



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024401+ | +015112+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°036/21

**TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES
EXPERIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 13 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/01/2021

PAR

Mlle. ELMGHARI MERYEM

Née Le 25 Septembre 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeurs neuroendocrines digestives – profil épidémiologique
aspects anatomopathologiques

JURY

| | |
|--|------------------|
| M. HASBI SAMIR | PRÉSIDENT |
| Professeur agrégé de Chirurgie Générale | |
| M. SINAA MOHAMED | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé d'Anatomie Pathologique | |
| M. AFRICHA TAOUFIK | JUGES |
| Professeur agrégé de Radiologie | |
| M. BAZINE AZIZ..... | MEMBRES ASSOCIES |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale | |
| M. BELABBES SOUFIANE..... | |
| Professeur assistant de Radiologie | |
| M. ALLAoui MOHAMED..... | |
| Professeur assistant d'Anatomie Pathologique | |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATIONS..... | 5 |
| INTRODUCTION..... | 7 |
| ETUDE THEORIQUE | 10 |
| I. Terminologie | 11 |
| 1. Système neuroendocrinien | 11 |
| 2. Origine et localisation anatomique..... | 11 |
| a. TNE digestives..... | 12 |
| II. Historique | 14 |
| III. Données épidémiologiques | 15 |
| 1. Incidence | 15 |
| 2. Age, sexe et ethnie | 17 |
| 3. Histologie – localisation | 18 |
| 4. Stade au diagnostic..... | 19 |
| 5. Survie et pronostic..... | 19 |
| 6. Facteurs de risque | 20 |
| a. Prédisposition génétique | 20 |
| b. Autres | 25 |
| IV. Aspects anatomopathologiques et classifications | 26 |
| 1. Prélèvements | 26 |
| 2. Techniques d'études..... | 27 |
| a. Etude macroscopique | 27 |
| b. Etude microscopique | 27 |
| 3. Mise en évidence des cellules neuro endocrines | 32 |
| a. Histochimie et techniques d'imprégnation argentique..... | 32 |

| | |
|---|-----------|
| b. Microscopie électronique..... | 32 |
| c. Immunohistochimie (IHC) | 33 |
| 4. Classifications..... | 38 |
| a. Classification de l’OMS | 38 |
| b. Classification TNM..... | 42 |
| 5. Réseau TENpath..... | 46 |
| V. Les manifestations cliniques..... | 49 |
| 1. Circonstances de découverte..... | 49 |
| 2. Signes fonctionnels et généraux | 49 |
| 3. Signes physiques | 50 |
| 4. Formes cliniques..... | 51 |
| a. Les tumeurs fonctionnelles..... | 51 |
| b. Les tumeurs non fonctionnelles | 52 |
| VI. Para clinique | 53 |
| 1. Biologie | 53 |
| a. Bilan biologique standard..... | 53 |
| b. Les marqueurs tumoraux | 53 |
| 2. Imagerie | 54 |
| a. Echographie | 54 |
| b. Scanner Thoraco–Abdomino–Pelvien | 55 |
| c. IRM | 55 |
| d. Entéroscanner | 58 |
| e. Bili–IRM..... | 58 |
| f. Echographie cardiaque | 58 |
| g. Scintigraphie aux récepteurs de la Somatostatine | 58 |

| | |
|--|-----------|
| h. Tomodensitométrie avec émission de positrons au FDG (PET scan)..... | 59 |
| i. Scintigraphie osseuse..... | 60 |
| 3. Endoscopie..... | 61 |
| a. Endoscopie conventionnelle..... | 61 |
| b. Echo endoscopie..... | 61 |
| 4. Explorations pré thérapeutiques des TNE digestives..... | 62 |
| a. Examens biologiques initiaux..... | 62 |
| b. Examens morphologiques initiaux..... | 63 |
| c. Recherche d'une prédisposition génétique..... | 64 |
| VII. Traitement..... | 65 |
| 1. Principales modalités de prise en charge en 1 ^{ère} intention..... | 65 |
| a. Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales..... | 65 |
| b. TNE localisées ou localement avancées..... | 66 |
| c. TNE métastatiques résécables..... | 67 |
| d. TNE métastatiques non résécables..... | 67 |
| e. Métastases hépatiques..... | 68 |
| 2. Principales drogues utilisées..... | 68 |
| a. Analogues de la somatostatine..... | 68 |
| b. Agents cytotoxiques..... | 69 |
| c. Agents ciblant la voie mTOR et VEGF..... | 70 |
| ETUDE PRATIQUE..... | 71 |
| I. Matériels et méthodes..... | 72 |
| 1. Type de l'étude..... | 72 |
| 2. Matériels..... | 72 |

| | |
|--|-----------|
| a. Critères d'inclusion | 72 |
| b. Critères d'exclusion | 72 |
| 3. Méthodes..... | 72 |
| a. Recueil des données..... | 72 |
| b. Paramètres étudiés | 72 |
| c. Analyse statistique | 73 |
| II. Résultats | 74 |
| 1. Données épidémiologiques | 74 |
| a. Recrutement annuel | 74 |
| b. Répartition selon l'âge..... | 74 |
| c. Répartition selon le sexe | 75 |
| d. Antécédents | 75 |
| 2. Données cliniques..... | 76 |
| a. Circonstances de découverte | 76 |
| b. Signes fonctionnels et généraux | 77 |
| c. Signes physiques..... | 78 |
| 3. Données para cliniques..... | 79 |
| a. Biologie..... | 79 |
| b. Imagerie..... | 80 |
| c. Endoscopie..... | 80 |
| d. Siège de la tumeur primitive | 80 |
| 4. Données anatomopathologiques..... | 81 |
| a. Type de prélèvement | 81 |
| b. Morphologie..... | 81 |
| c. Immunohistochimie..... | 84 |

| | |
|---|------------|
| d. Grade histologique | 85 |
| e. Classification TNM..... | 86 |
| 5. Traitement..... | 87 |
| a. Traitement chirurgical | 87 |
| b. Traitement médical | 87 |
| III. Discussion..... | 88 |
| 1. Données épidémiologiques..... | 88 |
| 2. Données cliniques et paracliniques | 89 |
| 3. Etude anatomopathologique | 90 |
| 4. Traitement..... | 93 |
| CONCLUSION | 95 |
| RESUMES..... | 98 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 102 |
| LISTE DES FIGURES..... | 103 |
| BIBLIOGRAPHIE | 105 |

ABREVIATIONS

| | |
|---------|---|
| 5-HIAA | : Acide 5-Hydroxy Indole Acétique |
| ACTH | : Adreno Cortico Tropic Hormone |
| AEG | : Altération de l'Etat Général |
| APUD | : Amine Precursor and Uptake Decarboxilation |
| CEPD | : Carcinome Endocrinien Peu Différencié |
| CgA | : Chromogranine A |
| CNE | : Carcinome Neuro Endocrinien |
| ENEST | : European Neuroendocrine Tumor Society |
| FOGD | : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale |
| FDG PET | : Tomographie par Emission de Positrons au 18 fluoro-désoxy-glucose |
| GH | : Growth Hormone |
| HPF | : High Power Fild |
| IHC | : Immunohistochimie |
| IRM | : Imagerie par Résonance Magnétique |
| IPP | : Inhibiteurs de la Pompe à Protons |
| MiNEN | : Mixte Neuroendocrine Non Neuroendocrine Neoplasms |
| mTOR | : mechanistic Target of Rapamycin |
| MTE | : Maladie Thromboembolique |

| | |
|-------|---|
| N-CAM | : Neural Cell Adhesion Molecule |
| NEM | : Néoplasie Endocrinienne Multiple |
| NEN | : Néoplasie Neuro Endocrine |
| NF1 | : Neurofibromatose type 1 |
| NSE | : Neuron Specific Enolase |
| OMS | : Organisation Mondial de la Santé |
| SEER | : Surveillance Epidemiology and End Results |
| SZE | : Syndrome de Zollinger Ellison |
| STB | : Sclérose Tubéreuse de Bourneville |
| SST2 | : Récepteur de la Somatostatine de Type 2 |
| Syn | : Synaptophysine |
| TE | : Tumeurs Endocrines |
| TSC | : Tuberous Sclerosis Complex |
| TDM | : Tomodensitométrie |
| TNE | : Tumeur Neuro Endocrine |
| TNM | : Tumor Node Metastasis |
| TEP | : Tomographie par Emission de Positrons |
| UICC | : Union Internationale Contre le Cancer |
| UGD | : Ulcère Gastroduodéal |
| VHL | : Von Hippel Lindau |

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNE) sont des tumeurs mal connues et rares, elles représentent 1 à 2% de l'ensemble des tumeurs digestives [1], et constituent un groupe hétérogène de tumeurs, développées à partir du système neuroendocrinien disséminé, à caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques communes, qui se différencient entre elles par leurs propriétés sécrétoires et fonctionnelles, leurs mécanismes pathogéniques, leurs présentations cliniques, et enfin par leur évolution et leur pronostic.

La plupart des TNE sont sporadiques, mais certaines peuvent être multiples et s'inscrire dans le cadre de syndromes familiaux tels que les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1, le syndrome de Von Hippel-Lindau et les neurofibromatoses de type 1.

Les manifestations cliniques dépendent surtout de la situation de la tumeur et de son caractère fonctionnel ou non. Le diagnostic est souvent tardif à un stade avancé du fait de leur faible expression symptomatique et de leur lente évolution.

En termes de prévalence, elles se positionnent en seconde place des cancers digestifs, derrière le cancer colorectal [2].

L'incidence de ces tumeurs est en augmentation constante [2]. Cela peut être expliqué par l'application des techniques d'immunohistochimie (IHC) pour confirmer le diagnostic des TNE, ainsi que le développement des nouvelles techniques d'imagerie spécifiques.

La démarche diagnostique comporte plusieurs étapes successives : d'abord confirmer le diagnostic positif en se basant sur des arguments morphologiques et immuno-histochimiques. Ensuite, établir le grade et évaluer le risque évolutif en déterminant les capacités prolifératives de la lésion. Et enfin, donner une classification

histo-pronostique par l'application de la classification OMS 2019 et la classification TNM [3].

Les options thérapeutiques des TNE ont connu de nombreux progrès ces dernières années, grâce à l'amélioration des connaissances concernant le comportement clinique, biologique et histo-pronostique des TNE. La chirurgie reste cependant, le seul moyen curatif des TNE localisées et détient de ce fait, une place importante dans la stratégie thérapeutique. Les indications thérapeutiques dépendent essentiellement du siège de la tumeur primitive, de l'extension de la tumeur, de la résécabilité des lésions, de l'évolutivité de la maladie et du degré de différenciation, ainsi que du caractère sécrétant ou non de la tumeur.

Plusieurs études rapportent des données concernant le profil épidémiologique des TNE gastro intestinales dans les populations américaines et européennes mais on ne dispose pas de données sur la population de l'Afrique du Nord notamment le Maroc.

L'objectif de ce travail est d'apporter une nouvelle approche dans la compréhension des TNE digestives, en évaluant le profil épidémiologique et les aspects cliniques, para cliniques, anatomopathologiques selon l'expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès.

ETUDE THEORIQUE

I. Terminologie

1. Système neuroendocrinien

Le système neuroendocrinien est constitué de cellules spécialisées. Le mot neuroendocrinien réfère à deux qualités de ces cellules :

- ❖ Elles ont une structure similaire à celle des neurones : sécrétion de neurotransmetteurs (transmission de signaux ou des impulsions des cellules nerveuses à d'autres cellules nerveuses ou à d'autres cellules).
- ❖ Elles produisent des hormones comme les cellules endocrines : régulation de certaines fonctions : le métabolisme, la croissance et la reproduction, en réponse à des signaux chimiques envoyés par d'autres cellules ou à des messages du système nerveux.
- ❖ En constituant un réseau de cellules disséminées dans tout le corps.

Par conséquent, les tumeurs développées à partir de ces cellules ont souvent des caractéristiques fonctionnelles proches des cellules normales dont elles dérivent, ce qui peut entraîner des syndromes cliniques particuliers.

2. Origine et localisation anatomique

Les TNE proviennent des cellules dérivées de la crête neurale embryonnaire, du neuroectoderme et de l'endoderme [4].

Le système neuroendocrine comprend les cellules neuroendocrines des surrénales, des îlots pancréatiques, des parathyroïdes, le l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde, ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées au long du corps entier (tube digestif, système biliaire, foie, poumon, urètre et cellules de Merkel cutanées).

Il existe une très grande variété de cellules neuroendocrines : dans le tractus gastro-intestinal par exemple, plus de 20 types cellulaires différents sont reconnus sur leurs propriétés sécrétoires [5].

Par conséquent, les TNE peuvent atteindre tous les organes et tissus contenant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastro-entéro-pancréatique qui est atteint.

a. TNE digestives

Dans le tube digestif, l'intestin embryonnaire comporte trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur). Chaque segment est doté d'un compartiment spécifique de cellules souches d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales correspondantes. Trois groupes principaux sont ainsi reconnus, leur dénomination est calquée sur la segmentation de l'intestin embryonnaire [6][7] :

- ❖ Les tumeurs de l'intestin antérieur : regroupant les tumeurs de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, du pancréas, du foie et des bronches.
- ❖ Les tumeurs de l'intestin moyen : regroupant les tumeurs du jéjunum distal, de l'iléon, de l'appendice et du cæcum.
- ❖ Les tumeurs de l'intestin postérieur : regroupant les tumeurs du côlon ascendant, transverse et descendant et celles du rectum.

Les TNE digestives constituent les plus fréquentes des tumeurs endocrines (TE), après les tumeurs de la thyroïde. Leurs localisations les plus fréquentes sont l'intestin grêle (30 %), le côlon et le rectum (30 %), l'appendice (20 %). Les localisations pancréatiques (8 %), gastriques (5 %) et œsophagiennes (moins de 1 %) sont les plus rares [8].

Au-delà de leurs caractères communs, les TNE digestives présentent une très grande diversité qui reflète la grande hétérogénéité, fonctionnelle, structurale et embryologique, des cellules endocrines normales dont elles sont supposées dériver. Même si la plupart des tumeurs endocrines ont une évolution lente et locale, certaines d'entre elles se comportent comme d'authentiques tumeurs malignes, capables de disséminer et susceptibles d'entraîner une évolution fatale [9].

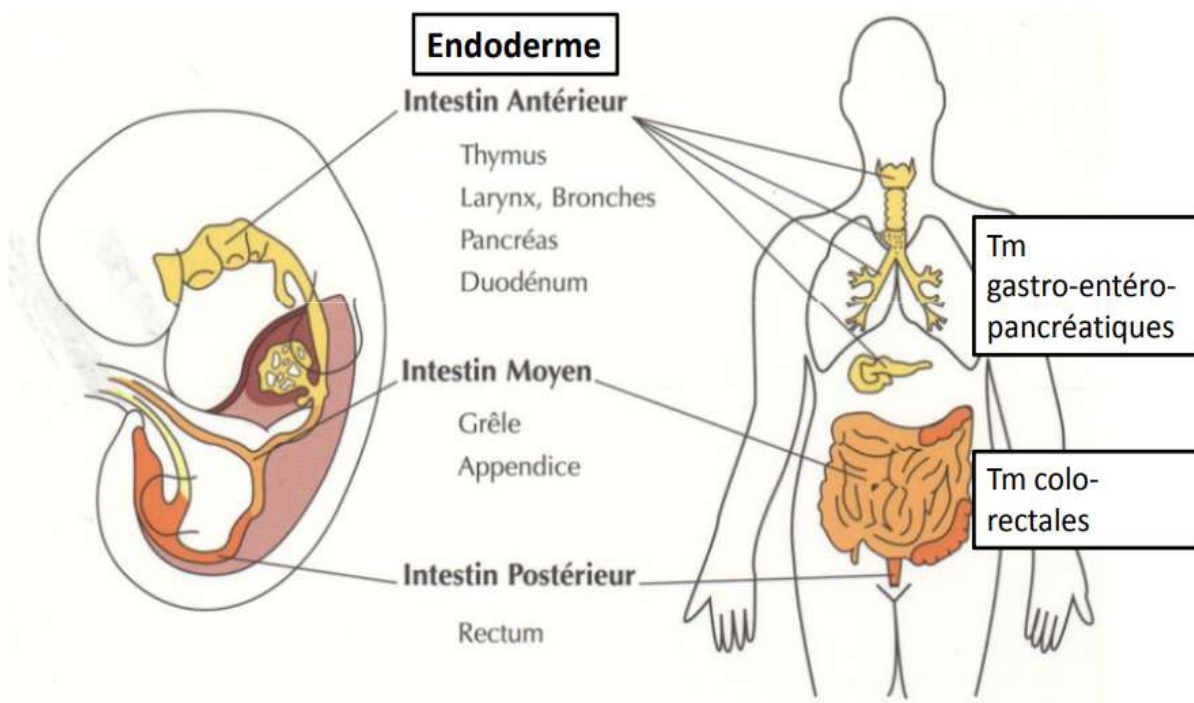


Figure 1 : Répartition des TNE digestives en fonction de la segmentation de l'intestin embryonnaire.

II. Historique

La nomenclature des tumeurs neuroendocrines a connu plusieurs modifications dans la littérature [10].

- ❖ En 1838 Merling [11] décrit une petite tumeur solide de l'appendice, la nature endocrine de cette tumeur n'a pas été identifiée bien qu'en 1890 Ranson aurait décrit pour la première fois un cas présentant un syndrome carcinoïde [12].
- ❖ Le terme « carcinoïde » a été introduit pour la première fois en 1907 par Oberndorfer [13], pour décrire un groupe de tumeurs intestinales morphologiquement distinct ayant une évolution moins agressive que les adénocarcinomes.
- ❖ En 1920 Masson démontra la faculté des cellules tumorales à réduire les sels d'argent qui justifiait l'appellation « argentaffinoma » donnée par Berger en 1882 [14].
- ❖ En 1938, Freyter proposa le concept de « système endocrinien diffus » selon lequel des cellules dispersées dans l'intestin et autres parties du corps constitueraient un organe endocrinien diffus produisant de la sérotonine [15].
- ❖ Puis, en 1964, Pearse introduit le terme « APUDoma » en référence au système APUD qu'il a proposé (Amine Precursor and Uptake Decarboxylation : captation et décarboxylation des précurseurs d'amines). Ceci constituait un progrès important permettant ainsi une classification des TNE selon des critères biochimiques. Pearse a également émis l'hypothèse que les cellules neuroendocrines auraient une origine commune à partir du neuro ectoderme et de la crête neurale [16]. Cette conception fut par la suite remise en question et est actuellement abandonnée.
- ❖ En 1995, Cappella suggéra le terme « tumeur neuroendocrine » pour désigner toute tumeur développée au dépend du système endocrinien diffus [17].

III. Données épidémiologiques

1. Incidence

Les tumeurs neuro endocrines digestives sont une entité rare, possédant des présentations anatomocliniques variées. Les progrès des connaissances médicales ont conduit à modifier leurs classifications et terminologie au fil du temps, ce qui a rendu difficile l'interprétation des données épidémiologiques qui restent éparses [2]. Cependant, plusieurs études à l'échelle internationale mettent en évidence une augmentation de l'incidence des TNE gastro-intestinales.

- ❖ En France, l'épidémiologie des TNE est encore peu décrite :
 - Le registre bourguignon estime l'incidence de ces tumeurs à 1.1 pour 100.000 chez l'homme et 0.9 pour 100.000 chez la femme [1], et le nombre de nouveaux cas attendus est estimé à 900 cas par an. Dans deux études françaises, 668 [18] et 778 cas ont été enregistrés au cours de période d'environ un an.
 - Dans la base TENpath, 1 350 cas ont été inclus en 2011, dont 975 (72 %) des TNE digestives, un chiffre supérieur aux estimations prévues.
 - Ces données, issues principalement des centres spécialisés et non exhaustives, suggèrent que le nombre de cas réel pourrait être supérieur. Le plus souvent, les registres des tumeurs ne prennent pas en compte les TNE bénignes dans l'estimation des taux d'incidence. Si l'on considère également ces TNE bénignes (le plus souvent gastriques et appendiculaires), l'incidence des TNE digestives est alors nettement supérieure [19][20].
- ❖ Dans l'étude réalisée en Autriche [20], l'incidence des TNE digestives malignes était semblable à celle retrouvée en France, mais celle de l'ensemble des TNE (classées

bénignes ou malignes) était de 2,51/100 000 chez l'homme et de 2,36/100 000 chez la femme.

- ❖ De même, des séries autopsiques du nord de l'Europe, indiquent un taux de TNE atteignant jusqu'à 1 % de la population [21].
- ❖ Au Royaume Uni, l'incidence des TNE digestives s'est multipliée par 4.8 chez les hommes et 3.8 chez les femmes sur une durée de temps allant de 1970 à 2006 [22].
- ❖ Aux états unis, l'incidence des TNE digestives a connu une augmentation constante durant ces quatre dernières décades :
 - Les études épidémiologiques les plus récentes proviennent de la base des données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) et rapportent 29664 cas de TNE gastro-entéro-pancréatiques sur une période s'étalant de 1973 à 2007 [23]. Ainsi, l'incidence a grimpé de 1.00 entre 1973-1977 à 3.65 en 2003-2007 [2].
- ❖ En Suède, une étude épidémiologique réalisée à partir des registres nationaux sur la période s'étalant de 1958 à 1998 met en évidence l'augmentation de l'incidence des TNE qui est alors de 2.0/100.000 chez l'homme et 2.4/100.000 chez la femme.
- ❖ En Norvège, une étude a identifié l'incidence des TNE digestives à 6.62 par 100 000 habitants et reste parmi les incidences les plus élevées enregistrées dans le monde [24].

Bien qu'il semble exister une disparité selon les régions, toutes les études s'accordent pour montrer une incidence en constante augmentation des TNE durant ces 20 dernières années.

Par ailleurs, il est important de noter que malgré leur incidence faible, les TNE sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence du fait de leur relative longue survie, et sont ainsi le 2ème cancer le plus prévalent après le cancer colorectal [25].

2. Age, sexe et ethnie

- ❖ En France, l'âge moyen au diagnostic est plus bas que pour les autres cancers digestifs. Il se situe autour de 67 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme [1]. Les TNE digestives malignes sont rares avant l'âge de 40 ans dans les deux sexes, leur incidence augmente ensuite plus rapidement chez l'homme que chez la femme [1][20].
- ❖ En comparaison, l'âge médian au diagnostic aux États-Unis ou en Angleterre/pays de Galles est de 63 ans [25][26].
- ❖ Le sex-ratio est presque égal à 1 si l'on considère l'ensemble des tumeurs [20], mais il existe une légère prédominance masculine, si l'on ne considère que les tumeurs malignes selon la classification de 2004, avec un sex-ratio de 1,5 dans l'étude du registre Bourguignon [1] et en Suisse [27].
- ❖ En France, aucune donnée sur l'épidémiologie des TNE en fonction des ethnies n'est disponible. Cependant, lorsqu'on compare ces différentes populations, de grandes disparités existent à la fois dans l'incidence de ces tumeurs et dans leur distribution anatomique :
 - L'incidence des TNE chez les Américains d'origine africaine est ainsi nettement supérieure à celle des Caucasiens.
 - Concernant les localisations : les Afro-Américains développent essentiellement des TNE rectales. Cette particularité se retrouve dans les populations africaines, mais aussi asiatiques et des îles du Pacifique [25][28]. À l'inverse, les TNE de l'intestin grêle sont plus fréquentes chez les Caucasiens [29].

3. Histologie – localisation

La majorité des TNE intestinales sont bien différenciées.

- ❖ Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés de l'intestin (CEPD) représentent environ 11 % en Angleterre/pays de Galles et en Autriche [20][26].
 - Dans l'étude anglaise, la localisation la plus fréquente est l'œsophage (64 %), puis le pancréas (18 %), le côlon (15 %), le rectum (10 %), l'estomac (8 %) et l'intestin grêle (7 %) ; les CEPD de l'appendice sont extrêmement rares (< 1 %).
 - Dans l'étude autrichienne, les TNE peu différenciées représentaient 80 % des tumeurs rectales, 28,6 % dans le côlon, 16,7 % dans l'appendice, 5,3 % des tumeurs malignes jéjuno-iléales, et il n'y en avait aucune dans le duodénum [26].
- ❖ L'analyse de la base EURO CARE montre également une variation significative dans la localisation des tumeurs primitives selon les régions [30] :
 - Si l'on considère l'ensemble des TNE de l'intestin (bénignes et malignes), la localisation la plus fréquente est l'appendice (32,7 %), puis le grêle (24,4 %), le rectum (22,2 %), le côlon (11,1 %), le duodénum (8,9 %) et le diverticule de Meckel (0,5 %). Parmi les TNE bien différenciées malignes de l'intestin, la localisation la plus fréquente est le grêle, puis le côlon [1][26].
- ❖ Dans l'étude autrichienne [20], les proportions de tumeurs malignes en fonction de la localisation étaient les suivantes : les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes (93,2 %), les TNE coliques (70,0 %), duodénales (37,5 %), de l'appendice (37,3 %) et enfin les TNE rectales (35,0 %).

Il n'y a pas de changement significatif en France dans la localisation du primitif au cours du temps [1].

4. Stade au diagnostic

La majorité des TNE bien différenciées est diagnostiquée à un stade avancé : en Bourgogne [1], 20 % des malades avaient des métastases lymphatiques et 55 % des métastases à distance, ces chiffres sont comparables à ceux des autres études internationales (38,6 %) [20].

Les métastases sont, par ordre de fréquence décroissant : hépatiques (60 %), ganglionnaires (32 %), péritonéales (23 %), pulmonaires (4 %), cutanées (2 %) et osseuses (1 %) [1]. Les autres localisations (cérébrales, surrenaliennes, cutanées) sont classiques mais rares. Pour les CEPD [31], les métastases synchrones sont plus fréquentes [25].

5. Survie et pronostic

Les TNE bien différenciées ont une évolution lente : les taux de survie globale, en France et dans le monde, se situent autour de 50 et 40 % respectivement à cinq et à dix ans [1]. Elle est très différente de celle des CEPD où la survie à cinq ans est inférieure à 5 % [26]. Il existe des différences significatives entre les pays européens :

❖ Dans l'étude EURO CARE, les taux de survie à cinq ans étaient de 60 % en Europe du Nord, 54 % en Europe de l'Ouest continentale, 42,5 % au Royaume-Uni et 38 % en Europe de l'Est ($p < 0,001$) [30].

De nombreux facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés, pas encore tous parfaitement validés ou validés uniquement dans des séries hospitalières. Ils peuvent être classés en facteurs :

➤ Cliniques : âge élevé, sexe masculin, localisation du primitif, pente évolutive importante, mauvais état général....

- Morphologiques : stade de la maladie, volume métastatique, nombre de nodules hépatiques supérieur à 10, fixation au TEP-FDG et absence de fixation à l'octréoscan.
- Biologiques : chromogranine A, NSE.
- Histologiques : différenciation, grade histologique élevé, classification OMS, présence de nécrose, absence d'expression en immunohistochimie de SST2, de TSC2 ou PTEN.
- Génétiques : micro-ARN.
- La localisation du primitif est un facteur pronostique indépendant, avec par ordre croissant vers une meilleure survie : localisation duodéno-pancréatique, colique, grêlique, appendiculaire et rectale [1][26][25].

Les trois principaux facteurs de mauvais pronostic sont un caractère peu différencié de la tumeur, un grade élevé (indice de prolifération, indice mitotique) et un stade métastatique. Le degré de différenciation est le plus important [30]. Enfin, le stade de la maladie est le dernier facteur pronostique majeur.

6. Facteurs de risque

Peu de travaux ont été consacrés à la caractérisation des facteurs de risque et des ATCD personnelles et familiaux impliqués dans la pathogénie des tumeurs neuroendocrines digestives. Selon la littérature les principaux facteurs de risque pour les TNE digestives sont les suivants [32][33][34] :

a. Prédisposition génétique

Bien que la grande majorité des TNE gastro-entéro-pancréatiques soit sporadique, néanmoins certaines TNE digestives (environ 5 %) peuvent faire partie d'un syndrome familial prédisposant comme : la néoplasie endocrinienne multiple de

type 1 (NEM 1), le syndrome de Von Hippel–Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville [35].

De plus, certaines anomalies génétiques ont été décrites pour les TNE digestives sporadiques.

- ❖ Le diagnostic est évoqué devant le contexte clinique : survenue à un âge précoce, antécédents familiaux de tumeurs endocrines, atteintes multiples dans le même organe, plusieurs atteintes tumorales ou pathologiques caractéristiques d'un syndrome chez le même patient, certains caractéristiques anatomopathologiques.
- ❖ Situations où la recherche d'une prédisposition génétique est inutile : TNE œsophagienne, appendiculaire, iléale et jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé) et carcinome peu différencié quel que soit la localisation.
- ❖ Situations où la recherche d'un syndrome de prédisposition (essentiellement NEM1) est indispensable : TNE duodénale ou pancréatique (ainsi que thymique et bronchique) [36].

Parmi ces syndromes de prédisposition on peut citer :

➤ **Les néoplasies endocriniennes multiples :**

Ce sont des syndromes de susceptibilité tumorale de transmission autosomale dominante caractérisées par la survenue chez plusieurs membres d'une même famille des lésions endocriniennes diversement associées. On distingue les NEM1 et les NEM2. Les TED entrent plutôt dans le cadre des NEM1. Le gène NEM1 est situé sur le chromosome 11q13 et code pour la ménine, une protéine à effet antimitotique.

La NEM1 ou syndrome de Werner est défini par l'association chez une même personne, d'au moins deux atteintes endocrines bénignes ou malignes, simultanées

ou successives. Ce syndrome engendre l'apparition des 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 entéro pancréatique. Des gastrinomes duodénaux sont fréquemment retrouvés, et sont caractérisés par une évolution maligne dans 40% des cas. Par ailleurs, 13% des patients ayant une NEM1 et un syndrome de Zollinger–Ellison développent une TNE gastrique [37]. Au niveau pancréatique, les lésions retrouvées sont surtout des insulinomes bénins pour la plupart (90% des cas). Hors insulinomes, de rares tumeurs agressives peuvent émerger, telles des gastrinomes pancréatiques ou des VIPomes.

Le diagnostic de NEM 1 familiale est évoqué lorsqu'un cas index présente une NEM 1 selon les critères diagnostiques énoncés ci-dessus et l'un de ses parents au premier degré présente au moins l'une des 3 atteintes principales.

➤ **Le syndrome de Von Hippel Lindau :**

La maladie de Von Hippel–Lindau (VHL) est un syndrome néoplasique autosomal dominant, résulte de la mutation du gène suppresseur de tumeur VHL localisé sur le chromosome 3p25– 26 et code pour pVHL, dont l'absence entraîne la production non contrôlée des facteurs de croissance (dont le VEGF) qui vont favoriser le développement tumoral [38]. Cette pathologie engendre le développement d'hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des phéochromocytomes ou encore des tumeurs pancréatiques, chez environ 12% des patients atteints de VHL, c'est le compartiment endocrine qui est touché, avec l'apparition de tumeurs endocrines pancréatiques à potentiel métastatique [39].

➤ **Neurofibromatose de type 1 :**

NF1, ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie autosomale dominante relativement fréquente (incidence estimée à 1 cas pour 2500), elle est due à la mutation du gène NF1 localisé sur le chromosome 17 en position 17q11.2 et qui code pour la protéine neurofibromine. Elle prédispose à des tumeurs cutanées et à des tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique, des taches café au lait apparaissant tôt dans la vie, des hamartomes bénins de l'iris (taches de Lisch) [40]. Chez un faible pourcentage de patients, la NF1 est aussi responsable de phéochromocytomes, de paragangliomes, et de tumeurs principalement duodénales (les somatostatines sont les plus fréquents mais restent le plus souvent asymptomatique) [10], l'estomac et le pancréas sont plus rarement touchés. Cette pathologie résulte de la perte de fonction de la neurofibromine 1.

➤ **La sclérose tubéreuse de Bourneville :**

La sclérose tubéreuse de Bourneville est aussi un syndrome génétique de transmission 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. Elle est caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes de type d'hamartomes, et de lésions néoplasiques de bas grade dans nombreux organes : cerveau, cœur, peau, rein, poumon et pancréas. Les signes cliniques principaux dans la STB sont l'épilepsie, le retard mental, liés aux proliférations intra cérébrales, l'insuffisance rénale, les troubles de la pigmentation cutanée et de nombreuses localisations tumorales. Parmi celles-ci, environ 1 à 5 % des patients présentent des proliférations endocrines du

pancréas, parfois dès la petite enfance. La prévalence du somatostatinoïde est également à noter comme dans la NF1 [41].

La connaissance de ces syndromes familiaux et des anomalies génétiques qu'ils comportent est alors essentielle et permet le diagnostic précoce ainsi que de réaliser une recherche et un conseil génétique autour d'un cas.

| Syndrome | Manifestations | Chromosome | TNE digestive |
|-----------------------------------|--|--------------------|---|
| NEM-1 | Hyperparathyroïdie primaire Adénomes hypophysaires Adénomes surrénaliens Carcinoïdes bronchiques Thymomes Manifestations cutanées | 11q13 | TNE pancréatiques non fonctionnelles Gastrinome Insulinome Glucagonome VIPome |
| VHL | Phéochromocytome Tumeurs de la rétine Hémangioblastome du système nerveux central Carcinomes rénaux à cellules claires | 3p25-26 | TNE pancréatiques non fonctionnelles |
| NF-1 | Neurofibromes Taches café au lait Phéochromocytome | 17q11.2 | Somatostatinoïde TNE pancréatiques non fonctionnelles |
| Sclérose tubéreuse de Bourneville | Rhabdomyomes cardiaques Cystes rénales Angioliomes | 9q33.34 et 16p13.3 | Insulinome TNE pancréatiques non fonctionnelles |

Figure 2 : Principaux syndromes génétiques associés à des TNE digestives [36].

b. Autres

Plusieurs d'autres facteurs peuvent être incriminés dont on peut citer :

- ❖ La race : plus fréquente chez les Afro-Américains.
- ❖ Sexe : avec une légère prédominance masculine.
- ❖ Âge avancé : âge moyen entre 55 et 65 ans au moment du diagnostic.
- ❖ Antécédents familiaux de tumeur neuroendocrine.
- ❖ Anémie de Biermer et le traitement chronique par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : pour les TNE gastriques.
- ❖ Antécédents familiaux positifs de tout type de cancer, surtout pour TNE pancréatiques.
- ❖ Tabagisme et Alcool.
- ❖ Le diabète sucré : sont plus fréquentes pour TNE pancréatiques.
- ❖ L'obésité.
- ❖ La cholécystectomie et les calculs biliaires.
- ❖ Maladie inflammatoire intestinale.

IV. Aspects anatomopathologiques et classifications

L'apport de l'anatomopathologie est crucial en ce qui concerne les TNE digestives puisqu'elle permet de :

- ❖ Affirmer le diagnostic : diagnostic de certitude.
- ❖ Fournir des éléments pronostiques :
 - Grader : Préciser la différenciation de la tumeur.
 - Classer la tumeur selon les recommandations de l'OMS.
 - Stadifier : Classification TNM.
- ❖ Rechercher des éléments pouvant évoquer l'existence d'une maladie génétique.

En s'appuyant sur des arguments, macroscopiques, histologiques, histochimiques et immuno-histochimiques [9][42].

Toutefois, la caractérisation anatomopathologique de ces tumeurs peut poser problème. Ainsi, tout cas difficile peut être adressé pour relecture experte, en particulier en cas de profil immunohistochimique incomplet, de TNE G3, de lésion mixte (MiNEN) ou en cas de primitif inhabituel. En France, la relecture se fait dans le cadre du réseau expert TENpath.

1. Prélèvements

Ils dépendent de la localisation de la tumeur, puisque tous les critères de classification utiles peuvent être obtenus sur la plupart de ces échantillons, il peut s'agir d'une :

- ❖ Biopsie écho guidée ou scanno guidée, ou par voie endoscopique,
- ❖ D'une pièce opératoire,
- ❖ Voire d'une aspiration à l'aiguille fine,

Le prélèvement doit être systématique avant tout traitement médical anti tumoral, mais ne doit pas retarder l'initiation des traitements symptomatiques.

Si la quantité de matériel tumoral est insuffisante pour une analyse anatomopathologique optimale, il peut être nécessaire de réaliser un nouveau prélèvement. Par ailleurs, réaliser un nouveau prélèvement est fortement suggéré en cas d'évolution inhabituelle (récidive inattendue, évolution dissociée, progression anormalement rapide), si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge thérapeutique.

2. Techniques d'études

a. Etude macroscopique

Le recueil des données macroscopiques doit être méthodique et minutieux. L'évaluation macroscopique de la tumeur permet de préciser sa localisation, sa taille, l'aspect de ses contours, sa consistance, sa couleur, son caractère unique ou multiple, son aspect (solide/kystique), la présence de nécrose éventuelle, son degré d'invasion ou d'extension et la présence de métastases associées.

On évaluera également la marge minimale de sécurité et sa topographie. Le nombre de prélèvements à effectuer pour l'examen microscopique varie suivant la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur.

b. Etude microscopique

Après préparation et fixation des prélèvements :

- ❖ **L'examen au faible grossissement** : renseigne sur la taille, le siège de la tumeur, ses rapports avec les tissus normaux, sa cellularité et ses contours.

- ❖ **L'examen au faible et au moyen grossissement** : apportera des informations sur l'aspect des cellules, le type d'architecture, le type de stroma, l'aspect de la vascularisation et la présence ou non de nécrose.
- ❖ **L'examen au fort grossissement** : apporte lui aussi des informations importantes. Il permet souvent de préciser le degré et le type de différenciation par l'examen attentif du cytoplasme et du noyau. Cet examen permettra également d'apprécier l'activité mitotique et la mise en évidence éventuelle de mitoses atypiques. Il permet également, un examen attentif des noyaux en s'attachant à leur taille, à leurs contours, à l'aspect de la chromatine et à l'aspect de nucléoles.

A ce stade et sur la base de critères morphologiques, le diagnostic d'une TNE est aisé si elle est bien différenciée et d'aspect typique. Il est néanmoins nécessaire de le confirmer par des techniques supplémentaires, histochimiques ou immuno-histochimiques surtout lorsqu'il s'agit des formes atypiques ou peu différenciées.

On distingue selon ces critères morphologiques les aspects suivants :

- **TNE bien différenciées** : Elles présentent des caractéristiques morphologiques typiques qui rendent leur identification facile :
 - Une architecture le plus souvent lobulaire ou trabéculaire,
 - Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille moyenne,
 - Le cytoplasme est abondant avec des limites cytoplasmiques nettes,
 - Les noyaux sont ovoïdes ou arrondis, à chromatine fine « poivre et sel », comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles,
 - Le stroma est typiquement hyper vasculaire [43].
- **Carcinome peu différencié à petites cellules** : Dans cette forme, les cellules sont petites, à cytoplasme peu abondant et basophile, les noyaux sont allongés, à

chromatine très fine, sans nucléole visible. Il existe des signes d'agressivité tumorale : mitoses nombreuses, foyers d'apoptose, plages de nécrose tumorale parfois très étendue. Ces tumeurs sont peu fréquentes au niveau du tube digestif.

- **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules** : Ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes, le cytoplasme est abondant et éosinophile, le rapport nucléocytoplasmique est bas, la chromatine est grossièrement granuleuse, les nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents et le nombre de mitoses est toujours élevé. Cette variété de TNE est caractérisée par la présence constante de nécrose, souvent en larges foyers. Leur identification a été beaucoup plus lente dans le tube digestif et le pancréas : malgré leur entrée dans la classification OMS de 2019, leurs critères de diagnostic restent mal définis et leur spectre morphologique réel reste à évaluer de manière exhaustive [44].
- **Carcinome neuroendocrine mixte** : Est défini par l'association de deux contingents tumoraux morphologiquement différents dont l'un présente une différenciation neuroendocrine, chacun de ces contingents présente une différenciation et un aspect variable. L'appendice est la localisation la plus fréquente de ces carcinomes, ils associent un contingent endocrine bien différencié et un contingent exocrine d'aspect variable. (Exemple des « Goblet cell carcinoids » qui sont des tumeurs mixtes adénocarcinoïdes) [45]. L'estomac, le colon et le rectum sont des localisations non exceptionnelles de ces TNE.

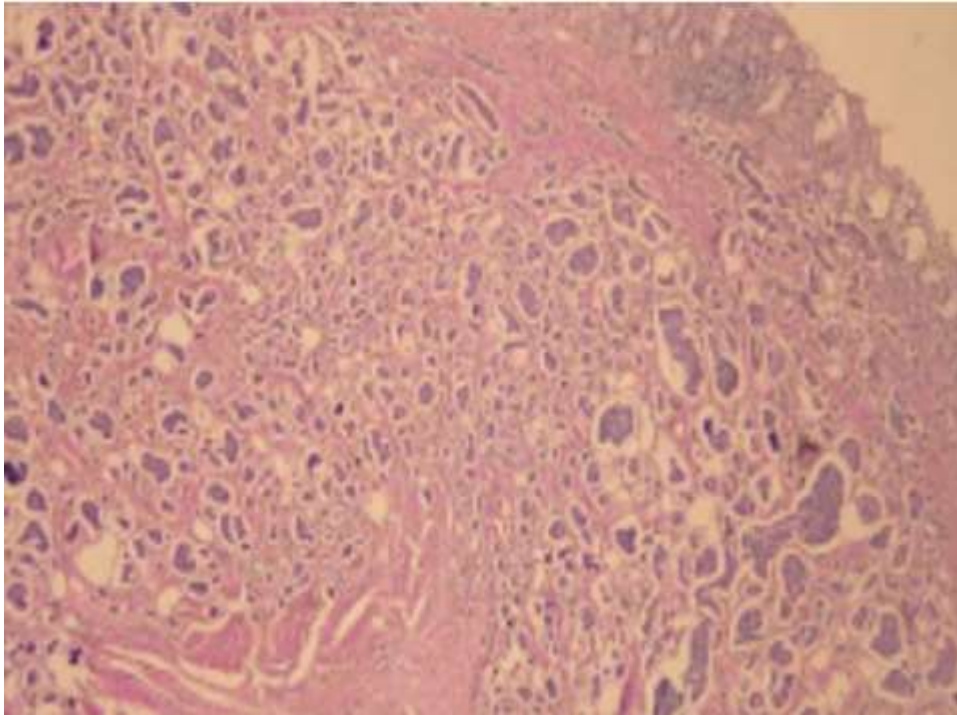


Figure 3 : Carcinome endocrine bien différencié (de bas grade de malignité) de la muqueuse colique fait de lobules et de travées de cellules tumorales monomorphes (HES X200) [46].

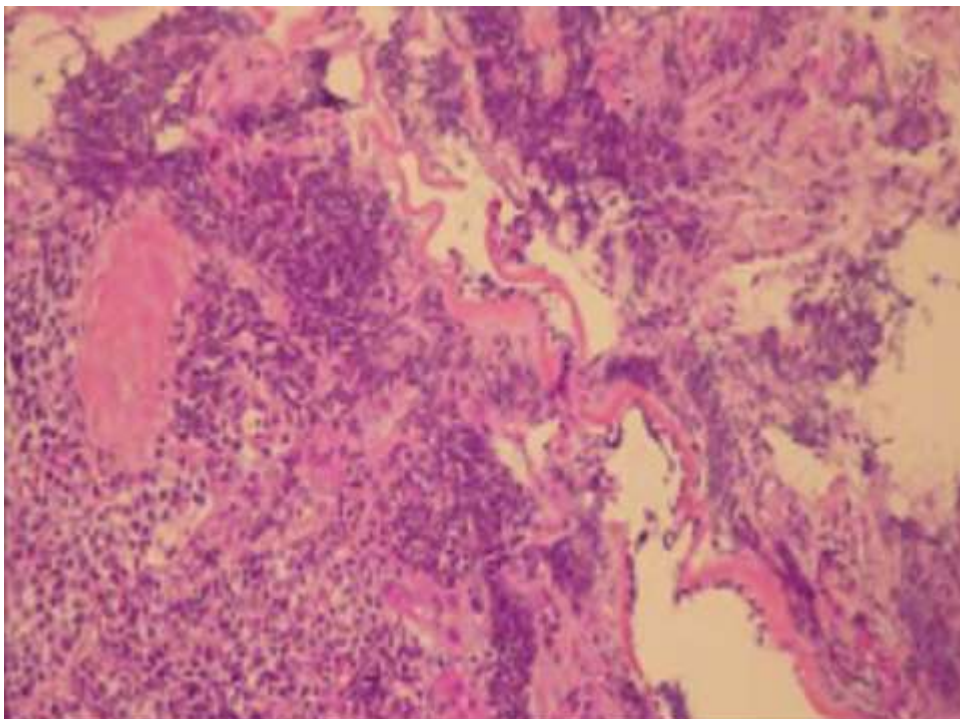


Figure 4 : Carcinome endocrine peu différencié (carcinome à petites cellules) (HES X200) [46].

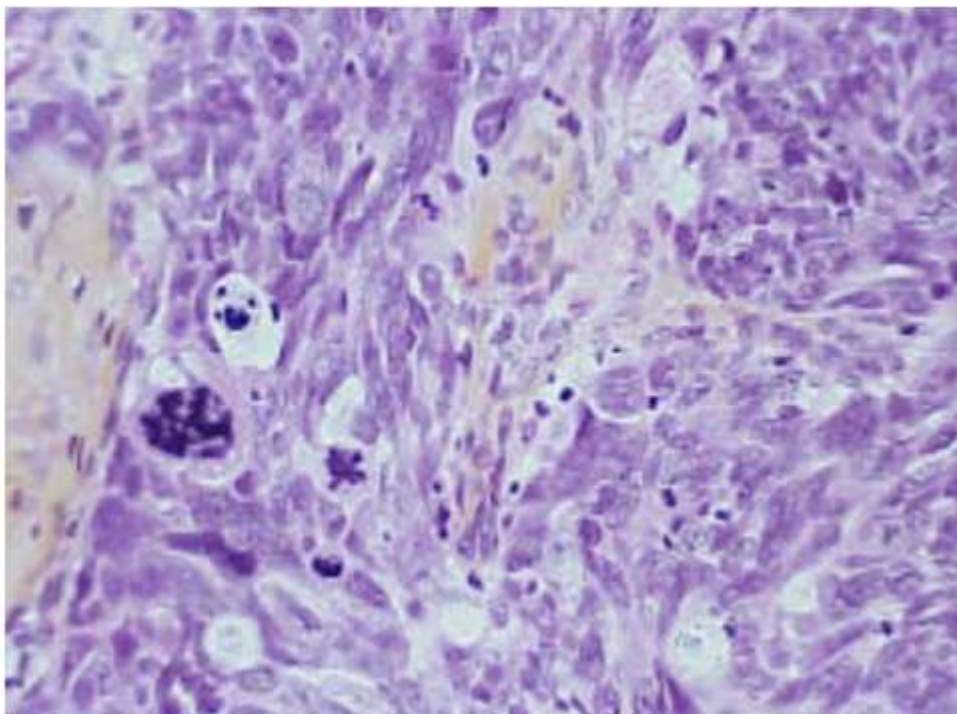


Figure 5 : Carcinome neuroendocrine à petites cellules : tumeur d'architecture diffuse, faite de cellules au rapport nucléocytoplasmique élevé et au noyau hyper chromatique. Présence de nombreuses mitoses (Hématoxyline Eosine Safran, G X400) [47].

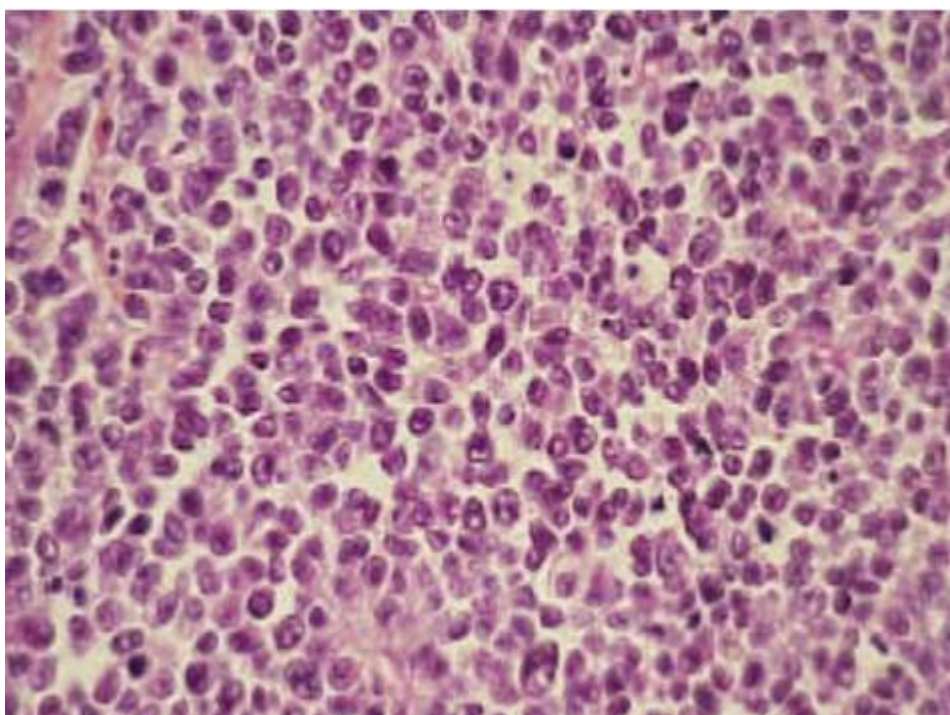


Figure 6 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules : tumeur d'architecture lobulée, parsemée de larges zones de nécrose. Les cellules ont des cytoplasmes bien visibles et des noyaux nucléolés, souvent en mitose (Hématoxyline Eosine Safran, G X200) [47].

3. Mise en évidence des cellules neuro endocrines

a. Histochimie et techniques d'imprégnation argentique

Elles ont été utilisées très largement pour caractériser les cellules neuro endocrines qui sont rarement visibles, lorsqu'elles sont isolées, sur les colorations usuelles, par la capacité de ces dernières à réduire les sels d'argent (avec ou sans réducteur externe) :

- ❖ L'argentaffine, mise en évidence par la coloration de Fontana–Masson, elle n'est positive que dans certaines lignées de cellules endocrines, normales ou tumorales, est liée à la présence de sérotonine ou de l'histamine.
- ❖ L'argyrophilie, mise en évidence par la coloration de Grimelius, beaucoup plus sensible que la réaction d'argentaffine, elle est positive dans la plupart des cellules endocrines, normales et tumorales, est liée à la présence de chromogranines.

Ces techniques sont nettement moins utilisées depuis l'avènement de l'immunohistochimie.

b. Microscopie électronique

Technique de moins en moins utilisée compte tenu de la lourdeur de la technique et de son cout. Elle est citée ici à titre informatif. Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuroendocrine en raison de la présence de granules sécrétoires : ceux-ci ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire. Les cellules neuroendocrines contiennent également des petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones.

c. Immunohistochimie (IHC)

C'est la technique la plus couramment utilisée pour mettre en évidence les cellules neuroendocrines normales ou pathologiques et pour en caractériser les sécrétions. Cette technique est basée sur une réaction spécifique antigène-anticorps utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique en lumière blanche ou ultraviolette. Ces techniques sont effectuées sur coupes en paraffine ou à congélation.

On distingue les marqueurs neuroendocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine (TNE) et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes) :

❖ **Marqueurs neuroendocrines généraux** : Ils peuvent être regroupés en grandes catégories, de spécificité variable :

- **Marqueurs associés aux granules de sécrétion** : Les chromogranines A, B, C, sont des protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuroendocrines. La chromogranine A est un marqueur très spécifique des cellules neuroendocrines normales et tumorales. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule. Ce qui explique le manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées où la CgA est souvent indétectable. Elle est, par contre, excellente dans la grande majorité des TNE gastro-intestinales bien différenciées, où elle est fortement exprimée, à l'exception de certains sous-groupes particuliers comme certaines TNE de

l'appendice et la plupart des TNE rectales, qui sont habituellement négatives pour la chromogranine A, alors qu'elles expriment une autre protéine de la même famille, la chromogranine B, peu utilisée en pratique courante.

- **Marqueurs associés aux petites vésicules** : représentés par la synaptophysine qui est une glycoprotéine membranaire. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines. Elle ne dépend pas, non plus, du contenu de la cellule en grains de sécrétion. La synaptophysine a l'intérêt d'être plus sensible que la chromogranine A : c'est alors le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine. Elle est en particulier habituellement exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées. En revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A et peut être exprimée par d'autres tumeurs endocrines, comme les tumeurs corticosurréaliennes et les tumeurs endocrines gonadiques, par certaines tumeurs épithéliales comme les tumeurs pseudo papillaires et solides du pancréas et par des tumeurs d'origine nerveuse.
- **Protéines membranaires** : La plus connue est la N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) qui est une molécule d'adhérence (reconnue par les anticorps anti-CD56) présente sur la plupart des cellules neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNE. Ce marqueur doit cependant être interprété avec beaucoup de précaution : les anticorps anti-N-CAM reconnaissent en effet les membres d'une famille de protéines dont les formes normales sont typiques des cellules nerveuses et neuroendocrines, mais dont des formes anormales peuvent être exprimées par n'importe quel carcinome agressif d'où un manque important de spécificité. Les recommandations européennes insistent donc sur le fait qu'un diagnostic de différenciation neuroendocrine ne doit pas être porté

sur une expression membranaire isolée de N-CAM, ce marqueur étant insuffisamment spécifique [48]. L'utilisation de la N-CAM doit donc être limitée à confirmer la différenciation neuroendocrine d'une tumeur exprimant un seul des deux marqueurs de première intention, synaptophysine ou chromogranine A.

- **Marqueurs cytosoliques** : Ils sont représentés essentiellement par la NSE (Neuron Specific Enolase), qui est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines. Il 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, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuroendocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, des isomères de la NSE étant présents dans divers types de cellules normales et tumorale. L'utilisation de la NSE est fortement déconseillée par les recommandations internationales en raison de son absence totale de spécificité [48].
- ❖ **Marqueurs des produits de sécrétion spécifiques** : La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les TNE peuvent être détectés par IHC. Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs, les TNE pouvant synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones. De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides ; cependant il existe le plus souvent une sécrétion prédominante, qui n'est pas toujours symptomatique. L'IHC permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique.

L'étude immunohistochimique prend tout son intérêt lorsque le diagnostic morphologique est difficile, c'est le cas des formes peu différenciées par exemple, où

elle permet de confirmer la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale. Cette étude est cependant recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, pour apporter la preuve objective de la nature neuroendocrine de la lésion.

La chromogranine A et la synaptophysine sont les marqueurs à utiliser en première intention selon les dernières recommandations [48][44][43]. En effet, s'ils sont positifs, ils sont suffisants pour affirmer le diagnostic des TNE gastro-intestinales. L'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention.

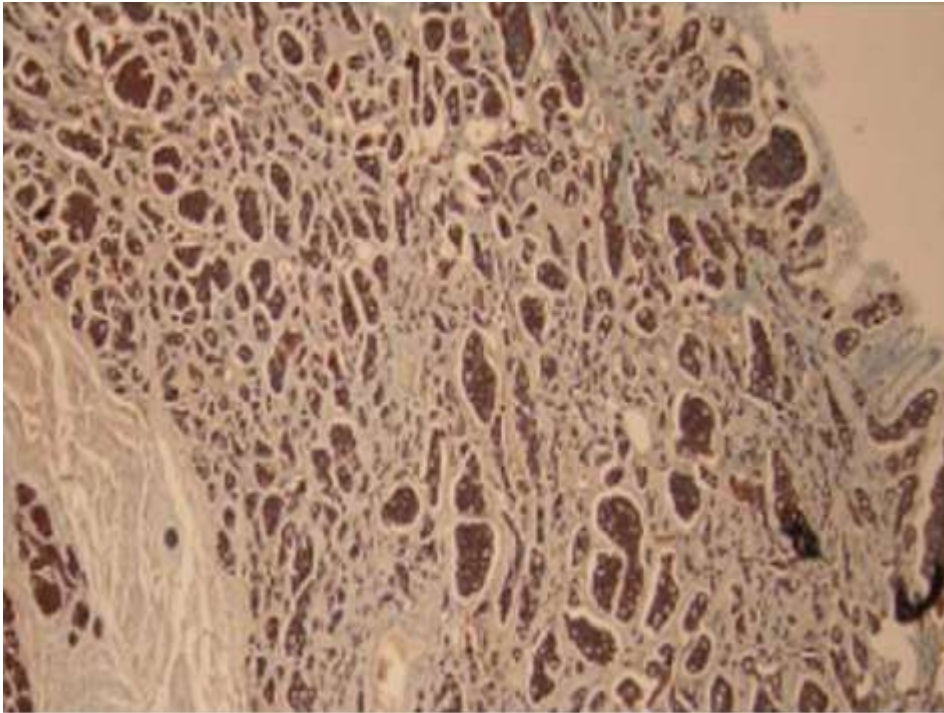


Figure 7 : Carcinome endocrine bien différencié (de bas grade de malignité) exprimant la chromogranine A (X200) [46].

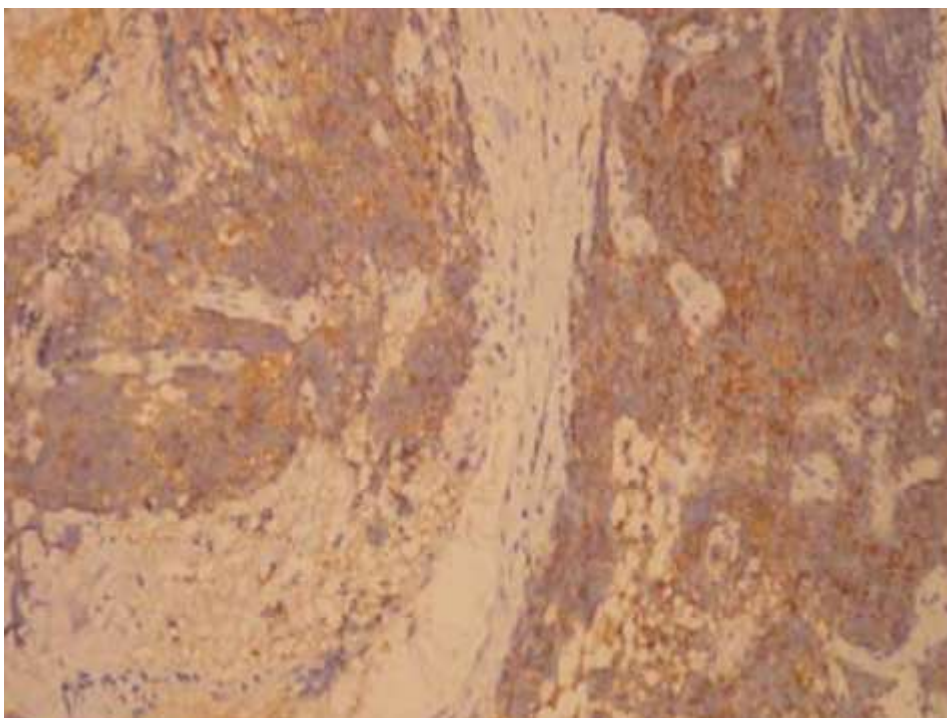


Figure 8 : Carcinome endocrine peu différencié (à petites cellules) exprimant la synaptophysine (X200) [46].

4. Classifications

Le rôle de l'étude anatomopathologique réside aussi et surtout dans l'identification précise du grade et du stade de la tumeur ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique. Plusieurs systèmes de classification ont été proposés et ont évolué au fil des années avec l'amélioration des connaissances concernant les TNE.

a. Classification de l'OMS

Toutes les TNE digestives doivent être classées selon la classification de l'OMS [3], cette dernière a connu plusieurs modifications et enrichissements. La dernière mise à jour date de 2019 et elle considère désormais toutes TNE comme possédant un potentiel de malignité. Il s'agit d'une classification purement histologique, les critères cliniques ont été abandonnés, et elle se base dorénavant sur deux critères : le grade histologique et la différenciation morphologique.

- ❖ **La différenciation morphologique** : signifie le degré de ressemblance des cellules néoplasiques à leurs homologues non néoplasiques. Les TNE bien différenciées présentent un aspect morphologique similaire aux cellules normales au contraire des CNE peu différenciés.
- ❖ **Le grade histologique** : cette notion fut introduite pour la première fois par l'European Neuroendocrine Tumor Society (l'ENETS) en 2006. Le grade histologique se réfère à l'agressivité biologique inhérente de la tumeur. Il prend en compte les capacités prolifératives de la lésion et il est défini par deux paramètres : l'indice mitotique et l'index Ki67 [49]. Selon les recommandations de l'OMS :
 - **L'indice mitotique** : doit être évalué dans au moins 50 champs au fort grossissement (de 2mm² chacun selon l'OMS) et exprimé pour dix champs.

- **L'index Ki67** : est un antigène présent dans les cellules prolifératives en phases G1, S, G2 et M. Il est détecté par immunohistochimie ou immunofluorescence. Selon les recommandations de l'OMS, l'index Ki67 doit être évalué à l'aide de l'anticorps MIB-1 en comptant le pourcentage de cellules positives dans au moins 500 cellules tumorales après avoir repéré les zones de plus fort marquage nucléaire.

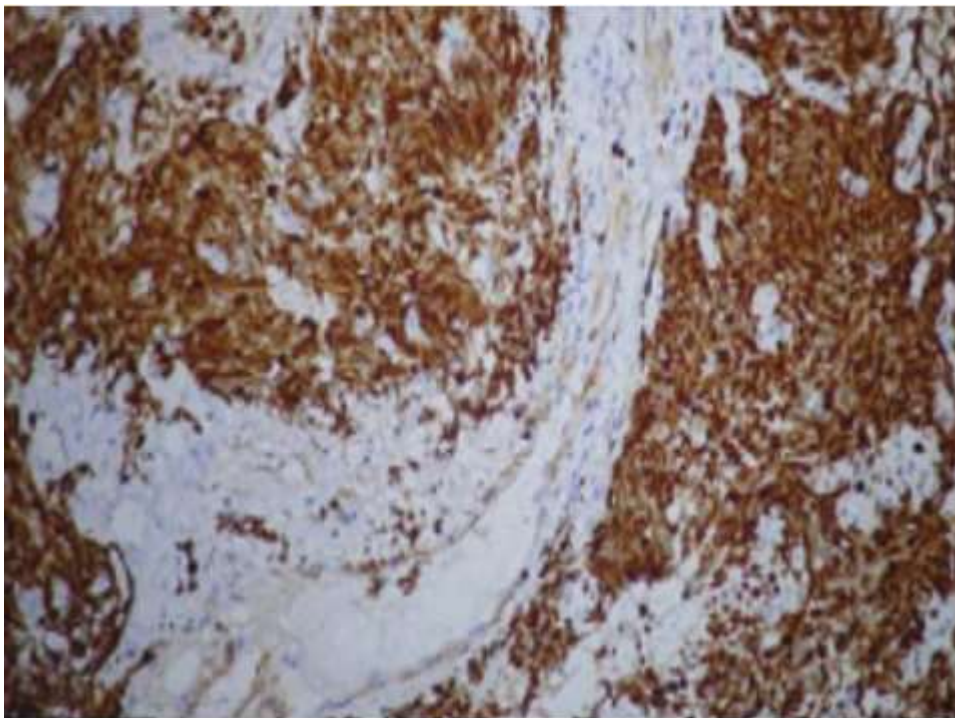


Figure 9 : Marquage nucléaire avec le Ki-67 d'un carcinome endocrine peu différencié (à petites cellules) (X200) [46].

Le grade final est déterminé par l'indice (mitotique ou Ki67) qui place la tumeur dans la plus haute catégorie de grade. Trois grades ont été définis et des seuils ont été fixés selon les études précédentes et l'expérience des experts [50] :

- Le grade 1 : correspond à des tumeurs peu proliférantes et relativement indolentes.
- Le grade 2 : représente des tumeurs de capacité proliférative intermédiaire et modérément agressives.
- Le grade 3 : correspond à des tumeurs fortement prolifératives et de haute agressivité.

Tableau 1 : Seuils de l'indice mitotique et l'index Ki67 définissant le grade histologique, selon l'OMS 2019.

| Grade histologique | Indice mitotique (/2mm ²) | Index Ki-67 (%) |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------|
| G1 | 2 | <3% |
| G2 | 2-20 | 3-20% |
| G3 | >20 | >20% |

Il a été constaté conformément aux attentes que les TNE bien différenciées sont de grade 1 ou 2 (G1 ou G2) et les TNE peu différenciées sont de grade 3 (G3). Cependant, récemment, une proportion de TNE bien différenciées présentant un taux de prolifération élevé (défini soit par un indice mitotique ou un index Ki67 >20%) et dont le pronostic est plus réservé que pour les TNE G2, ont été identifiées et ont nécessité ainsi une nouvelle catégorie : les TNE bien différenciées de G3 [51]. Ceci a imposé une modification de la classification OMS des TNE du tube digestif. Ainsi, la classification OMS 2019 sépare, actuellement, les TNE bien différenciées G1, G2 ou

G3 des CNE peu différenciés G3 [52]. La classification OMS 2019 a ainsi permis de reconnaître 5 catégories de TNE digestives :

- ❖ **Les tumeurs neuroendocrines G1** : définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un indice mitotique inférieur à 2 et un index de prolifération Ki67 inférieur ou égale à 3%.
- ❖ **Les tumeurs neuroendocrines G2** : définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un indice mitotique compris entre 2 et 20 et un index de prolifération Ki67 compris entre 3 et 20%.
- ❖ **Les tumeurs neuroendocrines G3** : sont des tumeurs morphologiquement bien différenciées, qui présente un indice mitotique $> 20/10$ HPF et un index Ki67 $>20\%$.
- ❖ **Les carcinomes neuroendocrines** : correspondent au grade 3 (G3) et sont définis comme des tumeurs peu différenciées, susceptibles de se présenter sous deux types :
 - Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules,
 - Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.
- ❖ Ces deux dernières catégories (TNE G3 et CNE) sont rassemblées sous le terme « néoplasies neuroendocrines NNE ».
- ❖ Il s'y ajoute la catégorie des tumeurs mixtes où un contingent neuroendocrine est associé à un contingent non neuroendocrine, désormais nommée néoplasmes mixtes neuroendocrines non neuroendocrines » ou MiNEN (mixte neuroendocrine non neuroendocrine neoplasms). L'existence de précurseurs communs aux cellules endocrines et aux autres populations de cellules épithéliales qui les entourent explique ces tumeurs mixtes. Les deux composantes doivent être gradées en fonction des classifications spécifiques de chacune. Par ailleurs, chaque

composante doit représenter au moins 30% de la population cellulaire de la tumeur pour que cette dernière puisse être qualifiée de MiNEN.

Tableau 2 : Grades histologiques des TNE digestives selon la classification OMS 2019.

| TNE | Grade | Différenciation |
|--------|-------|---|
| TNE G1 | G1 | Bien différencié |
| TNE G2 | G2 | Bien différencié |
| TNE G3 | G3 | Bien différencié |
| CNE | G3 | Peu différencié, à grandes ou petites cellules |
| MINEN | | Néoplasie mixe neuroendocrine - non neuroendocrine |

b. Classification TNM

Elle est basée sur les résultats des examens morphologiques, et l'étude anatomopathologique. La classification TNM version 2017 de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (Bierley et al. 2017) est la classification actuellement reconnue sur le plan international : 6 catégories de T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, duodénum et ampoule, jéjunum et iléon, pancréas, appendice, côlon/rectum) qui sont résumées dans le tableau 3 [3]. Dans l'ancienne classification TNM UICC 2009, toutes les tumeurs du grêle étaient regroupées, il n'y avait que 5 catégories.

Cette classification est proche de celles proposée par l'ENETS (l'European Neuroendocrine Tumor Society) en 2006 et 2007, à l'exception des TNE appendiculaires. Les CNE doivent être caractérisés selon la classification TNM des cancers exocrines du même organe.

| T | Estomac | Duodénum, ampoule | Intestin grêle | Pancréas | Appendice | Colon, rectum |
|----|--|---|---|--|--|---|
| Tx | Tumeur non évaluable | | | | | |
| T0 | Tumeur non identifiée | | | | | |
| T1 | T envahit lamina propria ou la sous-muqueuse et T ≤ 1 cm | <u>Duodénum</u> : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm <u>Ampoule</u> : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm | Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm | Limitée au pancréas et < 2 cm | Taille tumorale < 2 cm | Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse <u>T1a</u> : taille < 1 cm <u>T1b</u> : taille 1-2 cm |
| T2 | T envahit la musculuse ou T > 1 cm | <u>Duodénum</u> : Envahit la musculuse ou > 1 cm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous-muqueuse ou la musculuse duodénale ou > 1 cm | Envahit la musculuse ou > 1 cm | Limitée au pancréas et 2-4 cm | Taille tumorale 2-4 cm | Envahit la musculuse ou > 2 cm |
| T3 | T envahit la sous-séreuse | Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri pancréatique | Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse | Limitée au pancréas et > 4 cm, or envahit le duodénum ou la voie biliaire principale | Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice | Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse |

| | | | | | | |
|-----------|--|--|---|---|---|---|
| T4 | T envahit le péritoine ou organe/s structure de voisinage | Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents | Envahit la séreuse ou les organes adjacents | Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure) | Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin) | Envahit la séreuse ou les organes adjacents |
| NX | Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués | | | | | |
| N0 | Pas de signe de métastase ganglionnaire | | | | | |
| N1 | Métastases ganglionnaires régionales | | | < 12 métastases ganglionnaires régionales | | |
| N2 | - | - | - | > 12 métastases ganglionnaires régionales Ou large masse mésentérique (> 2 cm) | - | - |
| Mx | Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées | | | | | |
| M0 | Pas de métastase à distance | | | | | |
| M1 | Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques | | | | | |

Tableau 3 : Classification TNM des TNE digestives selon UICC (2017).

Cette classification semble discutable pour les TNE de l'appendice car l'invasion de la sous-séreuse ou du méso appendice et le seuil de taille de 4 cm n'ont pas été

validés. En complément de cette classification, nous proposons d'ajouter le stade TNM selon la classification ENETS 2007 (Rindi et al. 2007), basée sur des seuils cliniquement pertinents :

Tableau 4 : Classification TNM des TNE digestives selon ENETS 2007.

| T | Estomac | Grêle | Appendice | Colon et rectum |
|------------|--|--|--|--|
| Tx | Tumeur non évaluable | | | |
| T0 | Tumeur non identifiée | | | |
| Tis | T < 0,5mm | Pas de Tis | Pas de Tis | Pas de Tis |
| T1 | Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et T ≤ 1cm | Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et T ≤ 1cm | Envahit la muqueuse ou la musculature et T ≤ 1cm | Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse T1a < 1cm, T1b 1-2cm |
| T2 | Envahit la musculature ou la sous-séreuse ou T > 1cm | Envahit la musculature ou T > 1cm | Envahit la sous-muqueuse, la musculature et/ou le méso appendice sur ≤ 3mm et T ≤ 2cm | Envahit la musculature ou T > 2cm |
| T3 | Envahit la sous-séreuse | Envahit le pancréas ou le rétro péritoine (ou la sous-séreuse pour le jéjunum distal et l'iléon) | Envahit le méso appendice sur > 3mm et/ou T > 2cm | Envahit la sous-séreuse ou la graisse péricolique/rectale |
| T4 | Envahit les organes adjacents | Envahit le péritoine ou les organes adjacents | Envahit le péritoine ou les organes adjacents | Envahit le péritoine ou les organes adjacents |

| | |
|---|--|
| Nx : statut ganglionnaire non évaluable | Stade 0 : Tis N0M0 (TNE gastriques) |
| N0 : pas de métastases ganglionnaires | Stade 1 : TN0M0 (1a et 1b pour les TNE coliques et rectales T1a et T1b) |
| N1 : présence de métastases ganglionnaires | Stade 2a : T2N0M0 |
| Mx : statut métastatique non évaluable | Stade 2b : T3N0M0 |
| M0 : absence de métastases | Stade 3a : T4N0M0 |
| M1 : présence de métastases | Stade 3b : tout T N1M0 |
| | Stade 4 : tout T tout N M1 |

5. Réseau TENpath

TENpath est un réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des TNE de l'adulte, familiales et sporadiques (www.tenpath.org). Le réseau TENpath est soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa) et a obtenu sa labellisation en 2015. Le réseau TENpath est organisé en 30 centres régionaux répartis sur l'ensemble du territoire.

L'une de ses principales fonctions est d'assurer une activité de double lecture pour l'ensemble des cas de TNE nouvellement diagnostiquées en France.

- ❖ La double lecture est indispensable dans les cas suivants :
 - TNE considérées comme « peu différenciées », lorsque l'index Ki67 est inférieur à 50%.
 - TNE considérées comme « bien différenciées », avec un index Ki67 compris entre 20 et 50%.
 - Suspicion de TNE de phénotype immuno-histochimique incomplet.
 - Suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine.
- ❖ La double lecture est recommandée dans les cas suivants :
 - TNE de sites rares ou inhabituels.

- TNE de primitif inconnu.
- ❖ Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte-rendu :
 - Localisation anatomique.
 - Type de prélèvement.
 - Caractères macroscopiques (si disponibles) : nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles.
 - Arguments diagnostiques :
 - Histologiques : tumeur bien ou peu différenciée ; en cas de carcinome peu différencié type à petites ou à grandes cellules.
 - Immuno-histochimiques : chromogranine A, synaptophysine.
 - Grade histologique :
 - Indice mitotique : valeur absolue (à évaluer dans 2 mm²).
 - Index Ki67 : valeur absolue (indiquer la technique d'immuno-détection et le mode de lecture, évaluer dans 500 à 2000 cellules selon les recommandations de l'OMS).
 - Grade : G1, G2, ou G3.
 - Classification OMS.
 - Extension de la tumeur :
 - Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion extra pancréatique).
 - Distance des marges, état des limites.
 - Stade TNM : indiquer clairement la classification utilisée.
 - Autres facteurs histo-pronostiques : embolies vasculaires, engrainements péri nerveux ; si appendice : extension au méso-appendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base.

- Lésions associées du tissu péri-tumoral.

V. Les manifestations cliniques

Les manifestations cliniques des TNE vont être liées à leur localisation, à leur caractère fonctionnel ou non, mais également à leur agressivité en fonction de leur différenciation, de leur index mitotique, de leur index de prolifération lié à Ki67 avec l'importance de l'invasion locale et de la présence et de l'importance des métastases.

1. Circonstances de découverte

Il y a quatre modes de révélation principaux des TNE [53] :

- ❖ Un syndrome fonctionnel en cas de TNE fonctionnelle, avec parfois des complications de l'hypersécrétion tumorale.
- ❖ Un syndrome tumoral atypique dépendant du siège de la tumeur ou d'emblée par une complication à type d'occlusion intestinale aiguë ou une hémorragie digestive.
- ❖ La découverte d'une tumeur dans l'exploration d'un syndrome de prédisposition héréditaire surtout une NEM1.
- ❖ Une découverte fortuite au cours d'un examen endoscopique ou radiologique réalisé pour une autre raison, ou une pièce anatomopathologique (ex : appendicectomie).

2. Signes fonctionnels et généraux

Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques soit une symptomatologie peu spécifique et rarement d'emblée évocatrice du fait de leur lente évolution.

Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées [53] :

- ❖ Les TNE duodéno-pancréatiques peuvent causer un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë.
- ❖ Les TNE intestinales peuvent être responsables d'un syndrome occlusif ou de saignement digestif.
- ❖ Ainsi, les TNE sont souvent découvertes à un stade métastatique, où elles peuvent être associées à des symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques, péritonéales ou osseuses.
- ❖ L'altération de l'état général survient tardivement dans l'évolution des TNE et témoigne d'un stade tumoral avancé. Elle se manifeste par une asthénie, une anorexie et/ou un amaigrissement.

3. Signes physiques

L'examen physique au moment du diagnostic est souvent normal, l'examineur devra rechercher des signes en faveur d'un syndrome fonctionnel ou des symptômes en rapport avec l'envahissement tumoral :

- ❖ Une sensibilité abdominale.
- ❖ Décoloration des conjonctives en rapport avec un syndrome anémique.
- ❖ Un ictère en rapport avec une compression ou un envahissement des voies biliaires.
- ❖ Une masse abdominale témoin d'une tumeur évoluée.
- ❖ Hépatomégalie en rapport avec une localisation secondaire hépatique.
- ❖ Ascite évoquant une maladie évoluée avec carcinose péritonéale.
- ❖ Mise en évidence d'un ganglion de Troisier.
- ❖ Un toucher rectal à la recherche d'une tumeur ou d'hémorragie.

4. Formes cliniques

a. Les tumeurs fonctionnelles

Les tumeurs fonctionnelles sécrètent des peptides biologiquement actifs responsables de plusieurs syndromes cliniques résumés dans le tableau suivant [54]:

Tableau 5 : Principaux syndromes sécrétoires, siège et dosage hormonaux spécifiques.

| Principales sécrétions hormonales | Nom du Sd sécrétoire correspondant | Clinique | Siège le plus fréquent | Dosage |
|-----------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------|------------------------------|
| Sérotonine | Sd carcinoïde | Diarrhée motrice, flush, cardiopathie droite... | Iléon, bronche | 5 HIAA de 24h |
| Insuline | Insulinome | Triade de Whipple, prise de poids... | Pancréas | Insulinémie Peptide C |
| Glucagon | Glucagonome | Erythème nécrolytique migrateur, MTE, diarrhée, diabète, cachexie... | Pancréas | Glucagon |
| Gastrine | Gastrinome | SZE : UGD récidivants, diarrhées volumogénique... | Duodénum, pancréas | Gastrine Test à la sécrétine |
| VIP | Vipome | Diarrhée hydrique, flush, diabète... | Pancréas | VIP |
| Somatostatine | Somatostatinome | Diabète, lithiase vésiculaire, stéatorrhée... | Pancréas, duodénum, bronche | somatostatine |

Il existe d'autres tumeurs fonctionnelles plus rares que celles précédemment décrites, il s'agit des tumeurs sécrétant la GH ou ACTH responsables successivement d'une acromégalie et d'un syndrome de Cushing, ou encore de tumeurs sécrétant la calcitonine....

b. Les tumeurs non fonctionnelles

Lorsque les TNE sont non fonctionnelles, les signes sont liés à la masse tumorale et aux métastases à distance. Dans ce type de tumeur, le diagnostic est généralement plus tardif que dans les TNE fonctionnelles ou sécrétantes, elles sont deux fois plus fréquentes [55]. Cependant, les tumeurs non fonctionnelles soit ne sécrètent pas de peptides identifiables, soit sécrètent des substances n'entraînant aucuns symptômes spécifiques.

Au total, les TNE fonctionnelles ou non synthétisent plus d'un peptide mais ces différents peptides ne sont pas tous associés à des signes spécifiques. Pour cette raison, le diagnostic d'un syndrome fonctionnel dépend non pas du diagnostic immunohistochimique mais du diagnostic clinique [56].

VI. Para clinique

1. Biologie

a. Bilan biologique standard

Un bilan biologique standard est réalisé systématiquement, afin de caractériser un syndrome anémique, un syndrome de cholestase, ou un syndrome inflammatoire pouvant interférer avec les modalités de prise en charge ultérieure. Il dépend de la localisation de la TNE, de sa présentation clinique et biologique [57].

b. Les marqueurs tumoraux

On distingue les marqueurs neuroendocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser les produits de sécrétion (peptides et amines biogènes).

Le principal marqueur biologique de TNE est la CgA. De plus, le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxy indolacétique (5-HIAA) est utile pour les TNE intestinales. Enfin, le dosage des hormones spécifiques (gastrine, glucagon, insuline, VIP) est utile pour le diagnostic et le suivi des TNE duodéno-pancréatiques associées à l'hypersécrétion de ces hormones.

❖ Les marqueurs neuroendocrines généraux :

- **La chromogranine A (Cg A) :** est un marqueur général des TNE. Sa sensibilité est bonne (85-96%), mais sa spécificité est moyenne (67%-93%). Le taux plasmatique de la CgA est corrélé à l'importance de la masse tumorale [58]. Par conséquent, sa sensibilité est faible pour le diagnostic de TNE localisées (< 50 %) et atteint (70-100 %) au stade métastatique.

- **L'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA)** : est un métabolite de la sérotonine qui est produite presque exclusivement par les TNE intestinales. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire pour le diagnostic de TNE intestinale sont respectivement de 50-70 % et 90-100 %, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde. Des taux élevés de 5HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde [59].

Le 5HIAA urinaire est élevé dans 88% des tumeurs de l'intestin moyen, dans 30% de l'intestin antérieur, tandis qu'une rare élévation est retrouvée dans les tumeurs de l'intestin postérieur.

La chromogranine A est élevée dans 80 à 90% des TNE de l'intestin moyen antérieur et postérieur, elle est ainsi considérée comme le meilleur marqueur pour le suivi thérapeutique des TNE digestives [60].

2. Imagerie

Les examens d'imagerie ont pour objectif de rechercher le siège initial de la tumeur, de faire un bilan d'extension et de suivre l'évolution de la tumeur [57].

a. Echographie

Elle ne garde une place que dans la détection des métastases hépatiques et ganglionnaires, ou pour guider une biopsie d'une masse abdominale ou d'une métastase hépatique [61]. Sa sensibilité est limitée pour la détection des TNE, avec des valeurs rapportées comprises entre 13% et 27%.

b. Scanner Thoraco–Abdomino–Pelvien

C'est l'un des examens essentiels pour le diagnostic des TNE primitives du tube digestif et du pancréas et de leurs éventuelles métastases. Globalement on peut retenir une sensibilité de l'ordre de 60 à 90 % pour la détection d'une tumeur primitive. Il montre typiquement une tumeur hypo dense devenant hyperdense après injection du produit de contraste en rapport avec le caractère hyper vasculaire des TNE, mais d'autres signes tels une fibrose avec rétraction du mésentère, et des ganglions du mésentère (visibles sur la TDM dans 90 % des cas) sont importants à apprécier. Il doit être réalisée sur deux temps : un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70 sec) car les tumeurs bien différenciées – très vascularisées – se rehaussent au temps artériel tardif.

c. IRM

L'IRM a de meilleures performances dans la détection, des métastases osseuses et des métastases hépatiques [62]. Elle peut être une alternative au scanner en cas de contre-indication de celui-ci. L'angio-TDM et l'angio-IRM ont supplanté l'angiographie plus invasive. La vascularisation des lésions et surtout les rapports de la masse tumorale avec les branches artérielles, principalement celles de l'artère mésentérique supérieure doivent toujours être appréciés en préopératoire. Une étude comparant l'IRM, la TDM et la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (OctréoScan) a révélé une sensibilité de 95,2% pour l'IRM, de 78,5% pour la TDM et de 49,3% pour l'OctréoScan lors de la détection de métastases hépatiques [63].

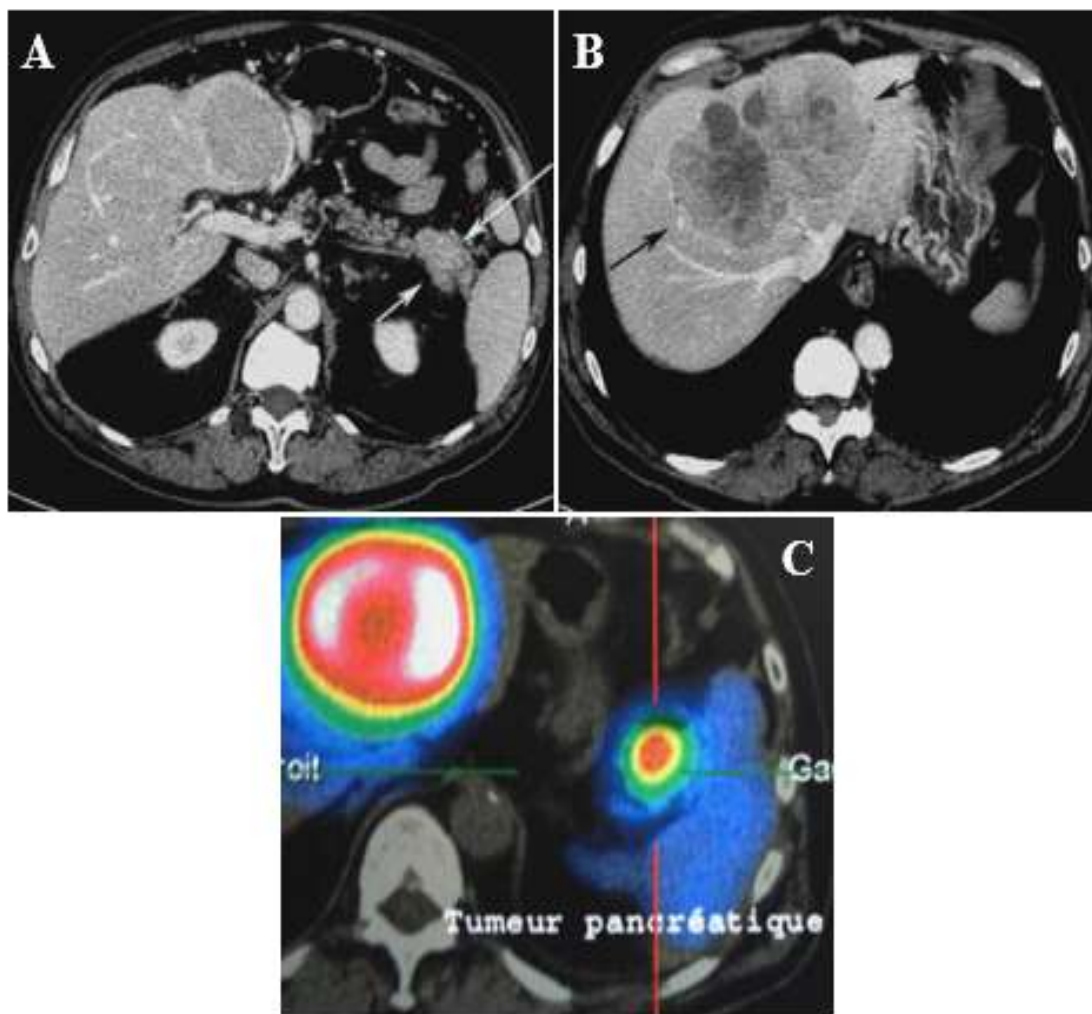


Figure 10 : Masse pancréatique (flèches blanches) associée à des métastases hépatiques (flèches noires). (A et B : TDM après injection d'un produit de contraste iodé, C : scintigraphie à l'Octréoscan montrant la fixation des différentes lésions) [64].

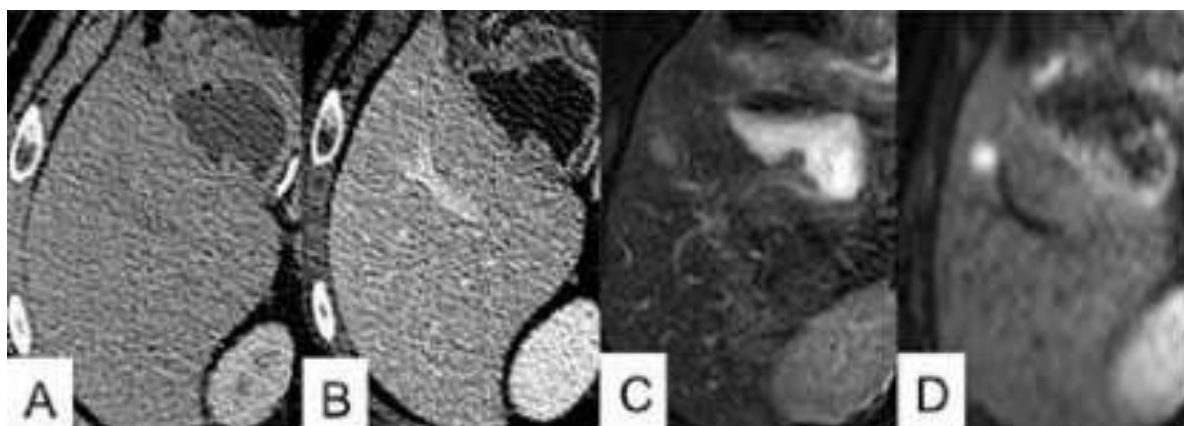


Figure 11 : TDM hépatique aux temps artériel (A) et portal (B) et IRM hépatique pondérée en T2 (C) et en diffusion (D), réalisés dans le cadre du bilan d'extension d'une TNEP. Mise en évidence sur l'IRM de diffusion d'une métastase non visible en TDM [65].

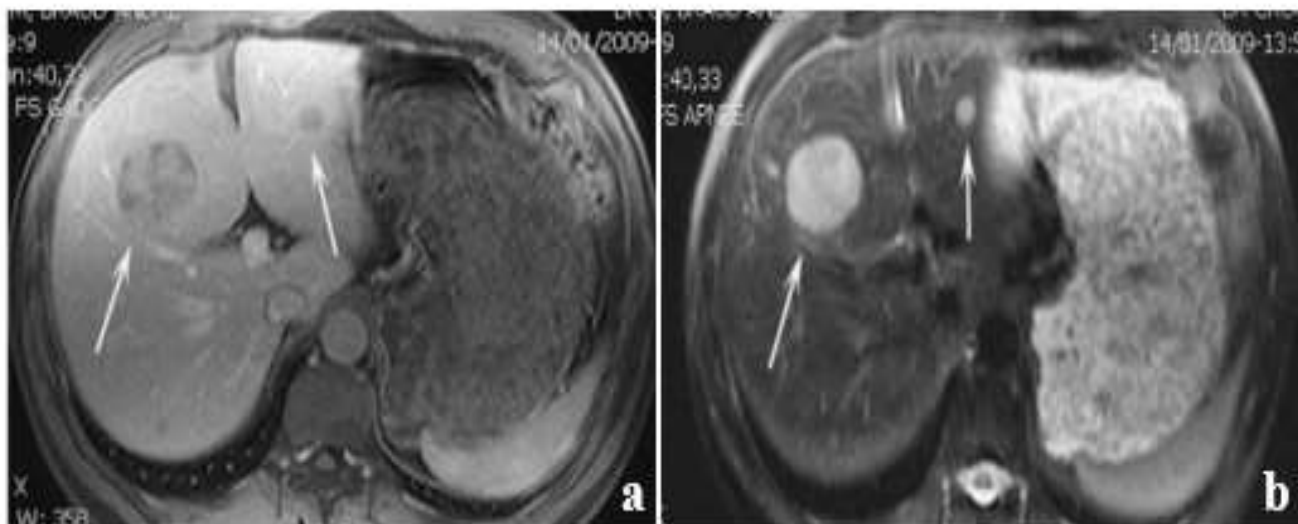


Figure 12 : IRM hépatique montrant deux lésions secondaires d'une TNE pancréatique. Les lésions apparaissent en hyper signal T2 et prennent le produit de contraste après injection intraveineuse de gadolinium (flèches blanches). (a : image en pondération T1 ; b : image en pondération T2) [64].

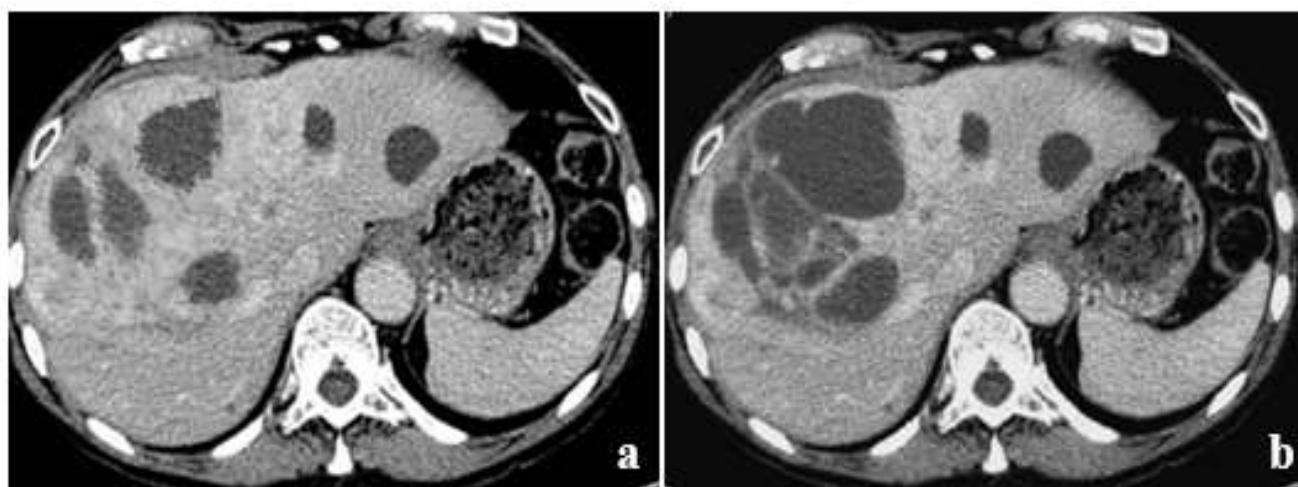


Figure 13 : TDM avant (a) et à un mois après chimio embolisation (b). Une nécrose quasi complète des lésions hépatiques peut être observée après traitement [64].

d. Entéroscanner

Il a supplanté les transits à la baryte ou aux hydrosolubles et les techniques de reconstruction permettent une meilleure détection des lésions intestinales, principalement du grêle, difficilement accessibles à l'endoscopie.

e. Bili-IRM

Les séquences cholangio-pancréatiques de l'IRM, visant à étudier l'implication des canaux biliaires et pancréatiques, sont utiles pour la planification chirurgicale et doivent toujours précéder la résection d'une TNE pancréatique [66][67].

f. Echographie cardiaque

Une échographie cardiaque s'impose devant des métastases hépatiques ou une TNE de l'intestin grêle sécrétant la sérotonine ou devant un syndrome carcinoïde clinique, pour évaluer la fonction cardiaque et rechercher une atteinte valvulaire tricuspидienne d'autant plus si une intervention chirurgicale est prévue [68].

g. Scintigraphie aux récepteurs de la Somatostatine

La scintigraphie à octréotide marqué à l'indium 111, ou Octréoscan, est également un examen important dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TNE digestives. Il permet de rechercher la tumeur primitive, mais aussi les atteintes ganglionnaires et les atteintes métastatiques. Chiti et AL ont découvert que l'Octréoscan avait identifié de nouvelles lésions chez 28% des patients [69]. Les TNE fonctionnelles sont toutefois mieux détectées que les TNE non fonctionnelles, avec des taux de détection estimés respectivement à 82 % et 73%. La détection de l'envahissement ganglionnaire ou des métastases à distance est cependant moins bonne, respectivement 48 % et 67%. C'est l'examen de référence pour la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases révélatrices isolées.

L'Octréoscan pourrait également avoir un intérêt pour prédire l'efficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine, Ainsi que la prédiction d'un effet thérapeutique bénéfique pour un éventuel traitement par radiothérapie métabolique à l'aide d'analogues radio-marqués. Il a aussi un intérêt dans la surveillance des TNE digestives opérées, et en cas de point d'appel clinique, en particulier en cas de suspicion de lésion secondaire osseuse. Enfin, l'octréoscan est un des éléments essentiels du suivi dans les NEM 1.

Dans une étude prospective, la sensibilité de l'examen est variable en fonction de la tumeur : elle est excellente pour les gastrinomes (70 à 90 %), bonne pour les glucagonomes et les vipomes (75 %), médiocre pour les insulinomes (50 %) et de son degré de différenciation, l'octréoscan a une sensibilité élevée pour les tumeurs bien différenciées [60][70].

h. Tomodensitométrie avec émission de positrons au FDG (PET scan)

La TEP au 18 fluoro-désoxy-glucose (FDG PET) est une étude d'imagerie fonctionnelle utilisée pour détecter divers types de tumeurs. Son utilité est limitée pour les TNE digestives, en particulier dans le contexte préopératoire, car la plupart de ces tumeurs sont de grade faible ou intermédiaire et métaboliquement inactives, et ne prennent donc pas bien le 18 FDG [71]. Dans ce contexte, l'absorption identifie les lésions susceptibles d'avoir une progression plus rapide [72]. Une étude récente a montré une survie globale plus courte (15 mois) chez les patients avec TNE gastro-entéro-pancréatiques présentant une valeur d'absorption maximale normalisée de 4, 5 ou plus. Les patients dont les tumeurs avaient une absorption plus faible avaient une survie globale de 120 mois [73] et donc les TNE digestives hyper métaboliques

au PET scan FDG sont considérés accompagner d'un mauvais pronostic. Le taux de détection pour les TNE digestives est en moyenne de 50%, et la sensibilité de 30%. Par ailleurs, sa spécificité est médiocre.

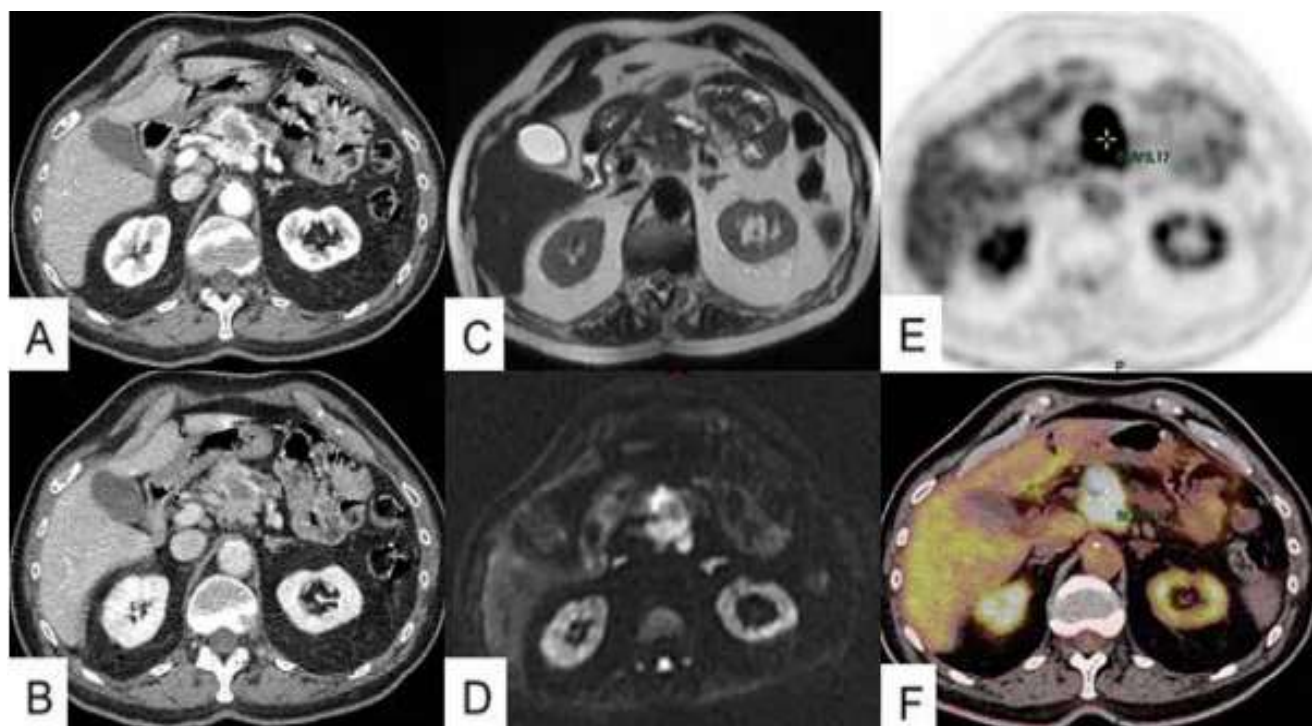


Figure 14 : TNE pancréatique bien différenciée de G2 (Ki67 18 %) associée à des métastases ganglionnaires, chez un patient de 68 ans. Aspect en TDM avec injection de contraste aux temps artériel précoce (A) et portal (B), en IRM pondérée en T2 (C) et en diffusion (D), et en TEP au 18FDG [65].

i. Scintigraphie osseuse

C'est l'examen le plus performant pour détecter la diffusion osseuse des TNE digestives, sa sensibilité est de 90%, mais elle n'est pas systématique dans le cadre du bilan d'extension. En comparaison, la sensibilité de la radiographie standard est de 44%, celle de l'Octréoscan 60% et celle de l'IRM 100% [15].

3. Endoscopie

a. Endoscopie conventionnelle

Les TNE digestives hautes sont accessibles à l'endoscopie haute. Elle peut détecter les TNE œsophagiennes, gastriques, et duodénales. Les TNE digestives basses prédominent au niveau du rectum, une simple recto-sigmoïdoscopie peut être effectuée. Toutefois, une coloscopie totale doit être faite compte tenu du fait qu'elles s'associent à un adénocarcinome du colon dans 20% des cas [15].

b. Echo endoscopie

Elle n'est discutée qu'en deuxième intention pour des petites tumeurs millimétriques siégeant au niveau gastrique, duodéal, pancréatique ou rectal souvent non détectables avec la TDM ou l'IRM. Pour les tumeurs duodéno-pancréatiques sécrétantes, l'échoendoscopie est nettement performante pour chercher la tumeur primitive et étudier ses rapports avec les organes de voisinage, en particulier les vaisseaux (veines spléniques et mésentérique supérieure) et les voies biliaires. Elle améliore la détection des tumeurs petites et sous muqueuses et permet d'évaluer l'envahissement pariétal et locorégional [15]. L'échoendoscopie joue un rôle important dans la détection des tumeurs pancréatiques, plus particulièrement les insulinomes primitifs (sensibilité de 85-90%). Par ailleurs, sa sensibilité est moindre dans les gastrinomes extra-pancréatiques (50-60%). Pour les tumeurs rectales, le taux de détection à l'échoendoscopie atteint les 90% [15]. L'échoendoscopie a aussi un rôle important chez les patients ayant une NEM de type 1 car ils peuvent présenter des TNE pancréatiques non fonctionnelles dans 80 à 100% des cas et le plus souvent de petites tailles (<0.5cm), qui peuvent passer inaperçues avec des techniques conventionnelles.

4. Explorations pré thérapeutiques des TNE digestives

Il existe des situations dans lesquelles les explorations complémentaires sont inutiles [74] :

- ❖ TNE appendiculaires et rectales bien différenciées G1 < 1 cm si la résection a été totale.
- ❖ TNE fundiques bien différenciées G1 < 1 cm dans un contexte de gastrite atrophique fundique chronique.

Dans les autres cas, des examens biologiques et morphologiques sont recommandés [3].

a. Examens biologiques initiaux

- ❖ NFS, glycémie, calcémie, bilan rénal, hépatique.
- ❖ Chromogranine A sérique : après au moins 7 jours d'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. La sensibilité du dosage de la chromogranine A pour le diagnostic de TNE n'est bonne que pour les tumeurs déjà évoluées. Elle n'est pas spécifique et peut être élevée en cas d'hypergastrinémie, de traitement par inhibiteur de la pompe à protons, d'insuffisance rénale, de gastrite atrophique.
- ❖ Pour les TNE de l'intestin grêle et du côlon droit : 5HIAA (Acide 5-Hydroxy-Indol Acétique) urinaires des 24 heures sur 1 à 2 jours avec régime approprié. Le dosage des 5HIAA urinaires est inutile dans les autres situations, sauf en cas de syndrome carcinoïde.
- ❖ Le dosage de la sérotonine ne doit plus être fait (faux positifs).

b. Examens morphologiques initiaux

❖ Bilan d'extension locorégional :

- TDM abdomino-pelvienne avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70 sec).
- Echoendoscopie en cas de TNE résécables de siège gastrique, duodéal, pancréatique ou rectal, IRM pancréatique en cas de TNE de localisation duodéno-pancréatique.

❖ Bilan d'extension à distance :

- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan[®]) systématique pour le bilan initial d'une TNE bien différenciée et en post opératoire si celui-ci était positif initialement. La majorité des TNE bien différenciées et leurs métastases expriment des récepteurs à la somatostatine. L'octréotide marqué à l'indium 111 se fixe sur ces récepteurs (notamment le sous type 2), ce qui permet d'évaluer l'extension de la maladie dans tout l'organisme. La sensibilité augmente en fonction de la taille tumorale mais est globalement modérée (60%).
- Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro Désoxy Glucose (TEP-FDG) : si Octréoscan[®] négatif, taille tumorale > 1 cm et Ki67 > 10% (seuil non parfaitement défini), carcinome neuroendocrine peu différencié G3.
- TDM thoracique en cas de métastases pleuropulmonaires.
- IRM hépatique en cas de métastases hépatiques paraissant résécables.
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde en cas de syndrome carcinoïde ou d'élévation des taux urinaires de 5HIAA.

c. Recherche d'une prédisposition génétique

La majorité des TNE du tube digestif se présente sporadiquement, témoignant d'un caractère non familial. Cependant, parfois elles peuvent se présenter en faisant partie des syndromes néoplasiques endocrines familiaux, comme les néoplasies endocrines multiples (NEM-1). En cas de suspicion de NEM-1, le patient est orienté dans des équipes spécialisées en endocrinologie et oncogénétique pour des explorations complémentaires qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

VII. Traitement

Les TNE digestives sont caractérisées par une très grande variété de profils évolutifs, ce qui complique significativement la prise en charge thérapeutique des patients thérapeutique.

Les moyens sont nombreux et le choix du traitement dépend essentiellement du siège de la tumeur primitive, du grade histologique, ainsi que de l'extension et l'évolutivité de la tumeur.

Les buts des traitements proposés sont doubles : réséquer la tumeur ou limiter son extension et contrôler l'hypersécrétion hormonale. Ces traitements peuvent être prescrits seuls ou le plus souvent associés pour plus d'efficacité.

La stratégie thérapeutique devrait être idéalement décidée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire [3].

1. Principales modalités de prise en charge en 1^{ère} intention

a. Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales

Il est prioritaire. Il doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué et parfois d'emblée dès la suspicion diagnostique (Zollinger-Ellison).

Les traitements anti sécrétoires indiqués pour chaque syndrome d'hypersécrétion hormonale sont présentés par le (Tableau 6).

Tableau 6 : Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE.

| Syndromes hormonaux | Traitement |
|---------------------------------|--|
| Syndrome carcinoïde | Analogues de la somatostatine, interféron α . |
| Insulinome | Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine, évérolimus. |
| Gastrinome (Zollinger- Ellison) | Inhibiteurs de la pompe à protons. |
| VIPome (Verner- Morisson) | Analogues de la somatostatine, réhydratation. |
| Glucagonome | Analogues de la somatostatine. |

b. TNE localisées ou localement avancées

- ❖ En cas de tumeur résécable, quel que soit le grade, la chirurgie d'exérèse est le traitement de référence.
- ❖ En cas de découverte fortuite de tumeur pancréatique sporadique asymptomatique (non fonctionnelle), de bas grade (ki67 < 2%), de < 2 cm, sans dilatation canalaire, sans invasion, non évolutive (suivi de 18 mois) et fixante à Octréoscan® ou au DOTA [75], il faut savoir attendre. En effet, dans ce cas, la survie à 5 ans est de 100% [76]. Sinon, une chirurgie d'exérèse est indiquée : pancréatoduodénectomie et pancréatectomie distale en cas d'atteinte de la tête ou du corps/queue du pancréas respectivement.
- ❖ En cas de tumeur jéjunale, iléale, caecale, colique, une chirurgie d'exérèse est recommandée quel que soit la clinique et la taille de la tumeur. Celle-ci inclue un curage ganglionnaire.
- ❖ En cas de G3, une chimiothérapie adjuvante est indiquée.

c. TNE métastatiques résecables

- ❖ En cas de métastases résecables avec un primitif de G1 ou G2 une chirurgie d'exérèse est également le traitement de choix. Pour les G3, il n'y a pas d'indication chirurgicale.

d. TNE métastatiques non résecables

- ❖ En cas de TNE bien différenciée avec un indice de prolifération Ki67 $\leq 10\%$, non ou lentement évolutive avec un envahissement hépatique $< 50\%$ et en l'absence de localisation secondaire osseuse, on propose une simple surveillance éventuellement associée à des analogues de la somatostatine.
- ❖ En cas de TNE bien différenciée symptomatique avec un indice de prolifération Ki67 $> 10\%$, progressive, ou un envahissement hépatique $> 50\%$ ou en présence de localisation secondaire osseuse, un traitement anti tumoral doit être initié :
 - Pour les tumeurs pancréatiques, on propose une chimiothérapie.
 - Pour les tumeurs intestinales, moins chimio-sensibles, on propose une chimio embolisation en cas de métastases hépatiques isolées ou prédominantes.
- ❖ En cas de TNE peu différenciée, le plus souvent métastatique, une chimiothérapie d'urgence doit être réalisée.

A noter, en cas de métastases non résecables avec un primitif de G1 ou G2 et un indice de prolifération Ki67 $\leq 10\%$, d'évolution lente, symptomatique (à type de douleur, saignement ou de syndrome occlusif) ou en cas de survie assez longue pour pouvoir présenter ces symptômes, une chirurgie de cytoréduction peut être envisagée [77].

e. Métastases hépatiques

Elles sont primordiales car la majorité des TNE ont des métastases hépatiques et les tumeurs intestinales sont plutôt chimio-résistantes.

- ❖ La résection chirurgicale ou l'ablation (cryothérapie, alcoolisation, radiofréquence) sont indiquées lorsque plus de 90% des lésions peuvent être enlevées. L'ablation est privilégiée en cas d'oligométastases non résécables < 5-7 cm mais il n'existe pas d'étude permettant de guider la prise en charge.
- ❖ Les techniques d'embolisation trans-artérielle et de chimio embolisation sont privilégiées en cas de métastases diffuses. Le rationnel est que le foie sain est vascularisé par la veine porte alors que les métastases sont vascularisées par l'artère hépatique. Il n'existe également pas d'étude contrôlée dans la littérature permettant de prouver la supériorité d'une technique par rapport à une autre [78].
- ❖ Enfin, la transplantation hépatique reste réservée à des cas bien sélectionnés : Ki67 < 10%, âge < 55 ans, absence de maladie extra hépatique, résection de la tumeur primitive, envahissement hépatique < 50%, maladie tumorale stable depuis au moins 6 mois [79].

2. Principales drogues utilisées

a. Analogues de la somatostatine

La somatostatine est une hormone naturellement présente dans les cellules neuroendocrines du tube digestif et dans les cellules D des îlots pancréatiques. Les récepteurs de la somatostatine sont eux présents dans la majorité des TNE bien différenciées. Les analogues de la somatostatine entraînent donc une diminution de la concentration sérique de nombreux peptides. Ils représentent la pierre angulaire

du traitement des TNE bien différenciées de l'ensemble du tube digestif, symptomatique ou non. Ils ont une double action :

- ❖ Traiter le syndrome carcinoïde [80]. Dans ce cas, le traitement doit être débuté immédiatement avant même l'obtention du bilan d'extension.
- ❖ Inhiber la croissance tumorale pour les tumeurs intestinales [81] et pour les tumeurs pancréatiques [82].

Il existe deux types de somatostatine d'action longue : l'octréotide 30mg (sandostatine) et le lanréotide 120mg (somatuline). Ils sont administrés tous les mois. En cas d'échappement thérapeutique (par un mécanisme de tachyphylaxie), on peut rapprocher les injections, majorer les doses ou ajouter des doses d'action courte. Leur tolérance est bonne avec des effets indésirables mineurs (à type de ballonnement, stéatorrhée, calculs biliaires).

b. Agents cytotoxiques

- ❖ Pour les TNE de haut grade : la chimiothérapie représente le traitement de référence des TNE de haut grade. La chimiothérapie, à base de platine, est une urgence, avec des taux de réponse de plus de 50% avec l'association cisplatine étoposide [83]. En cas d'indice de prolifération supérieur à 55%, la chimiothérapie sera d'autant plus efficace [84].
- ❖ Pour les TNE de bas grade : la chimiothérapie est réservée aux TNE agressives, c'est à dire symptomatiques malgré le traitement symptomatique, et/ou progressif, et/ou en cas d'envahissement hépatique de 30–50 %, et/ou de métastases osseuses, et/ou de Ki67 > 10%.

Contrairement à beaucoup de cancers, il ne faut pas sur traiter ces tumeurs asymptomatiques ou stables car les traitements risqueraient d'avoir un impact négatif sur la qualité de vie.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de stratifier les options thérapeutiques. Les tumeurs pancréatiques sont sensibles aux agents alkylants alors que les tumeurs intestinales sont plutôt chimio-résistantes.

c. Agents ciblant la voie mTOR et VEGF

Leur efficacité est démontrée en cas de tumeur pancréatique non fonctionnelle, de bas grade (bien différenciée, ki67 < 10%), localement avancée et ou métastatique, non progressive. Ils sont indiqués en cas de contre-indication à la chimiothérapie :

- ❖ Pour la voie mTOR : l'évérolimus à la dose de 10 mg est validé [85].
- ❖ Pour la voie VEGF : le sunitinib à la dose de 37, 5 mg est validé [86].

ETUDE PRATIQUE

I. Matériels et méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 13 patients atteints des TNE digestives sur une durée de 6 ans étalée entre janvier 2014 et décembre 2019 menée au sein du service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Matériels

a. Critères d'inclusion

Dans cette étude, ont été inclus les patients présentant une TNE digestive avec diagnostic histologique.

b. Critères d'exclusion

Dans cette étude, tous les patients ayant des tumeurs suspectes d'être d'origine endocrine sans preuve histologique ou ayant des TNE extra-digestives ont été exclus.

3. Méthodes

a. Recueil des données

Les différentes données ont été recueillies à partir des dossiers des archives du service de chirurgie viscérale à l'hôpital militaire de Meknès.

b. Paramètres étudiés

- ❖ Epidémiologiques : âge, sexe....
- ❖ Cliniques : présence d'une prédisposition familiale, mode de découverte (fortuite, symptomatologie digestive, syndrome tumoral, syndrome de sécrétion...).

- ❖ Biologiques : marqueurs tumoraux, bilan standard (hémogramme, bilan hépatique, bilan pré opératoire...).
- ❖ Radiologiques : échographie abdominale, TDM abdominale, TDM TAP, IRM abdominale, endoscopie (FOGD, coloscopie, écho endoscopie)....
- ❖ Histologiques : type histologique, immunohistochimie, grade de différenciation, classification TNM.
- ❖ Thérapeutiques : chirurgie (tumeur primitive, palliative), chimiothérapie.

c. Analyse statistique

Les données ont été saisies et traitées par EXCEL, permettant l'analyse statistique descriptive de notre population d'étude dont les résultats seront confrontés à ceux de la littérature ultérieurement : les variables quantitatives ont été décrites par des moyennes et des fréquences, et les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages.

II. Résultats

1. Données épidémiologiques

a. Recrutement annuel

De janvier 2014 à décembre 2019, nous avons colligé 13 patients atteints de tumeurs neuroendocrines digestives, avec une moyenne de 2.16 malades par an.

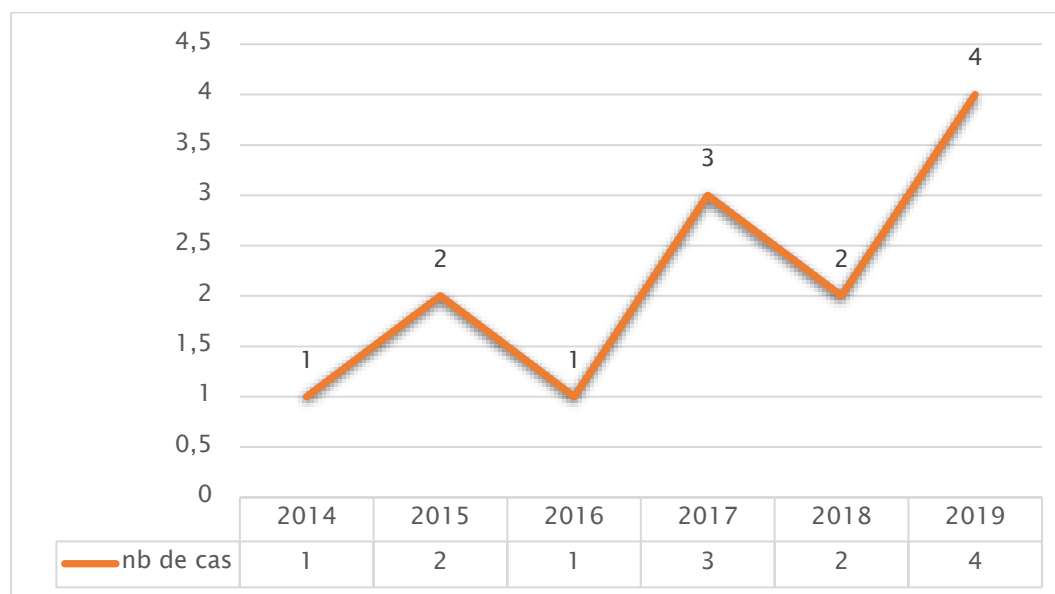


Figure 15 : Répartition des malades selon le recrutement annuel.

b. Répartition selon l'âge

L'âge des patients au moment du diagnostic variait entre 32 ans et 78 ans. La moyenne d'âge était de 55 ans :

- ❖ La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans (38.46%) des malades.
- ❖ L'âge moyen du diagnostic chez les femmes était autour de 51.9 ans.
- ❖ L'âge moyen du diagnostic chez les hommes était autour de 54.1 ans.

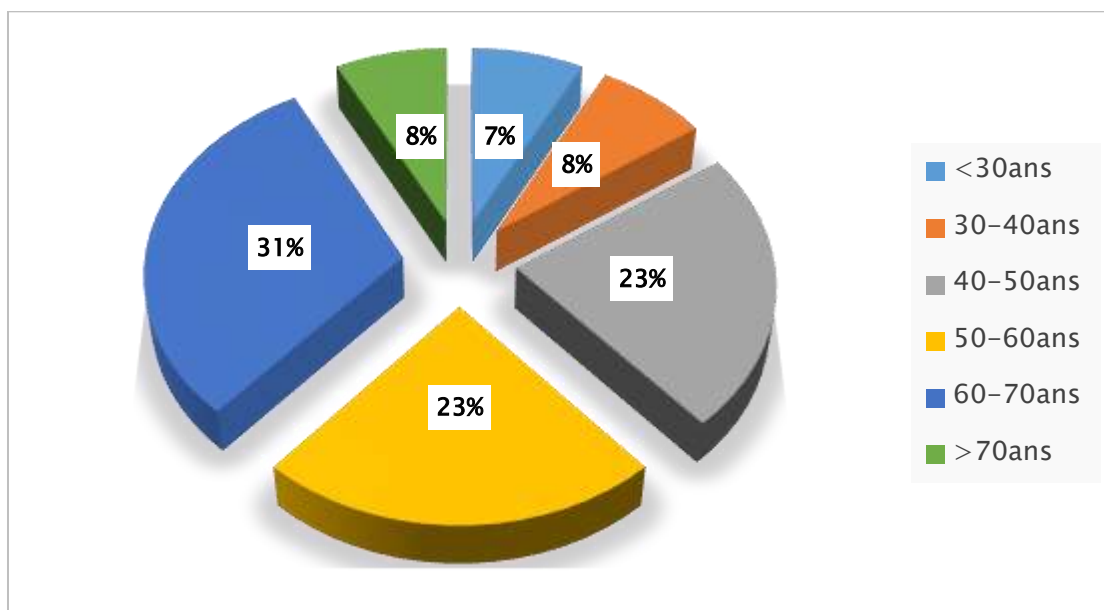


Figure 16 : La répartition selon l'âge.

c. Répartition selon le sexe

Une légère prédominance masculine a été notée puisque :

- ❖ Le sexe masculin représente 61.53% des patients soit 8/13.
- ❖ Le sexe féminin représente 38.46% soit 5/13.
- ❖ Le sex-ratio H/F est de : 1.6

d. Antécédents

Les antécédents personnels et familiaux retrouvés dans notre série se répartissent comme le montre le tableau suivant :

Tableau 7 : Répartition selon les antécédents des patients.

| Antécédents pathologiques | | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------|
| Personnels | Médicaux | | |
| | Diabète | 3 | 23% |
| | HTA | 2 | 15.4% |
| | Hyperthyroïdie | 1 | 7.7% |
| | Cardiopathies | 1 | 7.7% |
| | MICI | 1 | 7.7% |
| | Chirurgicaux | | |
| | Néoplasie digestive | 1 (ADK du pancréas) | 7.7% |
| Cholécystectomie | 1 | 7.7% | |
| Familiaux | Néoplasie | 1 (non précise) | 7.7% |
| Toxiques | Tabac | 4 | 30.7% |
| | Alcool | 1 | 7.7% |
| | Prise médicamenteuse (IPP) | 2 | 15.4% |
| Sans ATCD particuliers | | 3 | 23% |

2. Données cliniques

a. Circonstances de découverte

Dans notre série, 2 cas (soit 15.4%) ont été découverts fortuitement dont une était à l'imagerie et l'autre à l'endoscopie ; 7 cas (soit 53.8%) avaient des tumeurs non fonctionnelles dont 5 ont présenté des symptômes de compression tumorale, un cas a présenté un syndrome occlusif, et un cas a présenté une hémorragie digestive haute ; les 4 cas restants (soit 30.7%) avaient des tumeurs fonctionnelles avec un syndrome d'hypersécrétion tumorale dont 2 avaient un syndrome carcinoïde, un cas avait un insulinome, et un cas avait un gastrinome.

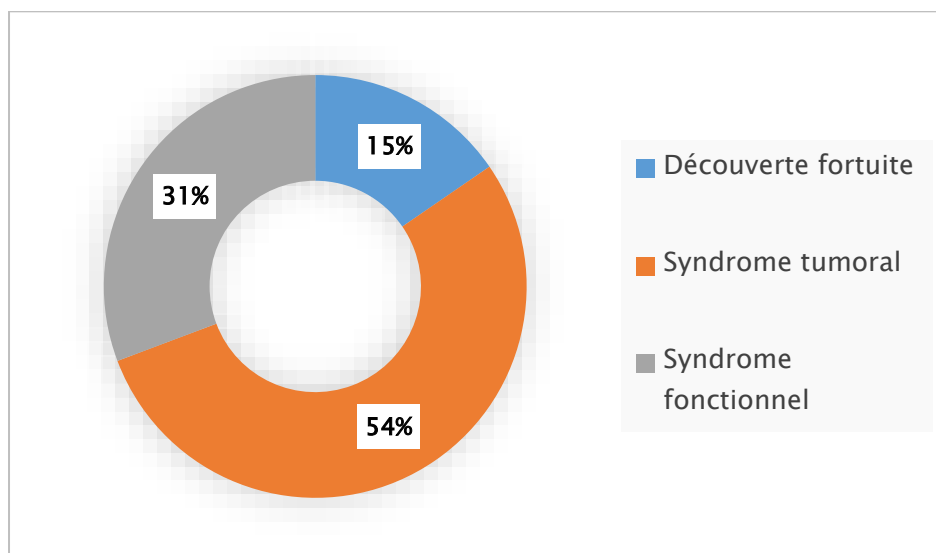


Figure 17 : Répartition des modes de découverte.

b. Signes fonctionnels et généraux

Les différents signes retrouvés dans notre série sont présentés selon le tableau suivant :

Tableau 8 : Répartition des signes cliniques.

| Signes cliniques | Effectifs | Pourcentage |
|--|-----------|-------------|
| Douleur abdominale | 9 | 69.2% |
| Altération de l'état général | 5 | 38.4% |
| Nausées/vomissements | 4 | 30.7% |
| Syndrome carcinoïde (diarrhées, flush...) | 2 | 15.4% |
| Diarrhées (en dehors du sd carcinoïde) | 1 | 7.7% |
| Hémorragie digestive | 1 | 7.7% |
| Syndrome rectal | 1 | 7.7% |
| Syndrome occlusif | 1 | 7.7% |
| Signes d'hypoglycémie (brouillard visuel, vertiges, palpitations...) | 1 | 7.7% |
| Syndrome de cholestase | 1 | 7.7% |

c. Signes physiques

L'examen physique a objectivé également les signes suivants :

Tableau 9 : Répartition des signes physiques.

| Signes physiques | Effectifs | Pourcentage |
|------------------------|-----------|-------------|
| Sensibilité abdominale | 6 | 46% |
| Météorisme | 2 | 15.4% |
| Masse abdominale | 1 | 7.7% |
| Ascite | 1 | 7.7% |
| Sd anémique | 2 | 15.4% |
| Ictère | 1 | 7.7% |
| Erythème (flush) | 2 | 15.4% |
| Examen normal | 2 | 15.4% |

Au total : le nombre de patients ayant présenté une TNE non fonctionnelle était de 9 soit 69.2%, et le nombre de patients ayant présenté une TNE fonctionnelle était de 4 soit 30.7%.

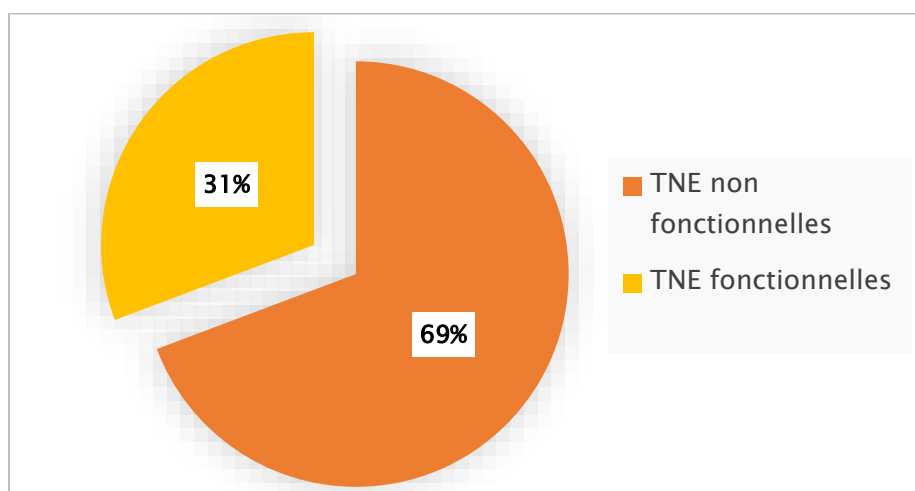


Figure 18 : Répartition selon le statut fonctionnel des TNE.

3. Données para cliniques

a. Biologie

❖ Bilan standard :

La majorité de nos malades ont bénéficié d'un bilan standard fait d'un : hémogramme, ionogramme, bilan rénal, bilan hépatique, bilan de crase sanguin, les résultats retrouvés sont schématisés comme suit :

Tableau 10 : Répartitions des malades selon les résultats des examens biologiques.

| Les principales altérations retrouvées | Effectifs | Pourcentage |
|--|-----------|-------------|
| Anémie | 3 | 23% |
| Sd inflammatoire | 1 | 7.7% |
| hyper bilirubinémie | 1 | 7.7% |
| Hypo glycémie | 1 | 7.7% |
| Hypo protidémie | 3 | 23% |
| Hyper lipasémie | 1 | 7.7% |

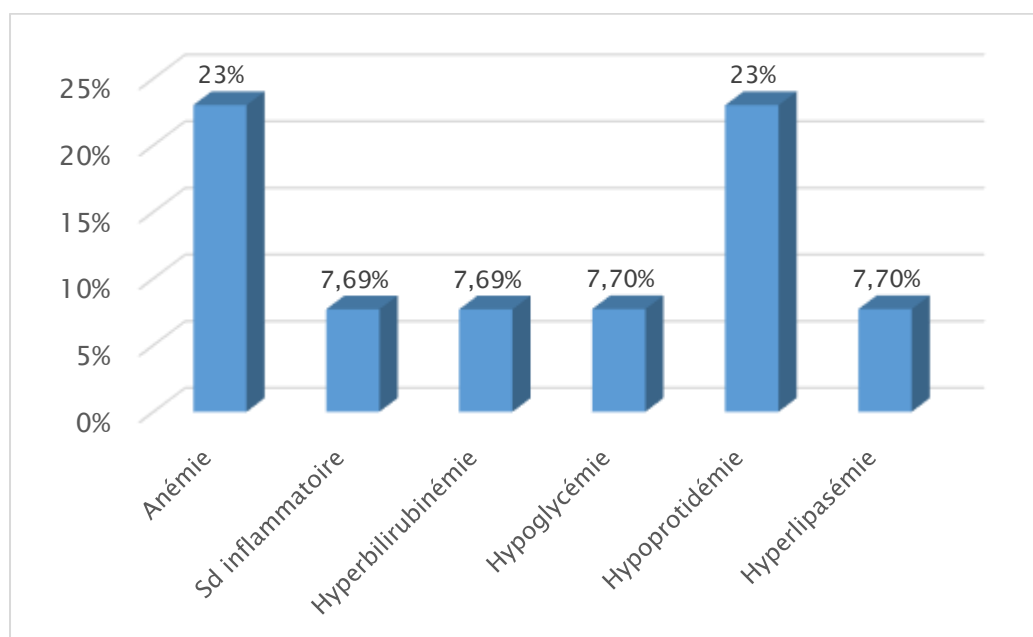


Figure 19 : Répartition des données biologiques.

b. Imagerie

- ❖ **Echographie abdominale** : a été réalisée chez la majorité de nos patients.
- ❖ **TDM abdominale** : a été réalisée chez 46% des patients (6/13), permettant de révéler 4 tumeurs primitives de localisation : gastrique, iléo caecale, duodéno pancréatique, et jéjunale.
- ❖ **TDM TAP** : a été réalisée dans le cadre de bilan d'extension chez tous les patients, elle a pu révéler chez un cas une tumeur rectale.
- ❖ **IRM abdominale** : a été réalisée chez 2 patients en complément de la TDM pour une meilleure caractérisation des lésions.

c. Endoscopie

Une exploration endoscopique était réalisée chez 38.4% des patients (5/13) :

- ❖ **FOGD** : a été réalisée chez 2 patients.
- ❖ **Coloscopie** : a été réalisée chez 2 patients.
- ❖ **Rectoscopie** : a été réalisée chez 1 patient.

d. Siège de la tumeur primitive

Suites aux différents examens para cliniques qui ont été réalisés chez nos malades, on a pu conclure le site de la tumeur primitive dans notre série :

- ❖ **La tumeur primitive** : 3 patients avaient une tumeur de localisation grêlique (soit 23%), 3 cas de tumeur duodéno pancréatique (soit 23%), 2 cas de tumeur gastrique (soit 15.4%), 2 cas de tumeur colique (soit 15.4%), un cas de tumeur iléo caecale (soit 7.7%), et un cas de tumeur rectale (soit 7.7%), un cas de localisation péritonéale d'un primitif digestif inconnu (soit 7.7%).

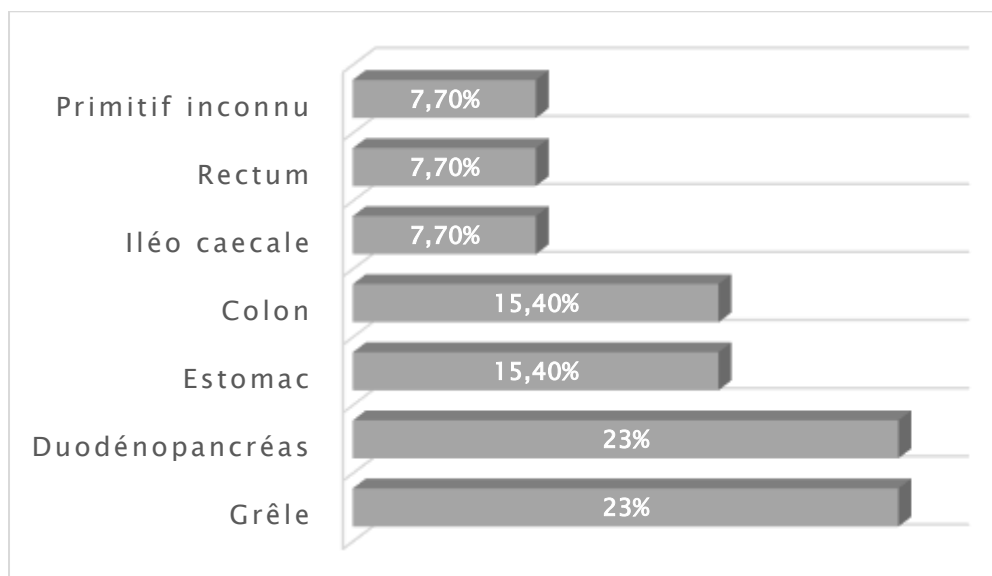


Figure 20 : Répartition de la localisation des tumeurs primitives.

4. Données anatomopathologiques

a. Type de prélèvement

Les prélèvements qui ont été effectués dans notre série se répartissaient entre des pièces opératoires chez 15.4% des patients soit 2/13, ainsi que des biopsies chez 84.6% des patients soit 11/13.

Tableau 11 : Répartition selon le type de prélèvement.

| Type de prélèvement | Effectifs | Pourcentage |
|---------------------|-----------|-------------|
| Pièce opératoire | 2 | 15.4% |
| Biopsie | 11 | 84.6% |

b. Morphologie

❖ **Degré de différenciation** : 2 types de TNE ont été retrouvés chez nos patients :

- TNE bien différenciées : chez 12 patients soit 92.3%.
- Carcinomes peu différenciés : chez 1 patient soit 7.7%.

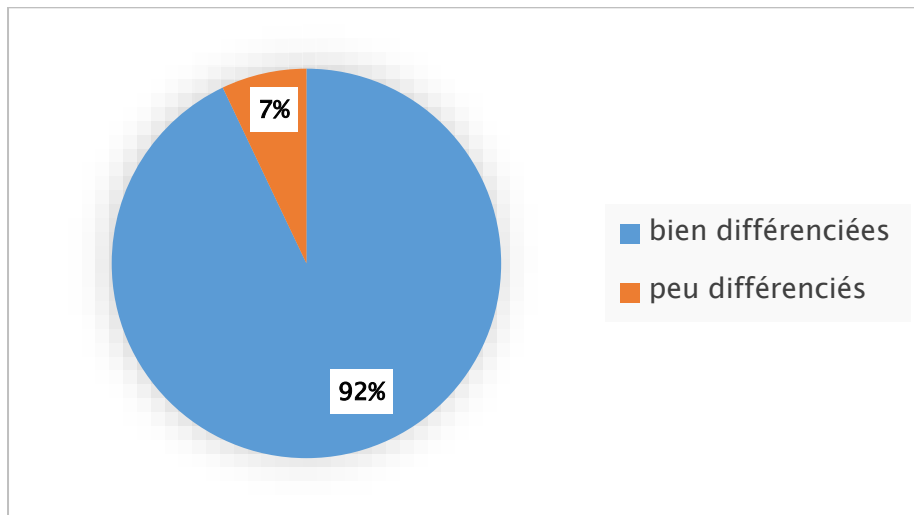


Figure 21 : Répartition selon le degré de différenciation tumorale.

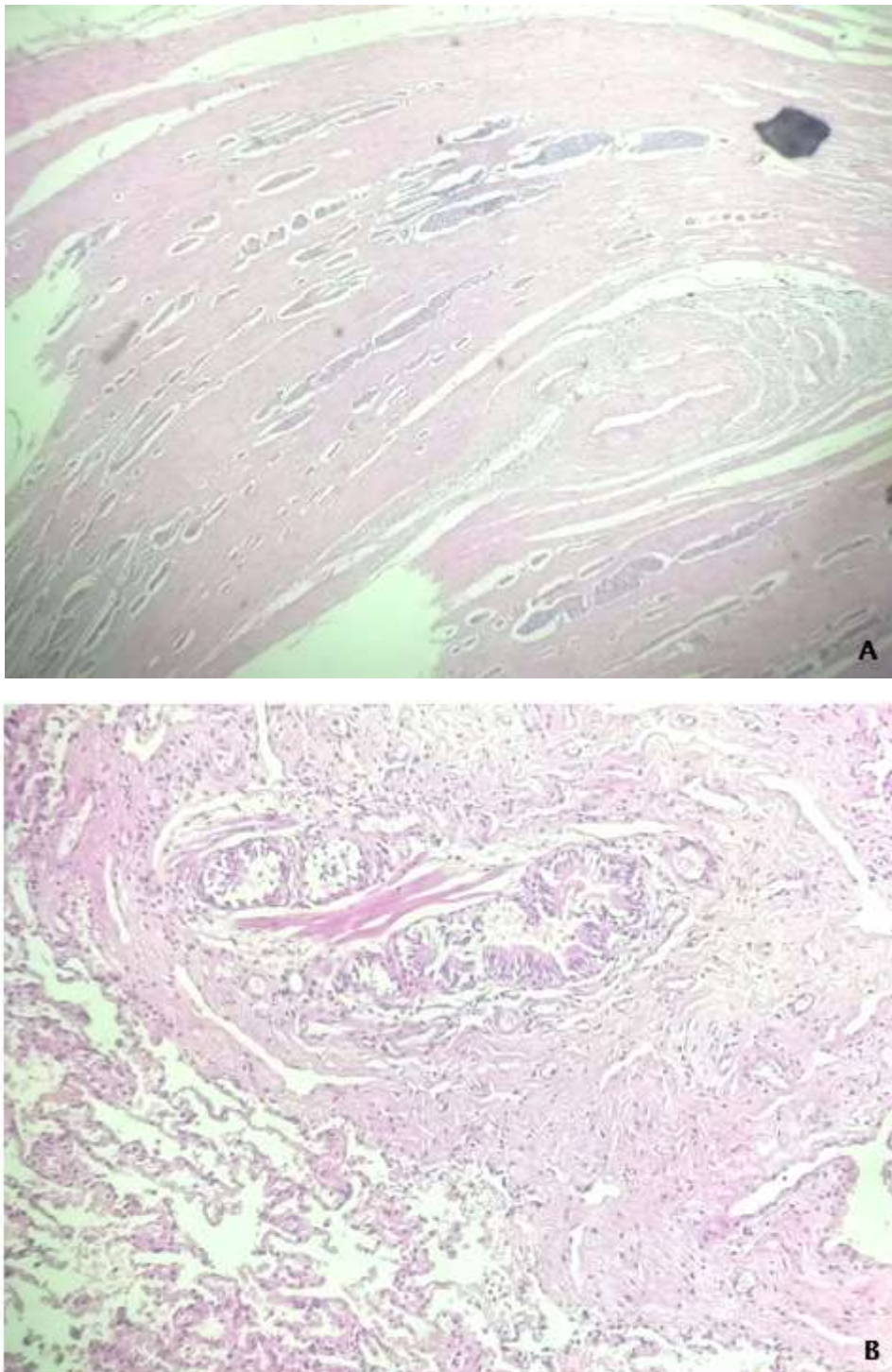


Figure 22 : Histologie avec hématoxyline éosine d'un malade ayant une TNE grêlique (A : faible grossissement/ B : fort grossissement) (photos du service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès).

❖ **Indice mitotique** : L'indice mitotique a été calculé chez tous nos patients :

Tableau 12 : Répartition de l'indice mitotique.

| Indice mitotique (/2mm ²) | Effectifs | Pourcentage |
|---------------------------------------|-----------|-------------|
| < 2 | 9 | 69.2% |
| 2-20 | 2 | 15.4% |
| > 20 | 2 | 15.4% |

c. Immunohistochimie

❖ **Marqueurs neuroendocrines** : La recherche de ces marqueurs a été réalisée chez presque la totalité de nos patients :

- **Chromogranine A** : a été recherchée chez 13 patients (100%). Le marquage était positif dans 12 cas (92.3%).
- **Synaptophysine** : a été recherchée chez 8 patients (61.5%). Avec un marquage positif chez 6 patients (75%).
- **L'anticorps anti CD56** : parmi les 5 patients bénéficiaires (38.4%), 3 patients (60%) avaient un marquage positif.

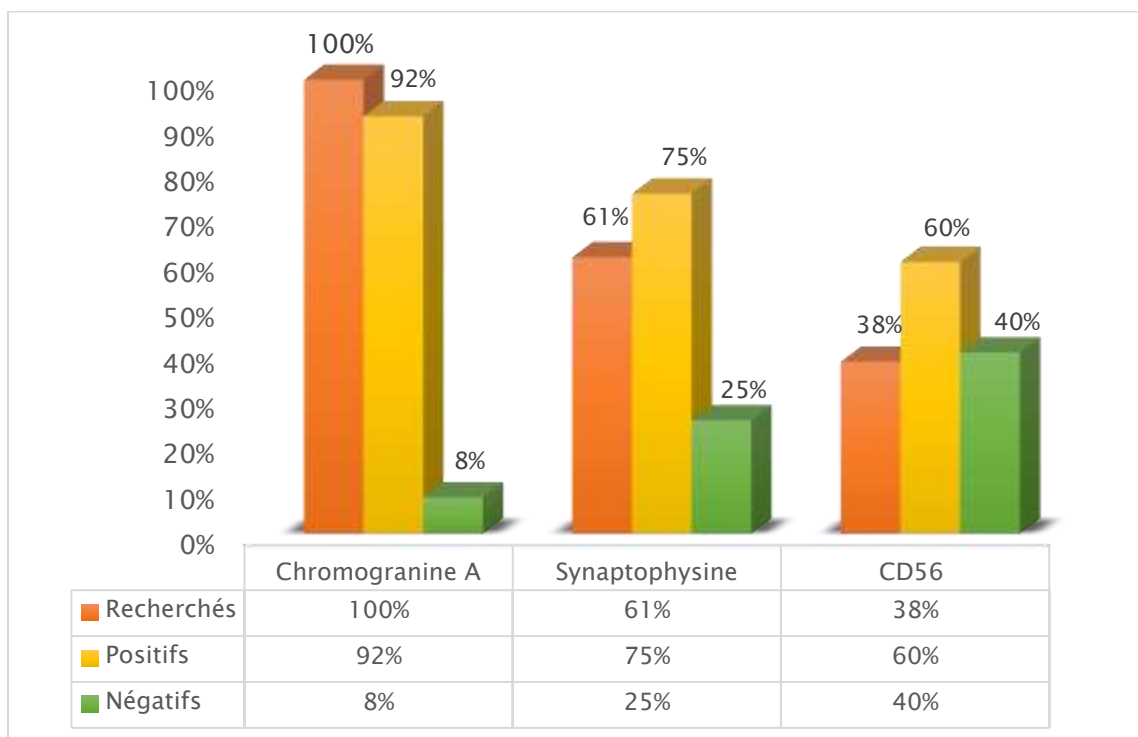


Figure 23 : Répartition selon les marqueurs recherchés.

❖ L'index Ki-67 : Il a été recherché chez 13 cas (100%) :

Tableau 13 : Répartition selon l'index Ki-67.

| L'index Ki-67 | Effectifs | Pourcentage |
|---------------|-----------|-------------|
| <3% | 9 | 69.2% |
| 3-20% | 2 | 15.4% |
| >20% | 2 | 15.4% |

d. Grade histologique

Le grade histologique a été établi chez 13 patients soit 100% : 9 patients (soit 69.2%) avaient une TNE grade 1, deux patients (soit 15.4%) avaient une TNE grade 2, un patient avait une TNE grade 3, et un patient avait un CNE grade 3.

Tableau 14 : Répartition selon le grade histologique.

| Grade histologique | Effectifs | Pourcentage |
|--------------------|-----------|-------------|
| TNE G1 | 9 | 69.2% |
| TNE G2 | 2 | 15.4% |
| TNE G3 | 1 | 7.7% |
| CNE G3 | 1 | 7.7% |

e. Classification TNM

Dans notre série, 10 patients (soit 77%) ont pu obtenir une classification TNM à partir des pièces de résection :

Tableau 15 : Classification TNM chez nos patients.

| TNM | Effectifs | Pourcentage |
|--------|-----------|-------------|
| T1N0M0 | 3 | 23% |
| T3N0M0 | 5 | 38.4% |
| T4N0M0 | 2 | 15.4% |

5. Traitement

a. Traitement chirurgical

Une chirurgie de résection a été proposée pour tous les malades avec une tumeur résécable.

En cas de tumeurs non résécables, une chirurgie palliative a été proposée avec la réalisation des anastomoses et des dérivations digestives.

Pour le cas des malades avec une tumeur de petite taille sans expression clinique ni invasion des structures de voisinage et de bas grade une simple surveillance a été proposée.

b. Traitement médical

❖ **Traitement symptomatique :**

- Inhibiteurs de la pompe à proton : proposés chez les malades avec tumeur gastrique, et comme adjuvant à la chimiothérapie.
- Antalgiques et la supplémentation en fer : ont été proposés chez la majorité de nos patients au cours de leur prise en charge.

❖ **Chimiothérapie :** a été pratiquée chez les malades avec une tumeur non résécable ou d'un grade avancé, et chez les malades symptomatiques malgré le traitement symptomatique.

III. Discussion

1. Données épidémiologiques

Au Maroc, peu de données disponibles concernant l'incidence de ces tumeurs qui est en augmentation constante. C'est pour cela qu'on a voulu consacrer notre travail à étudier ce type des tumeurs. Notre étude a été réalisée sur des dossiers des malades du service d'anatomopathologie à l'hôpital militaire de Meknès sur une période de 6 ans, allant du janvier 2014 jusqu'au décembre 2019 ; notre échantillon comporte 13 cas des TNE digestives.

Les TNE digestives sont mal connues, et représentent environ 1% des cancers digestifs, avec une augmentation actuelle de l'incidence selon plusieurs études : elle est estimée à 6.62 par 100 000 habitants en Norvège et reste parmi les incidences les plus élevées enregistrées dans le monde ; aux Etats unis, elle a noté une augmentation de 1.9 à 5.25 entre 1973 et 2004 ; elle est à 4.8 en Royaume unis ; 2.4 en Suède ; 2.5 en Autriche ; et 1.1 en France. De même dans notre étude, on a constaté une augmentation de la fréquence des TNE digestives au fil des années entre 2014 et 2019 de 1 cas en 2014 à 4 cas en 2019, cependant la courte durée de notre étude ne peut pas être concluante.

En effet, plusieurs facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette augmentation de l'incidence des TNE : meilleur dépistage, plus grand nombre d'imageries réalisées pour d'autres raisons, meilleure connaissance des TNE par les endoscopistes et les pathologistes, ou alors une vraie augmentation de leur incidence qui n'est pas expliquée pour l'instant [2].

L'âge moyen au diagnostic varie peu selon différentes études, il est à 66 ans en France, 63 ans en Angleterre et aux Etats unis ; dans notre série, il est à 55 ans avec

une prédominance de la tranche d'âge de plus de 60 ans (soit 38.46%), ceci dit que ces tumeurs touchent principalement les sujets âgés, mais qui reste plus bas par rapport aux autres cancers digestifs.

Le sex-ratio est presque égal à 1, avec une légère prédominance masculine dans la plupart des études de la littérature : il est à 1.5 dans l'étude du registre Bourguignon et en Suisse ; de même dans notre série, il est à 1.6.

La localisation des TNE digestives est variable selon les études : Dans l'étude anglaise, la localisation la plus fréquente est l'œsophage (64 %), puis le pancréas (18 %), le côlon (15 %), le rectum (10 %), l'estomac (8 %) et l'intestin grêle (7%) ; dans l'étude autrichienne, les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes (93,2 %), les TNE coliques (70,0 %), duodénales (37,5 %), de l'appendice (37,3 %) et enfin les TNE rectales (35,0 %) ; dans la base EURO CARE, la localisation la plus fréquente est l'appendice (32,7 %), puis le grêle (24,4 %), le rectum (22,2 %), le côlon (11,1 %), le duodénum (8,9 %) et le diverticule de Meckel (0,5 %). Dans notre série la localisation la plus fréquente est le grêle et le duodéno-pancréas (23%), puis l'estomac et le colon (15.4%), enfin le caecum et le rectum (7.7%).

2. Données cliniques et paracliniques

En général, les circonstances de découverte se caractérisent par leurs diversités et leur caractère non spécifique, elles dépendent du siège et de la différenciation tumorale.

Dans le cadre des carcinomes neuroendocrines, la symptomatologie est souvent bruyante avec des symptômes généraux (anorexie, amaigrissement, et asthénie). Les douleurs abdominales, l'hémorragie digestive et l'occlusion sont également fréquentes. Ces tumeurs étant la plupart du temps non sécrétantes [57].

Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques. Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées [65].

En effet, ces données sont compatibles avec nos résultats, d'où on a remarqué que les symptômes les plus fréquents étaient : les douleurs abdominales (70%), l'AEG et l'amaigrissement (38%), les nausées et vomissements (30%), les troubles du transit à type de diarrhée (23%), le syndrome carcinoïde (15%). La majorité des tumeurs étaient non fonctionnelles (69%).

La détection préopératoire de la TE primitive et de ses éventuelles métastases repose essentiellement sur le scanner thoraco-abdominal, l'échoendoscopie et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (octréoscan) [87]. L'imagerie par résonance magnétique « IRM » est parfois nécessaires pour mieux caractériser la nature et les rapports de la tumeur avec les structures de voisinages surtout le canal de Wirsung. Dans notre série on a constaté l'utilisation principalement de l'échographie, la TDM TAP, l'IRM, et l'endoscopie, permettant ainsi la détection de la majorité des tumeurs.

3. Etude anatomopathologique

L'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE et de déterminer les facteurs histo-pronostiques [3]. Cependant, la biopsie permet, dans la majorité des cas, d'affirmer la nature endocrine de la lésion par analyse histologique couplé à une expression visible en immunomarquage de la CgA, de la Syn et/ou du NSE. De plus elle permet de juger l'agressivité de la tumeur par évaluation de la différenciation tumorale et de l'index de prolifération cellulaire [87]. Ainsi que, la

possibilité d'une exérèse chirurgicale doit toujours être discutée lors de concertations multidisciplinaires. Dans notre série l'étude anatomopathologique a été effectuée principalement sur des biopsies (84.6%).

Le diagnostic positif des TNE digestives repose donc sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques ; de nombreuses recommandations internationales ont notamment clarifié les arguments immunohistochimiques nécessaires et suffisants, au diagnostic des TNE gastro-entéro-pancréatiques [88].

Selon l'étude de (Walter T, et al) [2] : la majorité des TNE sont bien différenciées, les carcinomes peu différenciés représentent environ 20% des TNE digestives en Angleterre/pays de Galles et en Autriche. L'analyse des données de la base EURO CARE, a également montré que l'incidence des carcinomes peu différenciés était plus élevée en Europe de l'Est (25%) et au Royaume uni (30%) qu'en Europe de l'Ouest continentale (15%). Dans l'étude PRONET en France, 85% des tumeurs étaient bien différenciées, 9% étaient peu différenciées, et 6% étaient des tumeurs mixtes ou des tumeurs non classées ou non évaluables [2]. On note la même chose dans notre série où on a une prédominance des tumeurs bien différenciées (92.3%).

Lorsque le diagnostic morphologique est difficile, l'étude immunohistochimique prend tout son intérêt pour confirmer la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale. Cette étude est cependant recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, pour apporter la preuve objective de la différenciation neuroendocrine de la lésion. La plupart des recommandations récentes considèrent que deux marqueurs seulement sont nécessaires et suffisants, s'ils sont positifs, pour affirmer le diagnostic de TNE

gastroentéropancréatiques : la CgA et la Syn. L'utilisation des nombreux autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention [88].

La CgA est un marqueur tissulaire très spécifique de la différenciation neuroendocrine, mais sa sensibilité n'est pas parfaite. Elle est excellente dans la grande majorité des TNE gastroentéropancréatiques bien différenciées, ou elle est fortement exprimée, à l'exception de certains sous-groupes particuliers, comme certaines TNE de l'appendice et la plupart des TNE rectales, qui sont habituellement négatives pour la CgA, alors qu'elles expriment une autre protéine de la même famille, la CgB, peu utilisé en pratique courante. La synaptophysine a l'intérêt d'être plus sensible que la chromogranine A : c'est le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine. Elle est en particulier habituellement exprimée par les TNE peu différenciées. En revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A [88].

En revanche, Selon certaines recommandations internationales, l'expression d'un seul de ces deux marqueurs est insuffisante pour affirmer la nature neuroendocrine de la prolifération tumorale, elle doit reposer sur la mise en évidence d'au moins deux marqueurs.

La plupart des formes peu différenciées n'expriment pas la chromogranine A et la synaptophysine, c'est dans cette situation que l'utilisation d'autres marqueurs neuroendocrines est systématique, dont les plus connus sont : NCAM (CD-56) ou NSE. Dans notre étude, la recherche des principaux marqueurs a été pratiquée, dont la CgA était positive chez 92% des patients, la synaptophysine chez 75%, le CD56 chez 60%, permettant ainsi de confirmer le diagnostic des TNE digestives.

Cependant, L'évaluation de l'index Ki 67 a un intérêt pronostique dans les tumeurs neuroendocrines. Il a été montré que le Ki 67 est inversement corrélé avec la survie [88]. Chez nous la majorité des patients (soit 69.2%) avaient un index <3%.

En effet, grâce à l'étude histologique et immunohistochimique on peut classer les TNE digestives selon le grade histologique, suivant la classification OMS 2019. Selon une étude en France : 54% des tumeurs était de grade G1, 28% de grade G2, 13.5% de grade G3, 4% cas, le grade était non indiqué ou non évaluable [2]. De même dans notre série, le grade 1 était dominant (soit 69.2%) suivi par le grade 2 (15%) et le grade 3 (15%).

4. Traitement

Le type de traitement dépend essentiellement de la localisation de la tumeur (duodénonopancréatique ou du tube digestif), des facteurs d'agressivité tumorale (grade, pente évolutive, existence des métastases extra-hépatiques et notamment osseuses), du volume tumoral hépatique, de l'espoir de résecabilité secondaire et de l'état général du traitement [87]. La chirurgie concerne essentiellement les TNE bien différenciées. Elle est le seul traitement curatif des TNE au stade locorégional [52]. La résection chirurgicale est le traitement de référence des métastases hépatiques, lorsqu'elles sont résécables en totalité, de croissance lente à indice de prolifération faible (Ki 67 <10%) [87]. Actuellement en France, la chirurgie est indiquée dans les TNE du tube digestif et pancréatique à visée curative, en l'absence de métastase ganglionnaire, chez un patient en bon état général. Il en est de même pour les recommandations américaines [87].

D'autre part, La chimiothérapie est le traitement de référence si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment si celle-ci

permettant d'envisager un geste de résection chirurgicale secondaire. Toutefois, les TNE ne sont pas très chimio sensibles d'une manière générale, et en particulier celles provenant du tube digestif. La chimiothérapie peut néanmoins apporter un bénéfice chez des patients sélectionnés ayant une TNE pancréatique et/ou présentant des signes d'agressivité (progression rapide ou grade élevé) [65].

Les analogues de la somatostatine, outre leur action symptomatique, ont une action anti tumorale démontrée et peuvent être proposés comme traitement de première ligne en cas de tumeurs carcinoïdes métastatiques lentement évolutives et avec un envahissement hépatique modéré [65]. Les thérapies ciblées, qui agissent sur les voies de signalisation impliquées dans le processus prolifératifs et angiogéniques, pourraient en revanche constituer une approche prometteuse [89].

Dans notre étude on a remarqué que la majorité de nos patients ont bénéficié des différents types des traitements mentionnés ci-dessus, notamment la chirurgie en premier temps pour les tumeurs résécables au stade locorégional, puis la chimiothérapie pour celles non résécables.

CONCLUSION

Au total, malgré que les TNE digestives soient des tumeurs rares en termes de fréquence, leur incidence est en augmentation considérable ces dernières années dans différents pays dans le monde. Cette augmentation reste encore inexplicée car aucun facteur étiologique ne permet à lui seul de l'expliquer, d'où l'intérêt d'effectuer notre étude afin de s'appuyer sur leur profil épidémiologique et leurs aspects cliniques, paracliniques, et anatomopathologiques.

Le diagnostic de ces tumeurs passe par plusieurs étapes, allant des signes cliniques qu'elles expriment, des examens biologiques, des examens complémentaires (imagerie, endoscopie), jusqu'à l'étude anatomopathologique qui constitue l'étape primordiale pour la confirmation de leur diagnostic, en se basant sur des données morphologiques, permettant ainsi de distinguer leur type histologique selon leur degré de différenciation cellulaire, et sur l'immunohistochimie, nécessaire à la recherche des principaux marqueurs exprimés par ces tumeurs selon les recommandations, et qui permet d'établir une classification OMS (2019) pour préciser leur grade histologique.

Nous avons retrouvé dans notre étude portée sur 13 patients, que la majorité de ces tumeurs étaient non fonctionnelles n'exprimant pas de symptômes spécifiques et qui n'ont été diagnostiquées que tardivement à un stade avancé dans le cadre d'un syndrome tumoral, et qui ont été confirmées par l'étude anatomopathologique dont la majorité étaient des tumeurs bien différenciées et de bas grade. Le bilan d'extension a permis également de les classer selon leur stade d'évolution.

Les options thérapeutiques disponibles ont connu des progrès considérables ces dernières années, mais la chirurgie d'exérèse, lorsqu'elle est possible, reste la pierre angulaire de la prise en charge des TNE digestives et représente le seul

traitement à visée curative. En effet, La recherche mondiale a permis de montrer l'intérêt des traitements ciblés dans l'arsenal thérapeutique de ces tumeurs, cette biothérapie permet d'augmenter significativement la survie et le temps sans rechute de la maladie, mais qui reste peu utilisée actuellement du fait de sa faible disponibilité et de son coût.

Pour conclure, notre travail reste un travail modeste, pouvant être source de plusieurs biais notamment un biais de sélection du au nombre, à la courte durée d'observation et des données manquantes dans les dossiers. Cependant, elle pourra offrir aux futurs chercheurs une série de cas, qui fera l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection.

Enfin, il est temps de s'intéresser à cette pathologie dans notre pays, et d'essayer de la prendre en considération dans les différents registres nationaux des cancers, et pourquoi pas de créer des groupes d'études spéciaux qui visent à améliorer la prise en charge des patients souffrant de cette maladie, qui ne cesse d'augmenter au fil des années à travers le monde.

RESUMES

RESUME

Même si elles sont classées parmi les maladies rares, les TNE digestives représentent la deuxième tumeur maligne digestive après le cancer du côlon. Par leur évolution lente et leur diversité, elles constituent plusieurs défis pour le clinicien. L'objectif de notre travail était d'apporter une approche dans la compréhension de ces tumeurs, en évaluant le profil épidémiologique, les aspects cliniques, para cliniques, et anatomopathologiques.

A travers une étude rétrospective des dossiers sur une période de 6 ans étalée entre janvier 2014 et décembre 2019, 13 cas de TNE digestives ont été colligés dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

La moyenne d'âge retrouvée était de 55 ans. Une légère prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio à 1.6. La présentation clinique était dominée par des symptômes digestifs peu spécifiques (la douleur abdominale chez 69% des patients, l'AEG chez 38%, les vomissements chez 30%), un syndrome carcinoïde a été retrouvé chez 15% des patients. 92% de ces tumeurs était bien différenciées et 7.7% étaient des carcinomes peu différenciés, 69% ont été classées grade 1, 15% étaient de grade 2, et le reste de grade 3. La localisation la plus fréquente était grêlique et duodéno pancréatique (23%), puis colique et gastrique (15%), caecale et rectale (7%), primitif inconnu (7%).

Toutefois, malgré les progrès d'investigation et de traitement. Le diagnostic des TNE digestives reste encore trop souvent tardif. A cet effet, il sera intéressant de réaliser plus d'études, afin de mieux comprendre ce type des tumeurs rares.

Mots clés : tumeurs neuroendocrines digestives, profil épidémiologique, aspects anatomopathologiques.

ABSTRACT

Even though they are classified as rare diseases, digestive NETs represent the second digestive malignant tumor after colon cancer. Due to their slow evolution and their diversity, they constitute several challenges for the clinician. The objective of our work was to provide an approach in the understanding of these tumors, by evaluating the epidemiological profile, the clinical, paraclinical, and anatomopathological aspects.

Through a retrospective study of files over a period of 6-year between January 2014 and December 2019, 13 cases of digestive NETs were collected in the anatomopathology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes.

The average age found was 55 years old. A slight male predominance was noted with a sex ratio of 1.6. The clinical presentation was dominated by unspecific digestive symptoms (abdominal pain in 69% of patients, poor general condition in 38%, vomiting in 30%), a carcinoid syndrome was found in 15% of patients. 92% of these tumors were well differentiated and 7.7% were poorly differentiated carcinomas, 69% were classified as grade 1, 15% were grade 2, and the rest were grade 3. The most frequent location was hail and duodenopancreatic (23%), then colic and gastric (15%), cecal and rectal (7%), unknown primary (7%).

However, despite advances in investigation and treatment. The diagnosis of digestive NETs is still too often late. To this end, it will be interesting to carry out more studies in order to better understand this type of rare tumors.

Keywords: digestive neuroendocrine tumors, epidemiological profile, anatomopathological aspects.

ملخص

على الرغم من تصنيفها كمرض نادر، إلا أن أورام الغدد الصماء العصبية الهضمية هي ثاني ورم خبيث الأكثر شيوعاً في الجهاز الهضمي بعد سرطان القولون. نظراً لتطورها وتنوعها البطني، فإنها تمثل العديد من التحديات للأخصائي. كان الهدف من عملنا يتلخص في التوصل إلى نهج لفهم هذه الأورام، من خلال تقييم المظهر الوبائي والجوانب السريرية وشبه السريرية والجوانب التشريحية المرضية.

من خلال دراسة بأثر رجعي للملفات على مدى فترة 6 سنوات الممتدة بين يناير 2014 وديسمبر 2019، تم جمع 13 حالة من أورام الغدد الصماء العصبية الهضمية في قسم علم التشريح المرضي في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

كان متوسط العمر المكتشف 55 عاماً، ولوحظ وجود هيمنة طفيفة للذكور بنسبة 1.6. وكان العرض السريري يهيمن عليه أعراض هضمية غير محددة (آلام في البطن لدى 69% من المرضى، تدهور الحالة العامة لدى 38%، قيء لدى 30%)، متلازمة السرطانات وجدت لدى 15% من المرضى. 92% من هذه الأورام كانت متميزة بشكل جيد، بينما 7.7% كانت سرطانات سيئة التمايز، 69% من هذه الأورام صنفت على أنها من الدرجة الأولى، و15% من الدرجة الثانية، والباقي من الدرجة الثالثة. كان الموقع الأكثر شيوعاً في الأمعاء الدقيقة، الاثني عشر والبنكرياس (23%)، يليه القولون والمعدة (15%)، الأورام والمستقيم (7%)، بينما في 7.7% الورم الأولي غير معروف.

ومع ذلك، على الرغم من التقدم المحرز في مجال التحقيق والعلاج. لا يزال تشخيص أورام الغدد الصماء العصبية الهضمية متأخراً للغاية. تحقيقاً لهذه الغاية، سيكون من المفيد إجراء المزيد من الدراسات من أجل فهم هذا النوع من الأورام النادرة بشكل أفضل.

الكلمات الرئيسية: أورام الغدد الصماء العصبية الهضمية، الملف الوبائي، الجوانب التشريحية المرضية.

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Seuils de l'indice mitotique et l'index Ki67 définissant le grade histologique, selon l'OMS 2019 | 40 |
| Tableau 2 : Grades histologiques des TNE digestives selon la classification OMS 2019 | 42 |
| Tableau 3 : Classification TNM des TNE digestives selon UICC (2017) | 44 |
| Tableau 4 : Classification TNM des TNE digestives selon ENETS 2007. | 45 |
| Tableau 5 : Principaux syndromes sécrétoires, siège et dosage hormonaux spécifiques..... | 51 |
| Tableau 6 : Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormonopeptidique par les TNE..... | 66 |
| Tableau 7 : Répartition selon les antécédents des patients..... | 76 |
| Tableau 8 : Répartition des signes cliniques | 77 |
| Tableau 9 : Répartition des signes physiques..... | 78 |
| Tableau 10 : Répartitions des malades selon les résultats des examens biologiques | 79 |
| Tableau 11 : Répartition selon le type de prélèvement | 81 |
| Tableau 12 : Répartition de l'indice mitotique..... | 84 |
| Tableau 13 : Répartition selon l'index Ki-67..... | 85 |
| Tableau 14 : Répartition selon le grade histologique..... | 86 |
| Tableau 15 : Classification TNM chez nos patients..... | 86 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Répartition des TNE digestives en fonction de la segmentation de l'intestin embryonnaire | 13 |
| Figure 2 : Principaux syndromes génétiques associés à des TNE digestives..... | 24 |
| Figure 3 : Carcinome endocrine bien différencié (de bas grade de malignité) de la muqueuse colique fait de lobules et de travées de cellules tumorales monomorphes (HES X200)..... | 30 |
| Figure 4 : Carcinome endocrine peu différencié (carcinome à petites cellules) (HES X200).. | 30 |
| Figure 5 : Carcinome neuroendocrine à petites cellules : tumeur d'architecture diffuse, faite de cellules au rapport nucléocytoplasmique élevé et au noyau hyper chromatique. Présence de nombreuses mitoses (Hématoxyline Eosine Safran, G X400)..... | 31 |
| Figure 6 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules : tumeur d'architecture lobulée, parsemée de larges zones de nécrose. Les cellules ont des cytoplasmes bien visibles et des noyaux nucléolés, souvent en mitose (Hématoxyline Eosine Safran, G X200)..... | 31 |
| Figure 7 : Carcinome endocrine bien différencié (de bas grade de malignité) exprimant la chromogranine A (X200)..... | 37 |
| Figure 8 : Carcinome endocrine peu différencié (à petites cellules) exprimant la synaptophysine (X200) | 37 |
| Figure 9 : Marquage nucléaire avec le Ki-67 d'un carcinome endocrine peu différencié (à petites cellules) (X200) | 39 |
| Figure 10 : Masse pancréatique (flèches blanches) associée à des métastases hépatiques (flèches noires). (A et B : TDM après injection d'un produit de contraste iodé, C : scintigraphie à l'Octréoscan montrant la fixation des différentes lésions) | 56 |
| Figure 11 : TDM hépatique aux temps artériel (A) et portal (B) et IRM hépatique pondérée en T2 (C) et en diffusion (D), réalisés dans le cadre du bilan d'extension d'une TNEP. Mise en évidence sur l'IRM de diffusion d'une métastase non visible en TDM | 56 |
| Figure 12 : IRM hépatique montrant deux lésions secondaires d'une TNE pancréatique. Les lésions apparaissent en hyper signal T2 et prennent le produit de contraste après injection | |

| | |
|--|----|
| intraveineuse de gadolinium (flèches blanches). (a : image en pondération T1 ; b : image en pondération T2)..... | 57 |
| Figure 13 : TDM avant (a) et à un mois après chimio embolisation (b). Une nécrose quasi complète des lésions hépatiques peut être observée après traitement | 57 |
| Figure 14 : TNE pancréatique bien différenciée de G2 (Ki67 18 %) associée à des métastases ganglionnaires, chez un patient de 68 ans. Aspect en TDM avec injection de contraste aux temps artériel précoce (A) et portal (B), en IRM pondérée en T2 (C) et en diffusion (D), et en TEP au 18FDG..... | 60 |
| Figure 15 : Répartition des malades selon le recrutement annuel..... | 74 |
| Figure 16 : La répartition selon l'âge | 75 |
| Figure 17 : Répartition des modes de découverte..... | 77 |
| Figure 18 : Répartition selon le statut fonctionnel des TNE | 78 |
| Figure 19 : Répartition des données biologiques..... | 79 |
| Figure 20 : Répartition de la localisation des tumeurs primitives..... | 81 |
| Figure 21 : Répartition selon le degré de différenciation tumorale | 82 |
| Figure 22 : Histologie avec hématoxyline éosine d'un malade ayant une TNE grêlique (A : faible grossissement/ B : fort grossissement) (photos du service)..... | 83 |
| Figure 23 : Répartition selon les marqueurs recherchés | 85 |

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Lepage, A. M. Bouvier, J. M. Phelip, C. Hatem, C. Vernet, and J. Faivre, "Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population," *Gut*, 2004, doi: 10.1136/gut.2003.026401.
- [2] T. Walter, J. Y. Scoazec, and C. Lepage, "Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives: la situation en France," *Hepato-Gastro*. 2013, doi: 10.1684/hpg.2013.0852.
- [3] "Chapitre : 11 Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives," *Le Thésaurus Natl. Cancérologie Dig.*, 2020.
- [4] P. D. Leotlela, A. Jauch, H. Holtgreve-Grez, and R. V. Thakker, "Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours," 2003, doi: 10.1677/erc.0.0100437.
- [5] A. J. Hough, "Bloodworth's Endocrine Pathology," *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, doi: 10.1093/ajcp/108.6.694.
- [6] E. Solcia, R. Fiocca, L. Villani, O. Luinetti, and C. Capella, "Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa: Classification and histogenesis," 1995.
- [7] J.-Y. Scoazec, "Tumeurs endocrines : biologie et physiopathologie," *Ann. Pathol.*, 2005, doi: 10.1016/s0242-6498(05)86160-7.
- [8] J. K. Ramage *et al.*, "Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours," *Gut*. 2005, doi: 10.1136/gut.2004.053314.
- [9] R. V Lloyd, Y. R. Osamura, G. Kloppel, and J. Rosai, "WHO classification of tumours of endocrine organs," *WHO Press*. 2017.
- [10] R. Arnold, "Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options.," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005.
- [11] G. Klöppel and P. U. Heitz, "Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen," 1981.
- [12] B. William, "antiseptic application," pp. 1020-1023.
- [13] S. Oberndorfer, "Frankfurter Zeitschrift für Pathologie: Karzinoide Tumoren des Dünndarms," *Search*, 1907.
- [14] P. Masson, "Carcinoids (Argentaffin-Cell Tumors) and Nerve Hyperplasia of the Appendicular Mucosa.," *Am. J. Pathol.*, 1928.

- [15] M. Mathonnet, "Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique," *J. Chir. (Paris)*, 2007, doi: 10.1016/s0021-7697(07)91954-7.
- [16] A. G. Pearse, "The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.," *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*. 1969, doi: 10.1177/17.5.303.
- [17] C. Capella, P. U. Heitz, H. Höfler, E. Solcia, and G. Klöppel, "Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut," *Virchows Archiv*. 1995, doi: 10.1007/BF00199342.
- [18] C. Lombard-Bohas *et al.*, "Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France," *Neuroendocrinology*, 2009, doi: 10.1159/000151562.
- [19] F. Levi, V. C. Te, L. Randimbison, G. Rindi, and C. La Vecchia, "Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97," *Br. J. Cancer*, 2000, doi: 10.1054/bjoc.2000.1394.
- [20] M. B. Niederle, M. Hackl, K. Kaserer, and B. Niederle, "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters," *Endocr. Relat. Cancer*, 2010, doi: 10.1677/ERC-10-0152.
- [21] T. Berge and F. Linell, "CARCINOID TUMOURS: Frequency in a Defined Population During a 12-Year-Period," *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A Pathol.*, 1976, doi: 10.1111/j.1699-0463.1976.tb00122.x.
- [22] L. Ellis, M. J. Shale, and M. P. Coleman, "Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: Trends in incidence in England since 1971," *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, doi: 10.1038/ajg.2010.341.
- [23] M. Fraenkel, M. Kim, A. Faggiano, W. W. De Herder, and G. D. Valk, "Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature," *Endocrine-Related Cancer*. 2014, doi: 10.1530/ERC-13-0125.
- [24] O. M. Sandvik, K. Søreide, E. Gudlaugsson, J. T. Kvaløy, and J. A. Søreide, "Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria," *Br. J. Surg.*, 2016, doi: 10.1002/bjs.10034.

- [25] J. C. Yao *et al.*, "One hundred years after 'carcinoid': Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States," *J. Clin. Oncol.*, 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [26] C. Lepage, B. Rachet, and M. P. Coleman, "Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population-Based Study," *Gastroenterology*, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.006.
- [27] F. Levi, L. Randimbison, C. La Vecchia, and S. Franceschi, "Descriptive epidemiology of malignant carcinoids in the Swiss Canton of Vaud," *International Journal of Cancer*. 1993, doi: 10.1002/ijc.2910530630.
- [28] T. Ito *et al.*, "Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan," *J. Gastroenterol.*, 2010, doi: 10.1007/s00535-009-0194-8.
- [29] O. Hauso *et al.*, "Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America," *Cancer*, 2008, doi: 10.1002/cncr.23883.
- [30] C. Lepage *et al.*, "European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival," *Int. J. Cancer*, 2010, doi: 10.1002/ijc.24698.
- [31] J. C. Yao *et al.*, "Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study," *J. Clin. Oncol.*, 2008, doi: 10.1200/JCO.2008.16.7858.
- [32] J. M. Zuetenhorst and B. G. Taal, "Metastatic Carcinoid Tumors: A Clinical Review," *Oncologist*, 2005, doi: 10.1634/theoncologist.10-2-123.
- [33] M. T. Barakat, K. Meeran, and S. R. Bloom, "Neuroendocrine tumours," *Endocrine-Related Cancer*. 2004, doi: 10.1677/erc.0.0110001.
- [34] M. M. Hassan, A. Phan, D. Li, C. G. Dagohoy, C. Leary, and J. C. Yao, "Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study," *Int. J. Cancer*, 2008, doi: 10.1002/ijc.23529.
- [35] A. Calender, "Molecular genetics of neuroendocrine tumors," 2000, doi: 10.1159/000051850.
- [36] A. Al Salameh, T. Aparicio, and R. Cohen, "Tumeurs neuroendocrines digestives : mise au point," *EMC - Endocrinol.*, vol. 11, no. 13, pp. 1-12, 2013.
- [37] É. Baudin and M. Ducreux, *Tumeurs endocrines thoraciques et digestives*. 2008.
- [38] W. G. Kaelin, "Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome," *Nature Reviews Cancer*. 2002, doi: 10.1038/nrc885.

- [39] P. R. Hammel *et al.*, "Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease," *Gastroenterology*, 2000, doi: 10.1053/gast.2000.18143.
- [40] G. A. Kaltsas, G. M. Besser, and A. B. Grossman, "The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors," *Endocrine Reviews*. 2004, doi: 10.1210/er.2003-0014.
- [41] A. G. MANCEAUX, J. M. SUTTER, Y. PELICIER, and D. BONNET, "Sclérose tubéreuse de Bourneville.," *Rev. Otoneuroophthalmol.*, vol. 29, no. 6, pp. 375-377, 1957, doi: 10.1016/S0246-0319(15)60629-X.
- [42] C. F. *et al.*, "Management of neuroendocrine tumors: A meeting of experts from Latin America," *Neuroendocrinology*, 2008.
- [43] D. S. Klimstra, "Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging," *Semin. Oncol.*, 2013, doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.001.
- [44] M. K. Washington *et al.*, "Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (Carcinoid Tumors) of the colon and rectum," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2010, doi: 10.1043/1543-2165-134.2.176.
- [45] M. W. Taggart, S. C. Abraham, M. J. Overman, P. F. Mansfield, and A. Rashid, "Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid-adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: Comparison of clinicopathologic features and prognosis," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2015, doi: 10.5858/arpa.2013-0047-OA.
- [46] M. Yacoub, E. Laban, M. Taris, C. Debiais, C. Jamet, and P. Levillain, "Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives," *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 11, pp. 680-688, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.09.001.
- [47] F. Potet, "Anatomie Pathologique Des Tumeurs De Vessie," *Pathol. Biol.*, vol. 38, no. 8, p. 794, 1990.
- [48] G. Klöppel *et al.*, "ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification," 2009, doi: 10.1159/000182196.
- [49] G. Rindi *et al.*, "TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system," *Virchows Arch.*, 2007, doi: 10.1007/s00428-007-0452-1.

- [50] S. La Rosa *et al.*, "Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours," *Virchows Arch.*, 1996, doi: 10.1007/BF00198436.
- [51] R. Coriat, T. Walter, B. Terris, A. Couvelard, and P. Ruzsniowski, "Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement," *Oncologist*, 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0476.
- [52] A. Pellat, M. Wislez, M. Svrcek, P. Hammel, P. Afchain, and T. André, "Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs," *Bulletin du Cancer*. 2016, doi: 10.1016/j.bulcan.2016.06.006.
- [53] C. Silvain, "Manifestations cliniques et diagnostic échocardiographique des tumeurs endocrines digestives," *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 11, pp. 689-694, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.08.008.
- [54] R. T. Jensen *et al.*, "ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes," *Neuroendocrinology*. 2012, doi: 10.1159/000335591.
- [55] T. Ito *et al.*, "Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors," *J. Gastroenterol.*, 2007, doi: 10.1007/s00535-007-2056-6.
- [56] G. Klöppel and M. Anlauf, "Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract," *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2005, doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.010.
- [57] G. ROUSSY, "les tumeurs neuro-endocrines," *Cancer campus Gd. Paris*, 2017.
- [58] B. Lawrence, B. I. Gustafsson, M. Kidd, M. Pavel, B. Svejda, and I. M. Modlin, "The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 40, no. 1, pp. 111-134, 2011, doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.001.
- [59] J. Strosberg, "Neuroendocrine tumours of the small intestine," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 6, pp. 755-773, 2012, doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.002.
- [60] J. E. Maxwell, T. M. O'Dorisio, and J. R. Howe, "Biochemical Diagnosis and Preoperative Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors,"

- Surgical Oncology Clinics of North America*. 2016, doi: 10.1016/j.soc.2015.08.008.
- [61] J. E. Maxwell and J. R. Howe, "Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician," *Int. J. Endocr. Oncol.*, vol. 2, no. 2, pp. 159–168, 2015, doi: 10.2217/ije.14.40.
- [62] K. M. Horton, I. Kamel, L. Hofmann, and E. K. Fishman, "Carcinoid Tumors of the Small Bowel: A Multitechnique Imaging Approach," *American Journal of Roentgenology*. 2004, doi: 10.2214/ajr.182.3.1820559.
- [63] C. Dromain *et al.*, "Detection of liver metastases from endocrine tumors: A prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging," *J. Clin. Oncol.*, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.01.013.
- [64] J. P. Tasu, M. Ramirez, N. Raban, and R. Vialle, "Imagerie des tumeurs endocrines digestives : le point de vue du radiologue," *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 11, pp. 695–705, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.08.009.
- [65] R. Gincul, "Tumeurs neuroendocrines pancréatiques," *Acta Endoscopica*, vol. 46, no. 4, pp. 250–253, 2016, doi: 10.1007/s10190-016-0547-4.
- [66] A. Sundin *et al.*, "ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological examinations," *Neuroendocrinology*, vol. 90, no. 2, pp. 167–183, 2009, doi: 10.1159/000184855.
- [67] W. Schima, "MRI of the pancreas: Tumours and tumour-simulating processes," *Cancer Imaging*, 2006, doi: 10.1102/1470-7330.2006.0035.
- [68] N. Mansencal, E. Mitry, J. B. Bachet, P. Rougier, and O. Dubourg, "Echocardiographic Follow-Up of Treated Patients With Carcinoid Syndrome," *Am. J. Cardiol.*, 2010, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.017.
- [69] A. Chiti *et al.*, "Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours," *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, doi: 10.1007/s002590050314.
- [70] J. Rigabert and H. De Clermont, "Outils diagnostiques et plus particulièrement, place de la scintigraphie dans les tumeurs neuroendocrines : l'exemple d'un vipome dans une NEM de type 1," *Ann. Endocrinol. (Paris)*., 2007, doi: 10.1016/j.ando.2006.11.006.

- [71] A. Sundin, B. Eriksson, M. Bergström, B. Långström, K. Öberg, and H. Örlfors, "PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, doi: 10.1196/annals.1294.027.
- [72] K. Bhate, W. Y. Mok, K. Tran, S. Khan, and A. Al-Nahhas, "Functional assessment in the multimodality imaging of pancreatic neuro-endocrine tumours," *Minerva Endocrinologica*. 2010.
- [73] H. Bahri *et al.*, "High prognostic value of 18f-fdg pet for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A long-term evaluation," *J. Nucl. Med.*, 2014, doi: 10.2967/jnumed.114.144386.
- [74] C. A. Hoefnagel, F. C. A. den Hartog Jager, B. G. Taal, N. G. G. M. Abeling, and E. E. Engelsman, "The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids," *Eur. J. Nucl. Med.*, vol. 13, no. 4, pp. 187-191, 1987, doi: 10.1007/BF00256489.
- [75] M. Falconi *et al.*, "ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors," *Neuroendocrinology*. 2012, doi: 10.1159/000335587.
- [76] R. Bettini *et al.*, "Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor," *Surgery*, 2011, doi: 10.1016/j.surg.2011.02.022.
- [77] S. Partelli *et al.*, "GEP-NETS update: A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors," *European Journal of Endocrinology*. 2014, doi: 10.1530/EJE-14-0173.
- [78] F. Maire *et al.*, "Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: A prospective randomized study," *Neuroendocrinology*, 2012, doi: 10.1159/000336941.
- [79] M. Pavel *et al.*, "ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary," *Neuroendocrinology*. 2012, doi: 10.1159/000335597.
- [80] D. O'Toole *et al.*, "Treatment of carcinoid syndrome: A prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance," *Cancer*, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000215)88:4<770::AID-CNCR6>3.0.CO;2-0.

- [81] A. Rinke *et al.*, "Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group," *J. Clin. Oncol.*, 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
- [82] M. E. Caplin *et al.*, "Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors," *N. Engl. J. Med.*, 2014, doi: 10.1056/nejmoa1316158.
- [83] C. G. Moertel, L. K. Kvols, M. J. O'Connell, and J. Rubin, "Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms," *Cancer*, 1991, doi: 10.1002/1097-0142(19910715)68:2<227::AID-CNCR2820680202>3.0.CO;2-I.
- [84] H. Sorbye *et al.*, "Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study," *Ann. Oncol.*, 2013, doi: 10.1093/annonc/mds276.
- [85] J. C. Yao *et al.*, "Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *N. Engl. J. Med.*, 2011, doi: 10.1056/nejmoa1009290.
- [86] E. Raymond *et al.*, "Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *N. Engl. J. Med.*, 2011, doi: 10.1056/nejmoa1003825.
- [87] R. Kianmanesh, D. O'Toole, A. Sauvanet, P. Ruszniewski, and J. Belghiti, "Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques," *J. Chir. (Paris)*, vol. 142, no. 4, pp. 208-219, 2005, doi: 10.1016/s0021-7697(05)80906-8.
- [88] J. Y. Scoazec and A. Couvelard, "Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas: Ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014," *Annales de Pathologie*. 2014, doi: 10.1016/j.annpat.2014.01.003.
- [89] T. Boussaha and P. Rougier, "Cancers digestifs Tumeurs endocrines digestives : l'ère des thérapies ciblées," vol. XX, pp. 190-198, 2011.

أطروحة رقم 21/036

سنة 2021

أورام الغدد الصماء العصبية بالجهاز الهضمي
تجربة قسم التشريح المرضي بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس
بصدد 13 حالة

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/20

من طرف

الآنسة مريم المغاري
المزدادة في 25 شتنبر 1995 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

أورام الغدد الصماء العصبية بالجهاز الهضمي-الملف الوبائي-الجوانب التشريحية المرضية

اللجنة

الرئيس السيد سمير حسبي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

المشرف السيد محمد سيناء

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

أعضاء { السيد توفيق أفريشة

أستاذ مبرز في علم الأشعة

..... السيد عزيز بازين

أستاذ مبرز في علم الأورام الطبية

أعضاء مشاركين { السيد سفيان بلعباس

أستاذ مساعد في علم الأشعة

..... السيد محمد علاوي

أستاذ مساعد في علم التشريح المرضي