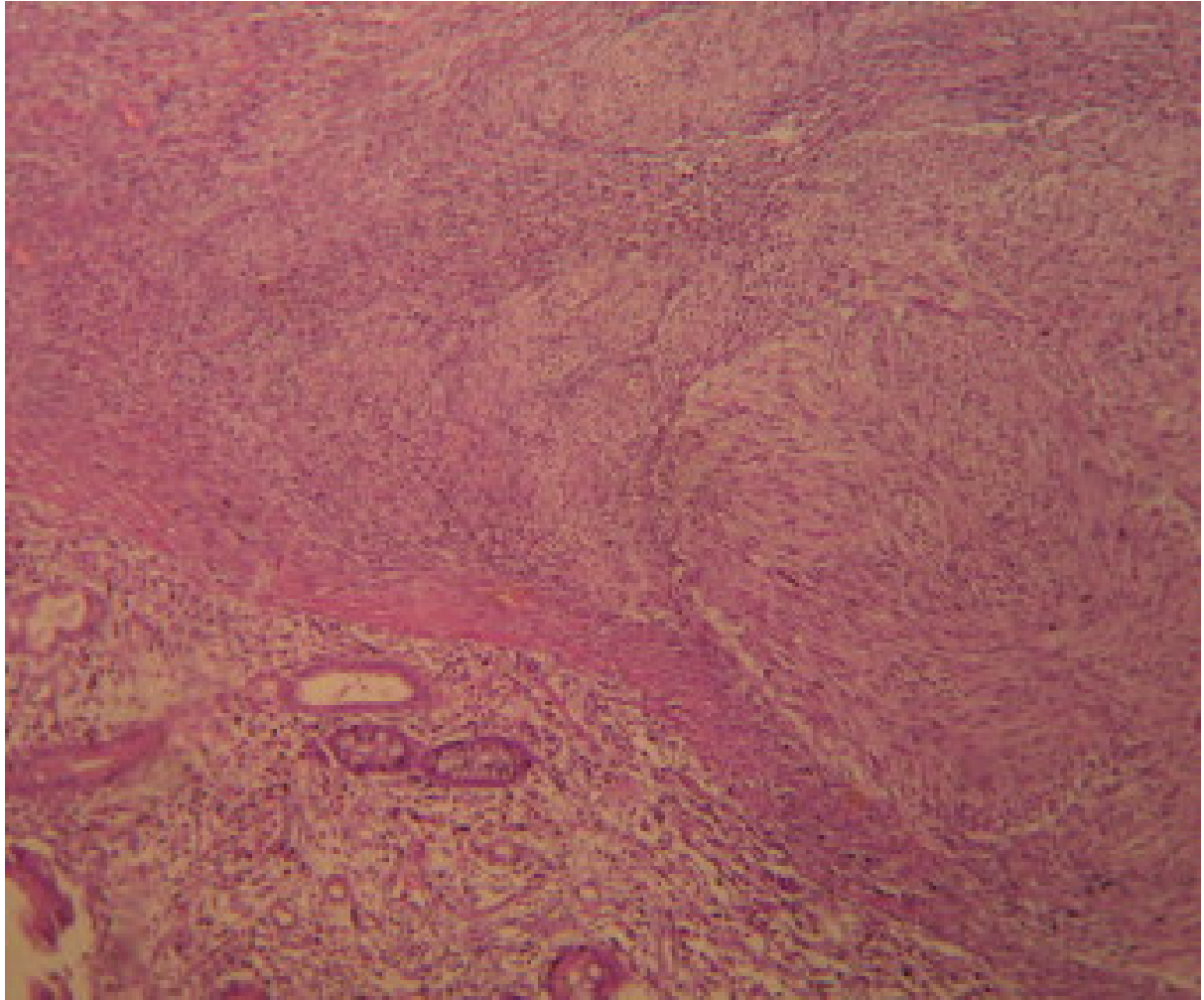


**Figure 6: Vue opératoire après désinvagination montrant le relief de la tumeur.**

Le patient a bénéficié d'une résection économique intéressant la grosse tumeur avec une marge d'environ un centimètre, sans curage ganglionnaire, suivie d'une anastomose terminoterminal.

Une biopsie exérèse d'un petit polype jéjunal a été réalisée après entérotomie.

À l'examen anatomopathologique, la plus grosse tumeur mesurait 4,5cm par 4cm avec présence d'une prolifération tumorale, siégeant au niveau de la sous-muqueuse s'étendant à la musculuse et à la muqueuse qu'elle ulcère par endroits, faite de cellules fusiformes organisées en faisceaux s'entrecroisant anarchiquement (Figure 7).



**Figure 7: Photomicrographie (×40, HE). Prolifération de cellules fusiformes.**

L'index mitotique était de 18mitoses par 20champs au fort grossissement.

À l'immunomarquage, ces cellules étaient c-kit (CD117) positives fortement et diffusément, CD34 positives et actine muscle lisse positives focalement. Cet aspect était en faveur de tumeur stromale à fort potentiel agressif.

La petite tumeur qui mesurait 7 par 3 mm présentait une prolifération tumorale semblable limitée à la sous muqueuse soulevant la muqueuse qui restait intacte avec le même profil immunohistochimique. L'index mitotique était en revanche de trois mitoses/50 champs.

Les suites opératoires étaient simples et le patient a été adressé à un centre spécialisé pour complément thérapeutique par le Glivec®

## **2. Observation 2° :**

Il s'agit de H.L, patient âgé de 60 ans, sans antécédents pathologiques notables.

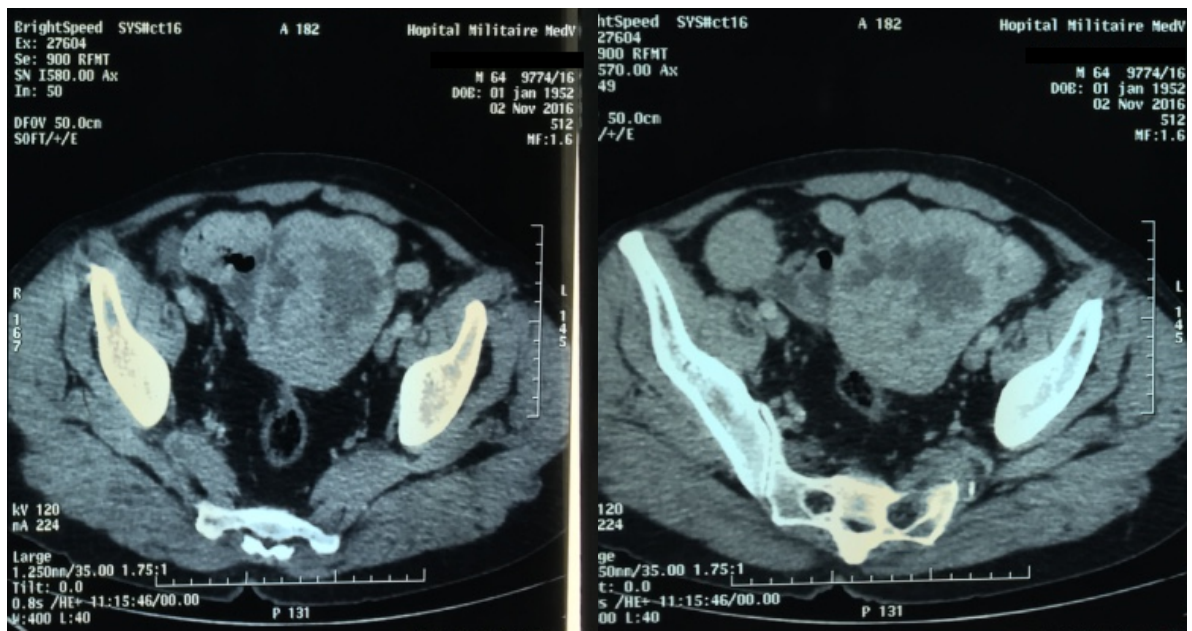
Son histoire clinique remonte à 3 mois avant son admission en 07/10/2016 par l'installation d'un syndrome anémique fait d'asthénie et de pâleur cutanéomuqueuse, compliqué par plusieurs épisodes de mélaena sans trouble de transit ni syndrome sub occlusif.

Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement de 7kg.

L'examen clinique était sans particularités. Le bilan biologique a trouvé une anémie à 4.8 hypochrome microcytaire.

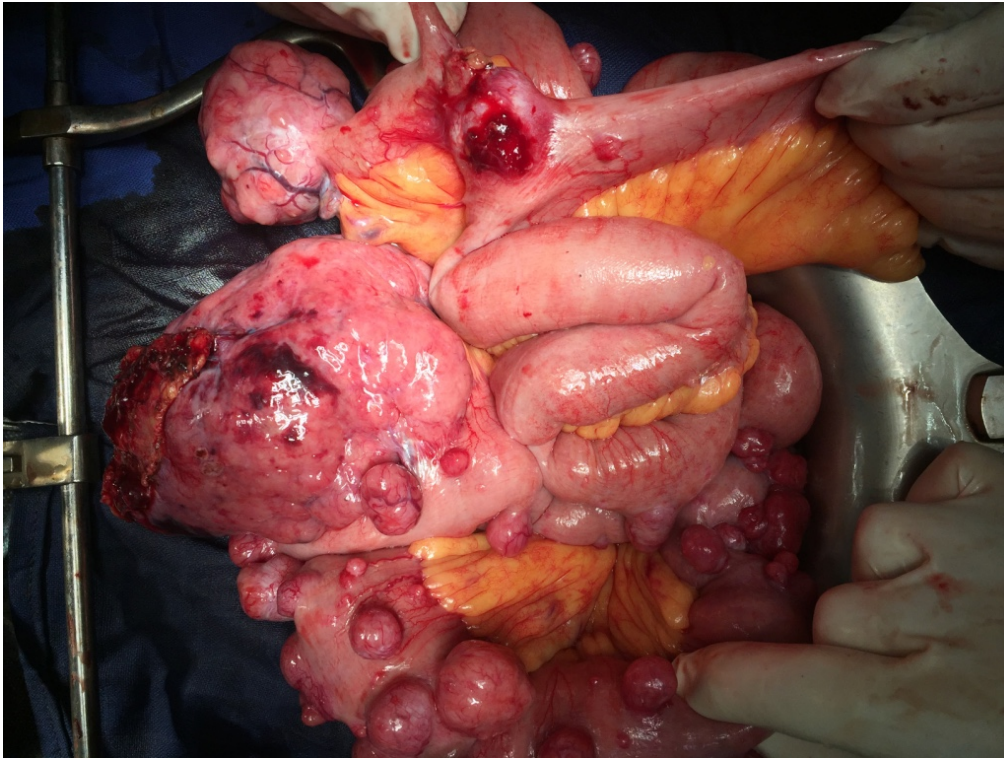
Sur le plan endoscopique, la FOGD a objectivé une petite hernie hiatale par glissement et une languette d'EBO court avec un polype sessile duodéal, l'étude anatomopathologique a révélé une duodénite interstitielle non spécifique. L'iléo-coloscopie était normale

Sur le plan radiologique, un enteroscanner a été fait et qui a montré un processus tumoral multifocal du grêle, dont l'aspect est en faveur d'une tumeur carcinoïde. La TDM TAP a objectivé la présence de nodules millimétriques pulmonaires non spécifiques et de multiples lésions pariétales grêlique d'aspect nodulaire, siège par endroit de calcifications, à développement endo et exoluminal. (Figure 8)



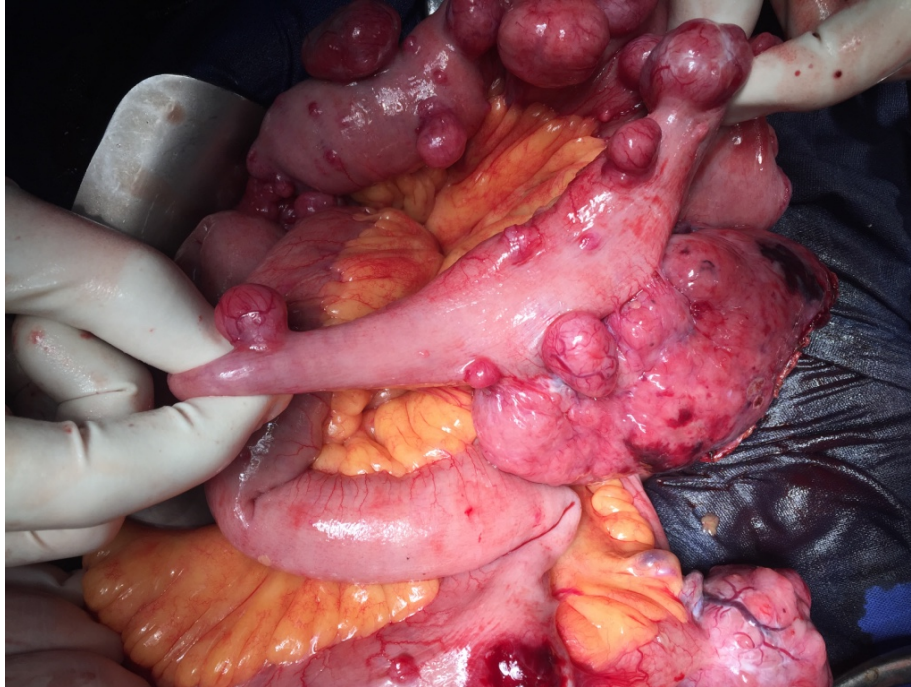
**Figure 8: TDM abdominal : multiples lésions pariétales grêliques d'aspect nodulaire**

L'intervention chirurgicale avait été indiquée à visée diagnostique et thérapeutique. L'exploration a montré de multiples tumeurs stromales de quelques mm à plus de 10cm pour la grande tumeur qui est en contact de la vessie et située au milieu du grêle au début de l'iléon. (Figure 9)



**Figure 9: exploration chirurgicale montrant de multiples tumeurs stromales de quelques mm à plus de 10cm pour la grande tumeur**

Une autre localisation unique d'une tumeur supérieure à 5 cm au niveau de la petite courbure gastrique a été repérée.



**Figure 10: plusieurs lésions nodulaires au niveau du grêle avec une autre localisation unique au niveau de la petite courbure de l'estomac**

Le patient a bénéficié de plusieurs résections segmentaires du grêle avec anastomose termino-terminale. Une autre résection atypique (wedge résection) de la lésion gastrique a été réalisée avec une marge de sécurité de 1cm. (Figure 11)



**Figure 11: résection segmentaire du grêle emportant le plus grand nombre de lésions**

L'anatomopathologie des pièces opératoires était comme suivant :

*Masse jéjunale* : résection intestinale non orientée mesurant 60cm de long, le verson externe de l'iléon est siège de multiples lésions nodulaires d'aspect polypoïde de taille variable dont la plus grande mesurant 13x08x06cm, parfois ces lésions infiltre toute la paroi intestinale et réalise des bourgeons endoluminaux avec ces ulcérations superficielles.

La muqueuse intestinale à distance des lésions nodulaires est d'aspect normal.

La grande masse montre à la coupe un aspect nécrotique.

A la coupe de ces lésions l'aspect est fibreux et fascicule.

*Masse iléale* : masse nodulaire bien limitée de 05x05x04cm, comporte bout de parenchyme jéjunale.

A la coupe aspect fibreux fascicule et d'aspect beige

*Masse gastrique* : masse nodulaire mesurant 06x05x04. A l'ouverture, présence d'une lésion kystique non charnue.

L'étude morphologique des prélèvements réalisés au niveau des masses nodulaires des 3 prélèvements montre un aspect lésionnel identique. Il s'agit d'une prolifération tumorale fusocellulaire de densité tantôt modérée tantôt lâche.

Les cellules tumorales sont d'aspect fusiforme aux noyaux allongés avec chromatine fine et vésiculaire. Au sein de cette prolifération, on note de lésion de dégénérescence myxoïde plus ou moins marquées.

Les mitoses sont à 5mitoses/champs au fort grandissement.

L'étude immunohistochimique montre une positivité pour CD117, AML et CD34 avec un marquage faible et hétérogène.

Les limites chirurgicales passent en zones saines.



*Discussion*

## **1. Epidémiologie :**

Les données épidémiologiques manquent en raison du démembrement récent de cette entité et de l'absence de marqueur diagnostique disponible dans la plupart des laboratoires d'anatomie pathologie avant les années 2000.

### **i. Classification :**

Les GISTs multiples ou multifocales peuvent être divisés en 4 sous-types :  
[16]

- ✓ GISTs multiples familiales avec des mutations germinales des gènes KIT ou PDGFR- $\alpha$
- ✓ GIST multiples associés à la neurofibromatose-1 sans mutations de KIT ou PDGFR- $\alpha$
- ✓ GIST multiples associés à la triade de Carney sans mutations de KIT et PDGFR- $\alpha$
- ✓ GIST multiples sporadiques

La plupart des GISTs sont sporadiques et le caractère multifocal est très rare.

La multiplicité dans les GISTs sporadiques sans antécédents familiaux ou NF-1 est rare et elle n'a été décrite que dans quelques rapports. [2]

### **ii. Incidence :**

Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont considérées comme rares, bien qu'il s'agisse des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif [17, 18]

Les GISTs multiples familiales ou associés aux syndromes héréditaires ne sont décrits que dans quelques rapports de cas et les GISTs multiples sporadiques n'ont pas encore été étudiés. [2]

De rares cas familiaux de GISTs multiples, ont été décrits. Ils sont le plus souvent liés à une mutation du gène KIT50. Ils se caractérisent par la présence de tumeurs multiples associées à une hyperpigmentation cutanée et muqueuse, un urticaire pigmentaire, une mastocytose systémique et une hyperplasie diffuse des plexus mésentériques du tractus digestif. [19-21]

Les GIST multiples sporadiques sont généralement peu nombreuses. [2]

Dans notre service, nous avons traité 2 cas de tumeurs stromales gastro intestinales à localisation diffuse.

### **iii. Âge :**

Selon la littérature, l'âge médian du diagnostic dans les séries les plus larges est compris entre 55 et 70 ans. [1, 22-24] Les GISTs multifocales sont peu fréquent avant 40 ans ; aucun cas enregistré ne parle de GISTs diffuses chez l'enfant.

La plupart des GISTs surviennent sporadiquement chez les patients entre 50 et 60 ans. [2]

D'exceptionnelles GIST congénitales ont été rapportées. [25]

Dans notre étude, l'âge moyen est de 60ans.

#### **iv. Sexe :**

Dans la littérature, la plus part des études ne mentionnent aucune différence de sex-ratio, d'autres retrouvent une discrète prédominance masculine avec une sexe-ratio voisine de 1,52. [26, 27]

Dans notre étude, nous remarquons une prédominance masculine : les 2 patients sont de sexe masculin.

#### **v. Siège :**

Les GISTs peuvent se développer à n'importe quel niveau du tube digestif de l'œsophage au rectum avec comme siège de prédilection l'estomac.

Les patients avec GISTs familiales développent habituellement des tumeurs dans l'intestin grêle, qui peuvent être associées à une hyperplasie des cellules interstitielles de Cajal (ICC).

Les GISTs multiples sporadiques sont généralement peu nombreuses, localisées dans l'estomac ou l'intestin grêle avec une histologie bénigne et positives pour le CD-117. [2]

**Tableau 1: Répartition des GISTs sur les différentes localisations [28]**

LOCALISATION INITIALE DES TUMEURS	POURCENTAGE DE PATIENTS
Estomac	60 à 70 %
Intestin grêle	20 à 30 %
Gros intestin	10 %
Œsophage	5%
Région rectale et péri-anale	Moins de 5 %
Tumeurs multifocales	Moins de 5 %
mésentère, appendice	Moins de 1 %

Dans notre étude :

- Observation n°1 : localisation grêlique (jéjunum)
- Observation n°2 : localisation grêlique (iléon) + localisation gastrique (petite courbure).

## **2. Etude Clinique :**

Les GISTs multifocales ne présentent aucune spécificité clinique. Leur symptomatologie est variable compte tenu de leur taille, leur siège, leur sens de développement dans la paroi digestive : extraluminal, intra mural ou endoluminal, et de l'existence ou non d'ulcérations muqueuses en surface.

Les circonstances de découverte sont dominées par la douleur, les saignements, les syndromes obstructifs en cas de tumeur volumineuse et les troubles fonctionnels.

**i. Signes fonctionnels :**

❖ **Les hémorragies digestives :**

Elles sont le plus souvent révélatrices de ces tumeurs (48% des cas). [29] Elles se manifestent par des hématémèses, mélénas (2eme observation), rectorragies ou une hémorragie occulte révélée par une anémie. Elles sont secondaires à des ulcérations de la muqueuse qui recouvrent la tumeur.

C'est le cas dans la 2eme observation.

❖ **La douleur :**

Elle est présente dans 36%des cas des GISTs [29], dans notre contexte elle est le plus souvent diffuse. Elle a tendance à s'aggraver avec le temps, et précède parfois longtemps la découverte de la tumeur. Exceptionnellement, elle se manifeste par un syndrome douloureux aigu.

Ce signe clinique est présent dans l'observation n°1.

❖ **Invagination intestinale :**

Bien qu'il n'est pas un signe fréquent de découverte des GISTs, mais elle reste une urgence chirurgicale qui nécessite une intervention rapide avant de se compliquer. Elle est souvent associée à un syndrome occlusif et/ou une douleur abdominale.

Dans notre étude, le 1<sup>er</sup> cas a rapporté des douleurs abdominales diffuses avec constipation chroniques, et le transit du grêle a révélé une image d'invagination jéjunale.

❖ **Autres signes fonctionnels :**

Les GISTs multifocales peuvent présenter une variété de symptômes cliniques, comme l'hyperpigmentation, l'urticaire pigmentaire et la dysphagie (Quelques cas de dysphagie ont été rapportés chez des patients porteurs d'une mutation germinale affectant les exons 11,13 ou 17 de KIT [30]). [24]

**ii. Signes généraux :**

Les céphalées, vertiges et une fatigabilité sont en rapport surtout avec l'anémie par hémorragie digestive. Les 2 patients étaient généralement en bon état général (sauf pour l'observation n°2, on note un amaigrissement de 7kg).

**iii. Signes physiques :**

L'examen général peut retrouver une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie de gravité variable (hémorragies extériorisées ou occultes). L'examen abdominal peut retrouver une sensibilité, une défense abdominale ou bien une masse abdominale palpable.

Le reste de l'examen clinique devra rechercher des adénopathies périphériques, en particulier un ganglion de Troisier en sus claviculaire gauche. Il ne faut pas oublier l'examen des orifices herniaires ainsi que les toucher pelviens.

Dans notre étude, l'examen clinique était marqué par la pâleur cutanéomuqueuse dans l'observation n°2.

#### **iv. Particularités en fonction de la localisation :**

Il existe, selon la localisation le long du tractus digestif, des différences de fréquence, de morphologie et de pronostic des tumeurs stromales digestives.

##### **•Localisation grêlique :**

Les GISTs multifocales familiales développent habituellement des tumeurs dans l'intestin grêle, qui peuvent être associées à une hyperplasie des ICC.

Les GISTs multifocales sporadiques sont généralement peu nombreuses, localisées dans l'estomac ou l'intestin grêle avec une histologie bénigne et positives pour le CD-117. [2]

Les tumeurs stromales du grêle apparaissent plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis le duodénum. Les formes malignes prédominent au niveau de l'iléon. [31, 32]

Les formes symptomatiques se manifestent généralement par un saignement, soit occulte responsable d'une anémie avec pâleur cutanéomuqueuse ou mélénas, par des douleurs abdominales fréquentes mais atypiques et peu spécifiques, par des troubles du transit (diarrhée, constipation) ou alors par la palpation d'une masse abdominale.

Dans notre étude, il s'agit dans les deux cas de tumeurs stromales de l'intestin grêle.

Les tumeurs stromales du grêle peuvent être découvertes à l'occasion d'une complication : occlusion intestinale, invagination intestinale ou perforation [32].

### •Localisation gastrique :

Selon la littérature, les GISTs gastriques sont moins fréquentes que les GISTs du grêle.

Les signes cliniques seront dominés par les troubles de transit, syndrome anémique ainsi que l'œdème ou l'ascite. [1]

La palpation d'une masse abdominale est possible en cas de tumeur volumineuse.

La localisation gastrique est présente dans la 2eme observation.

D'autres localisations de GISTs multifocales sont possibles mais les données sont minimes.

### v. Formes compliqués :

#### L'hémopéritoine :

Cette complication est l'apanage des tumeurs malignes volumineuses exoluminales hyper vascularisées et siège de nécrose centrale.

#### Forme nécrosée :

Cette forme peut s'accompagner d'une fistule faisant communiquer la cavité néoformée avec la lumière digestive et être source hémorragie digestive et de surinfection tumorale.

#### Forme obstructive :

L'obstruction du cardia serait l'origine d'une dysphagie basse. Les localisations juxta pyloriques peuvent s'accompagner d'accidents obstructifs pyloriques.

Les localisations grêliques et colorectales peuvent réaliser de véritables tableaux d'occlusion.

#### **vi. Les associations syndromiques :**

Les GISTs multifocales peuvent être observées chez des patients pédiatriques ou chez des patients atteints de GIST héréditaire, de neurofibromatose (NF1) et de syndromes de Carney.

Contrairement aux GIST familiales, aucune mutation de KIT ou PDGFR- $\alpha$  ont été rapportés dans la majorité des variantes syndromiques, pédiatriques et GISTs liées à NF1. [2]

##### **•Triade de carney :**

C'est une entité rare qui intéresse les adolescentes et les femmes jeunes. Elle associe classiquement des tumeurs stromales gastriques multiples, un chondrome pulmonaire et un paragangliomes extra-surrénalien fonctionnel. Le plus souvent (78%), seules deux de ces tumeurs sont retrouvées (parfois de manière métachrone). La combinaison tumeur stromale gastrique et chondrome pulmonaires est la plus fréquente (56%).

##### **•Neurofibromatose de type I (maladie de Recklinghausen) :**

La fréquence des GISTs au cours de la maladie de Recklinghausen a été chiffrée à environ 35% des cas dans les séries autopsiques contre seulement 5% des cas environ dans les séries cliniques, ce qui suggère que ces tumeurs, qui peuvent être bénignes ou malignes, sont dotées d'une certaine latence. Même en l'absence des stigmates habituels de la maladie de Recklinghausen, la constatation de tumeurs stromales multiples doit faire rechercher cette maladie chez le patient ou sa famille. La notion de malignité doit être présente à l'esprit

car globalement le risque de tumeurs malignes au cours de la maladie de Recklinghausen serait quatre fois plus élevé que dans la population générale. [19]

• **Les tumeurs stromales familiales :**

Les localisations multiples sont habituellement associées à des contextes particuliers comme les exceptionnelles formes familiales qui surviennent dès l'âge de 18ans et sont caractérisées par la présence d'une mutation germinale de c-kit et PDGFRA. [33]

Ce type de mutation ne peut être écarté dans notre étude du fait qu'aucune recherche de mutation germinale n'a été réalisée.

**3. Etude Paraclinique :**

Que ce soit en endoscopie, en écho endoscopie ou en tomодensitométrie ou en imagerie par résonance, une GIST se présente le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive, sous muqueuse, volontiers développé vers l'extérieur. Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglions. Plus rarement, la masse est mal limitée, multiple ou endophytique, polypoïde.

**i. Biologie :**

La biologie n'est pas contributive : l'anémie est la conséquence directe du saignement et il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique. [34] Un de nos malades (50%) a présenté une anémie en rapport avec l'hémorragie digestive.

## **ii. Echographie :**

L'échographie constitue un examen important dans l'exploration d'une masse abdominale en précisant ses dimensions, son siège, ses contours, mais la détermination du point de départ n'est pas toujours réalisable. Les tumeurs stromales gastriques surtout à développement exoluminal, se présentent habituellement comme des masses volumineuses, à contours irréguliers et polylobés, échogènes, avec des zones hypo échogènes ou an échogènes centrales nécrotiques. [35, 36]

L'échographie permet également de guider un prélèvement pour l'étude cytologique : ponction écho guidée percutanée, dont les résultats sont significativement supérieurs à ceux de la ponction non écho guidée. [37] Sa sensibilité dans le diagnostic des tumeurs malignes varie de 71, 4% à 96%. Cependant, elle est rarement indiquée. Elle comporte un risque théorique d'essaimage péritonéal. Elle n'est discutée qu'en cas de tumeur franchement inextirpable et de suspicion de lymphome quand une approche thérapeutique non chirurgicale est envisagée. [12, 38]

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié d'une exploration échographique.

## **iii. Opacifications digestives :**

Le syndrome tumoral peut être mis en évidence par un examen radiologique avec opacification digestive : transit œsogastroduodénal, transit du grêle, ou lavement baryté. Les opacifications digestives sont anormales dans 65% des cas. [39] Les signes radiologiques dépendent du siège de la tumeur par rapport à la paroi digestive :

### ▪Tumeurs à développement endoluminal :

Elles donnent une image lacunaire arrondie, ovulaire ou polycyclique, à contours net, encochant régulièrement la paroi sur les incidences de profil. Parfois, on note une rigidité de la paroi adjacente avec diminution du péristaltisme faisant suspecter la malignité de la tumeur.

### ▪Tumeurs à développement intra mural :

Elles se traduisent par une rigidité de la paroi, sans perte total de sa souplesse. Parfois, elles se traduisent par un refoulement de l'ensemble ou d'une partie du tube digestif.

### ▪Tumeurs à développement exoluminal :

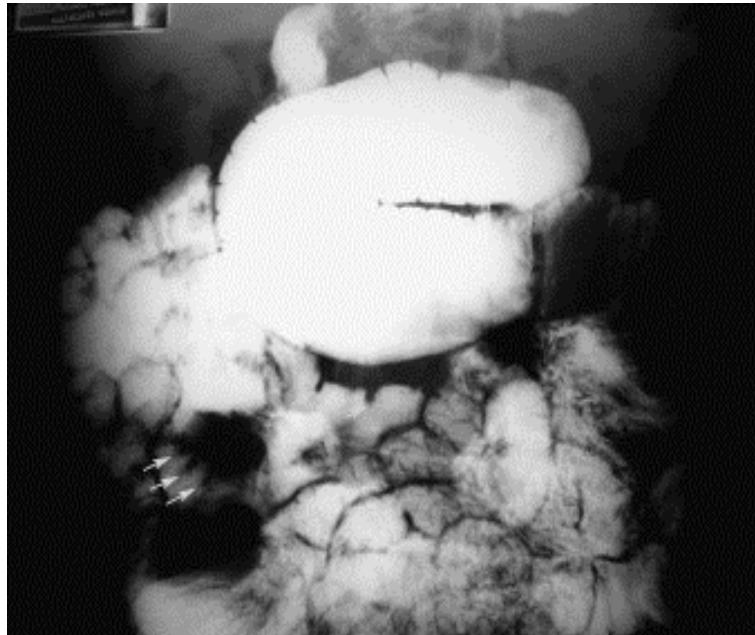
Les signes radiologiques sont essentiellement indirects donnant des aspects de compression extrinsèque non caractéristique.

### ▪Tumeur à double composante en sablier :

Elles se traduisent par les signes radiologiques d'une tumeur endoluminal, et d'une tumeur exoluminal, selon la direction prédominante de sa croissance.

Dans notre étude, l'opacification digestive a été faite pour un des deux malades.

Observation n°1: le transit du grêle a révélé une image d'invagination jéjunale associée à plusieurs petites formations polypoïdes intraluminales grêliques (figure 1).



**Figure 12: Transit du grêle : distension jéjunale en rapport avec l'invagination et présence de plusieurs petites images de soustraction (flèches).**

### **Endoscopie :**

L'endoscopie est surtout utile dans les formes à développement endoluminal. Elle repère facilement une GIST endophytique, réalisant une formation arrondie, recouverte d'une muqueuse normale ou ulcérée. Lorsque la GIST est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème d'une compression extrinsèque.

Dans notre étude, les deux patients ont bénéficié d'une exploration endoscopique :

Observation n°1 : la coloscopie totale et la FOGD menée jusqu'au second duodénum étaient sans anomalies.

Observation n°2 :

FOGD : - petite hernie hiatale par glissement et une languette d'EBO court.

- fundite érosive.
- antrite érythémateuse.
- polype sessile duodéal.

Iléo-coloscopie : normale

**iv. Echoendoscopie :**

L'écho endoscopie permet de différencier une GIST d'une compression extrinsèque, c'est le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous-muqueuses œsogastroduodénales ou rectales.

A l'écho endoscopie, une GIST se présente comme une masse arrondie ou ovale, plus ou moins hypo échogène, siégeant dans la quatrième couche (muscleuse) ou dans la troisième couche (sous-muqueuse). L'appréciation de la taille de la tumeur, de ses contours, d'une éventuelle infiltration de la graisse et d'une nécrose centrale peut fournir une orientation pronostique.

La présence de deux des trois critères suivant établis par *Palazzo et Al* (taille supérieure à 3cm, marges extraluminales irrégulière, hétérogénéité) semble indiquer la malignité dans 100% des cas [34], les GISTs malignes sont accompagnées de métastase dès leur découverte dans 15 à 20% des cas.

Par ailleurs, l'écho endoscopie a également un intérêt dans la surveillance des patients non opérés, du fait du terrain ou du souhait du patient. [35]

D'autre part, lorsqu'une tumeur est trouvée de façon fortuite à l'endoscopie, l'extension locale de la tumeur doit également être évaluée par l'écho endoscopie. [40]

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un examen écho endoscopique.

#### **v. TDM :**

Elle occupe une place prépondérante permettant de rattacher la tumeur à son origine et pour évaluer l'extension tumorale.

Généralement, on a recours à cet examen pour avoir plus de précision sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur [41], en déterminant sa taille, son homogénéité ou hétérogénéité, la présence ou non de zones de nécrose ou de zones de kystisation. L'injection rapide du produit de contraste permet d'apprécier l'hyper vascularisation de la tumeur en rapport avec la masse tumorale.

Quand la tumeur est de grande taille, au contact de plusieurs organes intra-abdominaux, son origine ne peut être déterminée par l'imagerie en coupe. L'étude de sa vascularisation peut être intéressante avant un geste chirurgical. [42, 43]

Cet examen est aussi utile dans le cadre du bilan d'extension pouvant montrer l'envahissement des organes de voisinage ou encore la présence de métastases intra-abdominales ou à distance (foie, poumon, ganglion...).

La TDM constitue également la technique de choix pour surveiller la survenue de métastases.

Dans notre étude, la TDM a été faite dans les deux cas :

Observation n°1 : la tomodensitométrie abdominale a confirmé la présence d'un boudin d'invagination jéjunale.

Observation n°2 : processus tumoral multi focal du grêle, dont l'aspect est en faveur d'une tumeur carcinoïde.

La TDM TAP faite chez ce patient a montré la présence de nodules millimétriques pulmonaires non spécifiques avec multiples lésions pariétales grêliques d'aspect nodulaire, siège par endroit de calcifications, à développement endo et exoluminal.

#### **vi. IRM :**

L'IRM est utile pour déterminer l'origine des grosses tumeurs et pour évaluer l'atteinte des organes et des vaisseaux sanguins adjacents.

Les tumeurs sont généralement en hyposignal sur les images en T1, en hypersignal sur les images en T2 avec rehaussement des structures ayant fixé le Gadolinium. [44]

L'IRM a aussi pour but la détection des métastases. [34]

L'IRM semble avoir un certain intérêt et paraît même plus performante que la TDM pour évaluer ces tumeurs.

Elle est utilisée régulièrement en pratique.

#### **vii. Le TEP au FDG : tomographie par émission de positron :**

Le TEP, de part sa capacité d'étude tridimensionnelle, il est le meilleur examen pour évaluer précocement l'efficacité de nouveaux agents spécifiques non chimio thérapeutiques : l'Imatinib, permettant une évaluation dynamique de

la captation du glucose (FDG : 18-Fluoro-2-Désoxy-D-Glucose) par les cellules tumorales. Celui-ci montre une diminution de plus de 50% des hyper fixations par les masses tumorales chez 80 à 90% des patients alors que le volume tumoral peut rester inchangé ou en diminution modérée, voir augmenté avec une technique d'imagerie conventionnelle. [45] Celui-ci peut aussi préciser précocement les patients présentant une résistance primaire à l'Imatinib, afin de ne pas poursuivre un traitement coûteux et inutile.

#### **viii. Echographie Doppler avec agent de contraste :**

L'échographie doppler avec produit de contraste est une technique simple, peu coûteuse, non irradiante permettant de détecter les modifications précoces de la néo vascularisation tumorale et de suivre les patients à long terme, afin de détecter une récurrence secondaire par le biais d'une revascularisation des lésions, qui, sous traitement, deviennent normalement nécrotique.

Les produits de contraste utilisés sont le Levovist, ou le Sonovue.

Les critères d'évaluation sont basés sur une analyse morphologique d'abord, par la mesure du plus grand diamètre, mais surtout sur une étude dynamique, par l'analyse en temps réel du rehaussement de la cible après injection du produit de contraste, et analyse à posteriori des enregistrements sur bande numérique. [46]

#### **4. Etude anatomo-pathologique :**

L'étude anatomopathologique a un rôle essentiel pour établir le diagnostic exact de tumeur stromale, pour évaluer le potentiel de malignité et pour orienter la prise en charge thérapeutique, notamment la mise en place d'un traitement moléculaire ciblé. [6]

### **i. Caractéristiques macroscopiques :**

La plupart des GISTs se développe dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculuse. Elles peuvent avoir une croissance, soit endophytique vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ». Parfois, la tumeur siège dans le péritoine. Un fin tractus peut alors la rattacher à un viscère adjacent.

Elles sont bien limitées, arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée, parfois entourées d'une pseudo capsule. Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm. A la tranche de section, elles sont formées d'un tissu d'aspect encéphaloïde pouvant comporter, en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques, myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudo cavitaire. [9]

Dans notre étude :

Observation n°1 : la plus grosse tumeur mesurait 4.5cm par 4cm siégeant au niveau de la sous-muqueuse et s'étendant à la musculuse et à la muqueuse qu'elle ulcère par endroit.

Observation n°2 : la lésion la plus volumineuse mesure 94x117x80 à développement endo et exoluminal.

### **ii. Microscopie optique :**

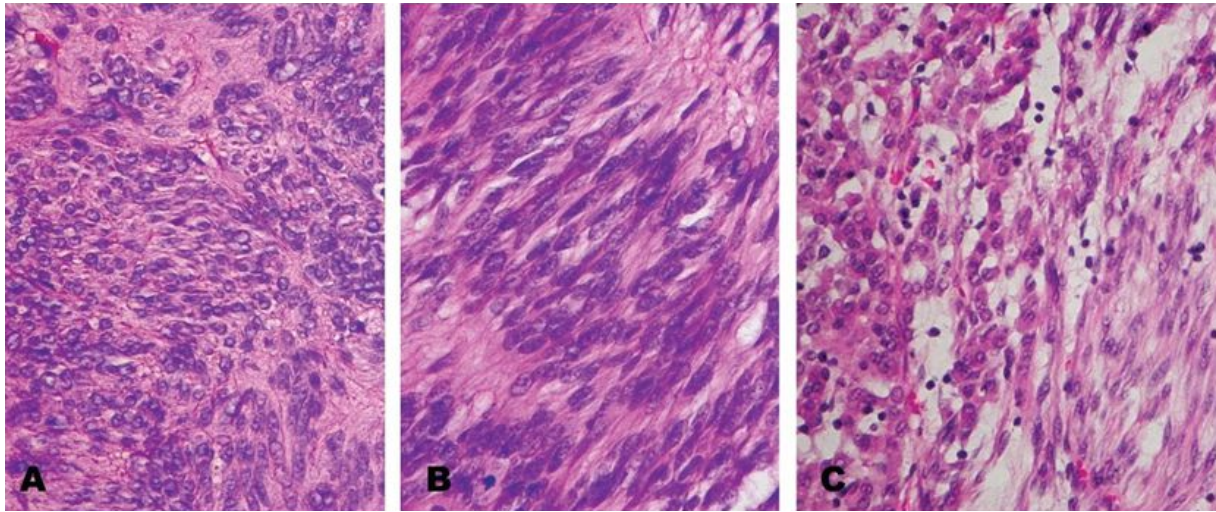
Les GIST se divisent en trois types principaux suivant l'aspect des cellules tumorales. [47]

Le type fusiforme, le plus fréquent (70%), est constitué d'éléments allongés comportant un cytoplasme éosinophile, plus pâle que celui des cellules

musculaires lisses, et des noyaux effilés, réguliers. Les cellules peuvent comporter une vacuole claire juxta nucléaire. La prolifération est organisée en faisceaux courts ou enchevêtrés plexiformes. Certaines tumeurs adoptent focalement une disposition cellulaire palissadique, pseudo-schwannienne. Le stroma est souvent peu abondant, parfois associé à des amas de collagène PAS positive, ou « fibre skénoïde », caractéristiques des tumeurs de localisation grêlique.

Le deuxième type tumoral (20%) est représenté par des cellules majoritairement d'aspect épithélioïde. Les cellules, de forme arrondie ou polygonale, sont disposées en nappes ou en îlots. Leur noyau, plus volumineux, est souvent bordé d'un halo clair. Ce type histologique concerne 40% des localisations gastriques. [48]

La troisième catégorie (10%) correspond au type mixte, associant éléments fusiformes et épithélioïdes.



**Figure 13: Caractéristique histopathologies.**

A : Prolifération de type fusiforme

B : Prolifération de type épithélioïde

C : Prolifération de type mixte.

Dans notre étude, l'étude anatomopathologique a trouvé une prolifération faite de cellules fusiformes dans les deux cas

De nombreuses variantes histologiques existent et peuvent être trompeuses. [48] Certaines tumeurs sont constituées de cellules pléomorphes, caractérisées par d'importantes atypies nucléaires évoquant un sarcome de haut grade.

D'autres, en revanche, sont caractérisées par une faible densité cellulaire et un stroma de type myxoïde.

Les aspects histologiques peuvent varier suivant le siège de la tumeur et le type d'anomalie moléculaire. [6]

L'architecture de la prolifération cellulaire tumorale est variable : fasciculée, storiforme, palissadique, alvéolaire, en tourbillons, en lobules ou en îlots. [9]

Le stroma est grêle, parcouru de nombreux vaisseaux sanguins (c'est le cas dans la deuxième observation). Il est parfois abondant, hyalin (observation n°2) et myxoïde.

Les remaniements sont d'autant plus fréquents que la tumeur est volumineuse : hémorragie, nécrose, kystisation. [9]

### **iii. Microscopie électronique :**

La microscopie électronique est peu employée en routine. En règle générale, la majorité des cellules tumorales présentent des caractères de différenciation musculaire lisse incomplète ou ne présentent pas de différenciation particulière. [49]

Ces éléments de différenciation myxoïde partielle s'associent de façon variable à d'autres traits ultra structuraux, l'ensemble récapitulant les caractéristiques des cellules interstitielles de Cajal. [6, 11] Dans 10 à 40% des cas, du caractère ultra structural rappelant la structure des neurones du système nerveux autonome sont au premier plan. Des fibres intercellulaires en écheveaux (skeinoid fibers). Correspondant aux dépôts intercellulaires éosinophiles (observation n°2) notés en microscopie optique, sont parfois présentes. [49]

### **iv. Types histologiques particuliers**

— Les tumeurs stromales à fibres skenoides sont des tumeurs stromales, duodénales et jéjunales principalement, qui ont la particularité de renfermer des amas extracellulaires éosinophiles colorés par l'acide périodique de Schiff

(PAS). Ces tumeurs se développent souvent vers la séreuse et ont été rapportées, dans quelques cas, associées à la maladie de VON RECKLINGHAUSEN. L'étude en microscopie électronique montre que ces amas correspondent à l'accumulation de filaments enchevêtrés dense, siège d'une striation périodique dont la nature est inconnue. [9]

→ Les tumeurs du système nerveux autonome, appelées antérieurement plexosarcomes (GANT : gastro-intestinal autonomous nerve tumors) correspondent à un type de GIST dont les cellules présentent, à l'étude ultra structurale, des aspects rappelant ceux des plexus nerveux myentériques. Ces tumeurs, se développant dans l'estomac, l'intestin grêle ou le rétro péritoine, sont souvent de grande taille (supérieur à 10cm) et ont une évolution maligne dans plus de 50% des cas. [9]

#### **v. Immunohistochimie :**

Le diagnostic de GIST suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, doit être confirmé par une étude immunohistochimique. Celle-ci permet d'affirmer le diagnostic et d'éliminer les autres tumeurs mésenchymateuses du tractus digestif (léiomyome, schwannome) souvent confondues histologiquement avec les tumeurs stromales. [9]

#### **❖ La protéine C-KIT (CD117) :**

La protéine C-KIT (CD117) reste le marqueur incontournable du diagnostic des GISTs. [6]

Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être considérées comme GIST que les tumeurs exprimant c-kit en immunohistochimie. [40, 47]

Il est actuellement recommandé de faire ce marquage avec l'anticorps polyclonal A4502 au 1/50 sans restauration antigénique ou au 1/300 après restauration antigénique (tampon citrate pH6). [50]

Une nouvelle mutation du gène c-kit de la lignée germinale (K642T) a été publiée récemment chez des patients avec des GISTs multifocales, mais les GISTs causées par les mutations germinales restent très rare. [24]

La localisation de l'immunomarquage est variable au sein des cellules tumorales. [51] Elle est principalement cytoplasmique, souvent associée à un renforcement membranaire, qui peut être réduit en grain péri nucléaire ou «en dot », notamment dans les formes épithélioïdes. Une association des différents types d'immunomarquage est possible au sein d'une même tumeur. L'intensité et le pourcentage de cellules positives sont variables. Le marquage est considéré comme positif, qu'il soit cytoplasmique, membranaire ou en point juxta nucléaire. Sa répartition peut être hétérogène et son intensité variable est sans incidence sur le pronostic ni sur la réponse à l'Imatinib, selon les données actuelles. [50]

Dans les deux cas rapportés dans notre étude, un immunomarquage positif au C-KIT (CD117) a été noté.

Il est rappelé que l'expression de KIT n'est pas spécifique des GISTs, et que d'autres tumeurs digestives ou intra-abdominales, conjonctives, mélanocytaires ou endocrines peuvent simuler une GIST. Les plus fréquemment confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses.

Moins de 5% des GIST suspectées histologiquement sont KIT négatives. Il faut en premier lieu éliminer un faux négatif, lié à un problème technique ou d'échantillonnage. La négativité des cellules tumorales ne peut être affirmée que s'il existe un témoin interne positif (mastocytes, cellules interstitielles de Cajal). Pour affirmer formellement un diagnostic de GIST KIT négative, il est actuellement recommandé de rechercher une mutation des gènes KIT et PDGFRA. [50]

**❖ Marqueurs complémentaires recommandés :**

Les recommandations du consensus francophone et européen préconisent que la recherche de l'expression de C-KIT soit associée à l'analyse immunohistochimique des marqueurs CD34, actine musculaire lisse, desmine et PS100. [40, 52]

Les 2 observations que nous avons rapportées ont fait l'objet d'une analyse immunohistochimique du CD34, de l'actine musculaire lisse, et un des deux cas a fait l'objet d'une recherche de la desmine, et du PS100.

*CD34* : est le premier marqueur diagnostique utilisé dans le diagnostic des GISTs : 60 à 70% des tumeurs stromales sont CD34+. La fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale. Elle varie de 90% dans les localisations rectales ou œsophagiennes, à 47% au niveau de l'intestin grêle. [6] Ce marqueur est exprimé par de nombreuses cellules normales ainsi que par certaines proliférations mésenchymateuses tumorales.

Les deux cas étudiés dans notre série présentaient une positivité au CD34, soit 100%.

*L'actine musculaire lisse* : est une protéine des cellules musculaires lisses normales et tumorales et des myofibroblastes : 30 à 40% des GISTs présentent une positivité pour elle, le plus souvent focale. [51] Il faut distinguer cette positivité réelle des cellules tumorales de celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur.

Dans notre étude, les 2 cas (100%) présentaient une positivité à l'actine musculaire lisse.

*La desmine* : est un filament intermédiaire du cytosquelette des cellules musculaires lisses et striées. Moins de 5% des GISTs présentent une positivité pour ce marqueur. [51] Cette positivité doit rester focale.

Dans notre étude, un cas sur les deux a fait l'objet de la recherche de desmine qui était négatif.

*PS100* : 5 à 10% des GISTs sont PS100+. [51] La positivité est focale et/ou de faible intensité. Comme pour la desmine, une positivité intense et diffuse doit remettre en doute le diagnostic.

Dans notre étude, un cas sur les deux a fait l'objet de la recherche de PS100 qui était négatif.

#### ❖ Marqueurs complémentaires facultatifs :

Certains marqueurs, bien que ne faisant pas partie du panel d'anticorps recommandés, peuvent être utiles et sont régulièrement cités dans les publications. [6]

*La protéine h-caldesnone* : est positive dans plus de 80% des GISTs. [51] Elle est également fortement exprimée dans les proliférations d'origine musculaire lisse.

*La nestine* : est exprimée dans la majorité des GISTs. [51] Marqueur non spécifique, elle est également largement exprimée dans les schwannomes gastro-intestinaux, les mélanomes et les rhabdomyosarcomes

❖ Nouveaux marqueurs diagnostiques :

*La protéine DOG1* : a été proposée comme un marqueur spécifique et hautement sensible des GISTs. La sensibilité de l'immunomarquage serait voisine de 100% pour les tumeurs associées à une mutation de KIT comme pour celles associées à une mutation de PDGFRA.

L'expression de DOG1 dans les GISTs est démontrée à la fois par immunodétection de la protéine et par hybridation in situ. Plusieurs GISTs avec des mutations dans le gène PDGFRA réagissent seulement par hybridation in situ pour DOG1 et sont négatives pour DOG1 par immunohistochimie. [53]

La détection d'un nouveau gène, DOG1, identifiant la grande majorité des GISTs mutés par KIT et PDGFRA peut avoir une valeur clinique dans l'identification des candidats à la thérapie par Gleevec. [53]

*La protéine kinase C thêta (PKCH)* : est une protéine de signalisation intracellulaire mise en œuvre lors de l'activation des récepteurs c-kit ou PDGF $\alpha$ . Plusieurs études ont confirmé sa surexpression dans les GISTs, y compris celles c-kit négatives. [54]

**Tableau 2 : Les différents marqueurs des GISTs [55]**

<b>MARQUEURS</b>	<b>POSITIVITE</b>
C-KIT / CD117	95%
CD34	70%
H-CALDESME	80%
SMA	30-40%
DESMINE	< 5%
PRO S100	5%

**vi. Biologie moléculaire :**

Les tumeurs stromales digestives sont caractérisées par l'existence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles, KIT et PDGFRA. Ces gènes codent pour des protéines de forte homologie, appartenant à la famille de récepteurs transmembranaires tyrosine kinase de classe III (RTKIII). Cette famille est essentiellement constituée de récepteurs pour des facteurs de croissance. KIT joue un rôle indispensable dans la différenciation et la croissance de différentes cellules (mastocytes, cellules souches hématopoïétiques, cellules germinales), dont les cellules interstitielles de Cajal. Pour les GIST, l'activité oncogénique de KIT ou de PDGFRA est associée à l'activation du récepteur indépendamment de la liaison au ligand, par le biais d'anomalies moléculaires. [56]

Ces anomalies correspondent, dans 85% des cas, à des mutations activatrices dites « gain de fonction ». Les mutations de KIT et de PDGFRA sont exclusives l'une de l'autre. Elles sont pratiquement constantes mais de nature variable. L'analyse moléculaire peut être réalisée à partir du tissu tumoral congelé idéalement ou fixé au formol.

### **Mutations primaires :**

Elles concernent le gène KIT dans environ 85% des cas. [15] Les plus fréquentes siègent au sein de l'exon 11 (61%) codant pour le domaine juxta membranaire du récepteur. Certaines intéressent l'exon 9 (13%). Ces anomalies de l'exon 9 sont fortement corrélées à une localisation intestinale grêle. Les mutations de KIT concernent beaucoup plus rarement les exons 13 (1, 2%) et 17 (moins de 1%).

Les mutations concernent PDGFRA dans environ 7, 6% des cas de GISTs. [13] Elles sont présentes dans les localisations gastriques, notamment de type épithélioïde. Elles siègent principalement au sein de l'exon 18(6%), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%).

Environ 5% des tumeurs (KIT Wild type) ne comportent aucune anomalie moléculaire de KIT ou de PDGFRA. [13] Ces formes représentent presque la totalité des GISTs associées à une neurofibromatose de type I. [57]

La valeur pronostique des différentes mutations des gènes cibles est largement débattue. [52] En revanche, une forte corrélation a été mise en évidence entre les différentes mutations et la réponse au traitement par imatinib. [58] Moins de 20% des tumeurs associées à une mutation de l'exon 11 de KIT présentent une résistance primaire, alors que 80% des GISTs KITwt (wild type) ou associées à une mutation de PDGFRA continuent à progresser sous imatinib. Les tumeurs stromales comportant une mutation de l'exon 9 de KIT présentent une résistance primaire au traitement dans environ 50% des cas. Aucun de nos malades n'a bénéficié d'une recherche de mutation des gènes KIT ou PDGFRA.

### **Mutations secondaires :**

Le développement d'une résistance à l'imatinib peut être lié à l'acquisition de nouvelles mutations par prolifération. Dans une étude menée sur des cas de GISTs associées à une mutation de KIT initialement sensible au traitement (exon 9-11), une seconde mutation de KIT a été mise en évidence chez plus de la majorité des patients en progression. Ces mutations secondaires présentent un profil particulier. Elles correspondent presque systématiquement à des mutations ponctuelles, siégeant dans la partie du gène codant pour les domaines tyrosine kinase (exons 13, 14 et 17). Les causes de ces nouvelles mutations sont vraisemblablement multiples et imparfaitement connues. Elles surviendraient sur un allèle instable préalablement activé par la première mutation ou pourraient correspondre à un clone cellulaire présent initialement mais dont le niveau d'expression ne peut être mis en évidence par les techniques de biologie moléculaire actuelles.

### **Autres altérations génétiques :**

Des études cytogénétiques et moléculaires ont rapporté, dans les GISTs, des anomalies récurrentes en 14q et 22q, suggérant l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur dans les premières étapes de la tumorigénèse. [59] Des pertes (1p, 9q, 11p) et des gains de matériels chromosomiques (5p, 8q, 17q, 20q) semblent impliqués dans la progression tumorale des formes malignes et surtout métastatiques. [60]

## 5. Facteurs Pronostiques Et Evolution

### i. Facteurs pronostiques :

En dehors d'une invasion des organes adjacents ou de l'existence de métastases hépatiques ou péritonéales au moment du diagnostic, il n'existe aucun critère formel de malignité de ces tumeurs dont l'évolution est difficile à prévoir.

Parmi les multiples critères proposés pour évaluer le pronostic d'une tumeur stromale digestive, les deux facteurs principaux sont représentés par la taille de la tumeur (péjoratif si supérieur à 5 cm) et l'index mitotique (péjoratif si plus de cinq mitoses pour 50 champs à fort grossissement). Les valeurs proposées pour ces deux critères varient selon la localisation de la tumeur car ces lésions n'ont pas le même potentiel agressif selon leur localisation dans le tractus digestif. En effet, les tumeurs stromales, notamment de localisation œsophagienne, duodénale et iléale, ont souvent, à taille et index mitotique égaux, une évolution plus péjorative que les tumeurs stromales gastriques.

Le pronostic sombre des GISTs chez les patients porteurs d'une mutation germinale semble moins lié au risque de récurrence ou à l'agressivité de la tumeur qu'aux risques de complications locales (tels que les hémorragies digestives, perforation...) ou complications chirurgicales secondaires aux GISTs multiples selon les classifications de Miettinen ou de Fletcher (Tableaux 3-4). [30] En effet, dans certains cas de la littérature, les décès rapportés dans les histoires familiales étaient probablement liés à des complications locales de leurs tumeurs (saignement, perforation ...) plutôt qu'à une évolution métastatique.

Au début, les GISTs multifocales étaient considérés comme une maladie métastatique avancée parce qu'ils étaient considérés comme la dissémination de la plus grande tumeur. Cela a été modifié par la présence de deux rapports dans lesquels des GISTs multifocales ont été décrit chez un même patient avec des caractéristiques cliniques et pathologiques bien définies. [2]

De plus, du fait de leur évolution imprévisible, certains auteurs ont proposé de classer les GISTs en fonction de leur risque de comportement agressif, plutôt que de les classer en lésions bénignes et malignes, car même des lésions de petite taille (inf à 2cm) et/ou avec un faible index mitotique (inf à 5/50), considérées comme bénignes, peuvent dans de rares cas récidiver ou s'accompagner de métastases.

D'autres critères morphologiques comme la présence de remaniements nécrotiques, une infiltration tumorale de la muqueuse digestive, une cellularité élevée, la présence d'atypies cytonucléaires, seraient corrélés avec un comportement agressif de la tumeur. Cependant, ces différents critères ne sont pas, en analyse multivariée, des facteurs pronostiques indépendants. [9]

**Tableau 3 : critères histopronostiques des tumeurs stromales gastro-intestinales (gist) d'après Fletcher. [47]**

Risque de malignité	TAILLE	INDEX MITOTIQUE
Très bas risque	< 2cm	< 5mitoses/50CFG
Bas risque	2à5cm	<5mitoses/50CFG
Risque intermédiaire	< 5cm 5à10cm	6à10mitoses/50CFG. < 5mitoses/50CFG.
Haut risque	> 5cm. > 10cm. Indifférent	>5mitoses/50CFG. > 10 mitoses/50CFG Indifférent.

*CFG : champs fort grossissement x400*

**Tableau 4: Evaluation du risque d'évolution agressive d'une GIST primaire selon la localisation anatomique, la taille et l'activité mitotique d'après Miettinan.**

Index mitotique	Taille (cm)	Estomac	Duodénum	Jéjunum, iléon	Rectum
≤ 5 par 50 GC	≤ 2	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	> 2 ≤ 5	Très faible	Faible	Faible	Faible
	> 5 ≤ 10	Faible	Modéré	ND	ND
	> 10	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
> 5 par 50 GC	≤ 2	Aucun	Elevé	ND	Elevé
	> 2 ≤ 5	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	> 5 ≤ 10	Elevé	Elevé	ND	ND
	> 10	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

ND = non déterminé ; GC = grand champ microscopique

Dans notre étude :

*L'observation n°1* : -la plus grosse tumeur mesurait 4.5cm par 4cm et l'index mitotique était de 18 mitoses par 20 champs.

-la petite tumeur mesurait 7mm par 3mm et l'index mitotique était de 3 mitoses par 50 champs.

*L'observation n°2* : multiples lésions pariétales grêliques dont la plus volumineuses mesurait 13x08x06 mm avec un index mitotique estimé à 5 mitoses sur dix champs.

La tumeur gastrique mesurait plus de 5cm.

Enfin, de multiples méthodes modernes (marqueurs de prolifération immunohistochimiques, ADN ploïdie, cytométrie en flux...) n'apportent pas d'élément supplémentaire discriminant, par rapport aux critères morphologiques

classiques, pour évaluer l'agressivité de ces tumeurs. La biologie moléculaire permettra peut-être d'individualiser des profils de mutation du gène C-KIT qui auront une valeur pronostique. [9]

Certains auteurs ont montré que la présence d'une mutation du gène KIT (exon 11), ainsi qu'une perte d'hétérozygotie au locus 1p36 constituent des facteurs de mauvais pronostic pour les tumeurs stromales digestives. [60] Mais ces données restent controversées.

## **ii. Evolution des tumeurs stromales digestives malignes :**

Lorsque le diagnostic de malignité a été porté, certains paramètres renseignent sur la plus ou moins grande agressivité de la tumeur. Les GISTs malignes dont la taille est supérieure à 10cm ou dont l'indice mitotique est élevé (sup. à 10mitoses pour 10 champs à fort grossissement) sont considérées comme plus agressives. Les indices de moindre agressivité sont : le caractère complet de l'exérèse, un grade histologique bas, un intervalle libre long (sup. à 2ans) avant la survenue d'une récurrence et une récurrence limitée au péritoine ou au foie surtout si elle est complètement résécable. Pour les tumeurs qui ont pu bénéficier d'une résection macroscopiquement complète, l'élément le plus important pour la survie est la taille de la tumeur. L'état microscopique des marges a peu d'influence. [61]

Les tumeurs d'origine péritonéale sont réputées être les plus agressives. D'autre part, une tumeur stromale digestive d'évolution maligne se caractérise aussi par des métastases aux organes extra-intestinaux ou à la paroi abdominale. [17]

Dans la littérature, aucun cas de GISTs diffuses n'a présenté des métastases aux organes extra-intestinaux ou à la paroi abdominale. [1, 2, 22-24]

Dans notre contexte : pas de métastases dans les 2 cas.

Les récurrences purement locales (à différencier des récurrences régionales) ne concernent qu'une petite minorité de patients.

Parmi les cas des GISTs multifocales publiés dans la littérature, aucun cas de récurrence n'a été mentionné dans une durée de 10mois à 10ans de suivi. [1, 2, 22-24]

Dans notre étude, on n'a pas noté des récurrences dans les 2 cas (le 2eme cas est en cours de suivi)

## **6. Diagnostique Différentiel :**

Après une période de méconnaissance de l'entité des GISTs, le risque actuel est probablement au sur-diagnostic. D'autre type de lésions histologiquement ou immunophénotypiquement proches doivent être envisagés au cours de la démarche diagnostique. L'étude immunohistochimique joue ici un rôle essentiel. Les principaux diagnostics différentiels sont développés dans cette partie. [6]

### **❖ Léiomyome :**

Par sa fréquence, il s'agit du premier diagnostic différentiel à envisager. Ces tumeurs siègent essentiellement au niveau de l'œsophage ou sur le segment colorectal. Dans cette deuxième localisation, les lésions se développent aux dépens de la musculaire muqueuse, souvent sous une forme polypoïde. La prolifération peu dense est constituée d'éléments fusiformes au cytoplasme abondant éosinophile. Les cellules présentent une forte positivité des marqueurs

musculaires, actine musculaire lisse, desmine, H-caldesmone. CD34 et C-KIT sont négatifs.

Chez la femme, les léiomyomes extra génitaux peuvent se développer dans le pelvis sur la séreuse colique ou rectale. Le bilan immunohistochimique doit être complété par la recherche de récepteurs hormonaux œstrogènes et progestérones généralement positifs.

#### ❖ **Schwannome :**

Dans la pratique, il est très rare depuis l'émergence de l'entité GIST. Par leur localisation gastrique et leur aspect histologique, ces deux types de tumeurs peuvent être confondus. Le schwannome est bien limité, développé dans l'épaisseur de la paroi. En revanche, il est entouré très souvent d'une couronne lymphocytaire caractéristique, voire pathognomonique. Contrairement au c-kit (négatif), la protéine S100 présente une positivité vive et diffuse. La nestine est généralement positive.

#### ❖ **Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale) :**

Cette lésion peut être isolée ou se développer dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale (syndrome de Gardner). L'âge moyen de survenue est plus précoce que celui des GIST, notamment en cas de syndrome de Gardner. La lésion est volumineuse, mal limitée, centrée sur le mésentère mais pouvant infiltrer les anses intestinales, voire l'estomac. Microscopiquement, son aspect est évocateur. Elle associe, dans le fond fibreux, tantôt lâche, tantôt dense pseudo chéloïdien, des éléments myofibroblastiques typique. L'immunohistochimie n'est pas indispensable. C-kit peut être positif. En réalité,

cette positivité serait rare en cas de respect des recommandations techniques. Les noyaux des myofibroblastes expriment la b-caténine.

❖ **Tumeur fibreuse solitaire :**

Cette tumeur bénigne est très rare dans l'abdomen, néanmoins des localisations péritonéales ont été observées. Elle se caractérise par une cellularité variable, tantôt dense de disposition hémangiopéricytaire, tantôt lâche ou fibreuse. Les cellules présentent une vive positivité pour CD34 alors que les autres marqueurs sont négatifs.

❖ **Polype fibroïde inflammatoire :**

Cette « tumeur » rare se développe généralement au niveau de l'antrum gastrique. Elle se présente comme un polype sessile intra ou sous-muqueux. Son aspect histologique correspond à un tissu granulomateux lâche, formé de cellules fusiformes entourant de façon concentrique glande et vaisseaux, associées à des éléments inflammatoires, en particulier des polynucléaires éosinophiles. Ces cellules fusiformes expriment CD34 ; c-kit est négatif.

❖ **Tumeur myofibroblastique inflammatoire :**

Cette lésion rare s'observe chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle est parfois volumineuse. Elle est constituée de myofibroblastes parfois atypiques associés à de nombreux éléments lymphoplasmocytaires. En immunohistochimie, l'actine musculaire lisse est positive de même que la protéine ALK1 ; CD34 et c-kit sont négatifs.

❖ **Léiomyosarcome :**

Parallèlement aux localisations digestives primitives, des léiomyosarcomes génitaux extra-utérins et du péritoine peuvent se développer dans la cavité

abdominale. Leurs cellules sont généralement bien différenciées. L'index mitotique est généralement élevé. Leur prolifération exprime les différents marqueurs musculaires lisses : AML, desmine, H-caldesmone ; c-kit et CD34 sont négatives.

Chez la femme, les récepteurs hormonaux oestrogène et progestérone doivent compléter l'étude immunohistochimique.

#### ❖ **Liposarcome dedifferencie :**

Le rétro péritoine est une localisation fréquente des liposarcomes dédifférenciés qui peuvent s'étendre secondairement à la cavité abdominale. La prolifération de cellules fusiformes est plus pléomorphe que celle des GISTs. Il est important de rechercher, par des prélèvements multiples, des secteurs de différenciation adipeuse (liposarcome bien différencié sclérosant). C-kit est négatif alors que les cellules tumorales expriment les marqueurs CDK4 et MDM2. Les marqueurs musculaires peuvent être positifs sur un éventuel contingent hétérologue.

#### **Sarcome du stroma endometrial :**

Des récidives péritonéales peuvent se développer plusieurs années après l'exérèse de la tumeur initiale. Ces nodules, généralement multiples, sont constitués de petites cellules fusiformes monomorphes basophiles associées à un stroma vasculaire de type hémangiopéricytaire. En immunohistochimie, C-KIT et CD34 sont négatifs, mais la prolifération présente une positivité de CD10 et des récepteurs hormonaux.

### **Mélanome :**

Il peut s'agir de mélanomes primitifs ou, plus souvent, de métastase digestive dont l'aspect macroscopique peut être trompeur. Les cellules mélaniques peuvent prendre l'aspect de cellules fusiformes, épithélioïdes, voire pléomorphes. Elles expriment c-kit dans environ 36% des cas. Cette positivité cytoplasmique est d'intensité faible à modérée dans les localisations métastatiques. Les cellules présentent une positivité vive pour PS100 ; CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques (HMB45, MélanA) sont positifs.

### **❖ Seminome :**

Les cellules séminomateuses expriment c-kit. Des séminomes peuvent se développer dans le rétro péritoine et quelque cas de métastases intestinales de séminomes ont été publiés. CD34 et H-caldesmone sont négatifs.

### **❖ Carcinomes :**

En dehors des carcinomes adénoïdes kystiques salivaires, des adénocarcinomes chromophobes du rein (et des oncocytome), des carcinomes folliculaires de la thyroïde, des carcinomes indifférenciés à grandes et à petites cellules, la positivité de c-kit dans les tumeurs épithéliales est exceptionnelle.

### **TRAITEMENT :**

L'existence de la multiplicité tumorale dans le contexte de GIST suggère une caractérisation moléculaire précise des différentes localisations tumorales pour la mise en condition du patient et le choix du traitement.

Le traitement des GISTs est d'abord chirurgical, que ce soit les tumeurs isolées ou multiples, nécessitent une exérèse complète de toute lésion extirpable avec des marges saines. En cas de tumeurs résiduelles, inextirpables ou

récidivantes que le nouveau traitement trouve sa place, il est basé sur une thérapie ciblée, faisant appel à un inhibiteur sélectif de tyrosines kinases : l'imatinib (Glivec®)

## **1. Moyens :**

### **a) Chirurgie :**

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif, cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations [62, 63] :

Les contre-indications absolues :

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

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

#### **✓ *Bilan préthérapeutique :***

Comprend le Bilan d'extension et le bilan d'opérabilité.

#### **➤ *Le bilan d'extension :*** Il comporte :

Un scanner spiralé abdomino-pelvien en trois temps avec un passage thoracique.

Une échographie abdominale.

Une écho endoscopie : qui est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les TSD de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum.

Une IRM : notamment en cas de TSD du rectum.

Un PET-Scan en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM et/ou à l'IRM. [64]

➤ ***Le bilan d'opérabilité :***

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie.

✓ ***Les voies d'abord :***

• **La laparotomie :**

La voie d'abord, la plus utilisée, est la médiane sus ombilicale pouvant être élargie en sous ombilicale à la demande (observation n°2). C'est l'incision standard pour la chirurgie de tout le tube digestif sous diaphragmatique.

Le premier temps de l'intervention est explorateur. Il permet d'apprécier les caractères macroscopiques de la tumeur, le nombre de lésions et de rechercher des métastases essentiellement hépatiques, péritonéales ou ganglionnaires.

• **La voie périnéale :**

Le traitement chirurgical par voie périnéale a pour but d'enlever la tumeur et les tissus envahis ou susceptibles de l'être en conservant, lorsque cela est possible, l'appareil sphinctérien.

• **La voie thoracique :**

L'abord droit est le plus souvent choisi. En effet, par thoracotomie gauche, la libération de l'œsophage est rendue difficile par la présence du massif cardiaque, de la crosse de l'aorte et de l'artère sous clavière gauche.

✓ **Thoracotomie droite** : L'incision habituelle est une thoracotomie postérolatérale droite sectionnant le muscle grand dorsal et empruntant le 5ème ou le 6ème espace intercostal.

✓ **Thoracotomie gauche** : L'incision est une thoracotomie postérolatérale gauche empruntant le 5ème ou le 6ème espace intercostal.

La thoracotomie gauche est choisie en cas d'impossibilité d'utiliser une thoracotomie droite (antécédent de tuberculose pleuropulmonaire droite) ou parce qu'il faut explorer chirurgicalement une lésion thoracique gauche (nodule pulmonaire par exemple).

• **Thoracoscopie :**

L'abord thoracoscopique, qui n'a été rapporté que du côté droit, nécessite une expulsion pulmonaire par intubation sélective et la mise en place de cinq trocars.

• **La coelioscopie :**

Elle peut être discutée dans les cas de petites tumeurs intra murales, lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné. L'extraction de la pièce doit être protégée. [65]

✓ ***Principes de la chirurgie :***

➤ **Marges de résection :**

L'objectif de la chirurgie est la résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale avec des marges de tissu sain. En cas de petites tumeurs intra murales (< 2 cm), les interventions d'énucléation sont

déconseillées. Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur. [66]

Comme les GIST ont tendance à être appendues à l'organe primitif, et non pas à s'infiltrer d'une façon diffuse, les experts considèrent que la résection atypique de l'estomac, avec marges de sécurité (wedge resection) ou la résection segmentaire d'organe constituent le traitement approprié. Cependant, concernant les tumeurs primitives œsophagiennes, duodénales et rectales, la résection atypique est souvent techniquement irréalisable et les résections anatomiques constituent donc le traitement de choix.

➤ **Curage ganglionnaire :**

À la différence des adénocarcinomes, les GISTs ne métastasent que rarement vers les ganglions lymphatiques locorégionaux et les récurrences ganglionnaires sont exceptionnelles. Le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé par de nombreux auteurs. [23]

➤ **Particularités de la localisation multifocale :**

L'existence de la multiplicité tumorale dans le contexte de GIST suggère une caractérisation moléculaire précise des différentes localisations tumorales pour la mise en condition du patient et le choix du traitement. [2]

La multiplicité et la répartition des lésions sur toute la longueur du grêle chez nos malades rendaient très difficile toute tentative de traitement radical. En effet, les répercussions fonctionnelles d'une résection intestinale étendue et probablement incomplète sont en faveur d'une attitude chirurgicale économique.

L'abstention devant une atteinte aussi étendue, potentiellement maligne et pourvoyeuse de complications mécaniques ne semble pas raisonnable. C'est dans ce contexte particulier que le traitement par l'imatinib (Glivec®) prend toute son importance. [33]

### **Particularité selon le siège :**

#### **Estomac :**

L'intervention peut être limitée à la zone tumorale ou comporter une gastrectomie plus ou moins étendue :

✓ **Résection en collerette** : Elle repose sur le fait que l'infiltration tumorale de la paroi gastrique est locale. Elle consiste en l'exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité de 2cm en moyenne de la base d'implantation tumorale. Cette technique peut être recommandée pour les tumeurs d'allure bénigne.

✓ **Les exérèses larges** : Le type d'intervention dépend de la localisation, de la taille tumorale mais surtout de l'existence d'envahissement locorégional. Trois types de gastrectomie sont utilisés, à savoir les gastrectomies partielles polaires inférieures et supérieures et la gastrectomie totale :

*Gastrectomie polaire supérieure* : Elle est indiquée en cas de tumeurs de grande taille qui siègent au niveau de la grosse tubérosité et à la base d'implantation large. On lui préfère la gastrectomie totale, vu la difficulté opératoire et le risque de lâchage anastomotique.

*Gastrectomie polaire inférieure* : Cette exérèse est proposée dans les tumeurs antropyloriques ne dépassant pas l'angle de la petite courbure.

*Gastrectomie totale ou gastrectomie totale élargie* : Lorsque la tumeur envahit tout l'estomac ou se localise au niveau de la région fundique ou cardiale, c'est la gastrectomie totale qui est indiquée. Les tumeurs stromales malignes envahissant les organes de voisinage nécessitent une gastrectomie élargie aux tissus envahis.

Dans notre étude, la tumeur gastrique, rapportée dans la 2eme observation, a bénéficié d'une wedge résection passant à 1cm de la lésion.

### **Intestin grêle et colon :**

Pour l'intestin grêle et le colon, une résection segmentaire emportant la tumeur ou l'ensemble de tumeurs est pratiquée, avec une marge de sécurité de 2cm au minimum.

Pour la localisation duodénale, une duodéno pancréatectomie céphalique est indiquée, en exigeant une marge de sécurité de 2cm au minimum. [67]

Les options chirurgicales pour les GIST duodénaux sont la duodéno pancréatectomie céphalique (CDP), la duodénectomie complète avec préservation de la tête du pancréas, la duodénectomie partielle et la résection cunéiforme. Les différents endroits dans le duodénum, la taille de la tumeur et la possibilité de résection R0 qualifient le type de chirurgie. [68]

Pour les tumeurs situées dans la partie distale, la troisième et la quatrième partie du duodénum, la CDP semble être une option excessivement agressive, alors que d'autres options pourraient être envisagées, comme la résection locale par coin ou la duodénectomie partielle. Les options conservatrices ci-dessus pourraient également être considérées comme une option chirurgicale dans les tumeurs situées dans les première et deuxième parties du duodénum, lorsque la

lésion est située dans la paroi latérale, elle est petite, et il est vérifié qu'il n'y a pas de participation papillaire zone, réservant CDP pour le reste des cas ou duodénectomie complète avec la préservation de la tête du pancréas dans certains cas. [68]

Dans notre étude :

*Observation n°1* : résection économique de la grosse tumeur avec une marge d'environ 1cm suivi d'une anastomose termino-terminale.

*Observation n°2* : résection segmentaire du grêle au début de l'iléon emportant le plus grand nombre de lésions avec anastomose termino-terminale. Une deuxième résection cunéiforme d'une seconde lésion tumorale de taille supérieure à 5cm a été réalisée.

### **Œsophage et Rectum : [7]**

Les résections anatomiques constituent le traitement de choix des tumeurs œsophagiennes et rectales car la résection avec marge de sécurité est techniquement irréalisable. Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, pour éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal. Pour les tumeurs de petite taille (<2cm) avec localisation difficile (œsophage, rectum), une résection localisée (éventuellement sous endoscopie) peut être considérée à condition d'informer le patient des avantages et des inconvénients potentiels et d'assurer un suivi régulier.

## **b) Traitement médical :**

### **✓ *Traitement anti-cancéreux « conventionnels » :***

#### **i. Chimiothérapie systémique :**

Les GISTs sont des tumeurs extrêmement chimio résistantes. Le taux de réponses objectives rapportées avec des protocoles de chimiothérapies comportant des anthracyclines en mono ou en poly chimiothérapies ne dépasse pas 10%. [69]

L'expression élevée des protéines impliquées dans le phénotype de la « multidrug resistance » dans les GISTs par rapport aux autres léiomyosarcomes, les rend en effet plus résistants à des agents anticancéreux cytostatiques comme les anthracyclines. [70]

#### **ii. Chimiothérapie intrapéritonéale :**

En essayant d'améliorer les résultats de l'exérèse chirurgicale des tumeurs stromales dans la réapparition de métastases péritonéales, Sugarbaker et Cie [71] ont développé la stratégie de la cytoréduction et de la chimiothérapie intrapéritonéale adjuvante par Cysplatine et Doxyribucine.

Eilber a étendu les recherches en utilisant de la mitoxanthrone par voie intrapéritonéale. [72, 73]

Les médianes de survie globale sans récurrence ont été respectivement de 18 et 29 mois sans différence significative avec ou sans chimiothérapie intrapéritonéale.

Dans ces situations, l'adjonction de la chimiothérapie intrapéritonéale après exérèse complète n'a pas donc transformé le pronostic des patients. [74]

### **iii. Embolisation artérielle des métastases hépatiques :**

L'embolisation artérielle hépatique est une option palliative attrayante pour les patients souffrant de métastases hépatiques provenant de tumeurs stromales gastro-intestinales. L'occlusion artérielle révèle ici toute son efficacité dans mesure ou les GISTs sont typiquement hyper vascularisées. La chimio embolisation se fait avec alcool polyvinyle, et peut être répétée plusieurs fois. Elle est faite en association avec la chimiothérapie systémique. [75, 76]

### **iv. Radiothérapie :**

La radiothérapie n'a été utilisée que rarement à visée symptomatique chez des patients ayant des métastases péritonéales hémorragiques si la tumeur stromale responsable a été identifiée, ou à but antalgique en cas de métastase hépatique ou de tumeur stromale fixé à la paroi abdominale ou au pelvis. Le plus souvent, les métastases hépatiques et /ou péritonéales sont si étendues qu'elles ne peuvent être traitées par irradiation. [77]

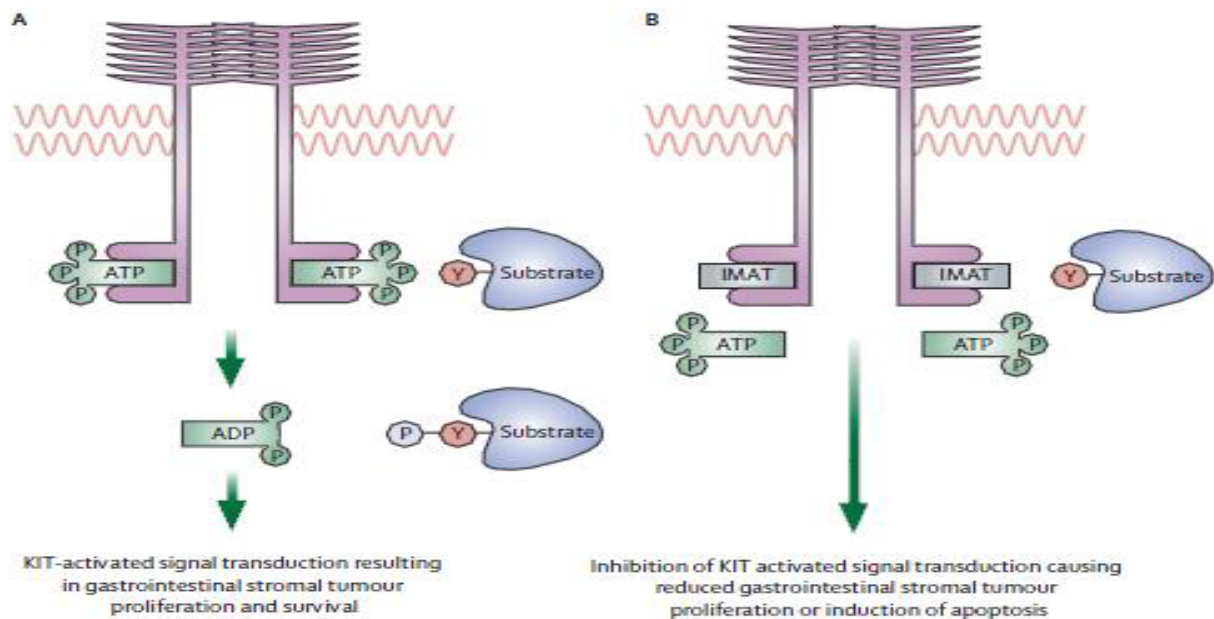
Les données limitées dont on dispose suggèrent que la radiothérapie est peu efficace ou inefficace à visée palliative.

#### **✓ Biothérapie ciblée :**

##### **i. Imatinib Mesylate :**

##### **❖ Bases moléculaires, mode d'action, pharmacologie :**

L'imatinib est inhibiteur puissant et relativement sélectif et compétitif de toutes les tyrosines kinases ABL (incluant c-ABL, bcr-ABL, PDGFRA $\alpha$  et c-kit). [78] Il agit par inhibition compétitive avec l'ATP sur le site kinase et empêche la cellule de résister à l'apoptose.



**Figure 14 : mécanisme d'action de l'imatinib**

❖ *Effets secondaires :*

Les effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib® est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs.

Ils sont contrôlés par les diurétiques, les antiémétiques simples comme les dérivés des neuroleptiques ou bien en répartissant la dose quotidienne en deux prises. Finalement, la complication la plus dangereuse est liée à l'efficacité du médicament, qui peut entraîner sur des lésions volumineuses une hémorragie après fonte tumorale rapide, pouvant menacer le pronostic vital. Il s'agit cependant d'une complication rare désormais (<1%). Ainsi, avant de commencer le traitement, une concertation avec les chirurgiens sera nécessaire pour évaluer le risque d'hémorragie d'une volumineuse lésion et prévoir une

exérèse à froid plutôt qu'en situation d'urgence lors d'une hémorragie aigue et massive. [52, 79]

Le métabolisme de l'imatinib implique le cytochrome p450 et, de ce fait, des interactions médicamenteuses sont à craindre. On ne retiendra que le paracétamol et les antis vitamines K comme associations déconseillées. [80]

❖ ***Dose recommandée :***

La dose recommandée est actuellement de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Les patients ayant une mutation de c-kit sur l'exon 9 ont une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j. Cependant, cette posologie ne peut cependant être recommandée même si l'on dispose du génotypage de la tumeur. Il est classiquement recommandé de poursuivre le traitement à la dose de 400mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Et l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression, mais une augmentation de dose doit être discutée. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, car le risque de progression de la maladie est supérieur. [81]

❖ ***Durée du traitement :***

Dans la mesure où il n'est quasiment pas observé de réponse complète, il semble logique de poursuivre le traitement au long cours. Néanmoins, les patients avec une réponse objective et la majorité des patients avec une maladie stable peuvent bénéficier du traitement pendant plus de six mois. [82]

Certains auteurs recommandaient d'envisager le traitement à vie par l'imatinib chez tous les patients porteurs d'une mutation germinale et d'une GIST

supérieure à 3 cm, symptomatique et / ou en croissance rapide. Les principales raisons permettant cette recommandation étaient :

- ✓ Les GISTs multiples peuvent survenir chez ces patients pendant toute leur vie
- ✓ Une complication aiguë peut survenir à tout moment et semble être l'une des principales causes de décès chez ces patients
- ✓ Les résections chirurgicales répétées peuvent influencer sur la qualité de vie et exposer également à des complications postopératoires
- ✓ Le traitement par l'imatinib n'a que peu d'effets secondaires et est bien toléré chez la plupart des patients. [30]

Le but de ce traitement à long terme avec l'imatinib étant d'empêcher la croissance de petites GISTs non réséquées et d'empêcher le développement de nouvelles GISTs plus que de réduire le risque de rechute. [30]

En effet, malgré sa relative bonne tolérance, l'imatinib en traitement continu est parfois mal supporté par certains patients qui souhaitaient pouvoir le stopper

Dans notre étude, les 2 patients ont reçus l'imatinib : le 1<sup>er</sup> cas a été adressé un centre spécialisé et on n'a pas pu suivre sa thérapie par le Glivec. Pour le 2eme cas, il reçoit encore le Glivec.

#### ❖ *Résistances secondaires :*

La durée médiane de réponse à l'imatinib est de 24 mois environ du fait de l'apparition de résistances secondaires. Les mécanismes de développement de

cette résistance ont été étudiés. Le plus pertinent et le plus définitif est probablement l'acquisition de nouvelles mutations du gène KIT.

Cependant, d'autres mécanismes ont été décrits comme une amplification des gènes KIT et PDGFRA. [83] Cela est renforcé par le fait qu'il existe malgré tous des résistances secondaires sans détection de nouvelles mutations. Il a été décrit en particulier une augmentation de la clairance de l'imatinib avec le temps (au-delà de 12 mois). [84] Le déterminant n'est pas clair mais peut expliquer l'atténuation des effets secondaires dans le temps et la certaine efficacité de l'augmentation des doses d'imatinib lors de l'échappement de la tumeur.

Une caractérisation moléculaire précise devrait être faite parce que les GISTs multiples sporadiques peuvent présenter des mutations différentes avec une sensibilité variable à l'imatinib, en prévoyant la thérapie appropriée bien que le comportement bénin de GIST. [2]

## **ii. Autres thérapeutiques ciblées :**

### **❖ *Sunitinib* :**

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

Son efficacité a été démontrée sur les GIST métastatique ou non résecable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib®.

Le sunitinib dispose de l'AMM dans les GISTs à un stade avancé ou métastatique depuis juillet 2006. La posologie est de 50 mg/j 4 semaines sur 6.

D'autres molécules sont à l'essai notamment BMS354825, les inhibiteurs de la voie m Tor.....etc. [85, 86]

### ❖ *Regorafenib (Stivarga®)*

C'est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du Sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) ; son efficacité a été démontrée chez les patients avec une GIST métastatique ou non résecable résistants ou intolérants à l'Imatinib et au Sunitinib. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois.

La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

Il s'agit du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'Imatinib et du Sunitinib. (86).

### ❖ *Le Sorafénib (Nexavar®)*

C'est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique.

## **2. Indications :**

Dans la stratégie chirurgicale à adopter devant une tumeur stromale ou du moins une tumeur suspectée d'être stromale, la résection R0 est un facteur primordial. Si pour les GIST localisées cette résection est le principal traitement pour les GISTs avec extension péritonéale et/ou métastatique, le problème demeure plus complexe. La place et les modalités de prescription de l'Imb ainsi que l'indication chirurgicale après Imb-thérapie de réduction tumorale restent discutées. [87]

La présentation peu commune de GISTs multiples justifie la démarche chirurgicale économique et souligne la place du traitement médical à base d'imatinib (Glivec®). [33]

Nous recommandons d'envisager le traitement à vie par l'imatinib chez tous les patients porteurs d'une mutation germinale et d'une GIST supérieure à 3 cm, symptomatique et / ou en croissance rapide. [30]

Les principales raisons permettant cette recommandation sont :

1. plusieurs GISTs se produiront chez ces patients pendant toute leur vie.
2. une complication aiguë peut survenir à tout moment et semble être l'une des principales causes de décès chez ces patients.
3. les résections chirurgicales répétées peuvent influencer sur la qualité de vie et exposer également à des complications postopératoires.
4. le traitement par l'imatinib n'a que peu d'effets secondaires et est bien toléré chez la plupart des patients.

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. Un avis auprès d'un pôle régional de cancérologie est recommandé dans tous les cas atypiques ou de prise en charge délicate, ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai thérapeutique.

**a) GIST résécable non métastatique, résection R0**

- Chirurgie d'exérèse R0
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence. [7]

## **b) GIST résecable non métastatique, résection R1 ou R2**

- Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie.

Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, une reprise d'exérèse n'est pas utile ; en revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion à risque faible ou intermédiaire de récurrence). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.

- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par Imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1, et sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

## **c) GIST de résecabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage en particulier)**

- Discuter un traitement néo-adjuvant par Imatinib 400 mg/j (en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'Imatinib).

- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'Imatinib.

- Imatinib en adjuvant si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence

**d) GIST non résecable, non métastatique**

- Traitement néoadjuvant par Imatinib 400 mg/j
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'Imatinib.

**e) GIST métastatique**

- Traitement par Imatinib 400 mg/j (800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9)
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.

**f) Traitement GIST particulières <2 cm**

Le risque d'évolution maligne des GIST de moins de deux centimètres paraît très faible ; le choix entre surveillance ou résection est donc licite en tenant compte du terrain et de la localisation de la lésion rendant simple ou complexe son exérèse. [7]

**g) GIST résecable, mais survenant dans un contexte particulier**

- Contexte de Neurofibromatose de type 1 : les tumeurs sont souvent multiples, à ne pas confondre avec des métastases ; le traitement adjuvant par Imatinib n'a pas d'intérêt [89]
- Contexte de syndrome de Carney : Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.
- Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT (GIST familiales) : un traitement prolongé par Imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide.

▪Contexte de GISTs multifocales sporadiques : La présentation peu commune de GISTs multiples justifie la démarche chirurgicale économique et souligne la place du traitement médical à base d'imatinib (Glivec®). [Tumeur stromale multifocale diffuse de l'intestin grêle]

Une caractérisation moléculaire précise devrait être faite parce que les GISTs multiples sporadiques peuvent présenter des mutations différentes avec une sensibilité variable à l'imatinib, en prévoyant la thérapie appropriée bien que le comportement bénin de GIST. [2]



*Surveillance*

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même dix à 20 ans après un traitement supposé curateur. En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé. [82] En effet, cette surveillance a pour but de :

- ✓ Consolider la résection chirurgicale.
- ✓ Guetter la survenue d'une complication.
- ✓ Guetter la survenue de métastases ou une récurrence locale.

La surveillance doit être régulière tous les trois à six mois.

## **1. Surveillance clinique :**

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale. Etat général, signes fonctionnels décrits par le patient, palpation abdominale, touchers pelviens [88, 89].

## **2. Surveillance biologique :**

La biologie est peu contributive puisqu'il n'existe pas de marqueur tumoral. Une anémie, un syndrome inflammatoire, une anomalie du bilan hépatique ou des troubles hydro-électrolytiques peuvent attirer l'attention [82, 89].

### 3. Surveillance radiologique :

Elle fait appel à :

➤ **L'échographie** : qui permet la détection des récurrences locales et des métastases péritonéales, hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires.

➤ **La tomodensitométrie TAP** : peut révéler des récurrences locales, des métastases à distance plus petites que celles révélées par l'échographie.

➤ **L'endoscopie** : est utilisée en cas de signe évocateur, essentiellement une hémorragie digestive .Elle peut permettre la biopsie d'une masse de découverte radiologique.

➤ **Le PET scan** : semble un examen d'avenir. Fondée sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-desoxy-D-glucose, elle détecterait plus précocement la maladie métastatique des sarcomes des tissus mous, permettant d'anticiper sa prise en charge.

Avec le PET scan, les limites tumorales sont plus larges ce qui permet une meilleure prise en charge chirurgicale des récurrences et donc une augmentation de la survie [82].

Dans notre étude la surveillance de l'évolution après traitement était basée sur l'examen clinique complet et minutieux et la réalisation des TDM répétées pour le 2eme cas.



*Conclusion*

Les GIST représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal ou de leurs précurseurs ; qui sont présentes tout le long du tractus digestif.

Les GISTs sont généralement considérées comme des tumeurs solitaires et l'apparition de tumeurs primaires multiples est un événement exceptionnel, habituellement limité aux GIST familiales ou aux syndromes pédiatriques distincts tels que la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou le syndrome de Carney. Les GISTs multiples sporadiques sont généralement peu nombreuses.

Le mode de révélation le plus fréquent des GIST est un saignement digestif, invagination intestinale et la douleur abdominale.

Pour les GIST de diamètre limité, l'endoscopie et l'échoendoscopie sont généralement les examens permettant d'évoquer le diagnostic ; en cas de GIST volumineuse, le diagnostic est généralement évoqué sur le scanner. Une cytoponction pour confirmer le diagnostic de GIST est possible, mais doit être discutée au cas par cas.

Les cellules tumorales expriment les marqueurs KIT et DOG-1, ce dernier constitue un marqueur spécifique de GIST, dont l'utilisation fut rapidement introduite en diagnostic de routine.

La découverte fut quasi-simultanée de l'anomalie génétique spécifique causale des GIST (mutation oncogénique au niveau d'un des deux récepteurs de tyrosine-kinase KIT, PDGF- $\alpha$ ) et du médicament spécifique de cette anomalie (Imatinib).

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

La multiplicité et la répartition des lésions sur toute la longueur du grêle chez nos malades rendaient très difficile toute tentative de traitement radical. Dans ce contexte particulier le traitement par l'imatinib (Glivec®) prend toute son importance.

La découverte de l'efficacité remarquable de l'Imatinib dans le traitement des formes évoluées, non résécables ou métastatiques des GISTs a permis une véritable révolution thérapeutique.

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



# Résumé

**Titre :** Tumeurs stromales (GIST) multifocales (à propos de 2 cas)

**Auteur :** SALAMA walid

**Rapporteur :** Pr. A. AIT ALI

**Mots clés :** GIST-multifocale-TDM -chirurgie- Imatinib

Les tumeurs stromales gastro- intestinales (GISTs) sont des tumeurs mésenchymateuses dérivant des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur.

Ces tumeurs se développent aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum, du côlon, de l'œsophage ou du mésentère.

Les GISTs sont uniques dans 95% des cas. Les localisations multiples sont très rares, elles sont habituellement associées à des contextes particuliers

Nous avons rapporté 2 observations de tumeurs stromales gastro-intestinales multifocales diagnostiquées et traitées au service de chirurgie viscérale 1 de l'HMIMV.

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans.

La symptomatologie fonctionnelle ayant amené au diagnostic était dominée par l'hémorragie digestive et l'invagination intestinale.

Les localisations tumorales étaient principalement le grêle (n°1-2) et l'estomac (n°2).

L'endoscopie et la TDM étaient les deux principaux examens complémentaires pour déceler le syndrome tumoral.

L'immunomarquage au CD117, CD34 et AML a été positif dans tous les cas.

Le traitement des GISTs est d'abord chirurgical, que ce soit les tumeurs isolées ou multiples. Les tumeurs résiduelles, inextirpables ou récidivantes font appel à un inhibiteur sélectif de tyrosines kinases : l'imatinib.

Les GISTs multiples sporadiques peuvent présenter des mutations différentes avec une sensibilité variable à l'imatinib.

Le pronostic sombre des GISTs chez les porteurs d'une mutation germinale semble moins lié au risque de récurrence ou à l'agressivité de la tumeur qu'aux risques de complications locales ou complications chirurgicales secondaires aux GISTs multiples.

## **Abstract**

**Title:** Multifocal gastrointestinal stromal tumors (about 2 cases)

**Author:** Salama Walid

**Supervisor:** Pr. A. AIT ALI

**Key words:** GIST-multifocal-CT-surgery-Imatinib

The gastro-intestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal tumors, which derive from the cells of Cajal or one of their precursor

These tumors develop in the stomach and the small intestine, and more rarely in the rectum, the colon, the esophagus and the mesentery.

GISTs are unique in 95% of cases. Multiple locations are very rare; they are usually associated with particular contexts

We reported two cases of multifocal gastrointestinal stromal tumors diagnosed and treated in the visceral surgery department 1 of HMIMV.

The average age of our patients was 60 years old.

Gastrointestinal bleeding and intussusception dominated functional symptomatology.

The tumor sites were mainly small intestine (No. 1-2) and stomach (No. 2).

Endoscopy and CT-scan were the two main complementary tests to detect the tumor syndrome.

Immunostaining with CD117, CD34 and AML was positive in all cases.

Treatment of GISTs is primarily surgical, whether single or multiple tumors. Residual, inextensible or recurrent tumors use a selective inhibitor of tyrosine kinases: imatinib.

Sporadic multiple GISTs may show different mutations with varying sensitivity to imatinib.

The dark prognosis of GISTs in germline mutation carriers seems to be less related to risk of recurrence or tumor aggressiveness than to the risk of local complications or surgical complications secondary to multiple GISTs.

## ملخص

**العنوان:** أورام السدى المعدية المعوية متعددة المواقع.

**المؤلف:** سلامى وليد

**المشرف:** الأستاذ ع. ايت علي

**الكلمات الأساسية:** أورام السدى المعدية المعوية-متعددة المواقع- الفحص بالمفراش-الجراحة"- إيماتينيب"

أورام السدى المعدية هي أورام لحمية تنحدر من خلايا "كاجال" أو أحد السلانف.

هذه الأورام تتكون على مستوى المعدة والأمعاء الدقيقة، ونادرا ما يكون على مستوى المستقيم أو القولون أو المريء أو المساريق.

تكون أورام السدى المعدية وحيدة في 95% من الحالات. أما بالنسبة للأورام متعددة المواقع فهي نادرة جداً، وعادة ما ترتبط بسياقات معينة.

هدف هذه الأطروحة هو دراسة حالتين من أورام السدى المعدية المعوية المتعددة تم تشخيصهما وعلاجهما في قسم جراحة الأحشاء 1 بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

متوسط عمر مرضانا 60 سنة.

هيمن نزيف الجهاز الهضمي والانغلاف المعوي على الأعراض الوظيفية التي تؤدي إلى تشخيص المرض.

كان موقع الورم يتمركز أساسا في الأمعاء الصغيرة (حالة رقم 1 و2) والمعدة (حالة رقم 2).

التنظير الداخلي ومسح التصوير المقطعي هما الامتحانان التكميليان الرئيسيان للكشف عن متلازمة الورم.

نتائج التشخيص النسيجي كانت إيجابية في الحالتين بالنسبة لـ CD117، CD34 و AML

علاج أورام السدى المعدية المعوية هو في المقام الأول الجراحة، سواء أورام مفردة أو متعددة. يمكن استخدام مثبط انتقائي من كينازات التيروسين: Imatinib بالنسبة للأورام المتبقية أو التي لا يمكن استئصالها أو المتكررة.

في بعض حالات الأورام المتفرقة تظهر طفرات جينية مختلفة تكون السبب في استجابة متفاوتة للعلاج بـ

imatinib

التشخيص أو التكهن السيئ لهذا الورم عند حامل الطفرات الجرثومية مرتبط بشكل أساسي بمخاطر المضاعفات المحلية أو المضاعفات الثانوية للجراحة في حالة ورم متعدد المواقع، وبدرجة أقل بخطر تكرار أو عدوانية الورم.



# *Bibliographie*

- [1] Ouzzif, A., et al., Fuite protéique digestive par tumeur stromale multifocale de l'iléon. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2005. 29(10): p. 1066-1068.
- [2] Graziosi, L., et al., Unique case of sporadic multiple gastro intestinal stromal tumour. *International journal of surgery case reports*, 2015. 9: p. 98-100.
- [3] BENCHAJI, I., Les tumeurs stromales gastro-intestinales Experience de la clinique chirurgicale" b" A propos de 06 observations. 2008.
- [4] BENAZZOUZ, A., Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales d'origine digestive (À propos de 13 cas)(Expérience du service de chirurgie viscérale i de l'HMIMV de Rabat). 2008.
- [5] COVA, T., Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Acta Endoscopica*, 2005, 2, fascicule thématique:" Tumeurs intestinales"(Intestinal tumors), 2005.
- [6] Doucet, L., Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bulletin du cancer*, 2006. 93(4): p. 157-165.
- [7] multidisciplinaire en Oncologie, C. and F. de Radiothérapie Oncologique, Chapitre: 12 Tumeurs stromales gastro-instestinales (GIST).
- [8] Mazur, M.T. and H.B. Clark, Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *American Journal of Surgical Pathology*, 1983. 7(6): p. 507-519.

- [9] Petitjean, B., A. Louboutin-Sanchez, and A. Bergue, Tumeurs stromales digestives: anatomopathologie, diagnostic et traitement. *Encycl Med Chir, Gastroenterol*, 2003: p. 6.
- [10] Kindblom, L.-G., et al., Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American journal of pathology*, 1998. 152(5): p. 1259.
- [11] Sircar, K., et al., Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *The American journal of surgical pathology*, 1999. 23(4): p. 377-389.
- [12] Landi, B., T. Lecomte, and C. Cellier, Tumeurs stromales digestives. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2003. 10(3): p. 187-196.
- [13] Medeiros, F., et al., KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *The American journal of surgical pathology*, 2004. 28(7): p. 889-894.
- [14] Heinrich, M.C., et al., Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human pathology*, 2002. 33(5): p. 484-495.
- [15] Corless, C.L., J.A. Fletcher, and M.C. Heinrich, Biology of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of clinical oncology*, 2004. 22(18): p. 3813-3825.

- [16] Italiano, A., et al., SDHA loss of function mutations in a subset of young adult wild-type gastrointestinal stromal tumors. *BMC cancer*, 2012. 12(1): p. 408.
- [17] Miettinen, M. and J. Lasota, Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows archiv*, 2001. 438(1): p. 1-12.
- [18] Nishida, T. and S. Hirota, Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histology and histopathology*, 2000. 15(4): p. 1293-1301.
- [19] Giuly, J., et al. Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives. in *Annales de chirurgie*. 2002. Elsevier.
- [20] Rubin, B.P., M.C. Heinrich, and C.L. Corless, Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet*, 2007. 369(9574): p. 1731-1741.
- [21] Zöller, M.E., et al., Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, 1997. 79(11): p. 2125-2131.
- [22] Kim, H.J., et al., Multiple gastrointestinal stromal tumors with a germline c-kit mutation. *Pathology international*, 2005. 55(10): p. 655-659.
- [23] Karaguelle, E., et al., Multifocal intestinal stromal tumors with jejunal perforation and intra-abdominal abscess: report of a case. *Turk J Gastroenterol*, 2008. 19(4): p. 264-7.

- [24] Yamanoi, K., et al., Multiple gastrointestinal stromal tumors with novel germline c-kit gene mutation, K642T, at exon 13. *Human pathology*, 2014. 45(4): p. 884-888.
- [25] Bates, A., R. Feakins, and I. Scheimberg, Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology*, 2000. 37(4): p. 316-322.
- [26] Mosnier, J.-F., Les tumeurs stromales gastro-intestinales: du gène au traitement. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2002. 9(6): p. 403-6.
- [27] Özgüç, H., et al., Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. *Journal of Gastrointestinal surgery*, 2005. 9(3): p. 418-429.
- [28] Coccolini, F., et al., Esophagogastric junction gastrointestinal stromal tumor: resection vs enucleation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2010. 16(35): p. 4374.
- [29] Appelman, H.D. and E.B. Helwig, Sarcomas of the stomach. *American journal of clinical pathology*, 1977. 67(1): p. 1-10.
- [30] Bachet, J.-B., et al., Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. *European Journal of Cancer*, 2013. 49(11): p. 2531-2541.
- [31] Blanchard, D.K., et al., Tumors of the small intestine. *World journal of surgery*, 2000. 24(4): p. 421-429.

- [32] Crosby, J.A., et al., Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Annals of surgical oncology*, 2001. 8(1): p. 50-59.
- [33] Zentar, A., et al., Tumeur stromale multifocale diffuse de l'intestin grêle. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 2008. 32(12): p. 1020-1022.
- [34] Clère, F., et al., Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales: à partir de sept observations de tumeurs malignes. *La Revue de médecine interne*, 2002. 23(6): p. 499-507.
- [35] Lau, S., et al., Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clinical radiology*, 2004. 59(6): p. 487-498.
- [36] Kaftori, J.K., M. Aharon, and U. Kleinhaus, Sonographic features of gastrointestinal leiomyosarcoma. *Journal of Clinical Ultrasound*, 1981. 9(1): p. 11-15.
- [37] Das, D.K. and C.S. Pant, Fine needle aspiration cytologic diagnosis of gastrointestinal tract lesions. A study of 78 cases. *Acta cytologica*, 1994. 38(5): p. 723-729.
- [38] Landi, B., T. Lecomte, and C. Cellier, Tumeurs stromales digestives. *Post'u nantes*. Mars, 2002.
- [39] Mignon, F., et al., Imagerie des tumeurs stromales gastriques: corrélations radio-anatomopathologiques. À propos de quatre cas. *Journal de radiologie*, 2000. 81(8): p. 874-881.

- [40] Le Cesne, A., et al., Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 2005. 12(5): p. 377-389.
- [41] Elkihal, L., et al., Tumeur stromale gastro-intestinale grêlique et à différenciation schwannienne. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 2000. 9(5): p. 283-286.
- [42] Hasegawa, S., et al., Gastric stromal sarcomas: correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients. *Radiology*, 1998. 208(3): p. 591-595.
- [43] Megibow, A.J., et al., CT evaluation of gastrointestinal leiomyomas and leiomyosarcomas. *American journal of roentgenology*, 1985. 144(4): p. 727-731.
- [44] O'Sullivan, P., et al., The imaging features of gastrointestinal stromal tumours. *European journal of radiology*, 2006. 60(3): p. 431-438.
- [45] Van den Abbeele, A. 18F-FDG-PET predicts response to imatinib mesylate (Gleevec) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). in *Proc Am Soc Clin Oncol. A.* 2002.
- [46] Chani, L., et al., Détection précoce des reprises évolutives des GIST traités par Glivec par échographie-doppler avec agent de contraste. 2006, JFR.
- [47] Fletcher, C.D., et al., Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human pathology*, 2002. 33(5): p. 459-465.

- [48] Miettinen, M., L.H. Sobin, and J. Lasota, Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology*, 2005. 29(1): p. 52-68.
- [49] Min, K.-W., Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *The American journal of surgical pathology*, 1992. 16(2): p. 145-155.
- [50] Le Cesne, A., et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. in *Annales de Pathologie*. 2006. Elsevier.
- [51] Miettinen, M., M. Majidi, and J. Lasota, Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *European Journal of Cancer*, 2002. 38: p. S39-S51.
- [52] Blay, J.-Y., et al., Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Annals of Oncology*, 2005. 16(4): p. 566-578.
- [53] West, R.B., et al., The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *The American journal of pathology*, 2004. 165(1): p. 107-113.
- [54] Motegi, A., et al., PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathology international*, 2005. 55(3): p. 106-112.

- [55] Franquemont, D.W., Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *American journal of clinical pathology*, 1995. 103(1): p. 41-47.
- [56] Duensing, A., et al., Biology of gastrointestinal stromal tumors: KIT mutations and beyond. *Cancer investigation*, 2004. 22(1): p. 106-116.
- [57] Miettinen, M., et al., Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *The American journal of surgical pathology*, 2006. 30(1): p. 90-96.
- [58] Heinrich, M.C., et al., Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology*, 2003. 21(23): p. 4342-4349.
- [59] Fukasawa, T., et al., Allelic loss of 14q and 22q, NF2 mutation, and genetic instability occur independently of c-kit mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Science*, 2000. 91(12): p. 1241-1249.
- [60] Chen, Y., et al., Biological significance of chromosomal imbalance aberrations in gastrointestinal stromal tumors. *Journal of biomedical science*, 2004. 11(1): p. 65-71.
- [61] DeMatteo, R.P., et al., Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*, 2000. 231(1): p. 51.

- [62] Van Oosterom, A., et al., A phase I/II trial of the oral mTOR-inhibitor everolimus (E) and imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to IM: study update. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(16\_suppl): p. 9033-9033.
- [63] Bauer, S., et al., Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer research*, 2006. 66(18): p. 9153-9161.
- [64] Palazzo, L., et al., Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*, 2000. 46(1): p. 88-92.
- [65] Bonvalot, S., et al., Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. *Oncologie*, 2007. 9(2): p. 102-106.
- [66] Sabah, M., M. Leader, and E. Kay, Gastrointestinal stromal tumours: An update. *Current diagnostic pathology*, 2005. 11(6): p. 400-410.
- [67] Tassile, D., P.A.R. Bucher, and P. Morel, Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST): une entité particulière parmi les tumeurs digestives. *Médecine & Hygiène*, 2001. 59: p. 1361-6.
- [68] Palomeque, J.A., et al., Partial duodenectomy as a therapeutic option in multiple duodenal gastrointestinal stromal tumour associated with neurofibromatosis type 1. *Gastroenterologia y hepatologia*, 2017. 40(8): p. 534.

- [69] Le Cesne, A., et al., GIST et Glivec®: 2001, Odyssée de l' oncologie. Journées de Gastroentérologie de l'Hôpital Henri Mondor, 2002.
- [70] Plaat, B.E., et al., Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *Journal of clinical oncology*, 2000. 18(18): p. 3211-3220.
- [71] Berthet, B., et al., Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *European Journal of Cancer*, 1999. 35(3): p. 413-419.
- [72] Eilber, F.C., et al., Recurrent gastrointestinal stromal sarcomas. *Surgical oncology*, 2000. 9(2): p. 71-75.
- [73] Eilber, F.C., et al., Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas. *Annals of surgical oncology*, 1999. 6(7): p. 645-650.
- [74] Rouquie, D. and S. Bonvalot, Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisé et métastatique. *Bulletin du Cancer*, 2006. 93(4): p. 167-172.
- [75] Mavligit, G.M., et al., Gastrointestinal leiomyosarcoma metastatic to the liver. Durable tumor regression by hepatic chemoembolization infusion with cisplatin and vinblastine. *Cancer*, 1995. 75(8): p. 2083-2088.
- [76] Rajan, D.K., et al., Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2001. 12(2): p. 187-193.

- [77] Dematteo, R.P., et al., Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Human pathology*, 2002. 33(5): p. 466-477.
- [78] Buchdunger, E., et al., Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000. 295(1): p. 139-145.
- [79] Blay, J., et al., Recommendations for the management of GIST patients. *Bulletin du cancer*, 2005. 92(10): p. 907-918.
- [80] Fayette, J., et al., Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées: standards thérapeutiques en 2006. *Bulletin du Cancer*, 2006. 93(4): p. 173-180.
- [81] Bouabbadi, S., Les tumeurs stromales gastro-intestinales rompues (à propos de 03 cas). 2009.
- [82] Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine*, 2002. 347(7): p. 472-480.
- [83] Debiec-Rychter, M., et al., Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology*, 2005. 128(2): p. 270-279.

- [84] Judson, I., et al., Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2005. 55(4): p. 379-386.
- [85] Van Oosterm, A., et al. A phase 1/2 trial of the oral mTOR inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update. in *Proc am soc clin oncol*. 2005.
- [86] Evans, T., et al., Phase I dose-escalation study of the SRC and multi-kinase inhibitor BMS-354825 in patients (pts) with GIST and other solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(16\_suppl): p. 3034-3034.
- [87] Sall, I., et al., Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) et thérapies ciblées: évolution des indications chirurgicales à propos d'une série de 13 cas. *Gastrointestinal stromal tumours (GIST) and targeted therapies: changes in surgical practice about a 13 cases study. Journal africain d'hépatogastroentérologie*, 2009. 3(2): p. 75-80.
- [88] Pithorecky, I., et al., Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Annals of Surgical Oncology*, 2000. 7(9): p. 705-712.
- [89] Nguyen, V. and A. Taylor, Gastrointestinal stromal tumors—leiomyoma/leiomyosarcoma. *Emedicine. com*, 2002.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

## أورام السدى المعدية المعوية متعددة المواقع (بصدد حالتين)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

**السيد: وليد سلامي**

المزود في 28 ماي 1992 بالفقيه بن صالح

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أورام السدى المعدية المعوية – متعددة المواقع – الفحص بالمفراس –  
الجراحة – إيماينيب.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

مشرف

السيد: عبد المنعم آيت علي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: محمد أقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

أعضاء

السيد: يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني

السيد: أمين بنقبو

أستاذ في الجراحة العامة