

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 203

TUMEURS NEUROENDOCRINES DU MESENTERE
A PROPOS DE DEUX CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Asma JDAR

Née le 21 Août 1991 à Béni Mellal

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur neuroendocrine – Mésentère – Classification OMS –
Traitement.

JURY

Mr. A. ALBOUZIDI

Professeur d'Anatomie Pathologie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologie

Mr. A. AIT ALI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. F. ZOUAIDIA

Professeur d'Anatomie Pathologie

Mr. H. ENNOUALI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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 – <u>Clinique Royale</u> |
| 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 OUZZANI 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 | Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u> |
|---------------------|---|

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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. BENSOUA 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. BENSOUA 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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. EL AMRANI Sabah
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 Abbès
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*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

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

Gynécologie-Obstétrique



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

Novembre 1998

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

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

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*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

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

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

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



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

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. DRISSE 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 *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

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

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*

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie



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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire



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

Pr. ABOUZAHIR Ali*

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
 Hématologique
 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

Médecine interne



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 Lamya
 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
 Pr. ERRABIH Ikram

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
 Gastro entérologie

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

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
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*
Pr. EL KABABRI Maria

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

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



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*

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.

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

***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

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.

*Enseignants Militaires



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 OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | 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*





Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...



A mon très cher père ,

Azzaddine

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi
par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Tu m''as appris, le sens du travail, de l'honnêteté
et de la responsabilité.*

*Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.
Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout
au long de mes études.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,
ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices
que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.*

*Je souhaite que cette thèse t''apporte la joie de voir aboutir
tes espoirs et j''espère avoir été digne de ta confiance.
puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.*

A ma merveilleuse mère fatima ezzahra

A MA MERVEILLEUSE MÈRE

"الجنة تحت أقدام الأمهات"

*Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur
de mon amour et mon affection.*

*A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien,
ton amour, n'aurait pu voir le jour.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral
au long de mes études.*

*Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit
de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression
de ma gratitude et mon profond amour.*

*puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie
et te procurer longue vie.*

A Mon mari.

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour t'exprimer mon amour et mon affection.*

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté,

et mon déclencheur de fou rire

*Tes sacrifices, ton soutien moral, tes conseils
et tes encouragements m'ont beaucoup servi.*

*Je te remercie pour tout ce que tu es,
t'avoir à mes côtés est le baume de mon existence*

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour
et de la gratitude que je porte pour toi.*

*Que Dieu te protège et consolide
les liens sacrés qui nous unissent.*

« je t'adore »

A ma sœur Hanae

*A mon ame soeur , a ma collègue ,
a ma accompagnante et la future médecin*

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 sœurs Oumaima et la petite Hafsa

*Vous avez toujours été tendres, généreux,
tolérants, très souriantes, juste formidables...*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail
l'expression de ma grande estime et ma profonde affection.*

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.

Je vous aime

A ma grande mère maternelle

Notre source de tendresse

Que dieu vous préserve

A la mémoire de mes grands parents

J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous

pour que vous nous partagiez ce bonheur.

puisse dieu vous réserver sa dévotion à sa bien large

miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis

auprès des prophètes et des saints.

A mes oncles :

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression

de mes sentiments les plus chaleureux,

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes tantes :

*Que ce travail soit le témoignage de mon affection
et mon attachement.*

Puisse Dieu vous procurer santé et bonheur

A la famille de mon mari

En témoignage de mon affection et respect

A mes amies

*Sara zahid, Ghizlane Kassar, Ratiba Jennane ,
Zine Kabba , Salma Jebli , Najoua Hnach , Nisrine Hikki ,
Chaimae Jioua , Anass Chbihi*

*A mes collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech ainsi mes camarades de promotion de Rabat
Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection
que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche
de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*

*À tous mes maîtres de l'enseignement primaire,
Secondaire, et supérieur*

Au Docteur Mohamed Reda Elochi

*Je vous remercie pour l'aide
que vous m'avez apporté au cours
de la préparation de cette thèse*



Remerciements

A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Abderahmane ALBOUZIDI
Professeur d'Anatomie pathologique
Chef de pôle des laboratoires
De l'HMIMV de Rabat

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.
Nous garderons toujours de votre enseignement, un souvenir indélébile.
Veillez cher président et maître, croire à l'expression de notre plus
Profond respect et notre sincère admiration.

A notre maître et Rapporteur de thèse :
Monsieur le professeur Mohammed OUKABLI
Professeur d'anatomie pathologique
Chef de Service d'anatomie pathologique
De l'HMIMV de Rabat

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 enseignement 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 :
Monsieur le Professeur Abdelmounaim AIT ALI
Professeur de chirurgie viscérale
De l'HMIMV de Rabat

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens
du devoir nous ont énormément marqué.*
*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*
*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude.*

À notre maître et juge de thèse :
Monsieur le Professeur Hassane ENNOUALI
Professeur de Radiologie
De l'HMIMV de Rabat

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail,
nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil
très aimable et votre aide précieuse.
Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux.*

A notre maître et juge de thèse :
Monsieur le Professeur Fouad ZOUAIDIA
Professeur d'Anatomie pathologie
De l'Hôpital Ibn Sina de Rabat

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

*Veillez accepter, cher maître, ce travail
avec toute notre estime et haute considération.*



Lise des illustrations

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| FIGURE 1: ORIGINE EMBRYOLOGIQUE DES CELLULES NEUROENDOCRINES..... | 10 |
| FIGURE 2: LOCALISATION ANATOMIQUE DES ORGANES DE LA SPHERE DIGESTIVE ABRITANT LE SYSTEME ENDOCRINIEN DIFFUS..... | 11 |
| FIGURE 3: COUPE CAUDALE D'UN EMBRYON EN FIN DE DELIMITATION (4EME SEMAINE) [17]..... | 14 |
| FIGURE 4: FORMATION ET DEVELOPPEMENT DU MESENTERE DORSAL [16]..... | 14 |
| FIGURE 5: MESENTERE, INTESTIN GRELE, GROS INTESTIN : VUE VENTRALE MONTRANT LA FACE POSTERIEURE DU MESENTERE [73]..... | 16 |
| FIGURE 6: VUE VENTRALE DE L'ABDOMEN MONTRANT LA RACINE DU MESENTERE : COLON TRANSVERSE RELEVE, MESENTERE COUPE ET INTESTIN GRELE RESEQUE [73]..... | 18 |
| FIGURE 7: VASCULARISATION ARTERIELLE DE L'INTESTIN GRELE [73]..... | 20 |
| FIGURE 8: SCHEMA MONTRANT LA DISPOSITION DES VEINES DE L'INTESTIN GRELE : | 21 |
| FIGURE 9 : PROLIFERATION FAITE DE CORDONS ET MESSIFS DE CELLULES MONOMORPHES (HEX100)..... | 29 |
| FIGURE 10 : LES CELLULES TUMORALES EXPRIMENT LA SYNAPTOPHYSINE DE FAÇON INTENSE ET DIFFUSE (X200)..... | 29 |
| FIGURE 11 : LÉSION SOLIDE ENCAPSULÉE ADHÉRENTE AU PETIT ARC..... | 31 |
| FIGURE 12 : PROLIFERATION TUMORALE CORDONALE ET TRABECULAIRE (HE, X100)..... | 31 |

| | |
|---|----|
| FIGURE 13 : POSITIVITE INTENSE DE LA CHROMOGRANINE (A), SYNAPTOPHYSINE (B) AVEC UN KI67 INFERIEUR A 2% (C) (×200)..... | 32 |
| FIGURE 14 : FREQUENCE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES EN FONCTION DE LEUR ORIGINE..... | 34 |
| FIGURE 15 : AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DES TNE, POPULATION DE L'US ; 1973-2005 | 36 |
| FIGURE 16 : INCIDENCE DES TNE POUR 100.000 | 36 |
| FIGURE 17 : INCIDENCE DES TNE / 100.000 | 37 |
| FIGURE 18: STRUCTURE DE LA PROTEINE MTOR..... | 42 |
| FIGURE 19: L'ECHO-DOPPLER DANS LE PLAN AXIAL A MONTRE UNE LESION SOLIDE HYPER VASCULAIRE | 58 |
| FIGURE 20 : COUPE TOMODENSITOMETRIQUE DE L'ABDOMEN ET DU PELVIS APRES INJECTION DE PDC MONTRANT UNE MASSE MESENTERIQUE DE 2 CM PARTIELLEMENT CALCIFIEE AVEC 2 ADENOPATHIES ADJACENTES ET REACTION DE LA GRAISSE ADJACENTE A LA FACE ANTERIEURE DE LA MASSE [18] | 61 |
| FIGURE 21 : SCINTIGRAPHIE AUX OCTREOTIDES MONTRANT (A) FOYER DE FIXATION INTENSE AU NIVEAU DE LA TUMEUR PRIMITIVE MESENTERIQUE ET AU NIVEAU DES ADENOPATHIES RETRO PERITONEALES. ELLE NOTE L'ABSENCE DE METASTASES HEPATIQUES. ELLE MONTRE AUSSI UN PETIT FOYER DE FIXATION AU NIVEAU D'UNE ADENOPATHIE SUPRA-CLAVICULAIRE GAUCHE [15]. | 61 |
| FIGURE 22: IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM) HEPATIQUE [59] : L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM) HEPATIQUE MONTRANT DEUX LESIONS SECONDAIRES D'UNE TUMEUR ENDOCRINE (TE) NON SECRETANTE. LES LESIONS APPARAISSENT EN HYPER SIGNAL T2 ET PRENNENT LE PDC APRES INJECTION INTRAVEINEUSE DE GADOLINIUM | |

| | |
|---|----|
| (FLECHE BLANCHE). A : IMAGE EN PONDERATION T2 ; B : IMAGE EN PONDERATION T1 [59]. | 62 |
| FIGURE 23: COLORATION DE GRIMELIUS : A) : GX100 ; B) :GX200. | 74 |
| FIGURE 24: MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES DE LA CELLULE NEUROENDOCRINE TUMORALE | 75 |

LISTE DES TABLEAUX :

| | |
|---|----|
| TABLEAU 1: ORIGINE EMBRYONNAIRE DES ORGANES DU TRACTUS DIGESTIF..... | 11 |
| TABLEAU 2: LA CLASSIFICATION OMS 2010 DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES..... | 44 |
| TABLEAU 3 : PROPOSITION DE CLASSEMENT (TUMEURS NEUROENDOCRINES)..... | 48 |
| TABLEAU 4 : COMPTE RENDU DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE D'UNE TUMEUR NEUROENDOCRINE DIGESTIVE..... | 77 |



Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| 5-HIAA | : Acide 5-hydroxy-indole-acétique. |
| 5-HT | : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine |
| ABD | : Abdominale. |
| AC | : Anticorps. |
| ACTH | : Hormone corticotrope hypophysaire. |
| AJCC | : American Joint Committee on Cancer. |
| APUD | : Amine Precursor Uptake and Decarboxylation. |
| ASP | : Abdomen sans préparation |
| ATCD | : Antécédents. |
| Cg | : Chromogranine. |
| ECG | : Electrocardiogramme |
| ECL | : Enterochromaffin like. |
| ENETS | : European Neuroendocrine Tumor Society. |
| FDG | : Fluorodésoxyglucose |
| FOGD | : Fibroscopie oesogastroduodénale. |
| IRM | : Imagerie par résonnance magnétique. |
| LB | : Le lavement baryté |
| mTOR | : mammalian target of rapamycin |
| NEM | : Néoplasie endocrinienne multiple. |
| NES | : Neuron Specific Enolase. |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé. |
| PDC | : Produit de contraste |

PET : tomodensitométrie par émission de positrons

SRS : Scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine

TDM : Tomodensitométrie.

TG: : Transit du grêle

TNE : Tumeur neuroendocrine.

TNED : Tumeur neuroendocrine digestive.

TSC2 : Tuberous Sclerosis Complex 2

UICC : Union for International Cancer Control.

VEGF : vascular endothelial growth factor.

VIP : Vasoactif intestinal peptide.



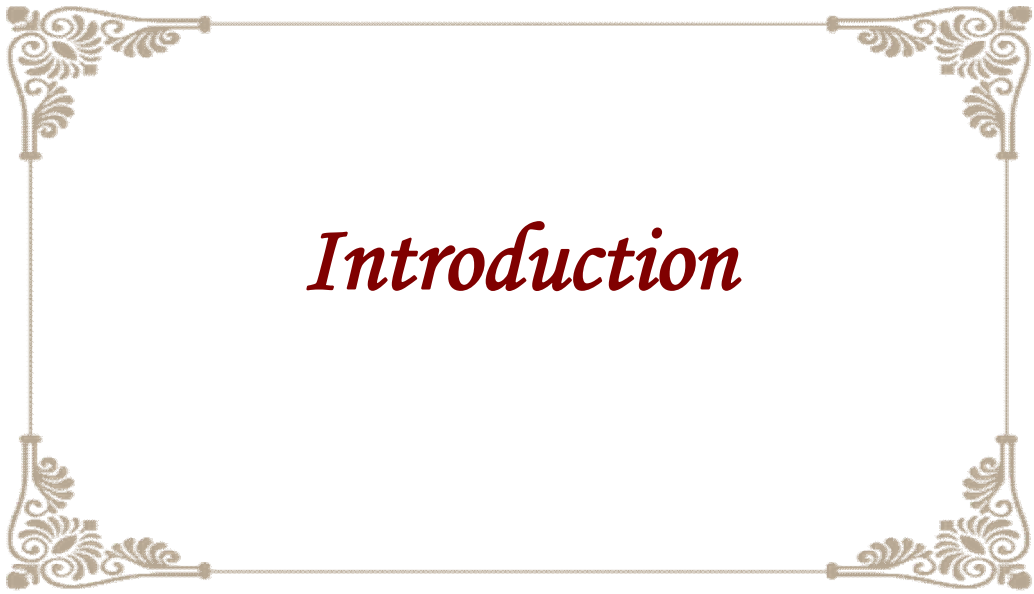
Sommaire

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| HISTORIQUE | 4 |
| RAPPELS | 7 |
| I. RAPPEL DU SYSTEME DES CELLULES NEUROENDOCRINES : | 8 |
| 1. Rappel embryologique:..... | 8 |
| 2. Organisation anatomique..... | 12 |
| II. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET ANATOMIQUE DU MESENTERE : | 13 |
| 1. Organogénèse du péritoine et développement des mésentères:..... | 13 |
| 2. Rappel anatomique du mésentère:]..... | 15 |
| 2.1 Configuration et rapports :..... | 15 |
| 2. 2 Contenu du mésentère :..... | 19 |
| III. ROLE DU MESENTERE: | 22 |
| ETIOPATHOGENIE | 24 |
| OBSERVATIONS | 26 |
| DISCUSSION | 33 |
| I. L'EPIDEMIOLOGIE : | 34 |
| 1. Incidence :..... | 35 |
| 2. Sexe :..... | 35 |
| 3. Age :..... | 35 |
| 4. Race :..... | 38 |
| 5. Facteurs de risques :..... | 38 |
| 6. Syndromes génétiques héréditaires[39] :..... | 39 |
| a. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1..... | 39 |
| b. Syndrome de Von Hippel-Lindau..... | 40 |

| | |
|---|----|
| c. Neurofibromatose de type 1..... | 41 |
| d. Sclérose tubéreuse de Bourneville..... | 42 |
| II. CLASSIFICATIONS OMS 2010-2017 :..... | 43 |
| A. La classification OMS 2010 :..... | 43 |
| B. Insuffisances de la classification OMS 2010:..... | 44 |
| C. Classification 2017 des TNE selon le 14eme congrès de l'ENETS :..... | 46 |
| III. CLINIQUE :..... | 49 |
| 1. Circonstances de découverte..... | 50 |
| 1.1 Les douleurs abdominales:..... | 50 |
| 1.2 Le syndrome carcinoïde:..... | 51 |
| 1.2.1 Les flushs:..... | 51 |
| 1.2.2 La diarrhée:..... | 52 |
| 1.2.3 La cardiopathie carcinoïde:..... | 53 |
| 2. Les signes généraux :..... | 53 |
| 3. Les accidents aigus:..... | 54 |
| 3.1 Ischémie et infarctus mésentériques:..... | 54 |
| 3.2 L'infection..... | 55 |
| 3.3 Les accidents subocclusifs et occlusifs :..... | 55 |
| 3.4 La crise carcinoïde :..... | 56 |
| 3.5 L'ascite :..... | 56 |
| IV. PARACLINIQUE..... | 57 |
| 1. Imagerie :..... | 57 |
| 1.1 Echographie abdominale :..... | 57 |
| 1.2 La tomodensitométrie (TDM):..... | 58 |
| 1.3 Scintigraphie :..... | 60 |
| 1.4 Imagerie par résonance magnétique :..... | 62 |
| 1.5 Opacifications digestives :..... | 63 |

| | |
|---|----|
| 1.6 Abdomen sans préparation : | 63 |
| 2. Les examens endoscopiques : | 63 |
| 3. Biologie..... | 64 |
| 4. Anatomopathologie | 66 |
| 4.1 Macroscopie..... | 67 |
| 4.2 Histologie..... | 68 |
| 4.3 Histochimie..... | 69 |
| 4.4 Immunohistochimie..... | 70 |
| 4.4.1 Les marqueurs neuroendocrines | 70 |
| 4.4.2 Les marqueurs de produits de sécrétion spécifiques : | 76 |
| 4.4.3 Les Marqueurs de la prolifération cellulaire: | 76 |
| V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:..... | 78 |
| - Sur le plan radiologique : | 78 |
| - Sur le plan morphologique : | 78 |
| VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC | 79 |
| VII. TRAITEMENT | 80 |
| 1. But du traitement..... | 80 |
| 2. Moyens..... | 81 |
| 2.1 Le traitement médical symptomatique: | 81 |
| 2.1.1 Les analogues de la somatostatine: | 81 |
| 2.1.2 L'interféron:..... | 81 |
| 2.2 Traitement anti tumoral: | 82 |
| 2.2.1 La chirurgie:..... | 82 |
| 2.2.2 La chimiothérapie : | 83 |
| 2.2.3 Thérapies ciblées [39] | 84 |
| 2.2.3.1 Ciblage des récepteurs à activité tyrosine kinase | 85 |
| 2.2.3.2 Ciblage de l'angiogénèse | 85 |

| | |
|---|----|
| 2.2.3.3 Ciblage de la voie de signalisation mTOR..... | 86 |
| 3. Les indications: | 87 |
| VIII. SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE : | 89 |
| CONCLUSION | 90 |
| RESUMES | 93 |
| BIBLIOGRAPHIE | 97 |



Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent un groupe hétérogène de néoplasmes ayant pour caractères communs la conservation de certaines propriétés morphologiques, phénotypiques et fonctionnelles des cellules endocrines normales.

Elles touchent essentiellement le poumon et le système gastro-intestinal, en particulier l'intestin grêle, l'appendice, le rectum et le pancréas. Egalement décrites dans les ovaires, la prostate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le col de l'utérus.

Celles du tube digestif et du pancréas sont les plus fréquentes ; elles représentent environ 70 % des cas [1]. Elles restent néanmoins des tumeurs rares.

Les TNE mésentériques sont extrêmement rares et sont souvent secondaires à une autre tumeur primaire localisée ailleurs [2]. Ces tumeurs peuvent survenir de façon sporadique ou être une composante d'un syndrome héréditaire.

Cette localisation mésentérique est dominée par les tumeurs d'origine lymphoïde principalement le lymphome (en particulier le phénotype non hodgkinien B) qui est la tumeur solide mésentérique la plus fréquente. Les tumeurs neuroendocriniennes de l'intestin grêle sont rares, mais les métastases ganglionnaires mésentériques sont présentes dans 80 à 90% des cas. 8% des tumeurs desmoïdes sont localisées dans le mésentère. Les autres tumeurs du mésentère sont rares.

Le problème principal posé en général par ces tumeurs est l'évaluation de leur degré de malignité et de leur évolutivité. Le diagnostic de plus en plus fréquent de ces lésions à un stade de plus en plus précoce grâce aux progrès de l'imagerie et de l'endoscopie, l'homogénéisation de la prise en charge clinique, l'apparition de traitements efficaces pour les formes métastatiques, le recours de plus en plus systématique à des réunions de concertation multidisciplinaires spécialisées, tous ces facteurs ont exercé une forte pression pour l'amélioration et la standardisation du diagnostic anatomopathologique des TNE digestives. Cette pression s'est traduite par la modification, parfois profonde, des classifications histologiques en usage, l'introduction de nouveaux concepts comme le grade histologique et l'apparition, pour la première fois, de classifications TNM spécifiques [3].

La prise en charge est basée sur le traitement chirurgical associé ou non à un traitement médical.

Le but de notre travail est de rapporter deux observations à propos de ces tumeurs rares avec revue de la littérature; tenter de déterminer leurs particularités épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques à la lumière de la nouvelle classification 2017 et mettre le point sur les moyens diagnostiques, le pronostic et les modalités thérapeutiques.



Longtemps regroupées sous le terme de tumeurs carcinoïdes TC, les TNED ont connu des modifications sur tous les plans tout au long de l'histoire.

En 1864 fut par Langhans la première description de la tumeur carcinoïde (TC) [4].

En 1870, Heidenhain décrit une population de cellules chromaffines dans l'intestin grêle et suggère que le tube digestif pourrait avoir une fonction endocrine [5].

En 1882, Berger décrit la TC de l'appendice pour la première fois l'appelant argentaffinoma, une tumeur très rare de l'enfant [6].

En 1907 Le terme de TC fut introduit par Oberndorfer, qui considérait cette tumeur comme de nature bénigne [7]. Il résumait ses caractéristiques comme suit :

- Petite taille et souvent multiple.
- Histologiquement, non différenciée mais suggestive de formation glandulaire.
- Bien définie sans aucune tendance d'infiltration de voisinage.
- Absence de métastases.
- Multiplication apparente lente n'atteignant pas de gros volume et semblant inoffensive.

En 1914, Masson montre que certaines de ces cellules sont argentaffines et Hamperl met en évidence une seconde population de cellules, qui sont argyrophiles mais pas argentaffines [5]. La mise en évidence de cellules argentaffines et/ou argyrophiles dans d'autres organes comme la thyroïde, le

thymus, l'appareil respiratoire, a conduit Friedrich Feyrter à décrire un « système des cellules claires », appelé également système endocrinien diffus [5]. En 1938, cet auteur a surtout suggéré que les cellules claires pouvaient avoir un effet hormonal local (paracrine) [5].

20 années plus tard, en 1954, Thorson décrivit le syndrome carcinoïde [8].

On pensait alors que l'histoire naturelle des TC variait selon leur topographie, celles de l'appendice étaient considérées comme bénignes et celles du grêle comme malignes.

Pearse, qui a montré que ces cellules claires ont des propriétés chimiques particulières (captation de précurseurs d'amines et décarboxylation), les a regroupées dans un ensemble appelé système APUD (Amine Precursor Uptake and subsequent Decarboxylation : captation et décarboxylation des précurseurs d'amines) [5]. La démonstration que les neurones du système nerveux autonome, les cellules C thyroïdiennes et les cellules chromaffines de la médullosurrénale, étaient dérivées de la crête neurale a conduit Pearse en 1968, à supposer que toutes les cellules porteuses des propriétés APUD dérivait de la crête neurale [5]. Cette hypothèse a ensuite été reprise et élargie par Bolande qui a proposé le concept de « neurocristopathie » regroupant un ensemble de maladies qui seraient associées à un trouble du développement de la crête neurale [5]. Depuis, ce point de vue reste très discuté et la classification des TNED ne cessent d'être modifiée.



I. RAPPEL DU SYSTEME DES CELLULES

NEUROENDOCRINES :

1. Rappel embryologique: [9,10]

Les cellules neuroendocrines sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme. L'origine embryonnaire des cellules endocrines a longtemps été discutée. Durant de nombreuses décennies, la conception dominante prétendait que les cellules du système endocrinien diffus dérivait de précurseurs issus de la crête neurale qui migraient vers leur localisation définitive. Les cellules endocrines des tissus périphériques étaient alors regroupées dans un système commun, appelé APUD (pour amine precursor uptake and decarboxylation). Cette ancienne conception est désormais abandonnée et l'essor de l'embryologie et de la biologie développementale a permis de préciser l'origine embryonnaire des cellules endocrines.

Initialement, la présence de marqueurs neuronaux (NSE) au sein des tumeurs carcinoïdes, d'épithéliomas thyroïdiens à cellules C, au même titre qu'au sein des tumeurs neuronales et des phéochromocytomes, a orienté les hypothèses vers une même origine neuro-ectodermique : la crête neurale, feuillet embryologique doté d'une grande plasticité de différenciation et d'une capacité étendue de diffusion.

Les expériences de Le Douarin sur les chimères embryonnaires caille-poule ont clarifié les données de l'embryologie du SNE : les cellules neuroendocrines du tube digestif, du pancréas et de l'appareil respiratoire ne sont pas d'origine neuro-ectodermique mais d'origine endodermique.

Bien qu'il n'y ait pas une origine unique des cellules du SNE, on admet que leur présence dans des organes ou tissus très différents suggère que ces cellules ont leur source dans les différents feuilletts embryonnaires primitifs. C'est-à-dire qu'elles se forment sur place à partir de la même cellule souche que les autres types de cellules épithéliales qui les entourent.

Les données de l'embryologie (Figure 1) nous apprennent aussi que les TNE et les tumeurs carcinoïdes sont le plus souvent d'origine endodermique alors que les autres tumeurs du SNE sont issues la plupart du temps de la crête neurale.

En pratique, on individualise deux groupes de tumeurs issues des éléments du SNE:

❖ **Les tumeurs d'origine endodermique**, réparties en trois groupes :

- ☒ les tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur (*foregut*) : oesophagiennes, gastriques, duodénales, jéjunales hautes et pancréatiques. C'est le groupe des tumeurs « gastro-entéro-pancréatiques ». À ce groupe sont rattachées les tumeurs laryngées, trachéales, broncho-pulmonaires et thymiques;
- ☒ les tumeurs développées à partir de l'intestin moyen (*midgut*) : elles sont jéjunales basses, iléales, appendiculaires et cæcales ;
- ☒ les tumeurs de l'intestin postérieur (*hindgut*) qui sont les tumeurs coliques et rectales.

❖ *Les tumeurs d'origine ectodermique (crête neurale) :*

Ce sont les paragangliomes, les phéochromocytomes, les adénomes parathyroïdiens, le carcinome médullaire de la thyroïde, les neuroblastomes. Ce groupe de tumeurs présente des particularités les distinguant des TNE proprement dites. On inclut même dans ce groupe les mélanomes qui dérivent également de la crête neurale.

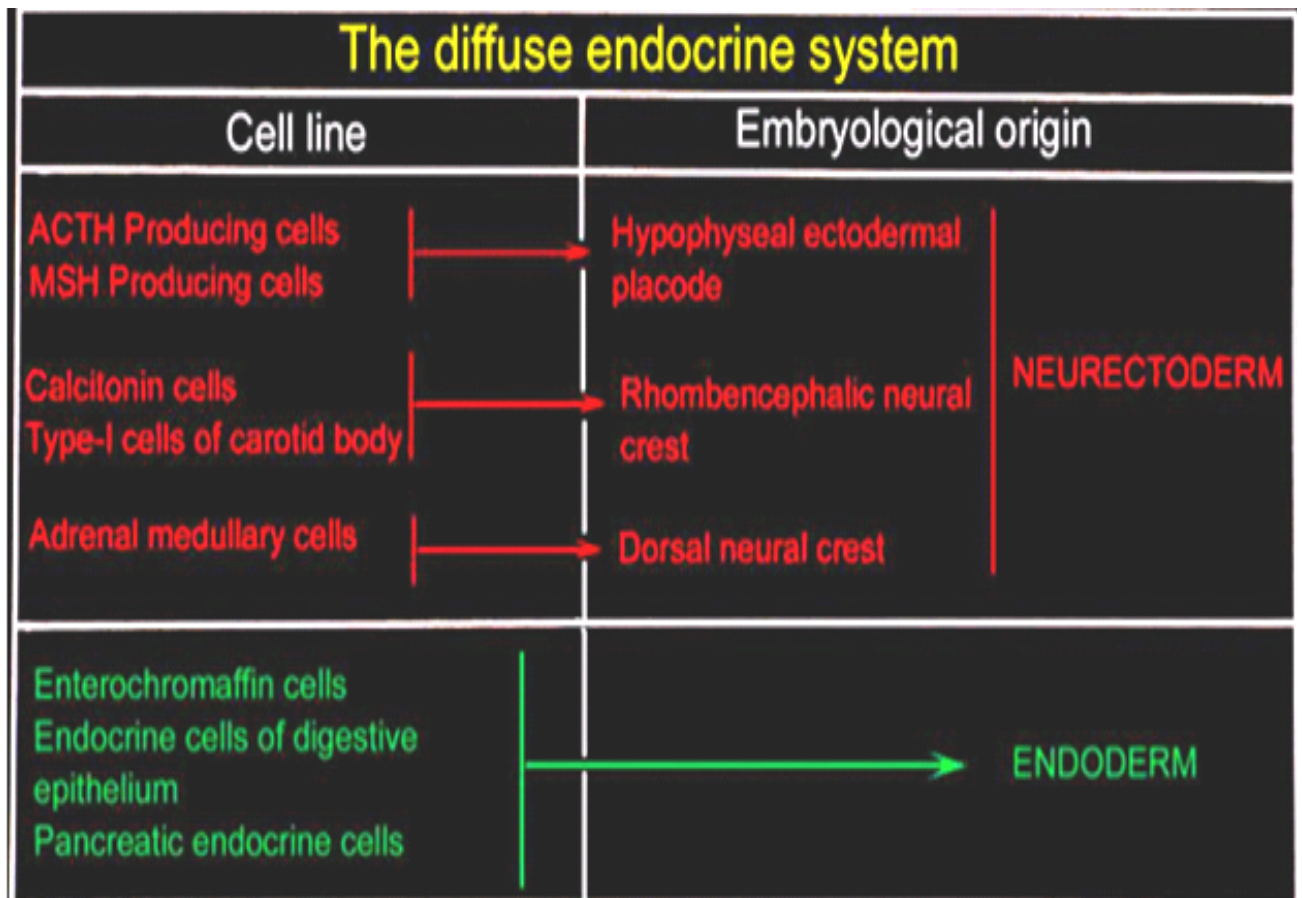


Figure 1: origine embryologique des cellules neuroendocrines.

Tableau 1: Origine embryonnaire des organes du tractus digestif.

| Partie embryonnaire | Dérivés adultes |
|---------------------|---|
| Intestin antérieur | Pharynx, partie basse du système respiratoire, œsophage, estomac, moitié proximale du duodénum, foie, pancréas, vésicule biliaire |
| Intestin moyen | Intestin grêle, moitié distale du duodénum, caecum, côlon ascendant, la plupart du côlon transverse |
| Intestin postérieur | Partie gauche du côlon transverse, côlon descendant, côlon sigmoïde, rectum, urètre |

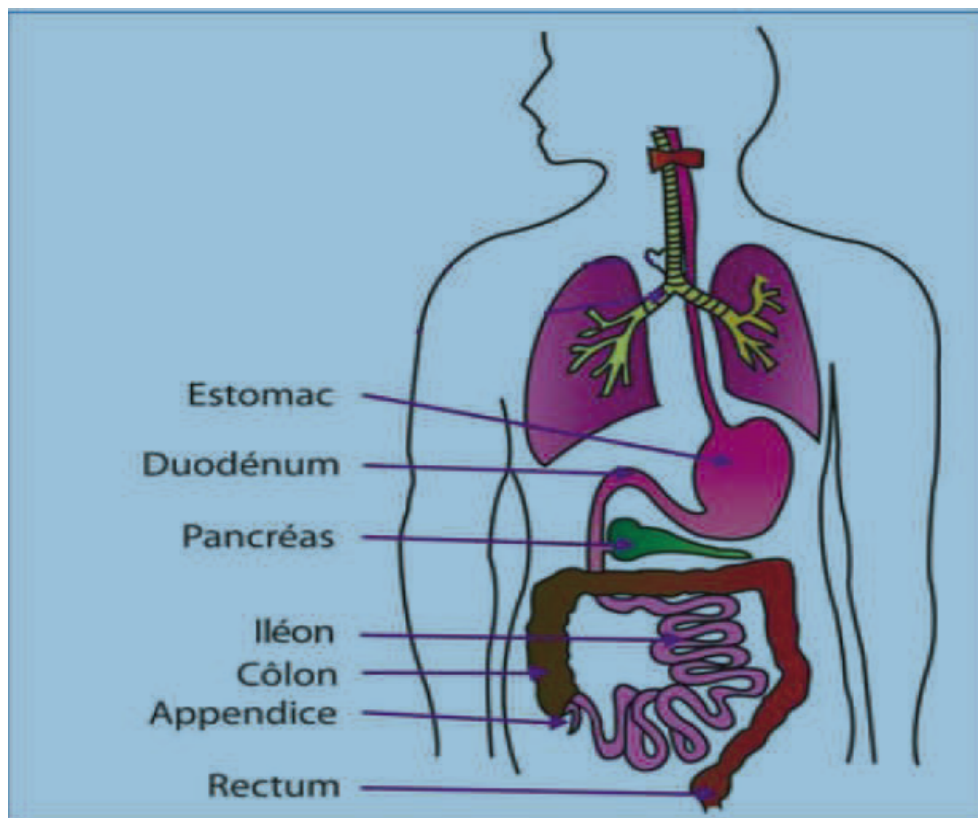


Figure 2: Localisation anatomique des organes de la sphère digestive abritant le système endocrinien diffus.

2. Organisation anatomique [11]

Trois modes d'organisation anatomique caractérisent les cellules endocrines : (1) certaines constituent des organes autonomes, ou glandes endocrines, tels que l'hypophyse, la thyroïde ou le thymus ; (2) d'autres sont associées aux organes sexuels ; (3) tandis que d'autres sont associées à d'autres types cellulaires, au sein desquels elles forment le système endocrinien diffus. C'est à cette dernière catégorie qu'appartiennent les cellules endocrines du tractus digestif et celles annexées aux muqueuses respiratoires et au revêtement de nombreux canaux excréteurs des glandes endocrines.

Le système endocrine diffus associé au tractus digestif peut être d'ailleurs considéré comme la plus grande glande endocrine de l'organisme, tant en termes de densité cellulaire que de variétés d'hormones synthétisées et sécrétées.

II. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET ANATOMIQUE DU MESENTERE :

1. Organogénèse du péritoine et développement des mésentères:[12, 13, 14]

Le péritoine dérive de la partie caudale du cœlome intra-embryonnaire. A la fin de la 3^{ème} semaine, chaque mésoderme latéral droit et gauche se divise en mésoderme somatique et mésoderme splanchnique qui cernent une cavité cœlomique.

Au début, les cavités péritonéales droite et gauche sont séparées par l'intestin primitif et les mésentères ventral et dorsal. Les deux couches accolées du mésoderme splanchnique fusionnent pour former une membrane à double couche, le mésentère primitif. Ce processus a lieu lors de la fermeture de la paroi abdominale et de la formation de la cavité péritonéale, et son évolution suivra celle du tube digestif.

Le mésentère primitif ventral disparaît très vite excepté au niveau du proenteron(foregut) où il devient mésogastre ventral.

Le mésentère dorsal s'étend du bas oesophage au rectum et sur toute la longueur, il conduit les vaisseaux sanguins, les nerfs et les lymphatiques, destinés au tube digestif.

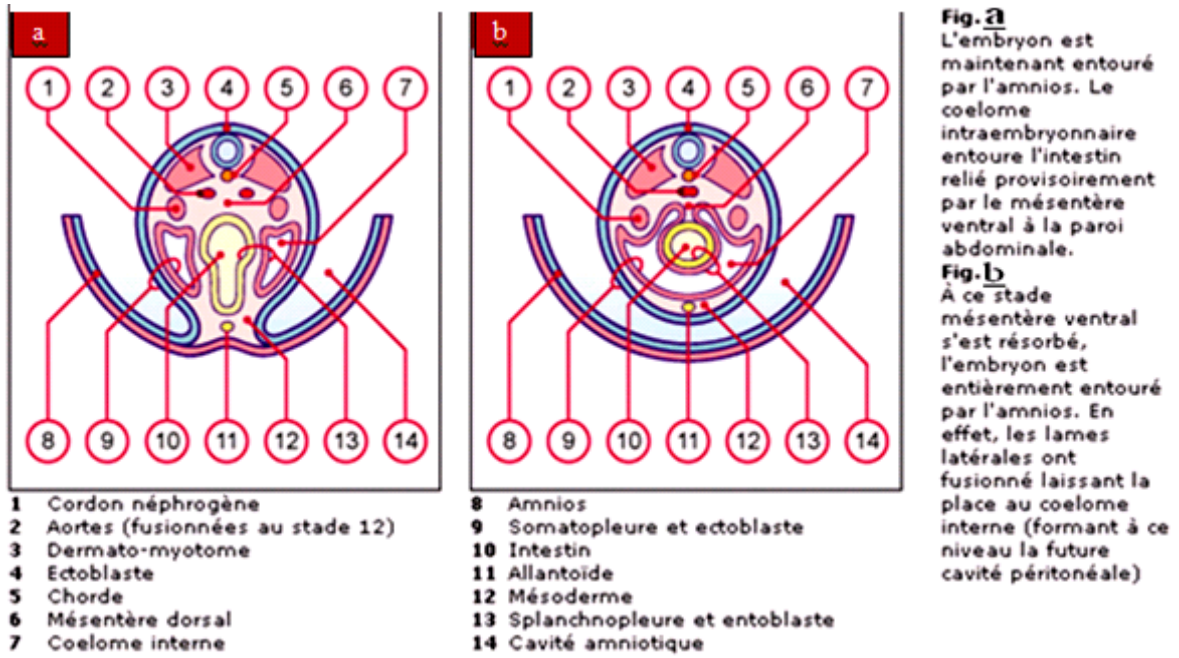


Figure 3: coupe caudal d'un embryon en fin de délimitation (4ème semaine) [14].

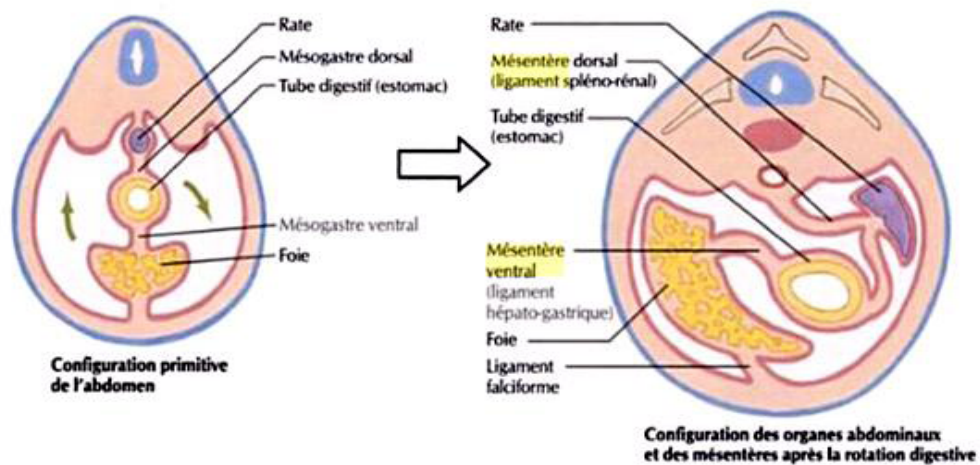


Figure 4: Formation et développement du mésentère dorsal [13].

- Dans la région duodénale, il est appelé le mésoduodénum dorsal
- Dans la région colique, il est appelé mésocolon dorsal ou grand épiploon
- Dans la zone gastrique, il est appelé mésogastre dorsal ou grand épiploon.
- le mésentère dorsal du jéjunum et de l'iléon est le mésentère propre. Celui-ci subit des modifications lors de la rotation de l'anse intestinale primitive et l'apparition de flexuosités des anses grêles :

Quand la branche efférente de l'anse intestinale primitive se déplace vers le bord droit de la cavité abdominale, le mésentère dorsal s'enroule autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Le mésentère des anses jéjuno-iléales est initialement continu avec celui du colon ascendant, mais lorsque le mésocolon ascendant fusionne avec la paroi abdominale postérieure, le mésentère trouve une nouvelle ligne d'insertion s'étendant de la zone où le duodénum est intra péritonéal, jusqu'à la jonction iléocœcale.

2. Rappel anatomique du mésentère: [12, 15, 16]

Le mésentère est un long méso qui relie les anses grêles à la paroi postérieure de l'abdomen.

2.1 Configuration et rapports :

Le mésentère est un éventail qui traverse obliquement l'étage sous-mésocolique de l'abdomen et le divise en deux parties: latéromésentérique gauche qui communique avec le petit bassin et latéromésentérique droit qui se termine dans la fosse iliaque.

On lui reconnaît deux faces, droite ou antérieure et gauche ou postérieure, correspondant respectivement aux organes sous mésentériques droit et gauches, et qui présentent de larges replis en accordéon, en nombre égal à celui des anses intestinales. Il existe deux extrémités: l'extrémité supérieure répondant à l'angle duodénojéjunal et inférieure répondant à l'angle iléocæcal.

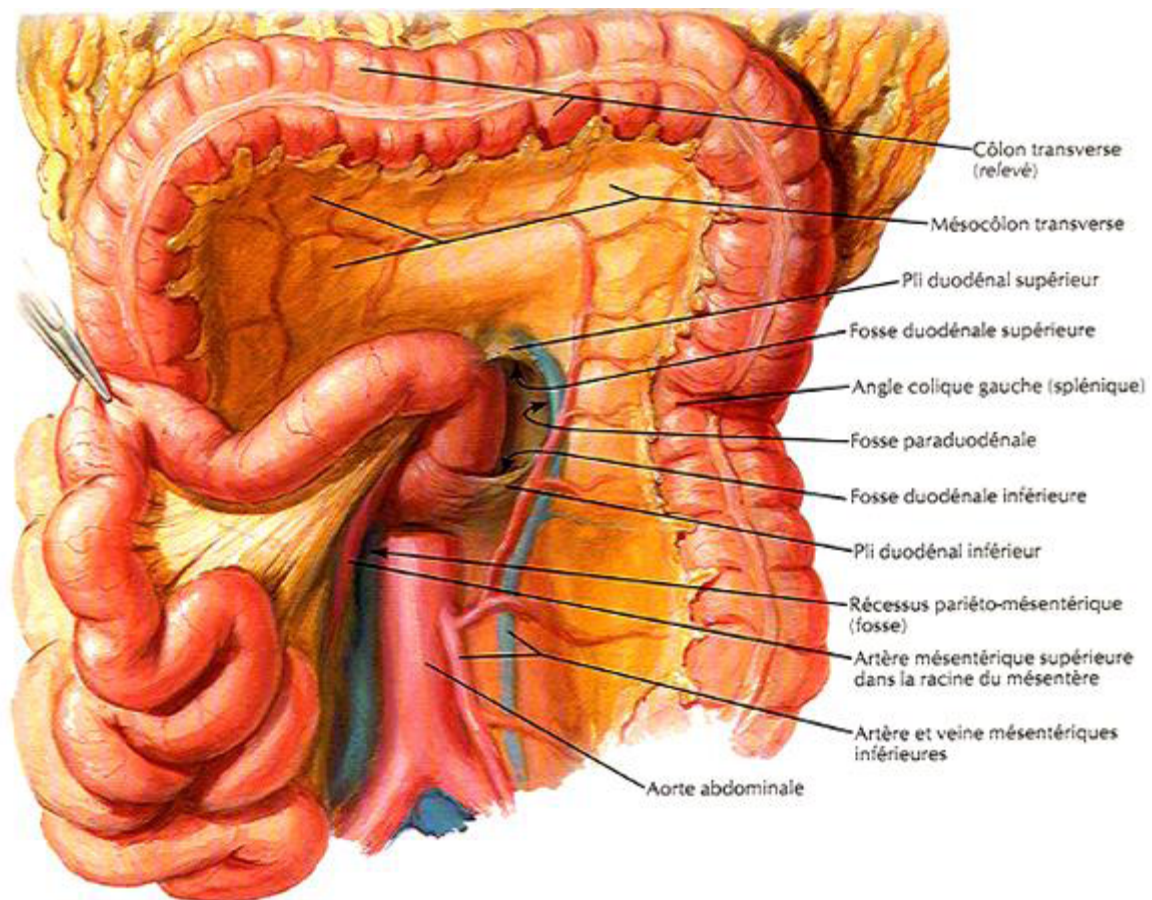


Figure 5: Mésentère, intestin grêle, gros intestin :
 Vue ventrale montrant la face postérieure du mésentère [16].

Son attache pariétale, bord adhérent ou racine du mésentère, mesure 15 à 18 cm de long. Il commence au niveau de la deuxième lombaire ou au niveau du disque entre la première et la deuxième, en dedans de l'angle duodéno-jéjunal. De là, il se dirige en bas et à droite jusqu'à la fosse iliaque droite. Dans ce trajet, ce bord longe le bord droit de la quatrième portion du duodénum en passant par l'émergence des vaisseaux mésentériques supérieurs. Plus bas, la racine du mésentère passe en avant de la veine cave inférieure; puis elle longe en dehors l'artère iliaque primitive d'abord, l'origine de l'iliaque externe ensuite, et croise dans cette région, sur le psoas, l'uretère et les vaisseaux spermatiques ou utéro-ovariens. Elle se termine à l'angle d'union du jéjuno-iléon avec le colon ascendant, en regard ou un peu en dehors de l'articulation sacro-iliaque droite et à la hauteur du promontoire. La racine du mésentère est longée de haut en bas par les vaisseaux mésentériques. Le bord intestinal ou bord libre, sinueux, mesure 5 à 6 m, le long de ce bord, les deux feuillets du mésentère s'écartent pour engainer l'intestin. L'épaisseur du mésentère est maximale au niveau de sa racine et diminue graduellement vers le bord intestinal. L'irrigation du mésentère est assurée par l'artère mésentérique supérieure qui pénètre dans la racine du mésentère au bord inférieur du pancréas.

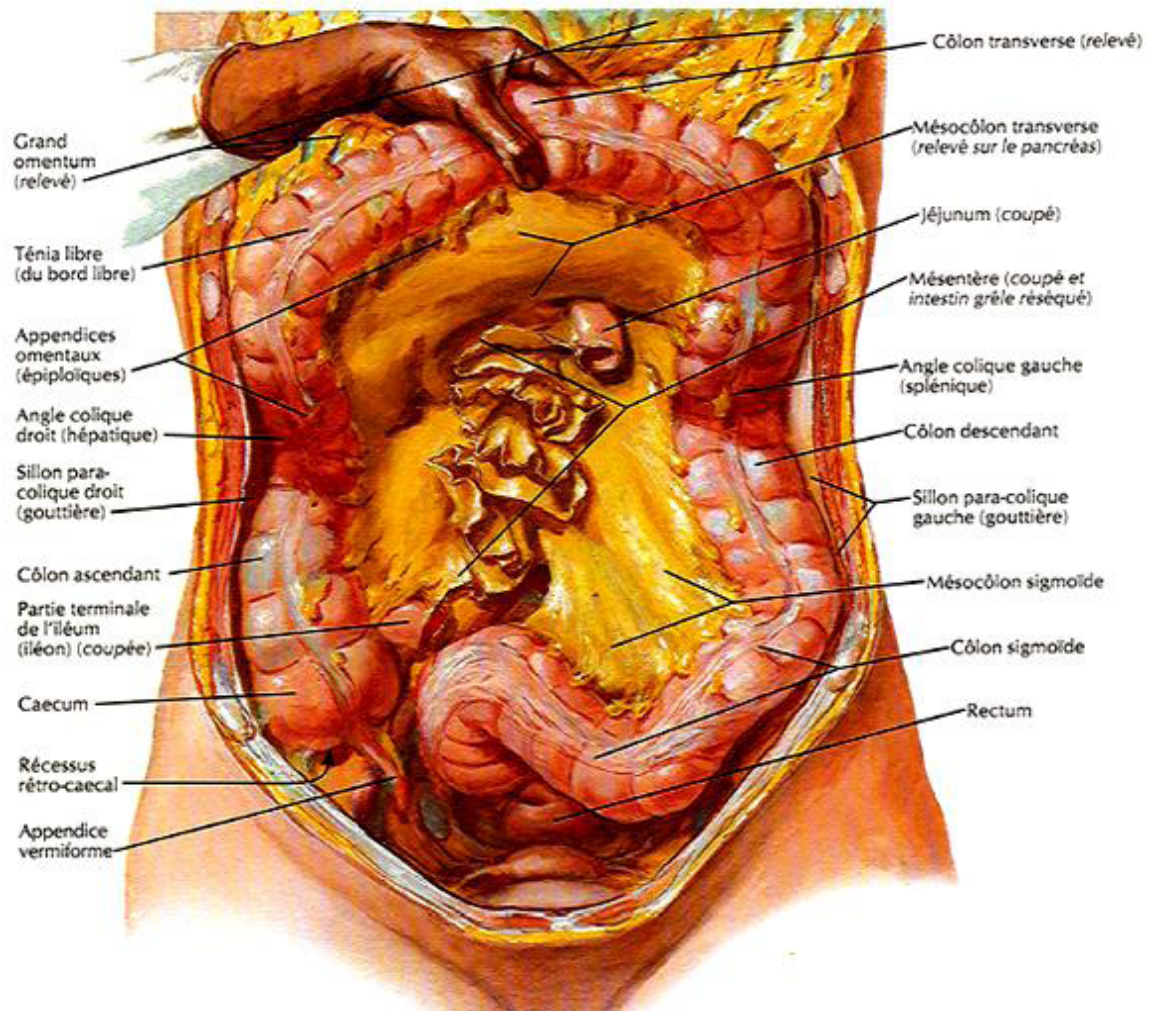


Figure 6: vue ventrale de l'abdomen montrant la racine du mésentère : colon transverse relevé, mésentère coupé et intestin grêle réséqué [16].

2. 2 Contenu du mésentère :

On trouve entre les deux feuillets du mésentère:

- L'artère mésentérique supérieure qui donne les artères du colon droit, supérieures, moyennes et inférieures ainsi que les artères du grêle au nombre de 12 à 16, distinguées en groupe supérieur, destiné aux anses horizontales du jéjunum et en groupe inférieur destiné aux anses verticales de l'iléon. Ces artères se divisent et s'anastomosent entre elles, formant des arcades multiples.
- La grande veine mésentérique qui monte à droite et en avant de l'artère, et ses branches collatérales satellites des artères intestinales.
- Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines. Ils naissent d'un premier réseau de chylifères des villosités puis se jettent vers le bord mésentérique de l'intestin dans des collecteurs (plexus inter laminaire d'Auerbach). Ces collecteurs se drainent dans la citerne de Pecquet puis gagnent les différents relais ganglionnaires et le canal thoracique.
- Le plexus mésentérique supérieur.
- De la graisse : celle-ci fait défaut chez le nouveau-né et chez l'enfant, chez l'adulte, elle est inégalement répartie suivant les régions. Elle est peu abondante à la partie supérieure du mésentère, c'est à dire au voisinage de l'angle duodéno-jéjunal.

Plus bas, le mésentère se charge progressivement de graisse; celle-ci forme même, le long de son attache intestinale et dans la moitié inférieure du mésentère, de petites « houppes graisseuses » qui diminuent ou disparaissent dans les 40 derniers centimètres du jéjuno-iléon (Latarjet).

Il existe même vers l'extrémité inférieure du mésentère une zone où celui-ci, dépourvue de graisse et de vaisseaux visibles à l'œil nu, semble à peu près uniquement constituée par deux feuillets péritonéaux adossés. Cette zone, dite «avascularie», est circonscrite par l'anse artérielle qui unit la branche terminale de la mésentérique supérieure à l'artère iléo-colique.

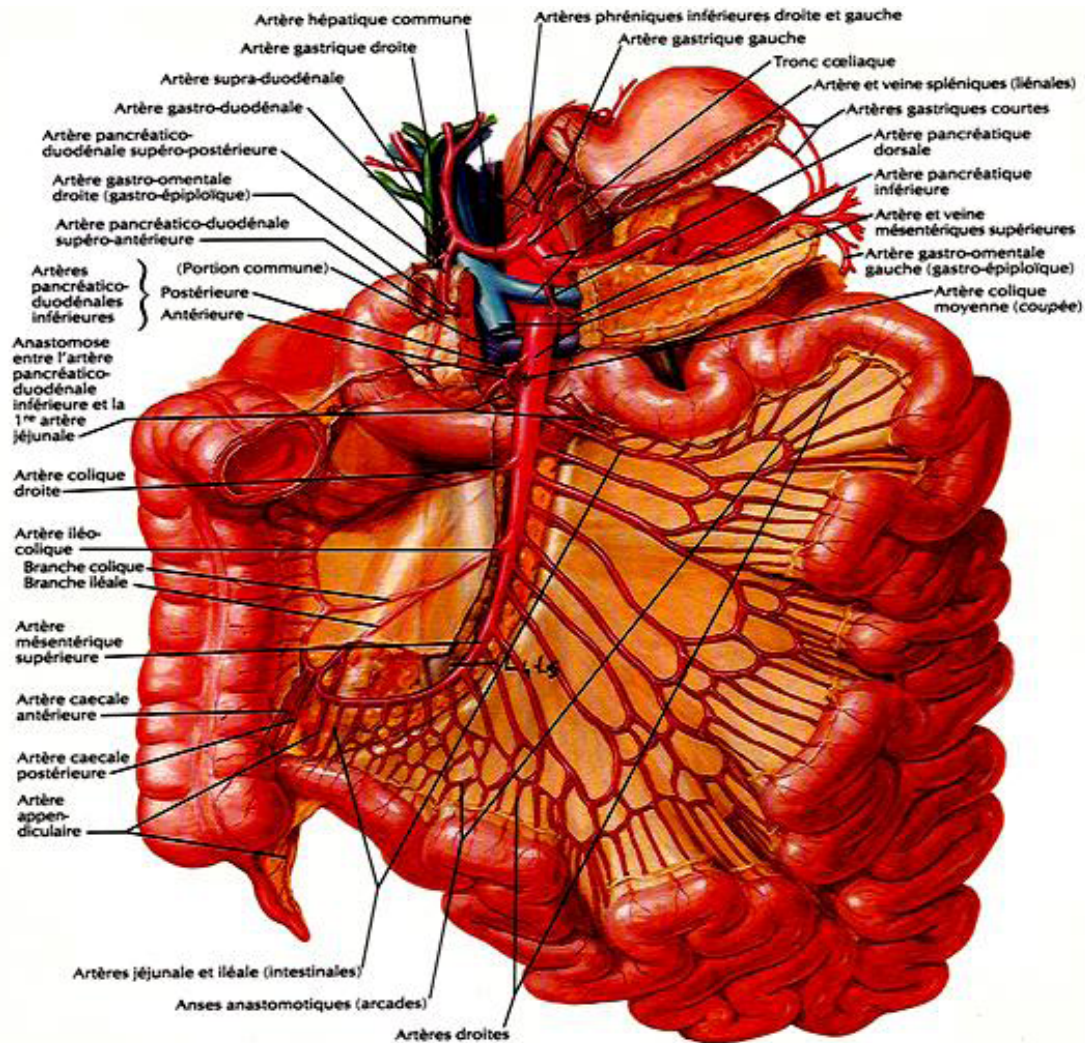


Figure 7: Vasularisation artérielle de l'intestin grêle [16].

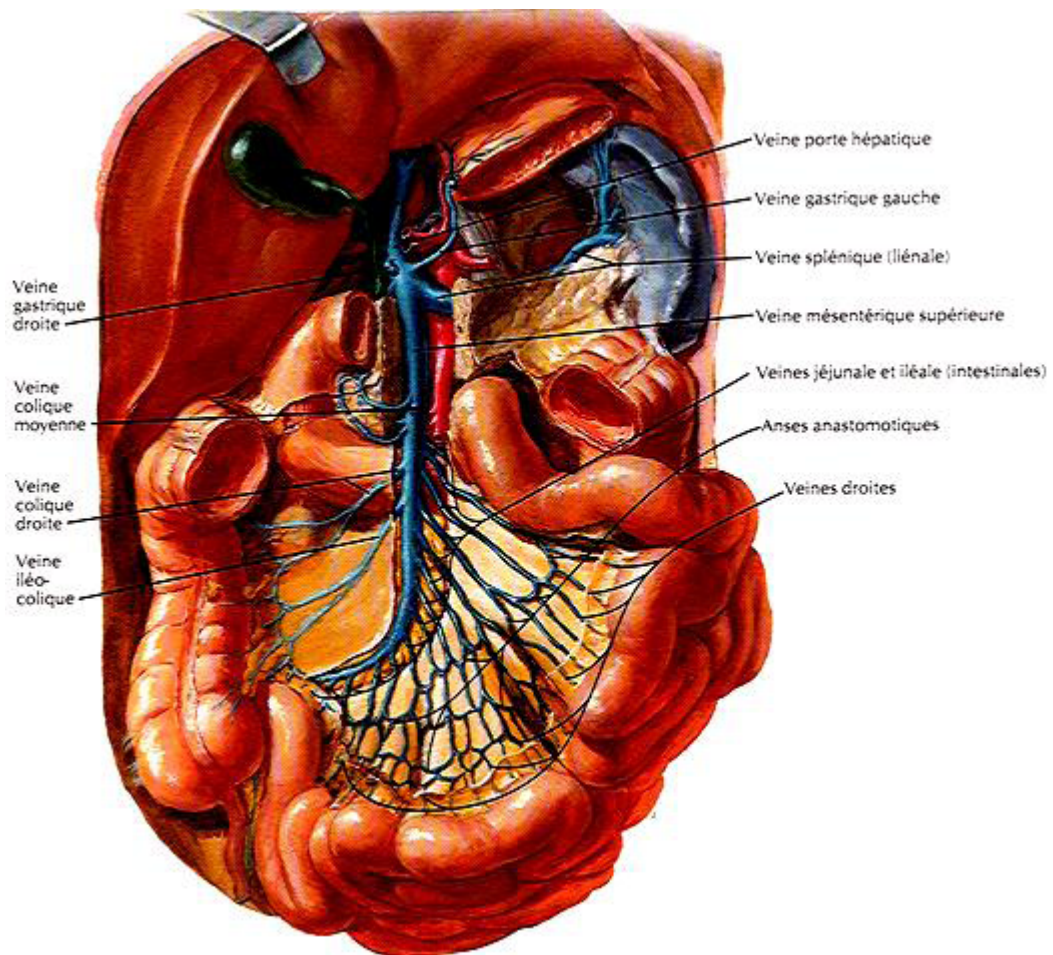


Figure 8: Schéma montrant la disposition des veines de l'intestin grêle :

Vue antérieure de l'abdomen [16].

III. ROLE DU MESENTERE [17] :

C'est une petite révolution dans le monde de la science. Une équipe de chercheurs a réussi à démontrer que le mésentère était un organe à part entière. Cette découverte pourrait mener à de nouvelles avancées scientifiques.

Le professeur de chirurgie John Calvin Coffey, chercheur à l'hôpital universitaire de Limerick, en Irlande, et principal auteur de la découverte a indiqué dans une étude scientifique que «La description anatomique qu'on avait [du mésentère] depuis 100 ans était fausse». «Cet organe est en fait une structure unique et continue», écrit-il dans un article publié dans *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* ».

Léonard De Vinci avait été un des premiers à décrire, aux XVe et XVIe siècles, cette structure du corps humain considérée pendant plusieurs centaines d'années comme étant constituée de plusieurs membranes différentes.

La découverte que le mésentère, qui relie l'abdomen à l'intestin, est en réalité une structure unique a été réalisée par John Calvin Coffey et ses collègues en 2012.

Depuis cette date, l'équipe de chercheurs a continué à rassembler des preuves pour démontrer que le mésentère devait être classé comme un organe à part entière. C'est désormais chose faite, la bible de l'anatomie humaine, le livre *Gray's Anatomy*, a même été corrigée pour inclure le mésentère dans la liste des organes.

De nos jours, on serait tenté de croire que l'anatomie humaine ne présente plus aucun secret et pourtant, des scientifiques ont pu récemment découvrir un organe dans notre corps dont on ne connaissait pas l'existence auparavant. Cet

organe, appelé mésentère, réside dans notre tube digestif et pourrait détenir la clé à de nombreux troubles liés à la digestion. La découverte du mésentère a commencé en 2012 mais il aura fallu 4 ans de recherche prolongée pour que ces résultats soient officiellement publiés.

Pour l'instant, on ne connaît pas encore exactement le fonctionnement du mésentère.

C'est une partie du corps qui a été longtemps ignorée, considérée comme étant inutile, mais dont le rôle dans l'activité de nombreux systèmes du corps humain commence à être reconnu par les scientifiques. Toutefois, l'anatomie et la structure du mésentère sont à présent connues. C'est un organe qui permet notamment le transport du sang et de la lymphe entre l'intestin et le reste du corps. D'autre part, il relie l'intestin grêle à la paroi postérieure de l'abdomen. Bien que les chercheurs aient confirmé que le mésentère joue un rôle important dans le fonctionnement du système intestinal, vasculaire, endocrinien, cardiovasculaire et immunologique, des recherches plus étendues sont nécessaires afin de déterminer ce rôle avec précision. Il existe cependant des preuves du fait que le mésentère participe à la réponse de notre organisme face aux signaux environnementaux envoyés par l'intestin.



Etiopathogénie

Les tumeurs du mésentère sont rares et représentent un groupe hétérogène de lésions. Elles peuvent également être d'origine inflammatoire ou infectieuse. Les tumeurs primitives peuvent naître à partir des différentes composantes du mésentère [18] péritoine, tissu lymphatique, graisse et tissu conjonctif. Elles peuvent être classées en tumeurs solides ou kystiques, malignes ou bénignes [19].

Les tumeurs solides du mésentère sont habituellement d'origine métastatique. Le caractère primitif mésentérique est souvent considéré comme non prouvé du à l'insuffisance de preuves concluantes de l'exclusion d'une source primaire ailleurs [20]. Le diagnostic peut être retardé pendant des années en raison de cette localisation, une croissance lente de la tumeur ou de symptômes non spécifiques. La possibilité la plus plausible de l'origine primitive des tumeurs neuroendocrines mésentériques est la naissance à partir de restes embryologiques de cellules APUD, situés dans le mésentère [20]. Kimchi et coll ont rapporté un cas de tumeur neuroendocrine primitive du mésocolon dans laquelle ils affirment que les carcinoïdes mésentériques proviennent de cellules APUD des nerfs autonomes situés au sein du mésocolon [21].



Nous rapportons l'observation de deux patientes porteuses d'une tumeur neuroendocrine primitive du mésentère colligée dans le service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Observation N°1 :

Il s'agissait d'une patiente âgée de 59ans, sans ATCDS particuliers ; qui présentait depuis plus de 6 mois des douleurs abdominales diffuses à type de crampes paroxystiques et progressives, accompagnées de constipation et d'épisodes de fièvre non chiffrée. L'évolution de la symptomatologie était marquée par la survenue, 5 mois plus tard, de ballonnement abdominal, arrêt des matières et des gaz, altération de l'état général et asthénie. La patiente était admise aux urgences de l'HMIMV où l'examen physique révélait un météorisme abdominal et une défense péri-ombilicale. L'ASP montrait des niveaux hydroaériques type grêlique. La TDM objectivait la présence d'une masse grêlique bien définie, de 5cmx6,4cm, avec un foie homogène. Le bilan d'extension n'avait pas montré d'autres localisations.

La laparotomie montrait une masse du mésentère envahissant les vaisseaux avec adénopathies centimétriques en regard. La masse était retirée en respectant l'angle de Treitz, ainsi que les adénopathies et les anses intestinales nécrosées.

Macroscopiquement, la pièce de résection intestinale mesurait 31cm de long. A la coupe, on notait présence d'une lésion nodulaire blanchâtre mesurant 2x1,5 cm au niveau du méso, la muqueuse grêlique était d'aspect normal.

Histologiquement, les coupes analysées montraient une prolifération tumorale faite de massifs et de cordons avec des cellules aux noyaux arrondis monomorphes, peu atypiques et au cytoplasme éosinophile granulaire. Le stroma était grêle et vasculaire avec un index mitotique a une mitose par 10 champs au fort grossissement. Présence de quelques images d'engainement périnerveux.

Absence d'infiltration évidente de la paroi grêlique. Les ganglions étaient réactionnels.

A l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti Synaptophysine et CD56 étaient positifs. Le KI67 était inférieur à 2%. Le diagnostic retenu était celui d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade 1 de la classification OMS 2010.

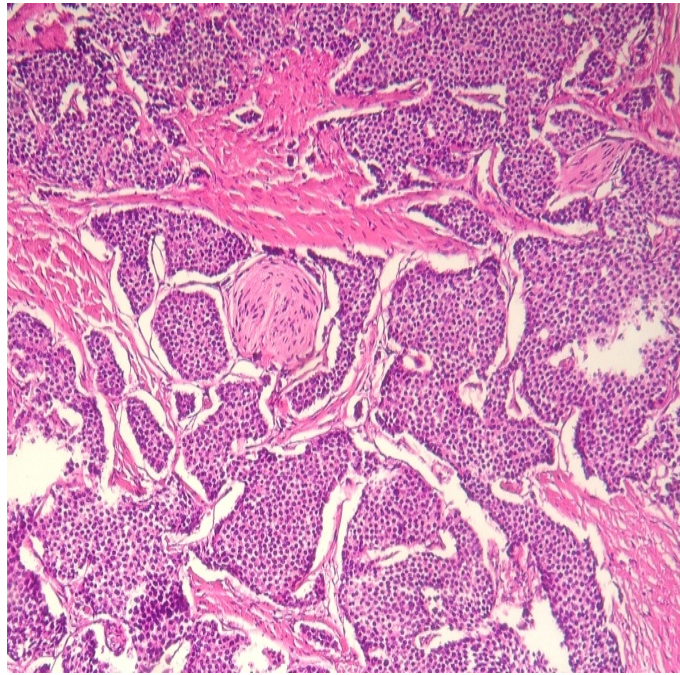


Figure 9 : Prolifération faite de cordons et massifs de cellules monomorphes (HEx100)

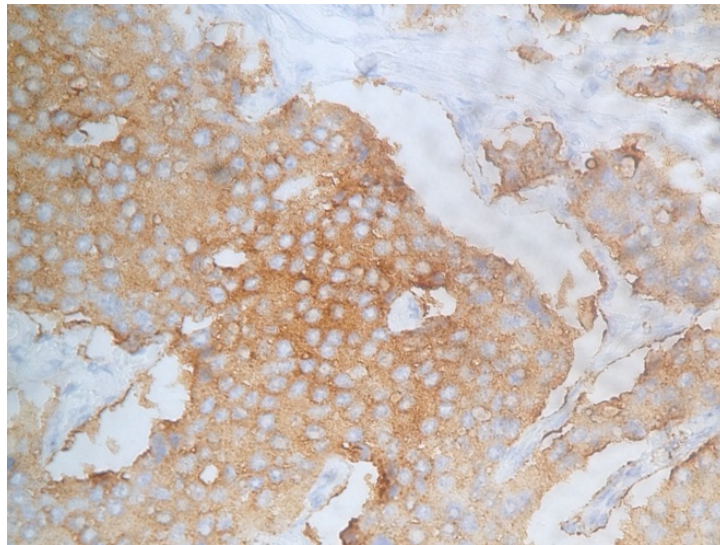


Figure 10 : Les cellules tumorales expriment la synaptophysine de façon intense et diffuse (x200)

Observation N°2 :

Il s'agissait d'une patiente âgée de 56 ans , sans antécédents particuliers qui présentait pendant 4 mois des douleurs abdominales hypogastriques, intermittentes et progressives à type de crampes avec irradiation lombaire, accompagnées de constipation, asthénie et des épisodes de fébricule non chiffrée. Le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen physique révélait une sensibilité de la zone péri ombilicale avec présence d'une masse ronde et fixe.

La tomodensitométrie (TC) démontrait la présence d'une masse bien définie de 5,5 x 5,4 cm avec une densité complexe située dans le mésentère. Le bilan d'extension réalisé n'a pas montré d'autres localisations.

La laparotomie, mettait en évidence une masse bien encapsulée située au niveau du mésentère près du ligament de Treitz. La masse a été retirée ainsi que la partie de l'intestin grêle en rapport avec la masse. Macroscopiquement, la masse était encapsulée mesurant 7x6x3cm, d'aspect gris-blanc et de consistance ferme (figure 11).



Figure 11 : Lésion solide encapsulée adhérente au petit arc

L'examen histologique a montré une prolifération tumorale faite de travées et de cordons de cellules monomorphes aux noyaux arrondis à ovoïdes, à chromatine granulaire. Il n'y a pas eu de mitoses (figure 12).

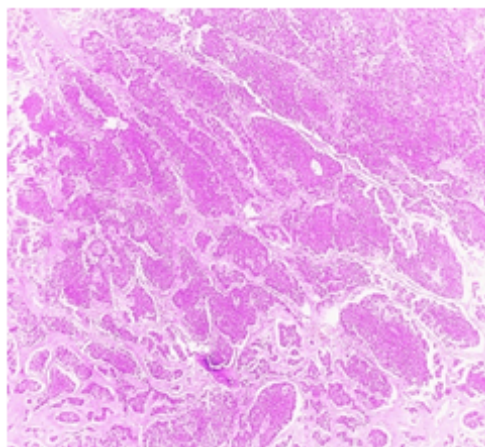


Figure 12 : Prolifération tumorale cordonale et trabéculaire (HE, x100)

A l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales étaient positives pour les marqueurs neuroendocriniens : la chromogranine (figure 14A) et la synaptophysine (figure 14B). Le Ki67 était inférieur à 2%(figure 14C). Le diagnostic retenu a été celui de tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade 1 selon la classification de l'OMS 2010.

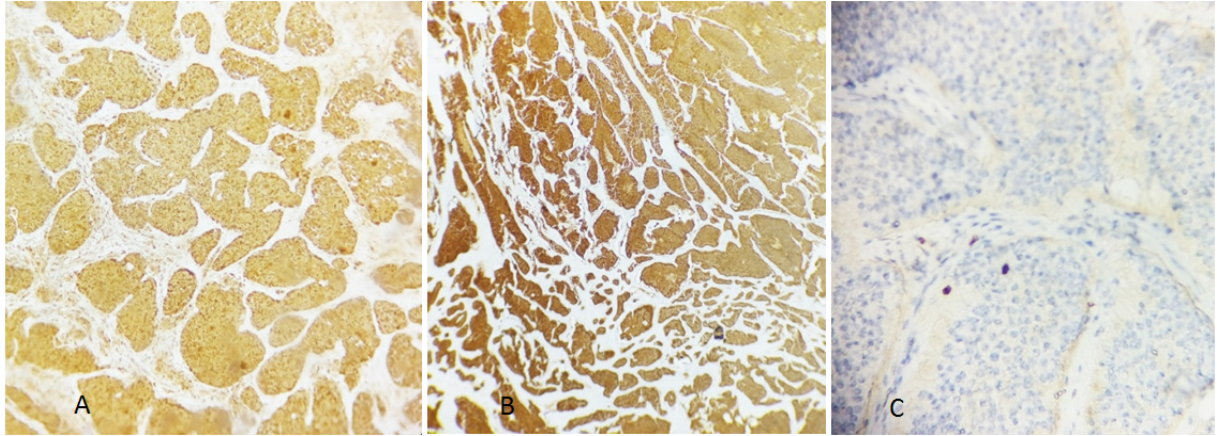


Figure 13 : Positivité intense de la Chromogranine (A), synaptophysine (B) avec un ki67 inférieur à 2% (C) ($\times 200$).



Discussion

I. L'ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les TNE représentent une extrême rareté dont la localisation digestive occupe la grande partie, celles du mésentère sont mal connues et peu fréquentes. De nos jours leur incidence est en augmentation :

L'analyse de SEER met en évidence une augmentation de l'incidence ajustée sur l'âge entre 1973 (1,5/1 000 000 ; IC95 : 0,9-2,3) et 2012 (4,6/1 000 000 ; IC95 : 4,2-5,1) [22].

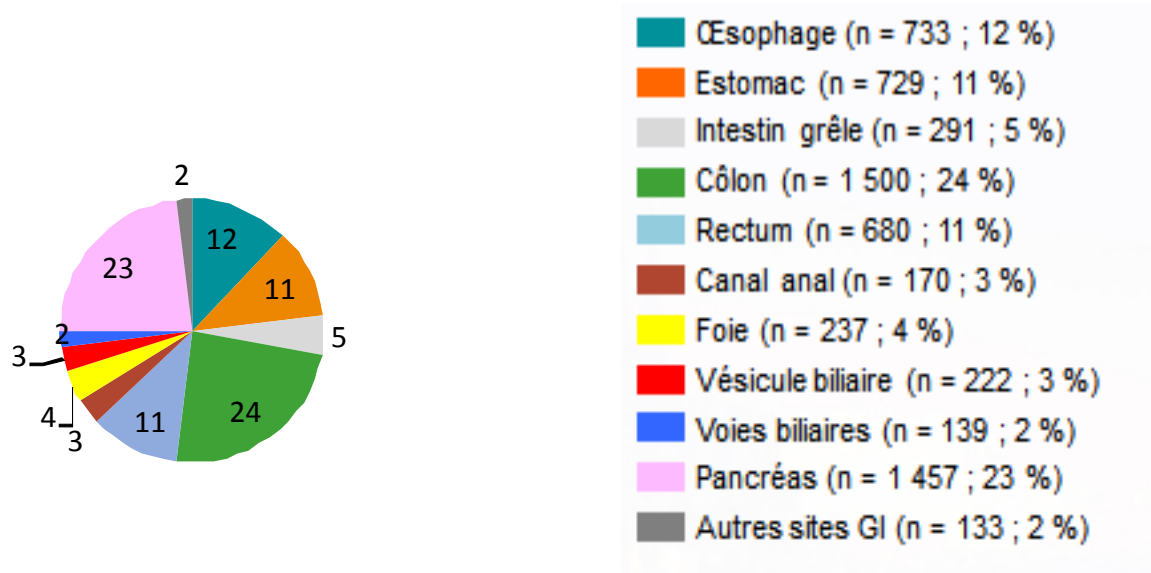


Figure 14 : Fréquence des tumeurs neuroendocrines en fonction de leur origine.

Les TNE mésentériques sont généralement des métastases de l'intestin grêle, et les TNE mésentériques primaires sont extrêmement rares[23]. Seulement dix cas ont été décrits dans la littérature[24].

1. Incidence :

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) primitives, toutes localisations confondues, sont rares avec 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Leur incidence est en augmentation sur les dernières décennies à l'échelle européenne et mondiale.

Les tumeurs primitives du mésentère sont rares et essentiellement d'origine mésenchymateuse. Elles sont bénignes dans 75.8 % des cas et malignes dans seulement 24.2 % des cas [15, 25].

Les TNE digestives ne représentent en fait, qu'une faible proportion des tumeurs du tube digestif (2%) [26, 27]. D'autres localisations exceptionnelles, comme pour le mésentère, ont été aussi rapportées. Il s'agit de TNE des voies biliaires [28], du rein [29] et de la cavité nasale [30]

2. Sexe :

Les TNE mésentériques présentent une légère prédominance masculine avec un sex- ratio à 1,25. Par contre, La fréquence des TNE est presque identique pour les deux sexes [31] ou avec une légère prédominance féminine (55%) [32;33].

Nos deux cas étaient de sexe féminin.

3. Age :

L'âge moyen de diagnostic des TNE mésentériques primitives 54,11 ans, rejoint celui des TNE digestives (59 ans) qui peuvent se voir à tout âge même chez l'enfant [12, 34].

L'âge de nos deux patientes était de 56 et 59 ans.

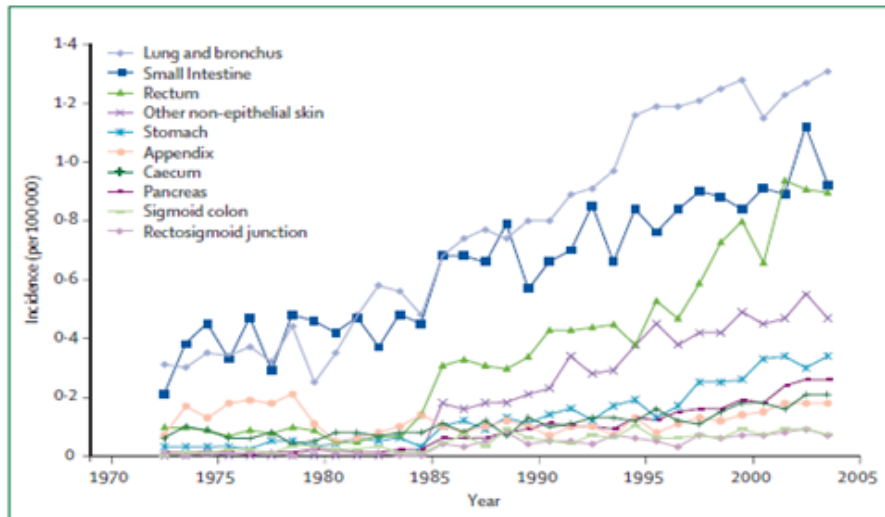


Figure 15 : Augmentation de l'incidence des TNE, Population de l'US ; 1973-2005

Augmentation totale de l'enregistrement de tous les sites primaires pendant cette période. Base de données de SEER, institution national de cancer d'US.

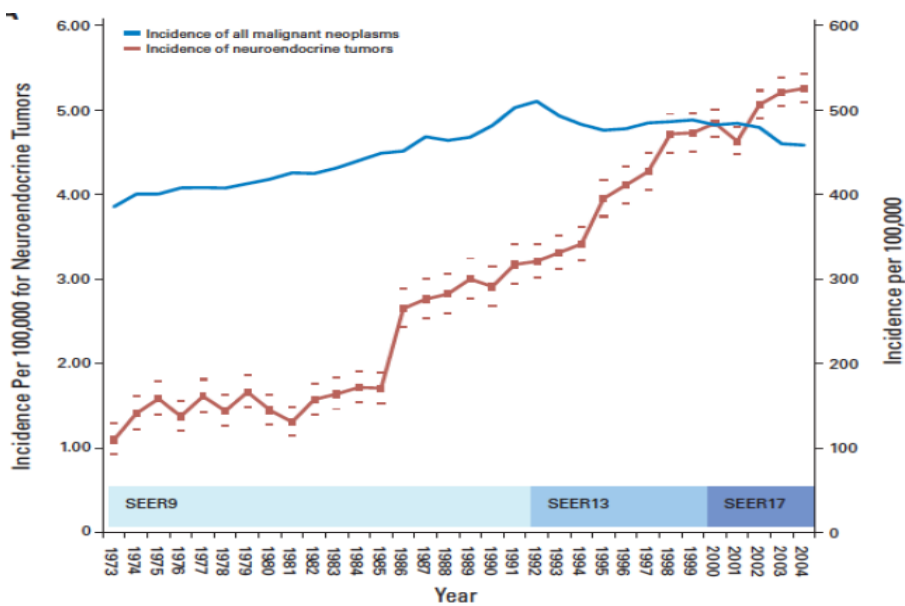


Figure 16 : Incidence des TNE pour 100.000

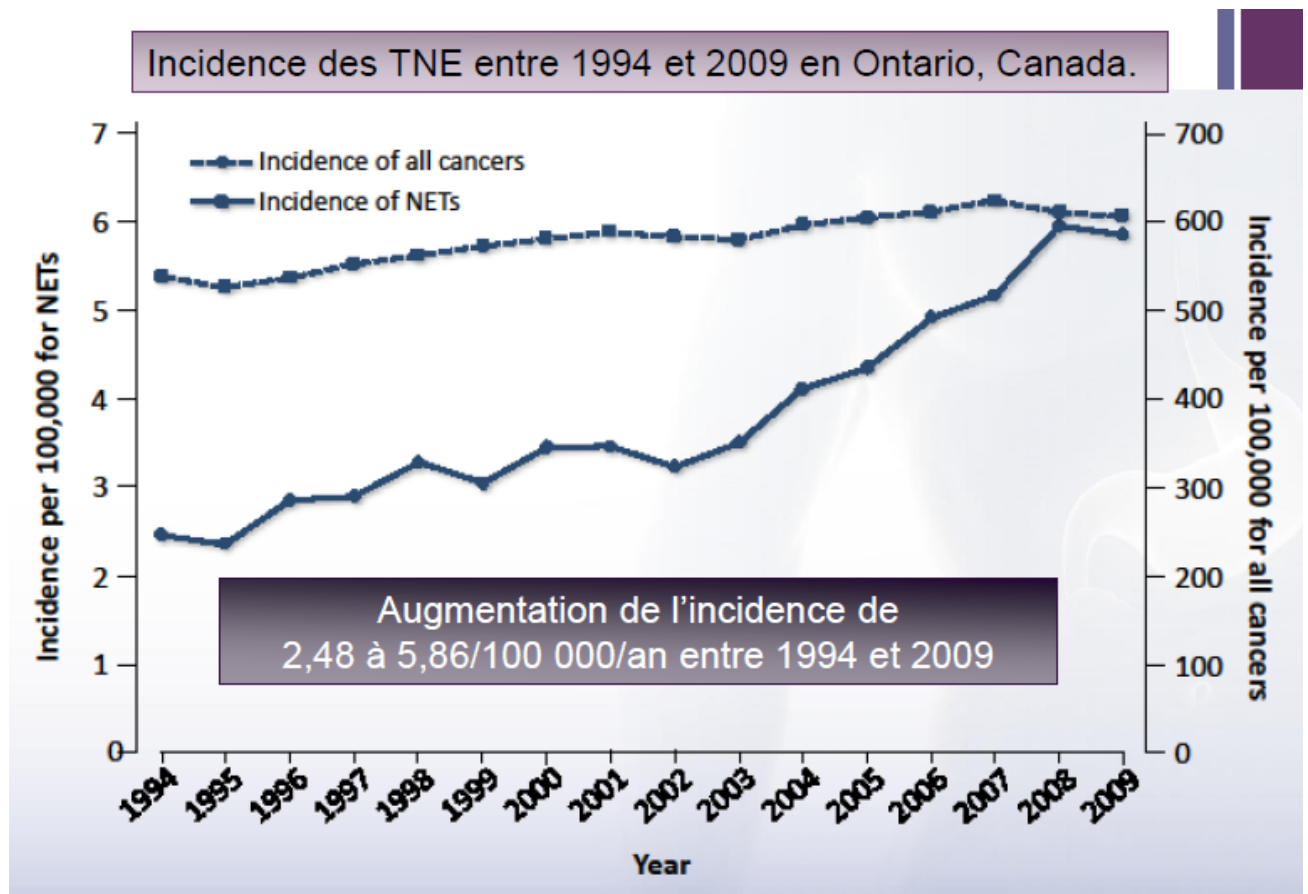


Figure 17 : Incidence des TNE / 100.000

4. Race :

Les TNE primitives du mésentère semblent se répartir partout dans le monde. La rareté des cas publiés ne permet pas d'étudier l'existence d'une prédominance raciale, par contre, l'incidence des TNE serait généralement plus élevée en Afrique et en Amérique [35]. Memon [36] rapporte la plus basse fréquence chez les femmes blanches.

Nos deux patientes étaient de race blanche.

5. Facteurs de risques :

La relation facteur de risque - développement tumoral n'est pas encore clairement établie. Certains facteurs sont proposés comme potentiellement facteurs de risque [35]:

- Histoire familiale de premier degré :
- Effectivement, un antécédent familial de premier degré de tumeur neuroendocrine a été noté dans un cas de TNE mésentérique primitif [37].
- L'environnement :
- L'American Cancer Society estime que le tabagisme peut doubler le risque de développement des TNE du tractus intestinal [35]. Cependant, l'intoxication tabagique n'a été notée dans aucun cas de TNE mésentérique.
- Le terrain génétique : [12,38]

Un certain nombre de TNE s'intègrent dans le cadre d'une pathologie héréditaire familiale (soit à peu près 20% des TNE). Ces tumeurs peuvent être la

seule manifestation de la pathologie héréditaire, associées à d'autres tumeurs somatiques, comme ils peuvent survenir dans un contexte de NEM, le plus souvent de type I et rarement de type II. Pour cela, la recherche d'une pathologie familiale doit être systématique devant la découverte d'une TNE d'allure sporadique (absence d'antécédents familiaux). Aucune de nos patientes n'a présenté des antécédents médicaux particuliers.

6. Syndromes génétiques héréditaires[39] :

Bien que la grande majorité des TNED soit sporadique, il existe néanmoins 4 syndromes héréditaires de prédisposition génétique associés à un risque de développement de TNED incluant les TNE mésentériques : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville. De plus, certaines anomalies génétiques ont été décrites pour les TNED sporadiques.

a. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Le néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, ou syndrome de Wermer) est un syndrome de susceptibilité tumorale autosomal dominant qui engendre l'apparition de tumeurs endocrines des parathyroïdes, du duodénum, du pancréas endocrine, de l'antéhypophyse, du cortex surrénalien, du thymus et des bronches. Sa prévalence est estimée à 1 pour 40 000.

La plupart des patients (90%) présentent des atteintes parathyroïdiennes avec des adénomes. La seconde localisation des lésions NEM1, en termes de fréquence, est le tissu entéropancréatique. Des gastrinomes duodénaux sont fréquemment retrouvés, et sont caractérisés par une évolution maligne dans 40% des cas. Au niveau pancréatique, essentiellement des insulinomes bénins pour la plupart (90% des cas). De rares tumeurs agressives peuvent émerger, telles des

gastrinomes pancréatiques ou des VIPomes (tumeurs sécrétant le vasoactive intestinal peptide).

Le gène NEM1 est situé sur le chromosome 11q13 et code pour la ménine, une protéine de 67 kDa localisée dans le noyau cellulaire, dans le cytoplasme et aux environs des télomères. Des mutations germinales de NEM1 sont identifiables chez 70 à 90% des familles touchées par ce syndrome. Les profils mutationnels observés dans les lignées germinales et somatiques sont équivalents, et vont donner lieu, dans 80% des cas, à une absence de la ménine ou à sa troncature.

La ménine peut se lier directement à l'ADN et joue un rôle dans la régulation transcriptionnelle via une séquence de localisation nucléaire. La protéine va aussi interagir avec un très grand nombre de partenaires et donc être impliquée dans des mécanismes divers et variés. De nombreuses études, notamment menées chez des modèles murins, ont montré que NEM1 est un gène suppresseur de tumeur. En effet, les souris KO hétérozygotes pour ce gène sont un bon modèle de la pathologie NEM1. A partir de 16 mois, elles développent des tumeurs de la parathyroïde, des insulinomes et des prolactinomes.

b. Syndrome de Von Hippel-Lindau

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome néoplasique autosomal dominant, résultant de la mutation germinale du gène VHL. Cette pathologie engendre le développement d'hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des phéochromocytomes ou encore des tumeurs pancréatiques. Chez 11 à 17% des patients VHL, c'est le compartiment endocrine qui est touché, avec l'apparition de tumeurs endocrines pancréatiques à potentiel métastatique. A noter que, dans 20 à 30% des cas, l'absence de la protéine VHL (pVHL) est due à des délétions larges du gène VHL.

Le gène suppresseur de tumeur VHL est localisé sur le chromosome 3p25-26 et code pour pVHL qui transite entre le noyau et le cytoplasme et dont une des fonctions va être de dégrader la sous-unité α des facteurs HIFs (Hypoxia-Inducible Factors). L'absence de pVHL va donc induire une stabilisation des HIFs et la production non contrôlée des facteurs de croissance (dont le VEGF, vascular endothelial growth factor) qui vont favoriser le développement tumoral . pVHL possède d'autres rôles complexes, notamment dans la régulation du cycle cellulaire, la transcription (élongation de l'ARN et stabilité de l'ARN messenger) et l'organisation du cytosquelette.

c. Neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose de type 1 (NF1, ou maladie de Recklinghausen) est une maladie autosomale dominante relativement fréquente (incidence estimée à 1 cas pour 2500) qui prédispose à des tumeurs cutanées et à des tumeurs des systèmes nerveux centraux et périphériques. Chez un faible pourcentage de patients, la NF1 est aussi responsable de phéochromocytomes, de paragangliomes , et de tumeurs de la sphère digestive (duodénum principalement, estomac et pancréas plus rarement). Cette pathologie résulte de la perte de fonction de la neurofibromine 1, protéine codée par le gène NF1 (chromosome 17q11-2) et impliquée dans la régulation négative des petites protéines G (Ras-GTP/Ras-GDP notamment) et la voie mTOR via une action sur la protéine TSC2 .

d. Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville (Tuberous Sclerosis Complex , TSC) est aussi un syndrome génétique de nature autosomale dominante dû à l'inactivation de 2 gènes, TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3), codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Les deux protéines régulent négativement la signalisation mTOR, et l'absence d'une de ces protéines va entraîner une sur activation de la voie de signalisation. Une étude a d'ailleurs montré que l'inactivation de TSC2 dans des cellules β -pancréatiques induisait leur prolifération, de façon mTOR-dépendante .

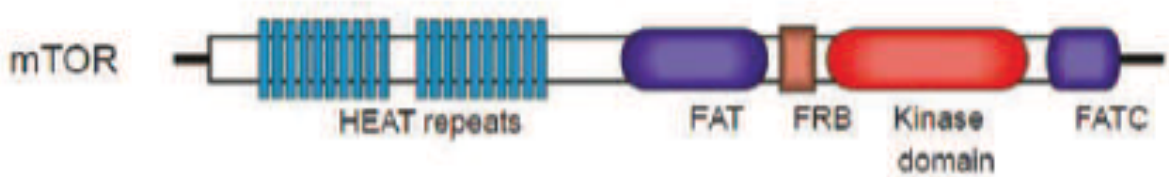


Figure 18: Structure de la protéine mTOR.

La kinase TOR est composée de 20 répétitions HEAT (domaines d'interaction protéinesprotéines)
; des domaines FAT (FRAP, ATM, TRAP), FRB (FKBP12-rapamycin-binding, kinase)
et FATC (FAT C-terminus, nécessaire à l'activité de la protéine)[39].

II. CLASSIFICATIONS OMS 2010-2017 :

A. La classification OMS 2010 :

La classification OMS 2010 des TNE digestives utilise trois catégories (Tableau 2) auxquelles s'ajoute celle des tumeurs mixtes, rebaptisées carcinomes mixtes adénoneuroendocrines :

- Les tumeurs neuroendocrines G1, de morphologie bien différenciée et de faible capacité proliférative.
- Les tumeurs neuroendocrines G2, de morphologie bien différenciée et de capacité proliférative intermédiaire.
- Les tumeurs neuroendocrines G3, de morphologie peu différenciée, réparties en deux types différents, à petites ou à grandes cellules. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont rares (< 10 %) comparées aux TNE bien différenciées qui représentent plus de 90 %des TNE.
- Il s'y ajoute la catégorie des tumeurs mixtes, où un contingent neuroendocrine est associé à un contingent non neuroendocrine : ces tumeurs changent également de nom, pour s'appeler désormais «carcinomes mixtes adénoneuroendocrines»[40].

Il faut noter que la définition des catégories n'est pas strictement symétrique, puisque les deux premières (G1, G2) sont définies par la combinaison des deux critères (différenciation et capacités prolifératives) et que la dernière (G3) est définie uniquement sur la morphologie, les capacités prolifératives étant implicites.

Un point très important en pratique est qu'il est désormais possible de classer de manière complète une TNE digestive même à partir d'une biopsie, d'une résection endoscopique, voire d'une aspiration à l'aiguille fine, puisque tous les critères de classification utiles peuvent être obtenus sur la plupart de ces échantillons. Ce n'était pas le cas de la classification précédente [40].

Ce progrès est particulièrement important puisque le diagnostic de TNE digestive est porté de plus en plus souvent sur un échantillon biopsique ou cytologique.

Tableau 2: La classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines digestives. [40]

| |
|--|
| <i>WHO classification (2010) of digestive neuroendocrine tumors.</i> |
| <i>Tumeur neuroendocrine, G1</i> |
| <i>Tumeur neuroendocrine, G2</i> |
| <i>Carcinome neuroendocrine</i> |
| <i>À petites cellules</i> |
| <i>À grandes cellules</i> |
| <i>Carcinome mixte adéno-neuroendocrine</i> |

B. Insuffisances de la classification OMS 2010:

Bien que cette classification soit récente et bien corrélée avec le pronostic, elle a de nombreux inconvénients :

- Pour **compter les mitoses** :
 - il est recommandé de compter 40 à 50 champs à fort grossissement pour obtenir une moyenne représentative chose qui est difficile en pratique courante.

- il peut exister des fluctuations d'échantillonnage au sein de la tumeur.
 - sur un petit échantillon comme une biopsie endoscopique, il n'y a pas toujours suffisamment de cellules. C'est dans ces cas que l'évaluation de l'index de prolifération est la plus intéressante.
- Il existe **un problème de seuil** : le nombre des mitoses est bien
 - et celui évalué par l'index de prolifération, on choisit le grade le plus élevé pour classer la tumeur.

Il est certain que la nouvelle classification OMS des TNED bouleverse les habitudes des cliniciens. Ils regrettent en particulier l'abandon de la mise en évidence du caractère bien ou peu différencié dans la terminologie proposée.

L'identification rapide du caractère « peu différencié » d'une TNE est particulièrement importante en raison de ses implications pratiques :

Une telle lésion est en effet une urgence thérapeutique relevant d'une prise en charge spécifique. La réponse à ces critiques est que le terme « carcinome neuroendocrine » sera désormais réservé aux seules tumeurs peu différenciées, qui seront donc faciles à repérer. Ceci constitue une différence importante avec l'OMS 2000, ce qui risque d'entraîner des confusions, voire des erreurs de prise en charge. En effet, l'interprétation du terme de « carcinome » selon la nouvelle classification peut ainsi amener à sous-traiter ou à sur-traiter certains patients.

- La reclassification des cas anciens selon les nouvelles règles ne se fait pas de manière automatique, de catégorie à catégorie, mais au cas par cas : attention donc aux conséquences éventuelles sur la prise en charge des patients.

- Les cliniciens regrettent aussi souvent que la catégorie « TNE, G1 » regroupe un spectre étendu de tumeurs relevant de prises en charge très différentes, de l'incidentalome bénin de découverte fortuite jusqu'à la tumeur métastatique avancée. La réponse à cette critique est qu'il faut désormais s'habituer, comme pour tout autre type de tumeur, à intégrer le stade TNM dans les critères décisionnels. Cette intégration n'est cependant pas facilitée par l'existence de deux systèmes TNM potentiellement concurrents (celui de l'ENETS et celui de l'UICC) et par le manque de pertinence clinique de certains choix de l'UICC (notamment pour les TNE de l'appendice et du pancréas) [41].

C. Classification 2017 des TNE selon le 14eme congrès de l'ENETS [22]:

Le grade d'une TNE repose sur l'index mitotique et le KI67 : $G3 > 20\%$.

Selon la classification OMS 2010 : Carcinome peut différencier (CNE)=Tumeur peut différencier toujours grade 3 : donc de place pour les TNE G3.

En revanche la nouvelle classification 2017 vient pour revoir le grade 3 et le reclasser en deux sous types :

3a : Tumeurs neuroendocrines de grade 3.

3b : Carcinome neuroendocrine.

Les TNE de grade 3 existent :

- 42/107 résections pancréatiques après relecture et exclusion MANEC et carcinomes à cellules acineuses (Basturket al ., AJSP 2014) [22].
- Discordance entre l'index mitotique de grade 2 et le Ki-67 de grade 3 (Bastruket al., ASJP 2015).
 - 52 TNE pancréatiques de grade 2 concordantes (index mitotique G2 et Ki-67 G2 : 2-20 %)
 - 19 TNE pancréatiques discordantes (index mitotique G2 mais Ki-67 G3 : 30-50 %)
 - 43 CNE pancréatiques morphologiquement (Ki-67 G3 : 50-100 %)

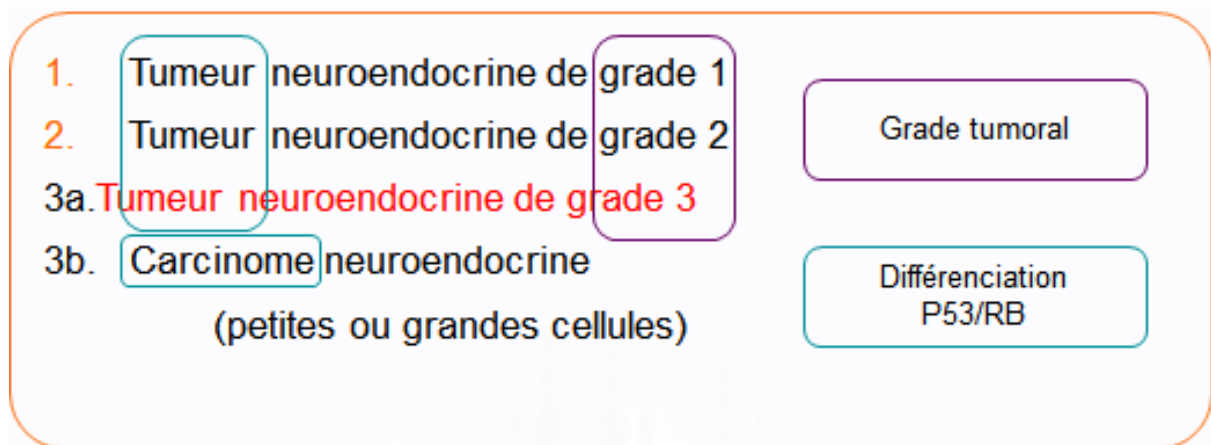


Figure 19 : Nécessité d'une nouvelle classification OMS incluant les TNE de grade 3

Tableau 3 : Proposition de classement (tumeurs neuroendocrines)

| | Index mitotique (10 HPF)* | Ki-67 (%)** |
|----------------|---------------------------|-------------|
| Grade 1 | < 2 | ≤ 2 |
| Grade 2 | 2-20 | 3-20 |
| Grade 3 | > 20 | > 20 |

* 10 champs de puissance élevée = 2 mm², au moins 40 champs (à un grossissement de x 40) évalués dans les zones de la plus grande densité mitotique.

** anticorps MIB1; % de 2 000 cellules tumorales dans les zones de l'un des marqueurs nucléaires les plus élevés.

III. CLINIQUE :

Les TNE mésentériques restent le plus souvent asymptomatiques jusqu'à ce que leur taille devienne importante, dont leur diagnostic est fréquemment retardé.

Leurs circonstances de découverte, comme pour les TNE digestives, se caractérisent par leur diversité et par leur manque de spécificité: Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des crampes abdominales, syndrome occlusif, des troubles du transit ou des nausées, tableau d'abcès intra-abdominal ou découverte fortuite au cours d'un examen para clinique réalisé dans le cadre d'une autre pathologie [31].

Les TNE D peuvent causer un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë, et les TNE intestinales peuvent être responsables d'un syndrome occlusif ou de saignement digestif. Ainsi, les TNE sont souvent découvertes à un stade métastatique, ou elles peuvent être associées à des symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques, péritonéales ou osseuses. Environ 10–15 % des TNE sont dites fonctionnelles lorsqu'elles sont associées à des symptômes en rapport avec l'hypersécrétion tumorale d'une hormone [42]. Les TNE de l'intestin grêle peuvent être associées un syndrome carcinoïde, dans ce cas, la présence de métastases hépatiques est quasi constante. Les TNE D peuvent être à l'origine de symptômes en rapport avec l'hypersécrétion, par ordre de fréquence, d'insuline, de gastrine, de peptide vasointestinal (VIP) ou de glucagon (Tableau 8). D'autres sécrétions hormonales ectopiques (somatostatine [SST], ACTH, PTHrp) sont possibles mais beaucoup plus rares.

Par contre les TNE mésentériques sont rarement diagnostiquées au cours d'une recherche étiologique d'un syndrome carcinoïde (11 % des cas). Mais surtout lors des signes atypiques comme crampes abdominales ou trouble du transit, le cas de nos deux patientes.

1. Circonstances de découverte

1.1 Les douleurs abdominales:

Les douleurs abdominales sont fréquentes dans les cas de TNE mésentériques primitives (88 %), de même pour les TNE digestives (30 à 51 % des cas). Elles sont les signes les plus précoces de la maladie mais restent très peu spécifiques. Elles sont de siège et d'intensité variables et peuvent être dues à des causes aussi variées que l'hypermotilité intestinale, l'ischémie et l'obstruction intestinales ou la nécrose tumorale [12,26].

Ces douleurs ont constitué le motif de consultation chez 66,7 % des patients atteints de TNE mésentériques. Le caractère aigu ou subaigu de la douleur est retrouvé dans 33 % des cas et caractérise essentiellement des complications évolutives comme l'infection [25, 43] et la sub-occlusion [44].

De même, ce symptôme a constitué le motif de consultation pour nos deux malades. Les douleurs étaient à type de crampes diffuses, intermittentes, progressives d'intensité modérée et sans irradiation particulière en ce qui concerne la première patiente. Pour la deuxième, elles étaient péri ombilicales avec irradiation lombaire.

1.2 Le syndrome carcinoïde:

Seulement un cas de TNE mésentérique a été diagnostiqué suite à la présence d'un syndrome carcinoïde. Cette entité clinique est aussi peu fréquente dans les TNE digestives (5 %), par contre, sa fréquence devient plus importante au cours de leur évolution [26].

Le syndrome carcinoïde s'observe surtout pour les tumeurs endocrines de l'intestin moyen et presque jamais lors des autres localisations. Sa présence signe soit une très volumineuse tumeur primitive, dont la sécrétion de sérotonine dépasse les capacités de métabolisation hépatique, ou le plus souvent la présence de métastases hépatiques [27]. La présence de ces derniers n'est pas donc une condition obligatoire pour la survenue de ce syndrome [45].

Le syndrome carcinoïde associe différents symptômes, dominés par la diarrhée et les flushs, et plus rarement une cardiopathie carcinoïde. Leur association est variable, et dépend de la nature et de l'état sécrétoire de la TNE [12 ; 46].

1.2.1 Les flushs:

Les flushs, ou orages vasomoteurs, consistent en une coloration rouge ou violacée du visage et de la partie supérieure du tronc; ils durent en règle quelque minutes (mais des flushs permanents sont possibles), d'apparition brutale, déclenchés par l'émotion, la prise d'alcool ou d'alimentation riche en tryptamine [12, 27].

Il existe quatre types de flushs [26] :

- ✓ le flush érythémateux paroxystique diffus de la face, du cou, de la face antérieure du thorax, non prurigineux et s'associe à une tachycardie et à une hypotension artérielle.
- ✓ Le flush facial de coloration violacée, volontiers permanent, est associé à des téléangiectasies et à des injections conjonctivales.
- ✓ Le flush érythémateux diffus est l'apanage des carcinoïdes bronchiques. Il s'associe à une hyper sialorrhée et à un larmoiement.
- ✓ Le flush rouge brique, en «carte géographique », situé au niveau du cou, prurigineux, est particulier pour les TNE gastriques.

Les flushs sont retrouvés dans 22% des cas de carcinoïde mésentérique primitive. C'est seulement dans un seul cas [47] qu'ils ont été décrits sous forme de lésions maculaires érythémateuses et violacées, parfois cyanosées, au niveau de la face et du thorax.

Nos patientes n'ont pas présenté de flush syndrome.

1.2.2 La diarrhée:

La diarrhée représente, après le flush, le signe le plus fréquent du syndrome carcinoïde. Elle est décrite dans 22 % des cas de TNE mésentériques primitives (soit deux cas). Dans le premier cas [47], elle est épisodique et concomitante à la tumeur mésentérique, alors que dans le deuxième cas [12], elle apparaît un an après la chirurgie d'exérèse tumorale, à type de selles liquidiennes, 4 à 12 fois par jour, en rapport avec la présence de métastases hépatiques.

Il s'agit généralement d'une diarrhée chronique de type moteur et sécrétoire, intermittente ou permanente, impérieuse et explosive, faite de selles fécales, très liquides et rarement sanglantes. La diarrhée est indépendante des flushs, elle peut les précéder ou rester isolée [26,27].

Nos patientes n'ont pas présenté d'épisodes diarrhéiques.

1.2.3 La cardiopathie carcinoïde:

La cardiopathie carcinoïde ou syndrome de Björck, initialement décrite par Cassidy en 1930, fait partie intégrante du syndrome carcinoïde [12,26].

Elle est directement liée à l'action des substances vaso-actives sur l'endocarde valvulaire.

L'atteinte carcinoïde se traduit en général par des signes d'insuffisance cardiaque droite isolée, rarement révélateurs, qui ne s'observent que tardivement. Ils témoignent toujours d'une atteinte valvulaire sévère et doivent être systématiquement recherchés chez un patient porteur d'une tumeur carcinoïde [48, 49]. La cardiopathie carcinoïde est décrite seulement dans un seul cas de carcinoïde mésentérique primitif. Dans nos deux cas, on note l'absence de signe cardiaque clinique, physique ou échocardiographique particulier.

2. Les signes généraux :

Ces signes peuvent amener le malade à consulter mais ne présentent aucune spécificité :

➤ L'altération de l'état général :

L'état général a été conservé dans les TNE mésentériques. Son altération a été décrite seulement dans un seul cas. Elle a associé anorexie, asthénie et

amaigrissement. En général, ce dernier est plus significatif quand il est récent (< 6mois) et qu'il dépasse 10% du poids du corps [12].

C'est le cas de la première malade qui a présenté une AEG plus asthénie, tandis que la deuxième n'a souffert que d'asthénie.

➤ Les troubles digestifs :

Ils sont divers (nausées, vomissements et constipation), banaux et probablement liés au retentissement mécanique de la tumeur sur le tractus digestif. Ils ont été décrits à type de constipation [25, nos deux cas] et de nausées [45].

Nos patientes ont présenté des épisodes de constipation sans notion de nausées ou de vomissements.

3. Les accidents aigus:

En dehors du syndrome carcinoïde ou la découverte fortuite, les TNE mésentériques peuvent être révélées par des accidents aigus dans les formes compliquées.

3.1 Ischémie et infarctus mésentériques:

L'accident ischémique peut révéler la tumeur ou compliquer son évolution. Les lésions intestinales sont d'intensité variable allant de l'entérite ischémique à l'infarctus segmentaire [12]. Cette ischémie est d'autant plus importante que la tumeur se développe autour de l'artère mésentérique supérieure. La cause de l'ischémie est généralement variable: embolie mésentérique, lésions artérielles mésentériques intrinsèques, compression vasculaire mécanique.

Pour les TNE mésentériques primitives, l'ischémie intestinale est associée à la tumeur dans seulement 22% des cas [12,44]. Moghazy [49] a décrit un cas de perforation du grêle secondaire à un infarctus provoqué par une TNE mésentérique sans avoir précisé son origine primitive.

Pour nos deux cas, chez la première patiente, la laparotomie a révélé une nécrose intestinale au contact de la tumeur et confirmée histologiquement. La deuxième patiente n'avait pas présenté d'ischémie intestinale associée au processus tumoral,

3.2 L'infection

La fièvre est rapportée dans deux cas de TNE mésentériques primitives [25, 43] traduisant ainsi la survenue d'une surinfection. C'est le cas de nos deux patientes.

3.3 Les accidents subocclusifs et occlusifs :

La survenue d'un accident occlusif n'a été rapportée que dans un seul cas de TNE mésentérique, cependant, ces accidents constituent un tableau clinique assez fréquent pour les TNE digestifs (33% des cas) [26]. Dans ces derniers, L'occlusion peut être secondaire à un l'envahissement luminal, à la fibrose et à la rétraction mésentérique qui vont entraîner un volvulus, ou de la sténose ischémique [12,26], ces caractéristiques sont généralement absentes dans les TNE mésentériques.

Les accidents subocclusifs prennent l'aspect d'un syndrome de Koenig par contre les accidents occlusifs ont l'intérêt de proposer la laparotomie qui va ainsi aboutir rapidement au diagnostic. La première patiente a été admise dans un tableau de syndrome occlusif avec ballonnement abdominal et des niveaux hydroaériques sur l'ASP.

3.4 La crise carcinoïde :

Pour les TNE mésentériques primitives, aucun cas de crise carcinoïde n'a été rapporté au cours des explorations radiologiques ou des gestes thérapeutiques même s'ils n'ont pas été précédés d'un traitement préventif par somatostatine.

Théoriquement, la crise carcinoïde se manifeste par un collapsus tensionnel, une tachycardie, une arythmie cardiaque, un bronchospasme et des flushs très marqués. Elle est la conséquence d'une libération importante de sérotonine et d'autres peptides vaso-actifs. On note l'absence de cette crise pour nos deux cas cités.

3.5 L'ascite :

L'épanchement péritonéal n'a pas été décrit dans les TNE mésentériques primitives, de même pour nos patientes.

Ce symptôme est exceptionnel, seulement 17 cas ont été rapportés dans une revue de la littérature anglophone jusqu'à l'année 2008 pour toutes les TNE digestives. Le mécanisme peut être soit une interruption du drainage lymphatique normal par fibrose, invasion au niveau ganglionnaire, ou une obstruction des voies lymphatiques secondaire à une fibrose des tissus adjacents surtout mésentériques, ou les deux mécanismes simultanément. Il a été rapporté que cette association clinique présenterait un facteur de mauvais pronostic [50].

IV. PARACLINIQUE

1. Imagerie :

La localisation précise et la mesure exacte de la taille de la tumeur primitive, ainsi que la détermination de son extension métastatique locorégionale ou à distance est indispensable au choix d'une thérapeutique adaptée [26]. Plusieurs moyens radiologiques ont été utilisés dans le diagnostic des TNE mésentériques :

1.1 Echographie abdominale :

Elle reste le premier examen radiologique demandé vu son caractère non invasif et peu coûteux. Pour le diagnostic positif des TNE mésentériques, sa sensibilité est autour de 67 % (75 à 90% pour les TNE digestifs) mais leur siège mésentérique est difficile à affirmer. Il n'est suggéré que dans 2 cas seulement. Un complément doppler a été employé uniquement dans un seul cas [47] pour souligner le caractère hyper vascularisé de ces tumeurs (Figure 20).

L'échographie permet aussi d'apprécier l'écho structure tumorale (solide ou kystique) mais en affirme rarement la nature [12, 15]. Les mensurations sont parfois inexactes, contrairement à la TDM, vu que le plan de mesure est souvent difficile à préciser avec exactitude. Les masses mésentériques et les adénopathies mésentériques et rétro péritonéales apparaissent théoriquement hypoéchogènes, ainsi que les métastases hépatiques inférieures à 1 cm, par contre, celles supérieures à 1 cm paraissent hyperéchogènes [51].

L'échographie représente aussi un outil important pour le suivi post thérapeutique et la recherche des métastases hépatiques et ganglionnaires, Essentiellement pour les sujets jeunes et ceux avec une espérance de vie augmentée [51].

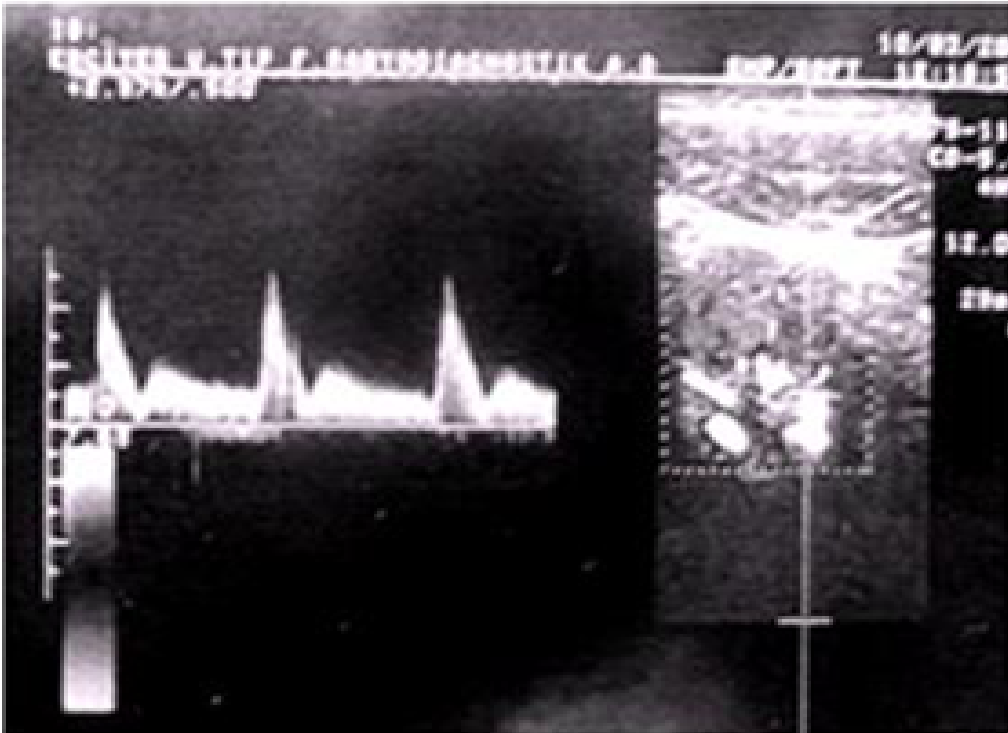


Figure 20: L'écho-doppler dans le plan axial a montré une lésion solide hyper vasculaire

1.2 La tomodensitométrie (TDM):

Pour les TNE mésentériques, la TDM abdominale a été constamment utilisée. Elle permet de mieux préciser le siège et les caractéristiques de ces tumeurs mais sa valeur diagnostique reste modeste par rapport à celle de l'examen histologique [47].

❖ **La masse mésentérique:**

La masse mésentérique représente à la TDM l'élément le plus facile à mettre en évidence, en général, elle est de grande taille (6,3 cm en moyenne), bien limitée et contient des calcifications dans plus de 50 % des cas qui peuvent prendre trois formes : diffuses (Image du premier cas), petites et pointillées ou denses et grossières (TDM du deuxième cas) [28].

❖ **Les métastases hépatiques des TNE mésentériques:**

Elles sont le plus souvent multiples et de petite taille. En TDM, elles apparaissent hypo denses et prennent le contraste de façon hétérogène.

Le caractère hyper vascularisé des métastases hépatiques carcinoïdes au temps artériel précoce est aussi classique que rare en pratique courante. Un autre aspect très évocateur est celui de lésions très nombreuses «kystisées» pouvant à première vue donner le change avec une polykystose hépatique [31].

La biopsie scannoguidée des métastases ganglionnaires peut permettre un diagnostic certain en préopératoire, cependant celle des métastases hépatiques présente un grand risque hémorragique vu le caractère hyper vascularisé de ces derniers.

Dans nos cas, la TDM abdominopelvienne réalisée a été d'un grand apport, elle a mieux décrit la masse tumorale et a permis de suggérer son origine mésentérique. La TDM a souligné aussi le caractère richement vascularisé de la tumeur et l'intégrité radiologique du foie(fig 21).

1.3 Scintigraphie :

L'imagerie scintigraphique dans les TNE mésentériques est basée sur les propriétés fonctionnelles des cellules neuroendocrines en utilisant des radiopharmaceutiques émetteurs de photons gamma.

La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine SRS, utilisant Les analogue de la somatostatine marqués à l'indium ¹¹¹(¹¹¹In-pentétréotide), ou octréoscan® est actuellement la technique scintigraphique de référence pour les TNE bien différenciées. C'est une méthode non invasive avec une sensibilité allant de 62 à 97%, une valeur prédictive positive de 100% et négative de plus de 60 %. Elle complète l'imagerie classique pour l'analyse de l'extension tumorale abdominale extra hépatique, osseuse et médiastinale. L'imagerie classique reste par contre plus sensible que la SRS pour la détection des métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales [26, 45, 52, 53, 54, 55].

La scintigraphie aux Octréotides a été utilisée dans deux cas de TNE mésentériques [45, 47] (figure 22) avec un impact sur la stratégie thérapeutique.



Figure 21 : Coupe tomodensitométrique de l'abdomen et du pelvis après injection de PDC montrant une masse méésentérique de 2 cm partiellement calcifiée avec 2 adénopathies adjacentes et réaction de la graisse adjacente à la face antérieure de la masse [15]

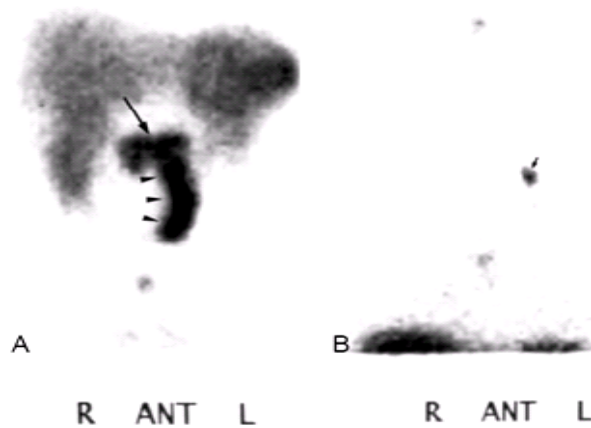


Figure 22 : Scintigraphie aux Ocréotides montrant (A) foyer de fixation intense au niveau de la tumeur primitive méésentérique et au niveau des adénopathies rétro-péritonéales. Elle note l'absence de métastases hépatiques. Elle montre aussi un petit foyer de fixation au niveau d'une adénopathie supra-claviculaire gauche [5].

1.4 Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM aurait une performance supérieure à la TDM, mais ce point reste discuter et dépend largement des technologies utilisées qui évoluent rapidement.

Elle serait l'examen le plus performant pour la détection des métastases hépatiques en comparaison avec la TDM et la SRS, les lésions apparaissent iso-intense ou hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2 (figure 23), l'injection de gadolinium provoquant un renforcement précoce et transitoire [52].

L'IRM abdominale est utilisée dans seulement deux cas de TNE mésentérique primitif [12, 56]. Sa performance était généralement équivalente par rapport à la TDM.

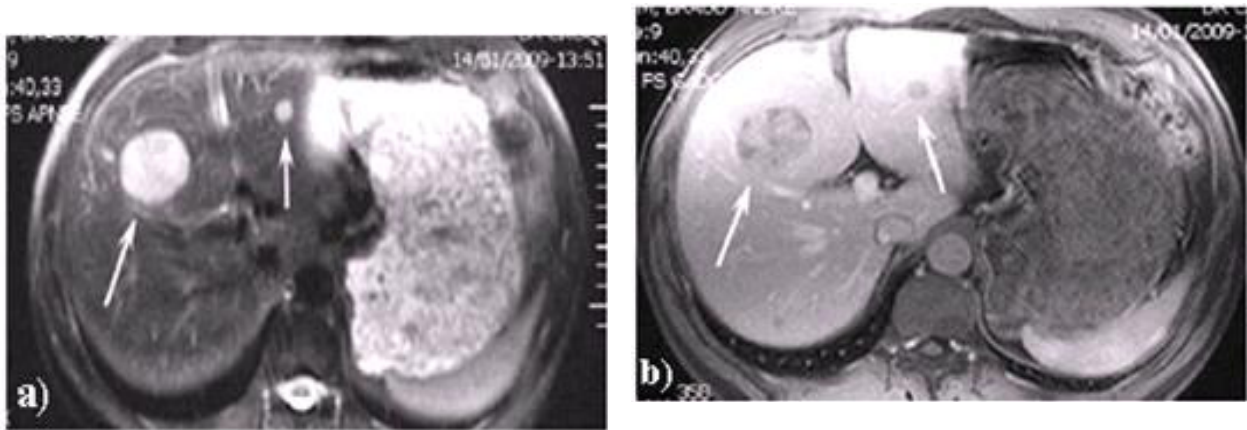


Figure 23: imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique [52] : L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique montrant deux lésions secondaires d'une tumeur endocrine (TE) non sécrétante . Les lésions apparaissent en hyper signal T2 et prennent le PDC après injection intraveineuse de gadolinium (flèche blanche). a : image en pondération T2 ; b : image en pondération T1 [52].

1.5 Opacifications digestives :

Autrefois largement indiqués, ces examens sont actuellement supplantés par les investigations précédemment citées. Leur intérêt dans les TNE mésentériques primitifs est d'éliminer une origine métastatique de la tumeur à partir d'une TNE du grêle [14]. Cependant, ces examens ne permettent de détecter ni la masse mésentérique ni les métastases hépatiques [57]. La sensibilité du transit du grêle dans la détection des TNE du grêle n'est que d'environ 60%.

1.6 Abdomen sans préparation :

Il a été le seul examen radiologique utilisé dans un cas de TNE mésentérique primitif [44]. En montrant des signes d'occlusion intestinale haute, il a conduit rapidement à la réalisation de la laparotomie. L'ASP peut permettre aussi de détecter des calcifications intra tumorales, un refoulement des clartés digestives, cependant, il reste peu contributif au diagnostic [12, 15].

Cet ASP réalisé chez notre première patiente a objectivé des signes d'occlusion intestinale haute (NHA), ce qui a conduit à une laparotomie après une TDM.

2. Les examens endoscopiques :

L'endoscopie et l'écho-endoscopie sont des examens clés pour l'exploration des TNED. Grâce à leur développement, les TNED sont diagnostiquées de plus en plus à un stade précoce ce qui permet une meilleure prise en charge thérapeutique.

L'endoscopie et l'écho-endoscopie digestive permettent de mettre en évidence et de faire des prélèvements des TNE du tractus digestif haut et bas, et

parfois de l'iléon terminal, dont on remarque la place importante dans le bilan para clinique des TNE mésentériques à la recherche d'une origine intestinale primitive de la tumeur.

Un des avantages majeurs de l'écho-endoscopie est la possibilité d'obtenir une biopsie des lésions. De plus, certaines équipes analysent directement l'index de prolifération (Ki-67) sur l'échantillon obtenu lors de l'écho-endoscopie avec une bonne corrélation entre les deux analyses cytologique et histologique définitive [64]. Elle peut également faciliter le travail du chirurgien en tatouant à l'encre les lésions pour bien préciser leur localisation [58].

3. Biologie

Le principal marqueur biologique de TNE est la CgA. De plus, le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA) est utile pour les TNE intestinales, et le dosage des hormones spécifiques. Pour les TNE mésentériques, un bilan biologique a été fait dans 4 cas suite à des signes d'appel cliniques. Il a associé trois principaux dosages :

•Le dosage du 5-HIAA:

Il est normalement réalisé sur les urines de 24 h (ou mieux sur les urines de 3 jours consécutifs) après régime adapté (excluant certains aliments riches en tryptamine: banane, avocat, ananas, noix, tomate, caféine et prune rouge ; et certains médicaments : aspirine, phénacétine, les dérivés coumariniques, myorelaxants et autres) [27]. Le taux normal est de 2 à 8 mg/24h (soit ≤ 42 $\mu\text{mol}/24$ h); il est très spécifique, sa cinétique reflète l'évolution tumorale.

•Le dosage de la chromogranine A sérique:

La CgA est un marqueur général des TNE. Sa mesure plasmatique est simple mais les variations inter- et intra-individuelles sont importantes. Sa sensibilité est bonne, mais sa spécificité est moyenne. Il existe de nombreuses causes de faux positifs, dont les plus fréquentes sont toutes les situations associées à une hyper-gastrinémie dont les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons, la gastrite atrophique fundique et l'insuffisance rénale. Un taux élevé de CgA ne devrait être interprété que si la gastrinémie et la créatininémie sont normales (hors gastrinome). Outre son intérêt diagnostique, le taux plasmatique de CgA est corrélé à l'importance de la masse tumorale [45]. Par conséquent, sa sensibilité est faible pour le diagnostic de TNE localisées (< 50 %) et atteint 70–100 % au stade métastatique.

D'après les recommandations de l'ENETS [12, 27,59, 60], seuls ces deux dosages doivent être systématiquement réalisés.

•Le dosage de la NSE :

C'est un marqueur peu sensible, non spécifique. Il a été réalisé dans 2 cas de TNE mésentériques [12, 37]. Par contre son utilisation ne figure plus dans les recommandations de l'ENETS.

4. Anatomopathologie

Le diagnostic de certitude demeure histologique. L'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE mésentérique et de déterminer les facteurs histo-pronostiques [61].

La classification de l'OMS 2010 a introduit de nouvelles catégories et nomenclatures, par rapport à la classification de l'OMS 2000. La désignation "neuroendocrine" au lieu de "endocrine" est maintenant adoptée pour indiquer que les lignées de cellules impliquées dans le processus tumoral expriment des marqueurs neurologiques. Le terme néoplasme neuroendocrine, peut être utilisé comme synonyme de tumeur neuroendocrine.

Il faut utiliser la classification de l'OMS publiée en 2010, qui repose sur la différenciation (morphologie cellulaire) et le grade tumoral (prolifération évaluée par le Ki67 et/ou l'indice mitotique). L'index de la protéine Ki-67, reflet de la prolifération cellulaire, peut être évalué sur la pièce histologique et constitue un facteur pronostique significatif : la survie globale (SG) semble d'autant raccourcie que la prolifération tumorale est marquée. Par ailleurs, une surexpression du gène c-kit a été décelée au sein de certaines TNE digestives, entrouvrant la possibilité d'une thérapie ciblée [62].

Le diagnostic anatomopathologique des TNE mésentériques repose sur des arguments macroscopiques, histologiques et immuno-histochimiques.

4.1 Macroscopie [62,63 ,64]

L'évaluation macroscopique de la tumeur permet de préciser sa localisation dans le mésentère, sa taille, son caractère unique ou multiple, son aspect (solide ou kystique), la présence d'une éventuelle nécrose et le degré d'invasion ou d'extension aux structures adjacentes [62].

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur de grande taille (6.94 cm de grand axe en moyenne), non encapsulée, de couleur blanc-grisâtre pouvant contenir des foyers de nécrose (33 % des cas). Elles peuvent se développer dans les différentes régions du mésentère avec une prédominance au niveau de la racine. L'ischémie intestinale associée à la tumeur est observée dans 22% des cas. (Le cas de notre première observation).

L'atteinte vasculaire locorégionale, particulièrement des artères (sclérose vasculaire concentrique élastique), peut est secondaire à la sécrétion d'hormones polypeptidique et d'amines vasoactives par les cellules tumorales. Elle associe une fibrose du média avec une hyper élastogénèse des limitantes élastiques (surtout externe) et de l'adventice, responsables d'aspects de dilatations monoliformes des vaisseaux à l'entour de la masse mésentérique. Ces remaniements peuvent être responsables d'atteintes ischémiques généralement subaiguës des parois des anses intestinales adjacentes [63].

4.2 Histologie

Le caractère endocrine de la prolifération se traduit essentiellement par l'architecture tumorale, qui associe à une riche vascularisation de type capillaire, un agencement particulier des cellules le plus souvent disposées en massif ou en travées à bords nets, les plus périphériques volontiers arrangées en "palissades".

Au faible grossissement, on distingue cinq types architecturaux:

A. : insulaire (massifs pleins de tailles variable)

B. : trabéculaire (travées étroites dans un stroma plus ou moins abondant mais toujours très vascularisé). (La première patiente)

C. : glandulaire (lumière glandulifère au sein des massifs avec parfois production des mucines)

D. : indifférencié.

E. : forme mixte associant les formes précédentes.

(Le deuxième cas présente un type B et C)

Le type D pose un problème de diagnostic différentiel avec les carcinomes à petites cellules [26].

Devant ces aspects caractéristiques, le diagnostic de TNE peut être établi. Il est néanmoins souhaitable de le confirmer par des techniques supplémentaires surtout immunohistochimiques. Ces techniques deviennent essentielles dans les formes atypiques ou peu différenciées [26,62] (fig . 24) .

4.3 Histochimie

Les techniques d'imprégnation argentiques ont été largement utilisées pour caractériser les cellules neuroendocrines qui sont rarement visibles, lorsqu'elles sont isolées, avec les colorations usuelles. Elles ont été abandonnées au profit de l'immunohistochimie.

Ces techniques sont fondées sur les capacités de ces cellules à réduire les sels d'argent :

➤ **La réaction de Fontana-Masson:** [12, 26,65]

Elle permet d'identifier les cellules argentaffines, c'est à dire capable de capter et de réduire les sels d'argent. Elle n'est positive que dans certaines lignées de cellules endocrines, normales ou tumorales. Notamment celles sécrétant la sérotonine (comme les cellules entérochromaffines ou EC) ou de l'histamine (comme les cellules dites entérochromaffines like ou ECL).

➤ **La réaction de Grimélius :**

Elle permet la mise en évidence de l'argyrophilie, c'est à dire la capacité des cellules endocrines à fixer les sels d'argent en présence d'un réducteur extérieur.

Cette réaction est beaucoup plus sensible, elle est positive pour la plupart des cellules neuroendocrines, normales et tumorales, et serait liée à la présence de chromogranines [65].

4.4 Immunohistochimie

4.4.1 Les marqueurs neuroendocrines [65] :

Ce sont des marqueurs communs aux neurones et aux cellules endocrines, mais sans qu'il y ait une origine commune. Ils sont de plus en plus nombreux et peuvent être regroupés en grandes catégories, de spécificités variables. On distingue :

➤ Les marqueurs cytosoliques :

- La neuron specific enolase [NSE] est une enzyme glycolytique qui a pour avantage essentiel que la positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en granules neuro-sécrétoires. L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité; en effet, la NSE est présente dans de nombreuses cellules normales et tumorales qui ne sont pas porteuses du phénotype neuroendocrine
- *La PGP 9,5 (protein gene product 9,5)* : elle est le plus souvent colocalisée avec la NSE et partage avec elle son manque de spécificité. Néanmoins, son abondance en permet une détection facile dans les tissus peu ou mal fixés.
- *La protéine 7B2* : retrouvée dans des cellules neuroendocrines normales du poumon, du pancréas et également dans de nombreuses TNE.

Ces deux marqueurs cytosoliques ne sont pas utilisés en pratique courante pour le diagnostic des TNE.

➤ **Les marqueurs associés aux granules de sécrétion :**

- Les chromogranines :

Les chromogranines A, B, C sont des protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plus part des cellules neuroendocrines et sont libérées dans le milieu extérieur en même temps que les hormones qu'elles accompagnent.

Les anticorps antichromogranines sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuroendocrines normales et tumorales. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule.

- Les anticorps anti-CD 57 (HNK 1, leucine [leu] 7) :

Ils reconnaissent un épitope présent sur la membrane cytoplasmique de la *cellule natural killer* (NK). Cet épitope est aussi présent sur des protéines associées aux granules de sécrétion de certaines cellules neuroendocrines. C'est un marqueur peu sensible et peu spécifique des TNE.

➤ **Les marqueurs associés aux petites vésicules**

La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire qui est présente dans les vésicules pré synaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines, ou du contenu de la cellule en grains de sécrétion.

A titre complémentaire, d'autres protéines associées aux petites vésicules peuvent être citées : la synapsine, la SV2, la protéine p56 et la synaptobrevine.

➤ **Les filaments intermédiaires :**

Les neurones et les cellules chromaffines contiennent des neurofilaments. Toutes les autres cellules neuroendocrines normales contiennent des cytokératines. Certaines TNE peuvent contenir des neurofilaments coexprimés avec des cytokératines.

Du fait de leur localisation spécifique dans les tissus épithéliaux, les kératines sont utiles dans l'identification de l'origine épithéliale d'une tumeur.

➤ **Les protéines membranaires :**

La N-CAM (neural cell adhesion molecule), reconnue par les anticorps anti-CD 56, est une molécule d'adhérence présente dans la plupart des cellules neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNE. Elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs (sarcomes, adénocarcinomes, tumeurs du système nerveux central) d'où son manque de spécificité.

Les récepteurs à la somatostatine sont présents à la surface des cellules tumorales de nombreuses TNE. Leur mise en évidence sur des coupes tissulaires a été effectuée, essentiellement sur des coupes de congélation, à l'aide de techniques d'autoradiographie utilisant des analogues radioactifs de somatostatine.

Cinq sous-types de récepteurs ont été clonés. Ces sous-types sont exprimés dans la grande majorité des TNE, avec une différence selon le siège de la tumeur primitive, le statut sécrétoire et la différenciation.

En pratique, l'identification des TNE nécessite la positivité d'au moins deux des trois marqueurs neuroendocrines (NSE, chromogranine A, synaptophysine) ainsi que la présence de marqueurs épithéliaux pour un diagnostic différentiel avec les tumeurs d'origine neurectodermique. Les autres marqueurs généraux ont une place plus réduite dans le diagnostic de TNE en relation avec de leur relatif manque de sensibilité et/ou de spécificité (fig.25).

Concernant les TNE mésentériques primitives, le diagnostic a été confirmé par immunohistochimie dans 6 cas par recherche de l'expression des marqueurs neuroendocrines généraux.

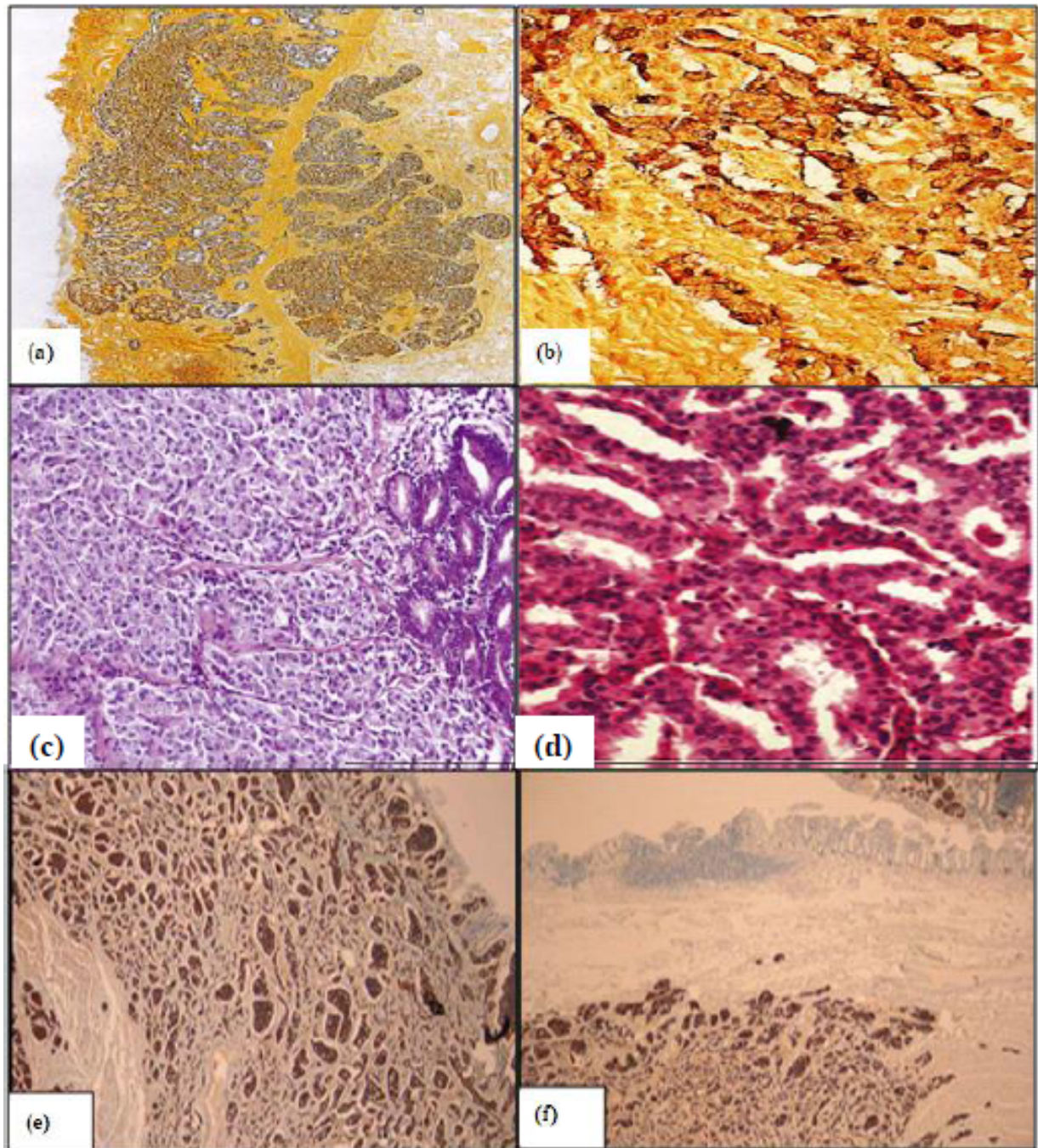


Figure 24: Coloration de Griméius : a) : Gx100 ; b) :Gx200

Tumeur neuroendocrine bien différenciée avec : c) architecture de type lobulé ; d) architecture trabéculaire ; e),f) tumeur neuroendocrine bien différenciée de la muqueuse colique exprimant à la fois la chromogranine A (e, x200) et la synaptophysine (f, x200) [62]

Marqueurs immunohistochimiques

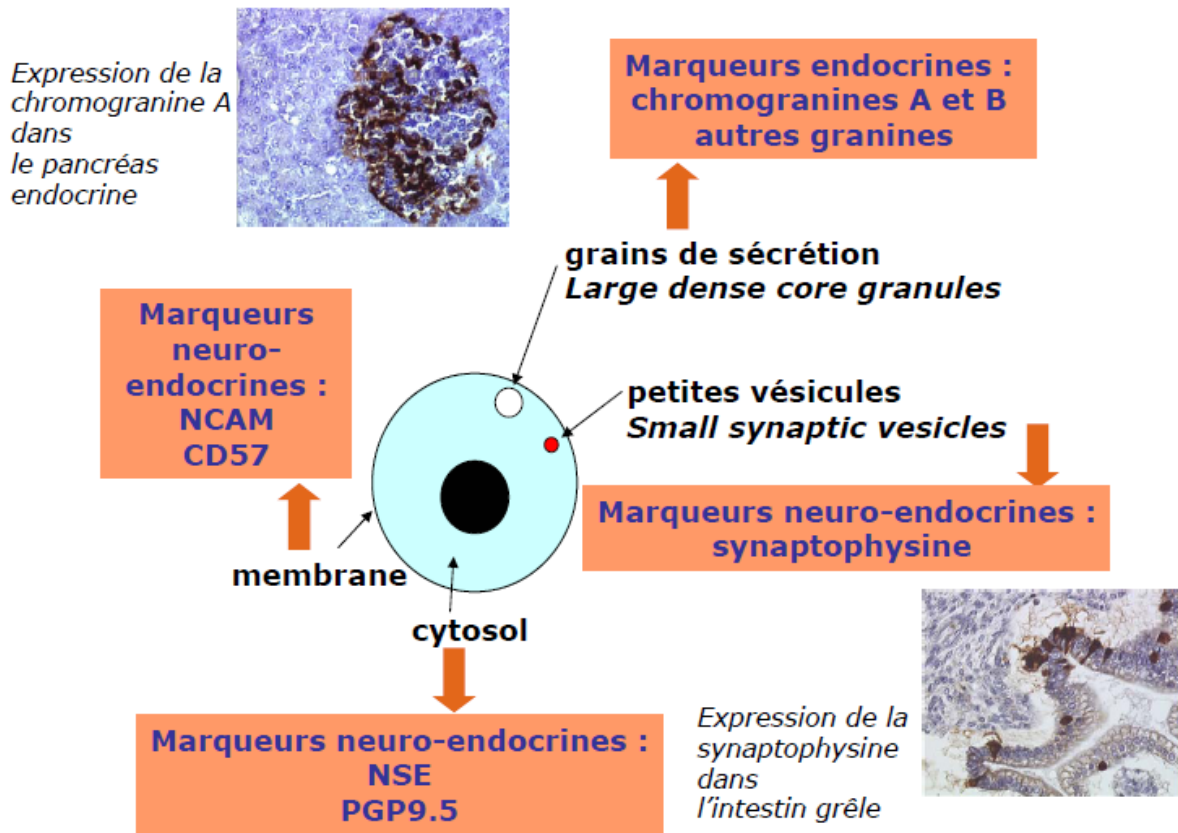


Figure 25 : marqueurs immunohistochimiques de la cellule neuroendocrine tumorale

4.4.2 Les marqueurs de produits de sécrétion spécifiques :

Plusieurs amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et tumorales peuvent actuellement être détectés par IHC, sur des coupes en paraffine, à l'aide d'anticorps spécifiques dirigés soit contre la forme active des peptides (hormones), soit contre des régions variées de ces hormones ou même contre leurs précurseurs.

En pratique quotidienne, les marqueurs de sécrétions spécifiques sont essentiellement utilisés dans le cadre des métastases prévalentes pour trouver le site primitif ou dans les TNE de diagnostic ou d'histopronostic difficiles, mais aussi dans les topographies où le type sécrétoire a une valeur pronostique.

4.4.3 Les Marqueurs de la prolifération cellulaire:

La protéine Ki-67 est une protéine du cycle cellulaire. Sa détection, grâce à l'utilisation d'un anticorps spécifique MIB1 sur coupe en paraffine, permet de quantifier la proportion de cellules tumorales en cycle cellulaire et d'établir l'index de prolifération cellulaire pour distinguer les tumeurs neuroendocrines de comportement bénin et celles présentant un risque d'évolution maligne. Un marquage au-delà de 2 % des cellules est considéré comme indicateur de l'agressivité de la tumeur.

L'évaluation de la prolifération tumorale par anticorps anti Ki 67 a été réalisé dans seulement deux cas de TNE mésentériques [25, 37]. Le résultat de ce marquage est estimé à 7% et à 10% de la population tumorale respectivement.

Tableau 4 : Compte rendu de l'examen anatomopathologique d'une tumeur neuroendocrine digestive.

| |
|---|
| <i>Localisation anatomique</i> |
| <i>Type de prélèvement</i> |
| <i>Caractères macroscopiques (si disponibles)</i> |
| Nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles |
| <i>Arguments diagnostiques</i> |
| Histologiques : degré de différenciation |
| Immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine |
| <i>Grade histologique</i> |
| Index mitotique : valeur absolue (à évaluer dans 2 mm ²) |
| Index Ki67 : valeur absolue (indiquer la technique d'immunodétection et le mode de lecture, évaluer dans 500 à 2000 cellules) |
| <i>Classification</i> |
| OMS 2010 (la correspondance avec la classification OMS 2000 peut être indiquée) |
| <i>Extension de la tumeur</i> |
| Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion extra-pancréatique) |
| <i>Distance des marges, état des limites</i> |
| <i>Stade TNM</i> |
| Indiquer clairement la classification utilisée |
| <i>Autres informations</i> |
| Autres facteurs histopronostiques (embols vasculaires, engainements périnerveux ; si appendice : extension au mésoappendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base) |
| <i>Lésions associées du tissu péritumoral</i> |

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

❖ Sur le plan radiologique :

La gamme diagnostique des masses mésentériques dépend du caractère solide, kystique ou graisseux de la lésion. Les tumeurs solides primitives concernent essentiellement les tumeurs desmoïdes, et plus rarement les tumeurs stromales, la maladie de Castleman et les neurofibromes. Les tumeurs solides secondaires concernent les lymphomes, et les métastases. Les tumeurs kystiques les plus fréquentes sont les lymphangiomes kystiques. Il peut également s'agir de duplications digestives, de kystes entériques et de tératome kystique. Les tumeurs graisseuses sont dominées par les lipomes et les liposarcomes. Enfin, la panniculite mésentériques (ou mésentérite sclérosante) qui est une atteinte inflammatoire du mésentère probablement d'origine auto-immune. Une preuve histologique par ponction percutanée ou chirurgie est en général nécessaire à la prise en charge thérapeutique [66].

❖ Sur le plan morphologique :

Le diagnostic différentiel est essentiellement représenté par les métastases mésentériques des tumeurs neuroendocrines d'autres localisations qui sont de loin les plus fréquentes, notamment intestinale. Pour cela, avant de retenir l'origine mésentérique primitive il faut faire un bilan d'extension très minutieux et exhaustif.

VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution des TNE mésentériques est lente, le taux de survie à 20 mois pour les cas métastatiques est de 100%. Par contre, pour les cas non métastatiques, pas assez de recul pour juger la survie (survie à 6 mois : 100%).

Les principaux facteurs pronostiques chez les patients atteints de TNE mésentériques sont :

- La présence de métastases, surtout hépatiques. Dans les cas initialement métastatiques au foie [12, 47], le résultat thérapeutique a été décevant avec un échec de la chirurgie et du traitement médical.
- Le grade histologique.
- La taille tumorale, par contre, ne semble pas être un facteur pronostic pour ces tumeurs : certaines tumeurs de grande taille n'ont pas été accompagnées de métastases ganglionnaires ou hépatiques [25, 43, 44, nos cas] alors que d'autres, de taille moins importante, ont été métastatiques au moment du diagnostic [14, 15]. Cependant, pour les TNE digestives, la malignité est principalement suggérée par une taille tumorale supérieure à 2 cm [54].

VII. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des TNE du mésentère est très variable selon la nature de la lésion, allant de la simple surveillance au traitement médical ou à la chirurgie. Les tumeurs bénignes symptomatiques bien limitées peuvent souvent être énucléées, mais la résection carcinologique d'une masse maligne invasive, qui nécessite un bilan d'extension méticuleux en raison des rapports vasculaires et digestifs, impose parfois des sacrifices importants exposant au risque d'insuffisance intestinale par grêle court [67].

1. But du traitement

Cette prise en charge thérapeutique des TNE mésentériques s'oriente stratégiquement selon trois axes:

- exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et de ses éventuelles métastases ganglionnaires;
- contrôle médical des symptômes du syndrome carcinoïde au long cours pour les tumeurs inextirpables ou métastatiques.
- contrôle médical de la croissance tumorale dans les localisations primitives ou secondaires inextirpables.

2. Moyens

2.1 Le traitement médical symptomatique:

2.1.1 Les analogues de la somatostatine:

Ils ont été utilisés pour cette indication seulement dans deux cas de TNE mésentériques primitives [45,47]. Cette thérapeutique a donné un bon résultat clinique en absence de métastases hépatiques même si le volume tumoral était important, par contre, en présence de ces dernières, le résultat a été décevant.

Plusieurs formes et présentations des analogues de la somatostatine existent

- Octréotide [Sandostatine®, 150-900 µg/j],
- Octréotide retard [Sandostatine LP® 10, 20, 30 mg/28j par voie intramusculaire],
- lanréotide [Somatuline®30 mg/7-14j] et lanréotide retard [Somatuline Autogel® 60, 90, et 120 mg/mois par voie sous-cutanée] [27,53].

2.1.2 L'interféron:

L'interféron, d'efficacité équivalente aux analogues de la somatostatine mais de moins bonne tolérance, n'a pas été employé dans le traitement des TNE mésentériques. Son utilisation pourra être généralement discutée en cas d'échec ou d'échappement aux analogues de la somatostatine [27,53].

2.2 Traitement anti tumoral:

Ce traitement a été instauré en absence d'un traitement prophylactique de la crise carcinoïde même dans les cas de TNE mésentériques fonctionnelles.

2.2.1 La chirurgie:

La chirurgie a constitué le moyen thérapeutique de choix dans la quasi-totalité des cas des TNE mésentériques. Selon les circonstances de découvertes de la maladie et la diffusion locorégionale et métastatique, deux types de chirurgie ont été réalisés :

❖ La chirurgie à visée curative :

La résection chirurgicale complète de la tumeur a été réalisée dans 75 % des cas de TNE mésentériques traités par la chirurgie [25,37, 43, 44,56 et nos cas]. Elle nécessite dans 67% des cas un sacrifice intestinal d'étendue variable. Une exploration abdominale complète a été réalisée lors de la laparotomie sans montrer d'anomalie.

❖ La chirurgie de cytoréduction:

La chirurgie de cytoréduction a été réalisé dans les cas métastatiques des TNE mésentériques .Théoriquement, Ce type de chirurgie est envisagé lorsque plus de 95 % de la masse tumorale macroscopique peut être extirpée, d'autant plus que le volume tumoral laisse supposer un échappement rapide aux traitements anti sécrétoires et /ou en cas de complications mécaniques.

La cholécystectomie, qui devrait être réalisée dans le même temps opératoire pour faciliter les traitements locorégionaux ultérieurs des métastases hépatiques n'a pas été réalisée dans ces cas.

❖ **La chirurgie des métastases hépatiques des TNE:**

Malgré les résultats intéressants de la chirurgie des métastases hépatiques des TNE dont les indications se sont beaucoup élargies en profitant des progrès techniques incluant embolisation portale préopératoire, thermo-ablation par radiofréquence per opératoire et hépatectomie en deux temps, ce type de chirurgie n'a pas été réalisé dans les cas métastatiques des TNE mésentériques vu leur caractère petit et multifocal [27, 68, 69].

2.2.2 La chimiothérapie :

Plusieurs schémas de chimiothérapie ont été utilisés pour traiter les TNE, essentiellement les TNE pancréatiques avec des résultats restant médiocres.

❖ **La chimiothérapie systémique :**

La chimiothérapie systémique a été employée dans un seul cas de TNE mésentérique primitif métastatique [12].

Le choix a porté d'emblée sur une poly chimiothérapie, utilisant 20 cures de 5-FU-streptozotocine, qui s'est révélée inefficace. Un deuxième protocole de poly chimiothérapie a été essayé (VP16-platinium). L'évolution a été marquée par la persistance des lésions hépatiques et l'élévation de la NSE.

Théoriquement, aucune chimiothérapie systémique n'a fait la preuve de son efficacité dans les TNE digestives. En mono chimiothérapie, le taux de réponse objective est décevant, de l'ordre de 5-20 % et la durée des réponses est inférieure à 12 mois. Le bénéfice de la poly chimiothérapie n'a pas été aussi démontré. L'association la plus employée combine le 5-Fluorouracile - streptozotocine avec des taux de réponses de l'ordre de 8-22 % durant 3-8 mois.

❖ **Les analogues de la somatostatine :**

L'effet anti tumoral direct et indirect des analogues de la somatostatine (inhibition de facteurs de croissance et d'hormones activant la réplication cellulaire) est actuellement prouvé. Cet effet est surtout marqué chez les patients avec faible envahissement métastatique hépatique (< 10 %) et chez ceux dont la tumeur primitive a été réséquée [27].

Les analogues de la somatostatine à visée anti tumorale ont été utilisés dans un seul cas de TNE mésentériques [37] pour traiter des métastases hépatiques non symptomatiques, petites et multiples, découvertes 2 ans après la chirurgie d'exérèse tumorale. L'évolution à 6 mois du traitement a été marquée par l'absence de progression tumorale.

2.2.3 Thérapies ciblées [39]

Les options thérapeutiques présentées auparavant pour traiter les TNED incluant celles du mésentère montrent des résultats globalement limités. En effet, la nature faiblement proliférative de ces tumeurs va limiter l'efficacité des traitements systémiques tels que la chimiothérapie. Le fait que ces tumeurs particulières soient d'une grande hétérogénéité empêche la mise en place de traitements consensuels et constitue un véritable défi clinique. C'est dans ce contexte que s'est développé le concept de thérapie ciblée.

La thérapie ciblée se définit comme un type de traitement qui utilise des molécules pour identifier et attaquer des types spécifiques de cellules cancéreuses, en minimisant au maximum les effets indésirables sur les cellules saines. La majorité des molécules de thérapie ciblée ciblent les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente. Dans le cadre des TNE mésentérique, la thérapie ciblée va s'articuler autour de trois

grandes caractéristiques de ces tumeurs : (1) la surexpression de certains récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs), (2) l'hypervascularisation et (3) la suractivation constitutionnelle de la voie mTOR.

2.2.3.1 Ciblage des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les TNED surexpriment certains RTKs tels que l'EGFR. Il a été démontré, *in vitro*, que des inhibiteurs de l'EGFR étaient capables d'inhiber la croissance de modèles cellulaires de TNED. Malgré ces données précliniques encourageantes, très peu d'études cliniques ont été conduites. Une étude de phase II montre qu'un inhibiteur de l'EGFR, le gefitinib, augmente le temps de stabilisation de la maladie mais aucune réponse objective n'a été observée. Il semble que les thérapies utilisant les inhibiteurs de l'EGFR présentent une efficacité optimale lorsqu'elles associent un autre inhibiteur ciblé ou une molécule cytostatique conventionnelle. Le récepteur à l'IGF (IGFR) est aussi un RTK surexprimé par les TNED. Dans les gastrinomes, l'expression de l'IGF et de l'IGFR est associée à un mauvais pronostic et au développement de métastases. De ce fait, le NVP-AEW541, un inhibiteur de l'IGFR, présente des propriétés anti-tumorales sur des modèles cellulaires. Un anticorps monoclonal ciblant ce récepteur (figitumumab) est actuellement en essai clinique pour le traitement de plusieurs cancers, mais pas pour les TNED.

2.2.3.2 Ciblage de l'angiogenèse

Du fait de leur caractère hypervascularisé, il semble logique que les TNED constituent une pathologie candidate prometteuse pour les traitements à visée anti-angiogénique. Plusieurs études ont démontré que ces tumeurs surexpriment le VEGF et ses récepteurs (VEGFR-1 et -2), non seulement dans la tumeur mais aussi dans le stroma tumoral. Les inhibiteurs utilisés actuellement en phase clinique pour les TNED sont : le bévacizumab

(Anticorps monoclonal ciblant le VEGF), le sunitinib (inhibiteur de RTKs à large spectre ciblant les VEGFRs et le PDGFR) et le sorafénib (inhibiteur des RTKs VEGFR-2 et-3, PDGFR- β , FLT3 et des kinases c-Kit et Raf). Pour le bévécizumab, son potentiel thérapeutique a été testé directement en combinaison chez des patients atteints de TNED. Par exemple, la combinaison de l'octréotide avec cet anticorps induit un taux de réponse plus important que la combinaison octréotide + interféron en phase II, ouvrant la voie à une étude de phase III actuellement en cours. Le sunitinib présente un fort effet anti-tumoral dans le modèle de souris RIP-Tag« ces souris expriment le Tag (large T antigen) du SV40 placé sous le contrôle du promoteur de l'insuline », avec une inhibition de la croissance tumorale et un allongement de la survie des animaux . De plus, les données provenant d'une étude de phase III apportent des résultats encourageants : utilisé en monothérapie, l'inhibiteur de RTKs à large spectre montre un taux de réponse objectif de 9,3% et améliore la survie sans progression chez des patients atteints de TNED.

Sur le plan préclinique, le sorafénib induit l'apoptose et diminue la prolifération des cellules tumorales dans le modèle de souris RIP-Tag. Une étude clinique de phase I a testé la combinaison sorafénib + évérolimus chez des patients atteints de tumeurs pancréatiques avancées. La combinaison est active mais les toxicités engendrées ne semblent pas permettre des études plus avancées.

2.2.3.3 Ciblage de la voie de signalisation mTOR

Comme dit précédemment, les TNED surexpriment fréquemment l'IGF et ses récepteurs, protéines initiatrices et activatrices de la voie mTOR. Parmi les quelques exemples de thérapies ciblées brièvement décrits auparavant, le ciblage de la voie mTOR semble donc être l'une des pistes thérapeutiques les plus prometteuses, au vue des données disponibles dans la littérature.

3. Les indications:

Dans les tumeurs neuroendocrines mésentériques, Le choix du traitement dépend essentiellement des caractéristiques de la tumeur, du stade d'extension et de l'évolutivité tumorale :

Dans les cas non métastatiques, la chirurgie d'exérèse reste le traitement de choix. Après chirurgie à visée curative, aucune chimiothérapie ou radiothérapie adjuvante n'a été jugée utile.

Dans les cas métastatiques, même si la chirurgie à visée curative est impossible, la résection de la tumeur primitive est le plus souvent proposée.

Pour les tumeurs du tractus digestif et de plus de 2 cm avec une métastase mésentérique régionale et une atteinte ganglionnaire, une excision large de l'intestin et du mésentère avec une dissection ganglionnaire est recommandée car les tumeurs de plus de 2 cm sont associées à une incidence de métastases de 80 à 90% [70].

Les analogues de la somatostatine sont utiles surtout en cas de faible masse tumorale hépatique.

La chimiothérapie, d'efficacité non prouvée dans les cas métastatiques, doit être prescrite dans le cadre de prise en charge multidisciplinaire où seront discutées les possibilités chirurgicales, les traitements locorégionaux et d'autres traitements médicaux tels que les analogues de la somatostatine et l'interféron.

Les thérapies ciblées (évérolimus, sunitinib) sont indiquées quand la chimiothérapie ne l'est pas ou est contre-indiquée (avis d'experts). L'évérolimus permet fréquemment le contrôle des hypoglycémies en cas d'insulinome métastatique résistant aux autres traitements. Dans cette situation, l'évérolimus est indiquée en première ligne.

- A noter que l'ENETS recommande la chimiothérapie en première intention et les thérapies ciblées en seconde intention sauf contre-indication à la chimiothérapie ou insulinome malin [61].

VIII. SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE :

La surveillance consiste en une imagerie conventionnelle, une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine SRS (ou une autre technique d'imagerie nucléaire) si initialement positive, et le dosage de la CgA et des marqueurs positifs initialement, dans les 3 mois (dans les 3–6 mois si une chirurgie a été réalisée a visée curative) puis tous les 6–12 mois pendant 5 ans, puis de façon annuelle [71]. La durée de la surveillance est parfois très longue (plusieurs décennies) car certaines TNE peuvent récidiver très tardivement [72].



Les tumeurs neuroendocrines mésentériques sont exceptionnelles, de diagnostic essentiellement anatomopathologique, le pronostic dépend de leurs types et de la prise en charge qui doit se faire dans un service compétent et expérimenté, afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patients.

Malgré les très peu de cas de TNE mésentériques rapportées dans la littérature confrontée avec nos deux observations ; on se permet de suggérer quelques commentaires:

Ces tumeurs peuvent survenir à des âges différents, cependant l'âge moyen de leur diagnostic serait autour de la cinquantaine.

Leurs circonstances de découverte se caractérisent par leur diversité et leur manque de spécificité.

Les manifestations spécifiques qui s'inscrivent dans le cadre du syndrome carcinoïde sont rares, autour de 22% des cas, et ne conduisent que très rarement au diagnostic.

Les manifestations non spécifiques sont variées et dominées par les douleurs abdominales. Elles sont en rapport le plus souvent avec des complications, vu le volume tumoral important au moment du diagnostic. Cependant, la tumeur est parfois découverte fortuitement au cours d'un bilan réalisé au cours d'une autre affection.

Les explorations morphologiques, notamment l'échographie et la TDM, décrivent souvent la tumeur mésentérique et ses métastases mais ne peuvent que rarement évoquer sa nature neuroendocrine. L'Octréoscan présente une valeur diagnostique et pronostique supérieure.

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique avec une étude immunohistochimique des pièces de résection et des prélèvements ganglionnaires (comme c'est le cas de nos deux patientes). La ponction scannoguidée des métastases ganglionnaires couplée à l'utilisation des techniques immunohistochimiques pourrait permettre un diagnostic préopératoire.

Le traitement des tumeurs neuroendocrines mésentériques non métastatiques est essentiellement chirurgical. En cas de métastase et contrairement à d'autres affections malignes, le traitement chirurgical reste encore le meilleur moyen thérapeutique. Par contre, la chimiothérapie n'a pas montré de véritable efficacité et les protocoles thérapeutiques restent encore mal définis.

Les thérapies ciblées ouvrent de nouvelles perspectives en matière de traitement des TNED en générale incluant la localisation mésentérique.

Le caractère évolutif de ces TNE mésentériques dépend en fait de plusieurs critères, notamment le grade histologique et la présence de métastases hépatiques. Cependant, si le caractère malin peut être évoqué à l'aide de ces facteurs, le caractère bénin de la tumeur neuroendocrine reste à prouver.

Finalement, d'autres cas rapportés et notamment des séries, ainsi que la compréhension des mécanismes des facteurs de la croissance de ces tumeurs neuroendocrines pourraient permettre dans l'avenir d'établir un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate.



RESUME

Titre: Tumeur neuroendocrine du mésentère: à propos de 2 cas et revue de littérature.

Auteur: Jdar asma

Mots clés: Tumeur neuroendocrine, mésentère, classification OMS, traitement.

Les tumeurs neuroendocrines primitives du mésentère sont exceptionnelles, seulement de rares cas ont été rapportés dans la littérature.

Nous rapportons deux cas de tumeur neuroendocrine primitive du mésentère; le premier est une femme de 59 ans qui présentait des douleurs abdominales diffuses. La TDM abdominale objectivait la présence d'une masse tissulaire grêlique bien définie de 9x7,4cm. La laparotomie exploratrice montrait que cette masse dépendait plutôt du mésentère. Une résection de la tumeur était réalisée et l'examen anatomopathologique de la pièce affirmait le diagnostic de TNE bien différenciée de grade 1 selon la classification de l'OMS.

Le deuxième cas est une patiente de 56 ans qui présentait des douleurs abdominales hypogastriques, intermittentes et progressives. La TDM montrait la présence d'une masse mésentérique bien de 5,5 x 5,4 cm. Cette masse a été retirée au cours de la laparotomie ainsi que la partie en rapport avec l'intestin grêle. L'examen anatomopathologique affirmait le diagnostic de tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade 1 selon la classification de l'OMS 2010.

Etiopathogénie, la possibilité de l'origine primitive de ces TNE est la naissance à partir de restes embryologiques de cellules APUD, situés dans le mésentère.

Le diagnostic peut être retardé pendant des années en raison de cette localisation mésentérique, une croissance lente de la tumeur ou de symptômes non spécifiques généralement en rapport avec des complications. L'échographie abdominale et la TDM permettent d'étudier les caractéristiques tumorales et suggèrent le siège. Cependant, l'octréoscan présente une meilleure valeur diagnostique et pronostique. La confirmation diagnostique est basée sur l'étude anatomopathologique qui repose sur l'analyse morphologique et immunohistochimique avec appréciation des facteurs histopronostiques. Le traitement des TNE du mésentère reste essentiellement chirurgical.

ABSTRACT

Title: Mesenteric neuroendocrine tumor : report of a tow cases and literature review .

Author: Jdar Asma .

Key words: neuroendocrine tumor, mesentery, classification OMS, treatment.

Primary neuroendocrine tumors of the mesentery are exceptional, only rare cases have been reported in the literature.

We report two cases of primary neuroendocrine tumor of the mesentery; The first case is a 59-year-old woman with diffuse abdominal . Abdominal CT, performed has objectified the presence of a well defined tissue mass of 9x7,4cm in diameter without suggesting its mesenteric seat. It was during exploratory laparotomy that it was discovered that this mass depended on the mesentery. A monobloc resection of the tumor was thus performed and the anatomopathological examination of the resection piece revealed its neuroendocrine nature. Additional immunohistochemistry showed the presence of anti-Synaptophysin and CD56 antibodies, and KI67 was less than 2%.

The second case is a 56-year-old woman with hypogastric, intermittent and progressive abdominal pain. CT demonstrated the presence of a well defined 5.5 x 5.4 cm mass with a complex density in the mesentery. At laparotomy, the mass was removed as well as the part related to the small intestine. The pathologic examination allowed to retain the diagnosis of neuroendocrine tumor well differentiated of grade 1 according to the classification of the WHO .

The diagnosis of TNE of the mesentery is often done postoperatively to the anatomopathological examination. Their clinical signs, usually related to complications, are rarely specific. Abdominal ultrasound and CT make it possible to study the tumor characteristics and sometimes suggest the seat. However, octreoscan has better diagnostic and prognostic value. The treatment of mesenteric NETs remains essentially surgical.

ملخص

العنوان: ورم الصم للمساريق : عن حالتين و مراجعة أدبية.

المؤلفة : أسى أجدر .

الكلمات الأساسية : ورم الصم- المساريق- تصنيف منظمة الصحة العالمية- العلاج.

الأورام الصماء الأولية للمساريق نادرة، تم الإبلاغ عن حالات قليلة جدا في الأدبيات.

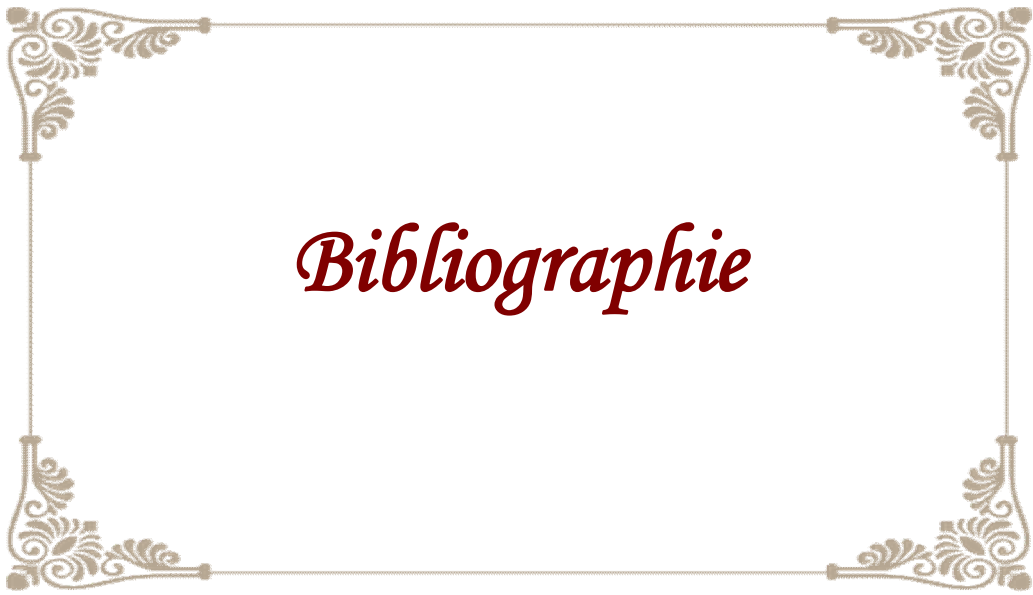
نقدم حالي ورم صم مساريقي اولي، الحالة الأولى عند سيدة تبلغ من العمر تسعة وخمسين سنة، كانت تعاني من آلام منتشرة في كل البطن، وتراجع الحالة العامة بالإضافة لعياء شديد، دون إسهال أو تدفق مصاحبين. وقد ابان التصوير المقطعي للبطن عن ورم بالأمعاء الدقيقة يبلغ قطره $4,7*9$ سم دون تحديد مكانه الأصلي. وخلال عملية فتح البطن الاستكشافي، اكتشف ان هذا الورم متصل بالمساريق، و تم استئصاله كاملا . وكشفت الدراسة التشريحية المرضية للورم المتأصل بعد ذلك طبيعته الصماء. كما أظهر الفحص المناعي التكميلي أن هذه الخلايا الورمية تعبر عن وجود مضادات أجسام مكافحة لسينابتوفيزين وCD56، و KI 67 كان أقل من ٢٪ .

الحلة الثانية هي لمريضة تبلغ من العمر سنة وخمسين سنة، كانت تعاني من آلام متقطعة و تقدمية تهم البطن السفلية، بالإضافة للإمساك، نوبات من الحمى و عياء شديد . و قد أبان التصوير المقطعي للبطن عن ورم يبلغ قطره $4,5*5,5$ سم وكثافة معقدة في المساريق. و خلال عملية فتح البطن الاستكشافي تم استئصال الورم و كذا الجزء المرتبط بالأمعاء الدقيقة. و قد مكنت الدراسة التشريحية المرضية للورم المتأصل من الابقاء على تشخيص ورم صم متباين بشكل جيد من درجة ١ حسب تصنيف المنظمة العالمية للصحة 2010.

تشخيص أورام الغدد الصماء العصبية يتم غالبا عن طريق دراسة تشريحية مرضية بعد العملية الجراحية. العلامات السريرية، المتعلقة عامة بالمضاعفات ، لا تعتبر محددة إلا نادرة .

يمكن استخدام الموجات فوق الصوتية و التصوير المقطعي للبطن من دراسة خصائص الأورام المساريقية و قد يشير أحيانا إلى مكانها الأولي. لكن، يعتبر الأكتريوسكان ذو قيمة تشخيصية و تكهنية أفضل.

يظل علاج الأورام الصماء للمساريق جراحيا بالأساس، رغم تطور وتنوع الوسائل.



Bibliographie

- [1] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thak-ker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61—72.
- [2] In-Soo Park, Bong-Hyeon Kye, Hyun-Sil Kim, Hyung-Jin Kim, Hyeon-Min Cho, Changyoung Yoo, Seong Su Hwang. Primary mesenteric carcinoid tumor. *Journal of the Korean Surgical Society*.
- [3] Jean-Yves S, Anne Couvelard Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire 2014 *Annales de Pathologie* 2014 ;34 : 40—50.
- [4] Kieraldo J, Eversole S, Allen R, Alto P. Carcinoid tumor of the vermiform appendix with distant metastasis a review of the literature and report of two cases. One in a 14-year-old girl. *Calif Med* 1963;99:161–5.
- [5] T. Vallot, M. Mignon, J.M. Lewis, S. Bonfils. *Endocrinologie digestive pratique : bases cliniques et théoriques*. John Libbey Eurotext 1996 ; p : 45, 46.
- [6] Berger A. Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes. *Ber Klin Wochenschr* 1882;19:610.
- [7] Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:425–32.
- [8] Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J* 1954;47:795–817.

- [9] JM. Thomassin, A. Deveze et MA. Chrestian. Système neuroendocrinien disséminé et pathologie cervicofaciale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Oto-rhino-laryngologie, 20-945-A-10, 2002, 14p.
- [10] JP. Saint-André. Tumeurs neuroendocrines : Des anatomies et cytologies pathologiques. 2003.
- [11] Julien Bollard. Tumeurs neuroendocrines gastroenteropancreatiques : recherche de nouveaux mecanismes de progression tumorale et de nouvelles cibles therapeutiques. Medecine humaine et pathologie. Universite Claude Bernard - Lyon I, 2014. Francais.
- [12] M. Bechir. Tumeur carcinoïde mésentérique : A propos d'un cas et revues de la littérature. Thèse de Doctorat en Médecine, n° 102, Tunis 2000.
- [13] Larry R. Cochard, Frank. Henry Netter. Atlas d'embryologie humaine de Netter; Elsevier masson 2003; p134, 141.
- [14] F. Schöni-Affolter, C. Dubuis-Grieder, E. Strauch. Cours d'embryologie en ligne. Développement au cours de la quatrième semaine. <http://www.embryology.ch/francais/ipperiodembry/delimitation03.html>
- [15] Lahmek P. Pathologie du mésentère. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gastro-entérologie, 9-038-A-10, 1998, 6 p.
- [16] Franck H. Netter. Atlas d'Anatomie humaine 2009; Elsevier Masson, quatrième édition, planches: 270, 271, 306, 310, 316.

- [17] J Calvin Coffey. The mesentery: structure, function, and role in disease
Lancet Gastroenterology & Hepatology Volume 1, No. 3, p238–247,
November 2016.
- [18] Yamanuha J, Ballinger R, Coon D, Navin J. Carcinoid tumor presenting
as a primary mesenteric mass: a case report and review of the literature.
Hawaii Med J 2009;68:137-9.
- [19] C. Dufay, A. Abdelli, V. Le Pennec, L. Chiche Mesenteric tumors:
Diagnosis and treatment Journal of Visceral Surgery, Volume 149, Issue
4, August 2012, Pages e239-e251.
- [20] Barnardo DE, Stavrou M, Bourne R, Bogomoletz WV. Primary
carcinoid tumor of the mesentery. Hum Pathol 1984;15:796-8.
- [21] Kimchi NA, Rivkin G, Wiener Y, Sandbank J, Halevy A. Primary
neuroendocrine tumor (carcinoid) of the mesocolon. Isr Med Assoc J
2001;3:288-9.
- [22] La lettre du cancérologue .les grandes questions d actualité sur les
tumeurs neuroendocrines d’après le 14eme congrès de l’ENETS
(european neuroendocrine tumor society . Barcelone ;8-10 mars 2017.
- [23] Sheth S, Horton KM, Garland MR, et al. Mesenteric neoplasms: CT
appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis.
Radiographics. 2003;23:457–73.
- [24] Primary mesenteric neuroendocrine tumor that changed its internal
composition from cystic to solid: a case report 28 June 2016 / Accepted:
13 October 2016_ Japanese Society of Gastroenterology 2016.

- [25] NA Kimchi, G. Rivkin, Y. Wiener, et al: Primary neuroendocrine tumor (Carcinoid) of the mesocolon. IMAJ 2001 ; 3: 288-289.
- [26] Tordjman G, Belaïche J, Chagnon JP, Launay JM, Roucayrol AM et Cattan D. Tumeurs carcinoïdes digestives. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gastro-entérologie, 1999; 9-089-C-20, 14p.
- [27] P. Ruzsniwski. Prise en charge des tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Post'U 2010 ; p : 83-88.
- [28] V. Anjaneyulu, MD, Gouri Shankar-Swarnalatha, Simhadri Chandra-Sekhar Rao, MS, Mch. Carcinoid tumor of the gall bladder. Annals of Diagnostic Pathology 2007 ; 11: 113-116.
- [29] Ming-Chieh Chiang, Yen-Chen Ou, Chi-Rei Yang, Chen-Li Cheng, Hao-Chung Ho. Primary Renal Carcinoid Tumor With Multiple Metastases. J Chin Med Assoc; August 2010; Vol 73, No 8: 435-437.
- [30] Dong Hoon Lee, Hyong Ho Cho, Yong Bum Cho. Typical carcinoid tumor of the nasal cavity. Auris Nasus Larynx 2007; 34: 537-539.
- [31] C. Barbary, S. Corby, S. Tissier, N. Michel, L. Meyer-Bish, D. Régent. Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif : points clés et images pièges de l'imagerie en coupe. Feuilletts de radiologie, 2005; 45, n° 1, 49-60.
- [32] R.M. Gore, J.W. Berlin, U.K. Mehta, G.M. Newmark, V. Yaghmai .GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; Vol. 19, No. 2, pp. 245-263.

- [33] K. Chatti, M. Guezguez, M. Chhoumi, R. Sfar, M. Nouira, M.B. Fredj, H. Essabbah. Y a t-il encore de la place pour la scintigraphie conventionnelle aux récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs carcinoïdes à l'ère de la TEP? Médecine Nucléaire 2009 ; 33 : 632-636.
- [34] L. Pantongrag-Brown, Peter C. Buetow, Norman J. Carr, Joel E. Lichtenstein, James L. Buck. Calcification and Fibrosis in Mesenteric Carcinoid Tumor: CT Findings and Pathologic Correlation. AJR 1995, 164: 387-391.
- [35] Preview of the Medifocus Guidebook on: Carcinoid Tumor. Copyright 2010 MediFocus Guide from Medifocus.com, Inc. www.medifocus.com (800) 965-3002.
- [36] Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors :current management stratégies. Dis Colon Rectum 1997 ; 40 : 1101-18.
- [37] J. Yamanula, R. Ballinger, David Coon, James Navin. Carcinoid tumor presenting as a primary mesenteric mass: A case report and review of the literature. <http://www.hawaiiimediicaljournal.org/68.06.137.htm> .
- [38] R. Poyet, S. Kerebel, F. Pons, M. Aletti, C. Jego, G.-R. Cellarier, B. Graffin, P. Carli, R. Carlioz. Atteinte cardiaque droite révélatrice d'un syndrome carcinoïde. La Revue de médecine interne 2009 ; 30: 81-84.
- [39] HAL, Julien Bollard. Tumeurs neuroendocrines gastroenteropancreatiques : recherche de nouveaux mecanismes de progression tumorale et de nouvelles cibles therapeutiques. Medecine humaine et pathologie. Universite Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français.

- [40] Une nouvelle classification Jean-Yves Scoazec*, Anne Couvelardb, pour le réseau TENpath (réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines malignes de l'adulte, sporadiques et familiales) on OMS des tumeurs(neuro)endocrines digestives .
- [41] Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456: 595—7.
- [42] Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumors syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
- [43] J.P. Fauchart, J.M. Favriel, R. Fallouh, Ph. Cart, J.Petit, A. Alame. Tumeur carcinoïde mésentérique se présentant comme un abcès intra abdominal. *Ann. Gastroentérol. Hépatol* 1991 ; 27, n°5 : 203-204.
- [44] D.E.Barnardo, M. Stavrou, Roger Bourne et al. Primary carcinoid tumor of the mesentery. *Human Pathology* 1984; Volume 15, N°8: 796-798.
- [45] S. Sonnet, W. Wiesner. Flush symptoms caused by a mesenteric carcinoid without liver metastases. *JBR-BTR*, 2002; 85: 254-256.
- [46] Mesenteric tumors: Diagnosis and treatment. C. Dufaya, A. Abdelli a, V. Le Pennecb, L. Chichea. *Journal of Visceral Surgery* (2012) 149, e239–e251.

- [47] [Karahan, G. Kahriman, A. Yikilmaz, M. Ozkan, F. Bayram. Gastrointestinal carcinod tumors in rare locations: imaging finding. *Clinical Imaging* 2006; 30: 278-282.
- [48] Pierre Nazeyrollas, Guillaume Cadiot. Cardiopathie carcinoïde. *Mini-revue Hépatogastro*, 2006 ; vol.13, n°2, p109-116.
- [49] Khaled M. Moghazy, Hazem M Zakaria. Bowel perforation secondary to mesenteric carcinoid tumor: A case report and review of the literature. *Biomedical Research* 2009; 20 (2): 141-143.
- [50] T. R. Portale, F. Mosca, E. Minona, M. A. Trovato, P. Gangemi, R. Bordonaro and S. Puleo. Gastrointestinal carcinoid tumor and chylous ascites, a rare association with a poor prognosis: A case report. *Tumori*, 2008, 94: 419-421.
- [51] A. Sundin, MP. Vullierme, G. Kaltsas et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological Examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167–183.
- [52] J.-P. Tasu, M. Ramirez, N. Raban, R. Vialle. Imagerie des tumeurs endocrines digestives : le point de vue du radiologue. *Médecine Nucléaire*, 2009; 33: 695-705.
- [53] E. Baudin, S. Leboulleux, C. Dromain, T. De Baere, D. Elias, P. Duvillard, J. Lumbroso, D. Malka, J. Guigay, B. Bressac, J.-M. Bidart, M. Sclumberger, M. Ducreux. Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques : diagnostic, caractérisation clinique, pronostic et traitement. *EMC (Elsevier Masson SAS) Endocrinologie-Nutrition*, 2008 ; 10-036-B-10, 16 p.

- [54] [L. Brunaud, L. Bresler, A. Ayav, M. Klein, G. Weryha, P. Boissel. Prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal. *Annales de chirurgie* 2004 ; 129 : 563-570.
- [55] M. Calzada, I. Keller, L. Potier, V. Gaura-Schmidt, G. Maurel, T. Kiffel, A. Dumont, S. Christin-Maître, J.-Y. Devaux. Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines. *Médecine Nucléaire* 2010 ; 34: 444-450.
- [56] T. Masamitsu, K. Hideki, Y. Masayasu, M. Kin'ya. A Case of Primary Carcinoid Tumor of the Mesentery. *Journal of Japan Surgical Association*, 2003; Vol. 64; N°10: 2613-2617.
- [57] Scoazec JY, Sabourin JC. 2010 : septième édition de la classification TNM. *Ann Pathol* 2010;30:2—6.
- [58] Lennon AM, Newman N, Makary MA, Edil BH, Shin EJ, Khashab MA, et al. EUS-guided tattooing before laparoscopic distal pancreatic resection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1089–94.
- [59] N. Veyrie, N. Pierre-Kahn, D. Hugol, S. Servajean, N. Berger, J.P. Bethoux, J.L. Bouillot. Tumeur carcinoïde de l'intestin grêle. *Annales de*
- [60] Barbro Eriksson ; Günter Klöppel ; Eric Krenning ; Hakan Ahlman et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors – Well-Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/Carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19.

- [61] Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, LombardBohas C, Poncet G, Ruzsniowski P, Smith D. «Tumeurs neuroendocrines». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 03-2016.
- [62] M. Yacoub, E. Laban, M. Taris, C. Debiais, C. Jamet, P. Levillain. Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives. Médecine Nucléaire 2009 ; 33: 680-688.
- [63] C. Barbary, S. Corby, S. Tissier, N. Michel, L. Meyer-Bish, D. Régent. Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif : points clés et images pièges de l'imagerie en coupe. Feuillet de radiologie, 2005; 45, n° 1, 49-60.
- [64] Matthew H. Kulke, Robert J. Mayer, M.D. Carcinoid tumors. New England Journal of Medicine 1999; 18 : 858-868.
- [65] **Saint-andré JP et Guyétant S.** Système des cellules neuroendocrines. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-001-L-10,2000 ; 9 p.
- [66] Diagnostic des masses mésentériques . Elsevier masson SAS.
- [67] C. Dufay, A. Abdelli, V. Le Pennec, L. Chiche Mesenteric tumors: Diagnosis and treatment Journal of Visceral Surgery, Volume 149, Issue 4, August 2012, Pages e239-e251
- [68] Bertrand Dousset. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives. <http://hepatoweb.com/congres/cochin2007/DOUSSET.pdf> ; 12p.
- [69] J.-L. Kraimps, A. Beaulieu. Le traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives. Médecine Nucléaire 2009; 33: 724-726.

- [70] Swati Aggarwal¹, Shubham Agarwal², Dilip Ramrakhiani¹ Primary mesenteric carcinoid tumor: A rare entity J Interdiscipl Histopathol 2016; 4(1): 23-25.
- [71] Société nationale française de gastroentérologie. Thésaurus national de cancérologie digestive. <http://www.tncd.org> [Accès au site le 8 novembre 2015].

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد 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 اختياري ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

الأورام الصماء للمساريق بصدد حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: أسمي أجدر

المزودة في: 21 غشت 1991 بني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم الصم - المساريق - تصنيف منظمة الصحة العالمية - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الرحمان البوزيدي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

مشرف

السيد: محمد وقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: عبد المنعم آيت علي

أستاذ في جراحة الأحشاء

أعضاء

السيد: فؤاد زوايدية

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: حسن النوالي

أستاذ في الطب الإشعاعي