



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



Année : 2023

Thèse N° : 26

MISE AU POINT SUR LES ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DU TUBE DIGESTIF

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame OUAHIDI Fatima Zohra

Née le 15 juin 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Mots clés : Tumeurs neuroendocrines - Tube digestif - Chirurgie

Membres du jury :

Monsieur Said BENAMAR
Professeur de Chirurgie Générale

Président

Monsieur Rahal MSSROURI
Professeur de Chirurgie Générale

Rapporteur

Monsieur Jalil MDAGHRI
Professeur de Chirurgie générale

Juge

Monsieur Ahmed JAHID
Professeur d'Anatomie pathologique

Juge

فتوكل على الله
ان الله يحب
المتوكلين



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

-

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV

Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métaboliques Doyen FMPA

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– *Dir. du CHIS Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BENABDELJLIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOUACHANE Thami

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pr. HRORA Abdelmalek

Rabat

Pr. KABIRI EL Hassane*

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MOHSINE Raouf

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie - *Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat*

Urologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neurochirurgie

Chirurgie-Pédiatrique *Dir. Hôp. Des Enfants*

Chirurgie Générale

Pédiatrie -

Neurochirurgie

Chirurgie Générale *Dir. Hôpital Ibn Sina*

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-D. Aff***

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

Meknès

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

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

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

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Ophthalmologie
Rhumatologie *Dir. Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Sina Marr.

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophthalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire

Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurochirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neurochirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

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

Pharmacologie [*Doyen FP de l'UM6SS*](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. FILALI Karim*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Gynécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine interne

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie réparatrice et plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

JUIN 2017

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

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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Pr. KHEYI Jamal*

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Cardiologie

Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

* Enseignants militaires



Dédicaces

***A ma merveilleuse maman,
Saida ASLIMANI***

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

Maman chérie, je vous dédie ce travail, sans votre soutien, votre amour, il n'aurait jamais pu voir le jour

Vos prières ont été un grand soutien moral tout au long de mes années d'études. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances.

Chère maman, je vous prie de trouver dans ce travail le fruit de votre sacrifice et de votre dévouement, ainsi que ma gratitude et mon immense amour.

Puisse dieu vous préserver des malheurs de la vie et vous procurer longue vie pleine d'amour et de bonheur...

***A mon très cher père,
Moulay El Hassane OUAHIDI***

Vos qualités humaines, votre persévérance et votre perfectionnisme ont été et seront toujours mes modèles.

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

Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis et d'avoir toujours cru en moi.

Vos prières ont été d'un grand soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Aucun mot, aucune dévotion ne peut exprimer mon amour éternel et mon respect pour les sacrifices que vous avez faits pour nous procurer la meilleure éducation.

J'espère que cette thèse vous apportera la joie de voir vos espoirs se réaliser.

Puisse dieu vous garder et vous procurer santé et longue vie...

***A mon incomparable frère,
Mohamed OUAHIDI***

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

Je te souhaite du succès dans ta vie, et plein de bonheur avec ta femme, la plus belle Zannouba.

A mon agréable sœur, Zineb OUAHIDI

Merci pour ton soutien, merci de m'avoir toujours rappelé de prendre la vie à la légère et de ne pas trop m'inquiéter. Je te souhaite une vie remplie de bonnes choses, aussi belles et grandioses que ton cœur.

Je t'aime.

***A la meilleure sœur du monde,
Soumaya OUAHIDI***

Entre chamailles et fous rires, je trouve toujours en toi réconfort et amour inconditionnel. Tu as toujours été mon pilier. Je sais que tu le seras tout le temps.

Je t'aime petite sœur.



***A mes chers neveux, Ahmed Riad et Amir,
et mes princesses Youssra et Lilya***

*Chaque moment passé avec vous, me remplit le cœur
de bonheur,
Vous m'êtes tellement très chers...
Votre tatie Fati qui vous aime plus que tout au
monde.*

***A tous les membres de ma famille,
maternelle et paternelle, petits et
grands.***

*Je vous remercie pour votre amour et votre soutien
et pour les bons moments que nous avons passés
ensemble.*

J'espère que vous serez fières de ce travail ...



A mes chers amis,

***Chaimae, Oumayma, Nada, Wiam,
Safwan, Othman et Joseph***

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

Je tiens à remercier également Adnane

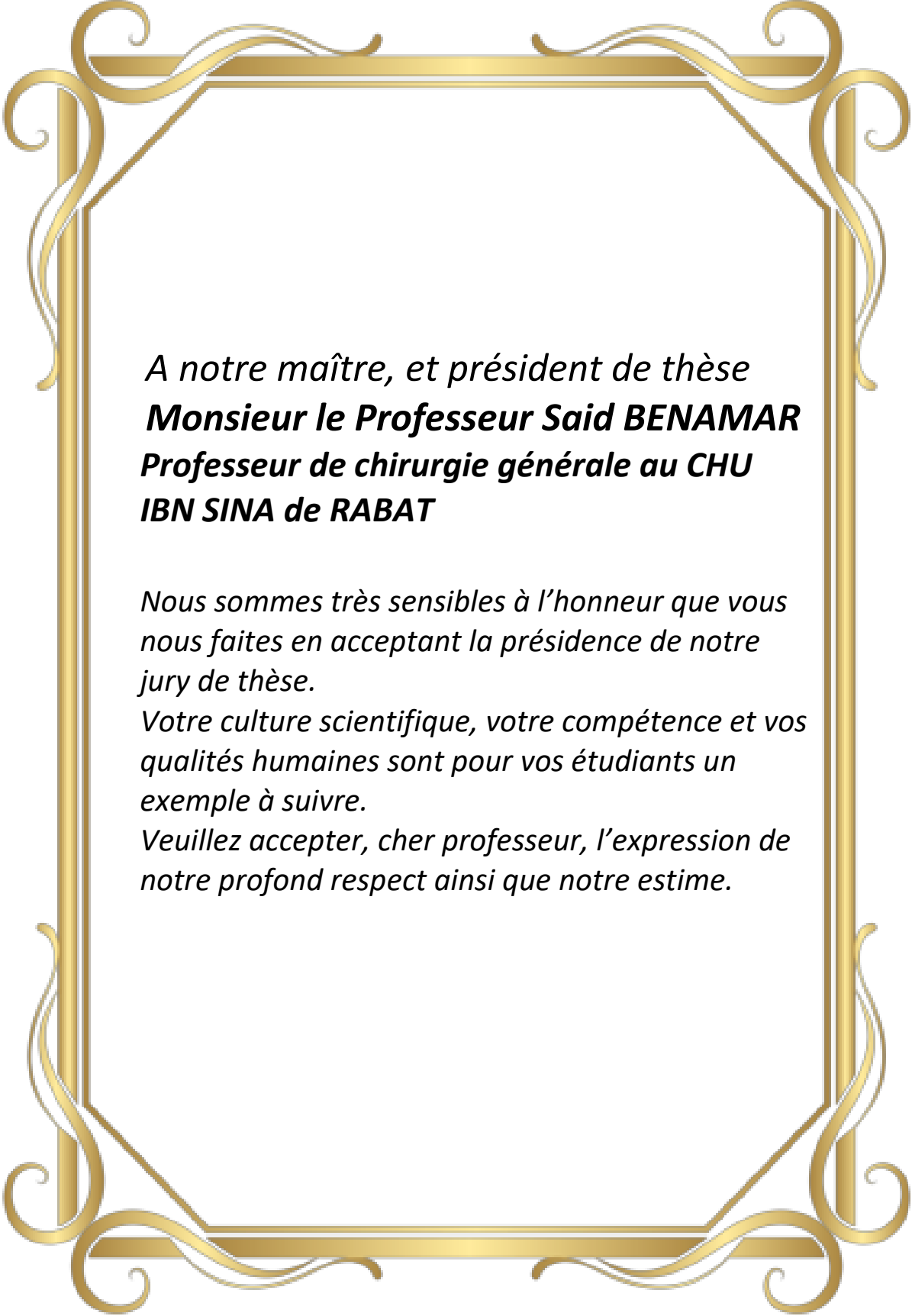
Je te remercie pour ton soutien et ton encouragement sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour

Je dédie ce travail

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer, ainsi que toute personne qui a directement ou indirectement contribué à l'élaboration de ce travail.



Remerciements



A notre maître, et président de thèse
Monsieur le Professeur Said BENAMAR
Professeur de chirurgie générale au CHU
IBN SINA de RABAT

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines sont pour vos étudiants un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher professeur, l'expression de notre profond respect ainsi que notre estime.

Je tiens à remercier...

Notre Maître Et Rapporteur de Thèse

***Monsieur le Professeur Rahal MSSROURI
Professeur de l'enseignement supérieur en
chirurgie digestive, viscérale, carcinologique
et générale au CHU IBN SINA de RABAT***

Je vous remercie d'avoir accepté de me diriger et de m'accompagner pendant plusieurs mois afin de réaliser ce travail. J'ai eu le privilège de profiter de votre encadrement, et j'espère être digne de votre confiance.

Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Je tiens également à remercier...

Notre maitre et juge de thèse

***Monsieur le Professeur Ahmed JAHID
Professeur D'anatomie pathologique à
l'hôpital Ibn Sina RABAT***

*Merci Monsieur le professeur pour votre
soutien, votre constante disponibilité, votre
rigueur de travail et votre gentillesse.*

*Vous me faites l'honneur de participer à mon
jury de thèse et d'accepter de juger ce
travail. Veuillez recevoir l'expression de ma
gratitude et de ma profonde reconnaissance.*

Mes remerciements vont aussi à :

Notre maitre et juge de thèse

***Monsieur le Professeur Jalil MDAGHRI
Professeur de chirurgie générale au CHU
IBN SINA de RABAT***

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury
de thèse et d'accepter de juger ce travail.*

*Votre gentillesse et votre humanisme ne sont
secret pour personne.*

*Que ces mots puissent témoigner de mon grand
respect, de ma très haute considération et de ma
profonde reconnaissance*



Liste des abréviations

Abréviations

ASS	:	Analogues de la somatostatine
CNE	:	Carcinome neuroendocrine
DME	:	Dissection muqueuse endoscopique
DSE	:	Dissection sous-muqueuse endoscopique
ECL	:	EnteroChromaffin-Like
ENETS	:	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	:	Endoscopic Ultra-sounds
FDG	:	Fluorodésoxyglucose
FOGD	:	Fibroscopie Œsogastroduodénale
GEP	:	Gastro-entéropancréatique
GI	:	Gastro-intestinale
HPLC	:	Chromatographie liquide haute performance
IAT	:	Intra-arterial therapy
IFN	:	Interféron
IPP	:	Inhibiteurs de la pompe à
ITK	:	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
LC-MS	:	Spectrométrie de masse par chromatographie liquide
MiNEN	:	Mixed Neuroendocrine Neoplasm
MIBG	:	Métaiodobenzylguanidine
MLNM	:	Mesenteric Lymph Node Metastases
mTOR	:	mammalian target of rapamycin
MWA	:	Micro-wave Ablation

N-CAM	:	Neural Cell Adhesion Molecule
NEM 1	:	Néoplasie Endocrine Multiple 1
NF1	:	Neurofibromatose de type 1
NNE	:	Néoplasie neuroendocrine
NSE	:	Neuron specific enolase
OGD	:	Œso-gastroduodéal
OMS	:	Organisation Mondiale de Santé
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
PD	:	Programmed Disease
PEC	:	Prise en charge
PRRT	:	Peptid radionucleid receptor therapy
RFA	:	Radio Frequency Ablation
RME	:	Résection muqueuse endoscopique
SC	:	Syndrome carcinoide
SEER	:	Surveillance, Epidemiology and End Results
STT	:	Somatostatine
SZE	:	Syndrome de Zollinger Ellison
TACE	:	Chimioembolisation trans-artérielle
TAE	:	Embolisation trans-artérielle
TAP	:	Thoraco-abdomino-pelvien
TC	:	Tumeur Carcinoide
TD	:	Tube digestif
TEP	:	Tomographie à émission de positrons
TNM	:	Tumor-Node-Metastases

TNE	:	Tumeur NeuroEndocrine
TNE PD	:	Tumeur neuroendocrine peu différenciée
VCE	:	Video Capsule Endoscopy
VHL	:	Von Hippel Lindau
5-HIAA	:	L'acide 5-hydroxyindoleacétique
5-HT	:	5-hydroxytryptamine



Liste des illustrations

Listes de figures

Figure 1	:	Schéma du système digestif	6
Figure 2	:	Schéma montrant les couches constituant le tube digestif	8
Figure 3	:	Flush dans le cadre d'un syndrome carcinoïde	23
Figure 4	:	Patient atteint de pellagre	25
Figure 5	:	A, Valeurs de la 5-HIAA urinaire par rapport aux valeurs de la 5-HIAA plasmatique	31
Figure 6	:	B, valeurs de la 5-HIAA urinaire par rapport aux valeurs de la 5-HIAA plasmatique pour les tumeurs primaires de l'intestin grêle	32
Figure 7	:	C, valeurs de la 5-HIAA urinaire par rapport aux valeurs de la 5-HIAA plasmatique pour les tumeurs primitives de l'intestin grêle avec métastases hépatiques	32
Figure 8	:	Echographie de l'hypochondre droit : Métastases hépatiques d'une TNE de l'intestin grêle	34
Figure 9	:	TDM abdominale ; Nodule pariétal gastrique antropylorique	35
Figure 10	:	Femme de 52 ans avec une hémorragie gastro-intestinale d'origine méconnue.	36
Figure 11	:	Tomodensitométrie à trois phases montrant un remplacement d'environ 70 % du foie par des métastases de tumeurs neuroendocrines.	37
Figure 12	:	Imagerie IRM de lésions métastatiques hépatiques d'une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle. Des images de la même coupe axiale sont montrées.	38
Figure 13	:	Un patient de 31 ans présentant un syndrome carcinoïde avec des lésions hépatiques visibles au scanner.	40
Figure 14	:	Caractéristiques endoscopiques des tumeurs neuroendocrines gastriques.	46

Figure 15	: Images endoscopiques de tumeurs neuroendocrines gastrique (TNE) G1/carcinoïdes précoces.	46
Figure 16	: Images endoscopiques de tumeurs neuroendocrines (TNE) G1/carcinoïdes précoces.	48
Figure 17	: A, B, C, masse sous-muqueuse dans l'iléon, finalement diagnostiquée comme une tumeur carcinoïde de l'intestin grêle chez 3 patients différents.	49
Figure 18	: Pièce de gastrectomie ouverte montrant une lésion polypoïde.	51
Figure 19	: Tumeur neuroendocrine de l'iléon terminal produisant de la sérotonine, G1.	52
Figure 20	: Tumeur neuroendocrine Grade 1 (3 grossissements)	53
Figure 21	: Tumeur neuroendocrine Grade 2 (3 grossissements)	53
Figure 22	: Carcinome neuroendocrine (3 grossissements)	53
Figure 23	: Marquage positif à la chromogranine A	55
Figure 24	: Marquage positif à la synaptophysine	55
Figure 25	: Procédures de diagnostic en cas de suspicion de TNE	56
Figure 26	: L'œsophagectomie subtotale par voie transthoracique (ou intervention de Lewis Santy) avec anastomose œsogastrique thoracique.	70
Figure 27	: L'œsophagectomie totale avec anastomose cervicale.	70
Figure 28	: Images peropératoires de la résection d'un gastrinome.	72
Figure 29	: Schéma de l'opération de Whipple	76
Figure 30	: Images peropératoires d'une tumeur primaire (A, flèche) et de la masse mésentérique associée chez un patient subissant la résection d'une TNE de l'intestin grêle (B, flèche).	79
Figure 31	: Hémi-colectomie droite avec anastomose iléo transverse	82
Figure 32	: Hémi-colectomie gauche avec anastomose colo-rectale	82

Figure 33	: La voie de signalisation mTOR. Représentation simplifiée des composants clés du réseau de signalisation mTOR.	89
Figure 34	: Algorithme de traitement des TNE gastriques en fonction du type.	102
Figure 35	: ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE LOCALE DES TNE DUODÉNALES OU AMPULLAIRES NON MÉTASTATIQUES.	104
Figure 36	: ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES TNE DE L'APPENDICE NON MÉTASTATIQUES.	108
Figure 37	: ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE LOCALE DES TNE RECTALES NON MÉTASTATIQUES.	111
Figure 38	: Traitement des TNE iléales métastatiques, et non résécables.	121



Liste des tableaux

Listes des tableaux

Tableau 1 : Les principales hormones et neuromédiateurs rencontrée dans le système digestif	12
Tableau 2 : Localisation anatomique et caractéristiques clinico-biologiques des TNE-GEP fonctionnelles différenciées, notées par ordre de fréquence	15
Tableau 3 : Symptômes du syndrome carcinoïde	22
Tableau 4 : Le spectre des tumeurs endocriniennes associées aux principaux syndromes héréditaires de néoplasmes neuroendocriniens gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques	28
Tableau 5 : Comparaison des avantages et des inconvénients des principales modalités d'imagerie utilisées pour le diagnostic et la stadification des tumeurs neuroendocrines.	43
Tableau 6 : Caractéristiques des TNE gastriques	45
Tableau 7 : Classification OMS (2010) des tumeurs neuroendocrines digestives	58
Tableau 8 : Classification OMS 2017 ; les modifications par rapport à la classification OMS 2010	59
Tableau 9 : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS. Adapté et modifié d'après (WHO Classification of Tumors. 2019).	60
Tableau 10 : 8ème classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des TNE selon l'UICC (2017)	62
Tableau 11 : Syndromes fonctionnels TNE, symptômes de l'état de manque d'hormones et traitements primaires/secondaires	95



Sommaire

Sommaire

A- Introduction	1
B- Historique – Nomenclature	4
C- Rappels	6
1- Rappels anatomiques	6
2- Rappels histologiques.....	7
D- Etiopathogénie	10
1- La cellule neuroendocrine.....	10
a- Localisations anatomiques.....	10
b- Fonctions	10
2- Détection de la cellule neuroendocrine	13
a- Marqueurs généraux	13
b- Marqueurs spécifiques	14
E- Epidémiologie	17
1- Age, genre, ethnies.....	17
2- Selon le siège	17
3- Au Maroc	18
F- Diagnostic des tumeurs neuroendocrines	19
I- Diagnostic clinique	20
1- Circonstances de découverte	20
2- Clinique	20
II- Paraclinique	29
1- Manifestations biologiques	29
a- Chromogranine A	29
b- 5-HIAA	30
c- NSE	33
2- Investigations morphologiques	33
a- Imagerie conventionnelle	34
• Echographie	34
• TDM	35
• IRM	37
b- Imagerie fonctionnelle	39

•	Scintigraphie à l'111In-octréotide	39
•	Tomographie par émission de positrons (PET scan)	41
•	Scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzylguanidine)	42
c-	Endoscopie	44
•	FOGD	44
•	Coloscopie/ Rectosigmoidoscopie	47
•	Echo-endoscopie	48
•	Vidéo capsule	48
III-	Etude anatomo-pathologique	50
1-	Macroscopique	50
2-	Histologique	52
3-	Coloration histochimique	54
4-	Etude immunohistochimique	54
IV-	Classifications	57
1-	Classification OMS	57
•	2010	57
•	2017	59
•	2019	60
2-	Classification TNM	61
G-	Prise en charge des TNE du tube digestif	64
I.	Moyens thérapeutiques	65
1-	Traitement symptomatique	65
a-	Les analogues de la somatostatine	65
b-	IFN alpha	65
c-	Analogues de la SS et IFN alpha en association	66
d-	IPP	67
e-	Le thélotristat ethyle	68
2-	Traitement antitumoral	68
a-	Traitement chirurgical	68
i.	Les TNE œsophagiennes	69
ii.	Les TNE gastriques	71
iii.	Les NTE duodénales	73
iv.	Les TNE intestinales	77

v.	Les TNE appendiculaires	80
vi.	Les TNE coliques	80
vii.	Les TNE rectales	83
b-	Chimiothérapie	83
c-	Radiothérapie	85
i.	Radiothérapie interne vectorisée	85
ii.	Radiothérapie externe	86
d-	PRRT	86
e-	Analogues de la SS	87
f-	IFN	87
g-	Thérapies ciblées	87
i.	mTOR	87
ii.	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	90
h-	Immunothérapie	90
i-	Thérapies locorégionales	91
i.	Ablation thermique	91
ii.	Thérapies intra-artérielle	91
II-	Indications thérapeutiques	93
1-	Traitement symptomatique des TNE fonctionnelles	93
2-	Traitement des TNE bien différenciées	96
2-1.	Traitement des TNE digestives non métastatique	96
2-1-1.	Précautions concernant le traitement chirurgicale des TNE du TD	96
-	L'évaluation et la thérapie préopératoires	96
-	Prophylaxie et traitement péri-opératoires pour prévenir la crise carcinoïde.....	96
-	Syndrome carcinoïde atypique.....	97
-	Recommandation concernant l'anesthésie.....	98
2-1-2.	Traitement des TNE gastriques	99
2-1-3.	Traitement des TNE duodénales	103
2-1-4.	Traitement des TNE de l'intestin grêle	105
2-1-5.	Traitement des TNE de l'appendice	106
2-1-6.	Traitement des TNE du colon	109
2-1-7.	Traitement des TNE rectales	109
2-2-	Traitement des TNE digestives métastatiques	112

2-2-1. Considérations générales concernant le traitement des patients atteints de TNE métastatiques.....	112
2-2-2. Métastases hépatiques macroscopiquement non résecables, stables ou à progression lente	113
2-2-3. Métastases non résecables	114
a- TNE duodénale avec métastases non résecables.	114
- Résection de la tumeur primaire en cas de métastases.	114
- Traitement des métastases non résecables.....	114
b- TNE de l'intestin grêle avec métastases non résecables.	117
- Résection de la tumeur primaire en cas de métastases.	117
- Traitement des métastases non résecables.....	118
c- Traitement de localisations métastatiques particulières.	122
- Métastases osseuses.....	122
- Carcinomes péritonéales.....	122
3- Traitement des TNE peu différenciées	123
3-1- Considérations générales concernant la CNE digestive.....	123
3-2- Traitement des CNE digestive non métastatique.....	123
3-3- Traitement des CNE digestif métastatique.....	124
H- Surveillance post thérapeutique	125
1- Situations ne nécessitant pas de suivi	126
2- Suivi des TNE digestives	126
a- Suivi des TNE digestives non métastatiques	126
b- Suivi des TNE digestives métastatiques	127
3- Suivi de la CNE digestive	129
a- Suivi des CNE digestives non métastatiques	129
b- Suivi d'un CNE digestif métastatique	129
I- Conclusion	131



Introduction

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines digestives sont un groupe de tumeurs rares, qui représente 1% de l'ensemble des tumeurs du tube digestif [1], mais dont l'incidence a beaucoup augmenté sur les dernières décennies [2]. Cela peut être expliqué aujourd'hui, par une meilleure détection par l'accès à de meilleurs examens d'imagerie. A noter également que l'évolution des TNE est généralement lente, la survie est souvent beaucoup plus prolongée que pour les cancers classiques, même en cas de métastases.[3]

Les TNE sont donc des tumeurs qui ont une composante neuroendocrine, elles peuvent donc produire une hormone qui va générer des symptômes liés à cette production hormonale. Cette dernière peut être soit une hormone gastrique qui va entraîner des ulcères, soit également des hormones de type sérotonine qui peuvent entraîner des symptômes digestifs avec des flush, des bouffées de chaleur, des douleurs abdominales, des diarrhées... Toutefois, ces tumeurs peuvent être non fonctionnelles, c'est à dire qu'elles n'entraînent pas de symptômes, ce qui explique le retard de leur diagnostic.[4]

Elles peuvent également apparaître de façon sporadique, ou intégrées dans un complexe de maladies génétiques héréditaires : Néoplasie Endocrine Multiple 1 (NEM1), maladie de Von Hippel Lindau, neurofibromatose type 1, ou sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les TNE sont souvent diagnostiquées à un stade avancé, du fait de l'apparition retardée de symptômes aspécifiques, qui peuvent être associées à une hypersécrétion hormonale. La chromogranine A est le principal marqueur biochimique des TNE.[5]

Le bilan d'extension repose sur l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM) et l'imagerie fonctionnelle dont la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, qui pourrait bientôt être remplacée par la tomographie par émission de positrons.

L'analyse anatomopathologique est capitale pour établir le diagnostic et évaluer le grade tumoral qui repose sur la différenciation et l'indice de prolifération. La classification des TNE a été une vraie avancée, qui est arrivée dans les années 2010 avec une organisation grâce à l'analyse cellulaire de ces lésions par les anatomopathologistes. Ces derniers ont défini une classification relativement simple de telle sorte qu'elle soit utilisable partout dans le monde.

Depuis 2010, les TNE doivent toutes être classées selon la classification OMS 2010 qui a été actualisée en 2017 puis en 2019.[6]

Les principaux facteurs pronostiques incluent le stade tumoral, le volume métastatique, la différenciation histologique et l'indice de prolifération. Les deux urgences thérapeutiques sont les syndromes hormonaux et les tumeurs peu différenciées.

La prise en charge thérapeutique des TNE a connu un progrès très important pendant ces dernières années, dû à l'amélioration des connaissances par rapport aux aspects cliniques, biologiques et histopronostiques. Cette PEC nécessite une approche multidisciplinaire.[7]

Le traitement des TNE bien différenciées localisées repose sur la résection endoscopique ou chirurgicale en fonction de la localisation et des facteurs d'agressivité. Le traitement chirurgical est le seul traitement potentiellement curatif des formes métastatiques. Toutefois, il n'est pas toujours possible, et les récurrences sont quasi constantes. Les traitements médicaux incluent les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie systémique, la chimioembolisation intra-artérielle hépatique, les thérapies ciblées et la radiothérapie vectorisée interne.[2]

La stratégie thérapeutique repose sur la localisation de la tumeur primitive, l'agressivité tumorale, le volume métastatique et la présence de métastases extra-hépatiques. Elle doit prendre en compte le risque de toxicité cumulée chez des patients dont la survie est souvent longue.[8]

Les indications thérapeutiques dépendent essentiellement du siège de la tumeur primitive, de l'extension de la tumeur, de la résecabilité des lésions, de l'évolutivité de la maladie et du degré de différenciation ainsi que du caractère sécrétant ou non de la tumeur[9].

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

Notre travail sera focalisé sur les tumeurs neuroendocrines du tube digestif (les localisations pancréatiques, hépatiques et vésiculaires en sont exclues). Notre objectif est de rapporter les éléments cliniques et paracliniques du diagnostic, les facteurs pronostiques et les actualités thérapeutiques des TNE gastro-intestinales.



*Historique -
Nomenclature*

Historique – Nomenclature

La nomenclature des TNE a connu plusieurs modifications à travers les années.

1838, Merling a décrit une petite tumeur solide de l'appendice, sa nature endocrine n'a pas été identifiée.

1864, Langhans était le premier à décrire la tumeur carcinoïde.

1882, Berger a décrit, pour la 1^{ère} fois, la TC de l'appendice, l'appelant « argentaffinoma »

1890, Ranson aurait décrit un syndrome carcinoïde chez un patient.

1907, Oberndorfer utilisa le terme de tumeur carcinoïde pour la 1^{ère} fois, qui la considérait comme de nature bénigne, Il résumait ses caractéristiques en : tumeur de petite taille, souvent multiple, histologiquement non différenciée mais suggestive de formation glandulaire, bien définie sans aucune tendance d'infiltration de voisinage, absence de métastases, multiplication apparente lente n'atteignant pas de gros volume et semblant inoffensive.

1920, Masson vient démontrer la capacité des cellules tumorales à réduire les sels d'argent, ce qui explique l'appellation argentaffinoma utilisée par Berger en 1882, et leurs attribua un caractère endocrine[10].

1938, Friedrich Feyrter, spécialisée en neuroendocrinologie, a décrit le « système endocrinien diffus » ; un système de cellules dispersées dans les intestins et autres parties du corps constituant un organe neuroendocrine diffus qui produit la sérotonine.[11]

1954, Thorson décrivit le syndrome carcinoïde[12].

1968, Pearse provoque l'hypothèse d'une origine en commun dans la crête neurale, ce qui a permis d'expliquer la similitude histochimiques et ultra-structurales de ces TNE.[13]

1995, Cappelle proposa la nomenclature « tumeur neuroendocrine » pour désigner toute tumeur développée à partir du système endocrinien diffus.



Rappels

Rappels

I- Rappels Anatomiques :

Le tube digestif commence dans la cavité buccale et se poursuit par le pharynx, l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon, l'appendice, le caecum, le colon ascendant, le colon transverse, le colon descendant, le sigmoïde, le rectum et se termine par le canal anal. Les aliments se déplacent le long du tube digestif par péristaltisme, c'est-à-dire par les contractions rythmiques des muscles lisses des parois du tube. Les aliments se déplacent dans une seule direction (sauf dans des circonstances inhabituelles telles que les vomissements), et de multiples muscles circulaires appelés sphincters, situés aux jonctions critiques, empêchent les aliments en transit de revenir en arrière. Les sécrétions de la muqueuse (couche épithéliale) facilitent la digestion, puis fournissent les mécanismes d'absorption des nutriments.[14]

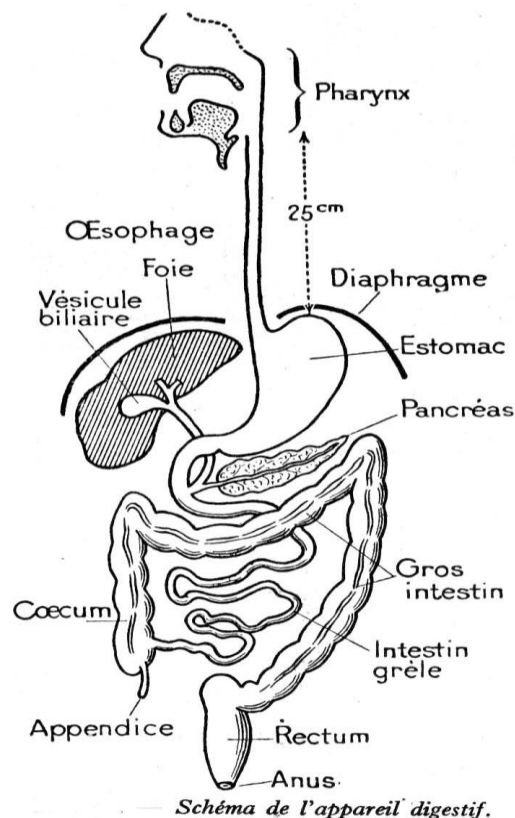


Figure 1 : Schéma du système digestif

II- Rappels Histologiques :

Même si l'anatomie du tube digestif est très variable d'un organe à l'autre, les types de cellules et de tissus sont conservés. Les différentes parties du tube digestif sont constituées des mêmes quatre couches de tissus de base : La muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse.

1 - La couche de muqueuse interne se compose de deux éléments :

Le premier est l'épithélium qui sert de membrane à perméabilité sélective séparant le corps de l'extérieur. L'épithélium qui tapisse le tube digestif est issu de l'endoderme, les évaginations de ce tissu formant les organes accessoires, notamment le foie et la vésicule biliaire, le pancréas et la vessie. Directement sous l'épithélium se trouve la lamina propria, qui est en grande partie constituée de tissu conjonctif. Des capillaires sont présents dans la lamina propria et permettent l'échange de matières entre l'hôte et l'environnement extérieur, en utilisant l'épithélium comme site d'échange. Plus précisément, les nutriments absorbés par les aliments sont transférés au sang dans les capillaires et, inversement, le sang peut délivrer d'autres matières ou sous-produits du métabolisme qui seront sécrétés dans l'intestin. Au niveau de ce dernier, on peut observer des vaisseaux lymphatiques impliqués dans l'absorption des graisses, d'autres nutriments, de l'eau, ainsi que des autres fluides. Une fine couche de muscles lisses, appelée musculuse, peut parfois être observée entre la lamina propria et les couches tissulaires plus profondes.

2 - La deuxième couche de tissu est appelée la sous-muqueuse. Cette couche soutient la muqueuse et se compose principalement de tissu conjonctif. La sous-muqueuse est pénétrée par des nerfs et des vaisseaux sanguins qui s'étendent jusqu'à la muqueuse.

3 - La troisième couche de tissu est la musculuse. Cette couche est composée de deux couches de muscles lisses. La couche circulaire interne est disposée de telle sorte que les fibres forment une boucle autour de la lumière. Les fibres de la deuxième couche, longitudinale, sont orientées dans une direction proximale à distale. Les contractions des couches musculaires sont importantes pour les contractions segmentaires qui mélangent les aliments et les contractions péristaltiques qui propulsent le chyme dans une direction distale.

4 - La quatrième couche, la plus externe, est appelée la séreuse, recouvre le tube digestif et les autres viscères situés dans la cavité péritonéale.[15]

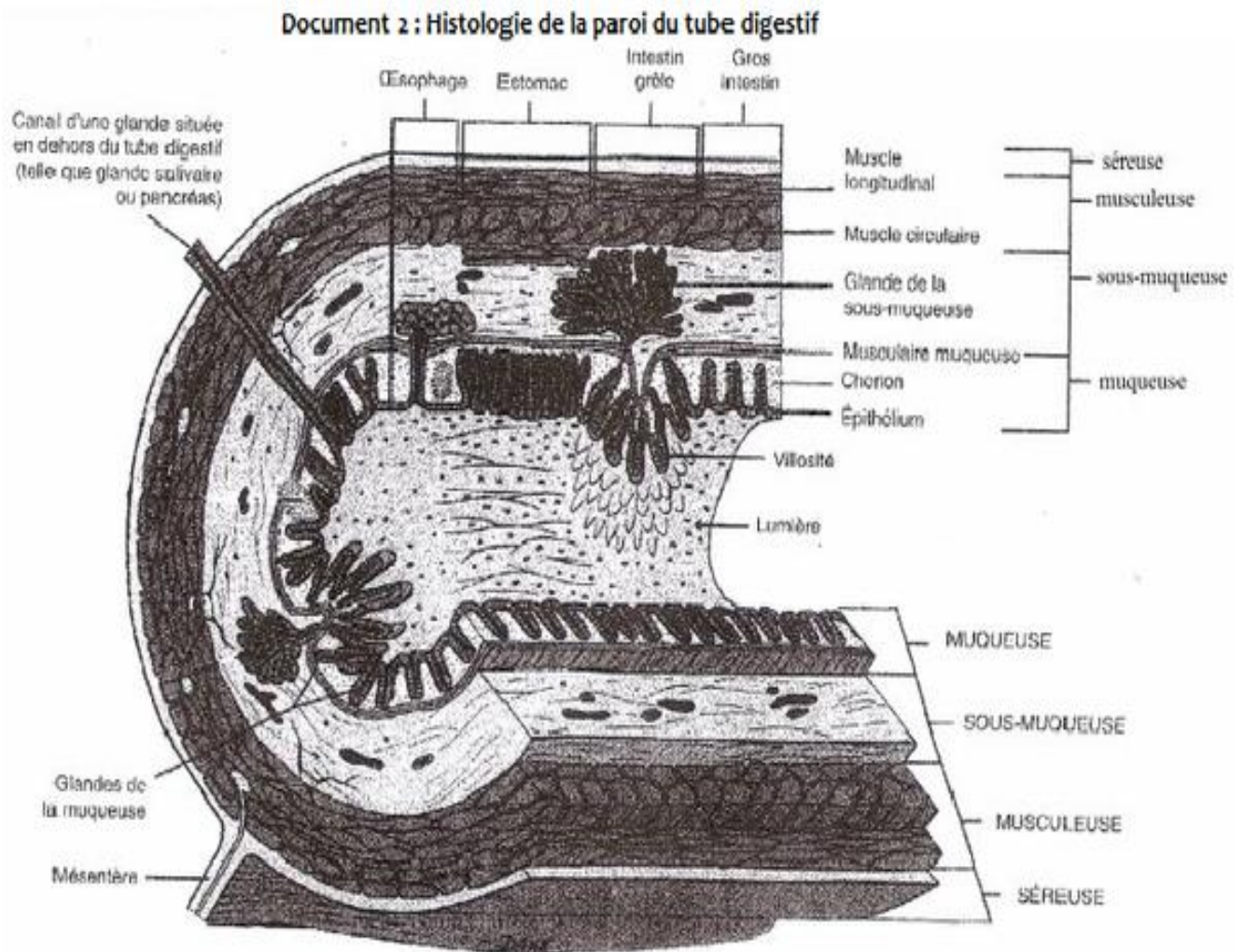


Figure 2 : Schéma montrant les couches constituant le tube digestif[15]



Etiopathogénie

Etiopathogénie

Les TNE peuvent se développer dans presque tous les organes du corps. Ces tumeurs peuvent varier considérablement dans leurs manifestations cliniques, morphologique, et les résultats génomiques.

I- La cellule neuroendocrine :

Le système neuroendocrinien est constitué de cellules spéciales dites cellules neuroendocrines. Elles sont réparties dans tout le corps.

Les cellules neuroendocrines sont comme des cellules nerveuses (neurones), elles fabriquent également des hormones comme les cellules du système endocrinien (cellules endocrines). Elles reçoivent des messages (signaux) du système nerveux et y répondent en fabriquant et en libérant des hormones. Ces hormones contrôlent de nombreuses fonctions du corps. [16]

1- Localisation anatomique :

Les cellules neuroendocrines sont retrouvées dans presque tous les organes du corps. Elles sont principalement dispersées dans le tractus gastro-intestinal (GI) (y compris l'intestin grêle, le rectum, l'estomac, le côlon, l'œsophage et l'appendice), la vésicule biliaire, le pancréas (cellules des îlots de Langerhans) et la thyroïde (cellules C). On trouve aussi couramment des cellules neuroendocrines dans les poumons ou les voies respiratoires des poumons (bronches), ainsi que dans les voies respiratoires de la tête et du cou. Les cellules neuroendocrines dispersées dans ces organes sont souvent appelées système neuroendocrinien diffus.

L'hypophyse, les glandes parathyroïdes et la couche interne de la glande surrénale (médulla surrénale) sont presque toutes constituées de cellules neuroendocrines.

Les autres sites de cellules neuroendocrines comprennent le thymus, les reins, le foie, la prostate, la peau, le col de l'utérus, les ovaires et les testicules.[17]

2- Fonctions :

Les cellules neuroendocrines fabriquent et libèrent des hormones et des substances similaires (peptides) en réponse à des signaux neurologiques ou chimiques. Les hormones passent ensuite dans le sang et se déplacent dans tout le corps jusqu'à d'autres cellules (cellules

cibles). Les hormones se fixent à des récepteurs spécifiques sur les cellules cibles, ce qui entraîne des changements dans les cellules et dans leurs actions.

Les cellules neuroendocrines ont de nombreuses fonctions, dont celle de contrôler :

- la libération d'enzymes digestives pour digérer les aliments
- la vitesse de déplacement des aliments dans le tube digestif
- la circulation de l'O₂ et du sang dans les poumons
- la pression sanguine et le rythme cardiaque
- le taux de glucose dans le sang
- le développement et la croissance osseuse et musculaire.

Ci-après, des exemples d'hormones ou de peptides libérés par les cellules neuroendocrines et leur action.

* La sérotonine (5-HT ou 5-hydroxytryptamine) est une substance chimique libérée par les cellules nerveuses (neurotransmetteur) qui facilite la digestion. Une grande partie de la sérotonine de l'organisme est fabriquée au niveau des cellules neuroendocrines du tube digestif, où elle contrôle le mouvement des aliments.

* La gastrine stimule l'estomac pour libérer l'acide et des enzymes pour faciliter la digestion.

* L'insuline est fabriquée au niveau du pancréas. Elle abaisse le taux de glucose dans le sang lorsqu'il est élevé. Elle contrôle le moment où les cellules absorbent le sucre pour produire de l'énergie.

* L'épinéphrine (adrénaline) est produite par les cellules neuroendocrines de la glande surrénale. Elle est libérée en cas de stress, comme lorsque vous ressentez de la peur, et augmente le rythme cardiaque et la pression sanguine.

* L'hormone de croissance est fabriquée dans la glande pituitaire. Elle favorise la croissance et le développement des muscles et des os.[18]

Tableau 1 : Les principales hormones et neuromédiateurs rencontrée dans le système digestif.[18]

Hormones	Source	Sécrétion	Action	Voies empruntées
Gastrine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ξ G de l'estomac ✓ Pancréas (peu chez l'adulte) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ \uparrow par : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Oligopeptides ✓ Distension de l'estomac ✓ \downarrow par : <ul style="list-style-type: none"> ✓ GRP ✓ pH bas ✓ Somatostatine ✓ Sécrétine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Agit a/n des ξ pariétales pour \uparrow la concentration de H^+ ✓ Action trophique sur la muqueuse de l'estomac 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine ✓ Paracrine
CCK (cholécystokinine)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ξ du duodénum surtout 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peptides ✓ Acides aminés ✓ Acides gras 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Contraction de la vésicule biliaire ✓ Relâchement du sphincter d'Oddi ✓ \uparrow des sécrétions pancréatiques ✓ \downarrow de la motilité gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine ✓ Paracrine ✓ Neurocrine
Sécrétine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ξ S du grêle proximal 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Oligopeptides ✓ H^+ dans le duodénum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sécrétion de HCO_3^- pancréatique ✓ \downarrow sécrétion H^+ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine
GIP (glucose insulinotropic peptide)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ξ K du duodénum/ jéjunum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glucose dans le duodénum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stimule la sécrétion d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine
VIP (vasoactive intestinal peptide)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neurone du tube digestif ✓ Duodénum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Influx nerveux ✓ Gras 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Relaxation des muscles lisses ✓ Vasodilatation ✓ \downarrow sécrétion gastrique ✓ \uparrow sécrétion H^+ ✓ \uparrow sécrétion d'enzymes pancréatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neurocrine
GRP (gastrin releasing peptide)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Terminaison du nerf vague 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anticipation d'un repas 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Provoque la libération de gastrine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neurocrine
Somatostatine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ξ de l'antre gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acidité intraluminal 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ \downarrow sécrétion de gastrine, VIP et GIP 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neurocrine ✓ Paracrine
Acétylcholine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neurones 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Activation du système parasympathique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Contraction des muscles lisses ✓ \uparrow sécrétion d'acide et de pepsinogène 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neurocrine
Histamine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ξ à histamine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gastrine ✓ Acétylcholine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ \uparrow sécrétion H^+ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Paracrine

II- Détection des cellules neuroendocrines :

Les protéines constituant les organites des cellules neuroendocrines (marqueurs généraux) et leurs produits sécrétés (marqueurs spécifiques) peuvent être utilisées comme marqueurs pour détecter ces cellules dans des états normaux et tumoraux.

1- Les marqueurs généraux :

Ils peuvent être divisés en grandes catégories avec des spécificités différentes

- Marqueurs cytoplasmiques : principalement représentés par l'énolase spécifique des neurones (Neuron Specific Enolase NSE), qui est le plus ancien marqueur neuroendocrinien (ou protéine PGP9.5)
- Marqueurs associés aux petites vésicules : la synaptophysine est une glycoprotéine de membrane de 38 KDa présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines.
- Marqueurs associés aux granules de sécrétion : les chromogranines A, B et C sont des protéines solubles appartenant à la famille des chromogranines, qui comprend la chromogranine et la sécrétogranine. Six types de Cg sont actuellement connus : CgA, CgB ou sécrétogranine I, CgC ou sécrétogranine II, suivis des sécrétogranines III, IV, V et VI.[19] Ces protéines sont produites et stockées dans des granules de cellules neuroendocrines, où elles font partie des composants de la matrice cellulaire. La chromogranine A est un déterminant important de la formation des granules sécrétoires ; elle joue un rôle important dans le processus de fusion qui initie l'exocytose et libère le contenu des granules sécrétoires dans l'environnement extracellulaire.[20]
- Protéine membranaire : La N-CAM (reconnue par l'anticorps anti-CD 56) est une molécule d'adhésion (Neural Cell Adhesion Molecule) qui existe sur la plupart des cellules neuroendocrines normales et est exprimée par la plupart des TNE, mais elle est également exprimée par de nombreuses autres tumeurs l'expriment et manquent donc significativement de spécificité.[19]

2- Marqueurs de sécrétion spécifiques :

La majorité des peptides et amines sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et les tumeurs neuroendocrines peuvent être détectés par immunohistochimie. Les anticorps utilisés reconnaissent soit la forme active du peptide, soit différentes régions de la molécule précurseur. Les TNE sont capables de synthétiser la forme moléculaire anormale de l'hormone.

De nombreuses tumeurs sont capables de sécréter de multiples peptides ; cependant, les sécrétions prédominent le plus souvent, ce qui n'est pas toujours symptomatique.

Outre leur capacité de production et de sécrétion des amines et des peptides, et leur expression de marqueurs endocriniens généraux et spécifiques, et toujours dans le cadre de leur phénotype commun, les TNE, quelle que soit leur localisation, expriment à leur surface des peptides récepteurs, tels comme récepteur de la somatostatine. Cinq récepteurs ont été identifiés, membres de la famille des protéines G, codés par différents gènes sur les chromosomes 11, 14, 16, 17 et 20.

Ces récepteurs ont été numérotés dans l'ordre chronologique de leur découverte, Sst1, Sst2, Sst3, Sst4 et Sst5. Tous ces récepteurs ont une affinité élevée pour la somatostatine endogène mais une affinité variable pour différents analogues synthétiques. En effet, plusieurs techniques ont été développées en utilisant les caractéristiques des cellules endocrines (sécrétion de métabolites et expression des récepteurs SSA). Elles ont permis d'améliorer la détection des TNE tout en élargissant l'éventail des traitements proposés.

Tableau 2 : Localisation anatomique et caractéristiques clinico-biologiques des TNE-GEP fonctionnelles différenciées, notées par ordre de fréquence.[21]

Type de TNE-GEP	Marqueurs généraux	Marqueurs spécifiques	Signes cliniques
TNE du grêle	CgA	Sérotonine, 5-HIAA NT-proBNP si atteinte cardiaque	SC : douleur abdominale, flushs, diarrhée sécrétoire, fibrose valvulaire cardiaque, fibrose péritonéale
TNE duodéno-pancréatique Insulinome	Cg A Polypeptide pancréatique calcitonine	Glycémie à jeun < 2,5 mmole/l Epreuve de jeune de 72h : hypoglycémie couplée à une sécrétion d'insuline ou de proinsuline élevée (inappropriée)	Hypoglycémie à jeun Signes neuroglycopéniques : faim, crampes abdominales, flou visuel, céphalées, irritabilité. Signes adrénergiques : sueurs, tremblements, palpitations.
Gastrinome		Gastrine à jeun DAB > 15mmol/h ou pH < 2 Gastrinémie et DAB stimulés par la sécrétine	SZE : douleur abdominale, diarrhée sécrétoire s'améliorant sous IPP, ulcères bulbaires ou post-bulbaires, multiples et récidivants
Glucagonome		Glucagon Hyperglycémie, hypoalbuminémie, anémie	Diabète, érythème nécrolytique migrateur Stomatite, amaigrissement majeur
VIPome		VIP Troubles hydroélectrolytiques	Diarrhée aqueuse
Somatostatinome		Somatostatinome Hyperglycémie	Diabète, lithiase vésiculaire, amaigrissement, stéatorrhée
TNE gastrique	Cg A	Sérotonine, histamine, 5 HIAA	Flush, prurit, dyspnée, tachycardie, bronchospasmes Diarrhée
TNE avec sécrétion d'ACTH	Cg A, NSE si TNE peu différencié	ACTH, cortisol libre urinaire Hypokaliémie, hyperglycémie	Sd de cushing HTA, diabète



Épidémiologie

Les TNE du système digestif sont rares représentant 1 % de toutes les tumeurs du système digestif. Après le cancer colorectal, ces tumeurs font partie des cancers de l'appareil digestif les plus fréquents en raison de leur évolution souvent lente.

➤ Age, genre, ethnies :

En France, l'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 67 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes.[22] Les TNE du système digestif malin sont rares avant 40 ans.

Leur incidence augmente ensuite plus rapidement chez les hommes que chez les femmes.

Aux États-Unis et au Royaume-Uni, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 63 ans.

Comme le reste du monde, la France a une sex-ratio presque égale à 1.

Cependant, l'incidence de ces tumeurs et leur distribution anatomique varient considérablement lorsque l'on compare différentes populations :

Ainsi, l'incidence des TNE est significativement plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Concernant la localisation, les Afro-Américains développent principalement des TNE rectales. Bien que les TNE de l'intestin grêle sont plus fréquentes chez les Caucasiens. Ce trait est présent chez les populations africaines, mais aussi chez les populations asiatiques et des Îles du Pacifique.

➤ Epidémiologie selon le siège :

Les incidences suivantes ont été identifiées par l'étude primaire française. Elles sont classées par ordre d'importance et pour les localisations principales[23] :

- Les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes (21-43 %),
- Suivies des TNE duodéno-pancréatiques (21-36 %),
- Des TNE coliques et rectales (13-27 %),

- Des TNE gastriques (6-11 %)
- Et des TNE de l'appendice (5-8 %) ;

Si l'on s'intéresse au degré de différenciation, il apparaît que les tumeurs à haut degré de différenciation surpassent celles à faible degré de différenciation dans les autres localisations (vésicule biliaire, estomac et péritoine) (5%). En effet, les tumeurs neuroendocrines peu différenciées (TNEPD) représentent 15% des TNE digestives en France, 20% en Angleterre/Pays de Galles, et 20% en Autriche[24].

➤ **Au Maroc :**

Une étude descriptive rétrospective a été publiée en 2022 portant sur 308 cas, s'étalant sur 12 ans (de 2010 à 2021), incluant des patients diagnostiqués de TNE digestives à l'échelle nationale.

Les patients étaient âgés entre 20 et 82, la moyenne d'âge étant de 55 ans avec un écart type de 10,86 ans.

Le sexe ratio est de 0,92 avec une légère prédominance féminine. En effet, les hommes représentent 48,7, contre 51,3 pour les patients de sexe féminin.

Cette étude a noté une augmentation significative de l'incidence des TNED entre 2013 et 2019, avec 2 cas pris en charge en 2013 et 117 en 2019.

Dans cette même série, la localisation la plus fréquente des TNED était le bloc duodéno-pancréatique dans 28,9% des cas, puis l'estomac chez 21,3%, suivi de l'intestin grêle chez 16,9 %, cependant, la localisation recto-colique a été retrouvée chez 8,7% des patients et appendiculaire chez 2,6% des patients.[25]



Diagnostic

Diagnostic

I- Diagnostic Clinique

1- Circonstances de découverte :

Le diagnostic des TNE du tube digestif est souvent retardé du fait que la majorité d'entre eux sont de petite taille et asymptomatique au début. Ce diagnostic peut être effectué dans plusieurs circonstances :

- Dans le cas de symptômes fonctionnels, il s'agit de la sécrétion d'hormones tumorales. Ils dépendront des types d'hormones produites par la tumeur. Ils sont peu spécifiques et peuvent être retrouvés dans d'autres maladies.
- Dans le cas du syndrome tumoral, les symptômes varient selon la localisation de la tumeur (occlusion, douleur, saignement, sensation de masse, etc.).
- Détecté de façon fortuite lors d'un examen d'imagerie (radiographie, scanners, échographie, etc.), d'une intervention chirurgicale ou d'une intervention endoscopique. Compte tenu de la variété des signes et des symptômes, le diagnostic de TNE nécessitera un certain nombre de tests (analyse tumorale, biopsie, imagerie, etc.) pour confirmer le diagnostic.

2- Manifestations cliniques

La présentation clinique est rarement d'emblée évocatrice. Les symptômes des TNE sont très variables. Ils dépendent du siège de la tumeur et de sa capacité à produire des hormones ou pas[26].

Les symptômes qui sont associés à la tumeur primaire sont souvent non spécifiques, comme des douleurs abdominales, des nausées ou des troubles du transit. Les TNE duodéno-pancréatiques peuvent provoquer un ictère, une intolérance alimentaire voire une pancréatite aiguë, et les TNE intestinales peuvent être à l'origine d'un syndrome occlusif ou une hémorragie digestive. Ainsi, les TNE sont le plus souvent détectées au stade métastatique,

elles peuvent être associées à des symptômes associés à des localisations secondaires, en particulier le foie, le péritoine ou l'os.

Environ 10 à 15 % des TNE seraient fonctionnelles lorsqu'elles provoquent des symptômes associés à une hypersécrétion d'hormones tumorales. Les TNE de l'intestin grêle peuvent être associées au syndrome carcinoïde, dans ce cas la présence de métastases hépatiques est presque constante.[1]

L'altération de l'état général peut survenir plus tardivement dans le cas des TNE, elle est révélatrice d'un stade tumoral avancé. Elle se manifeste par une asthénie, une anorexie et/ou une perte de poids.

➤ **Syndrome carcinoïde**

Observé chez 10% des patients, le syndrome carcinoïde (SC) est un syndrome paranéoplasique associé à la sécrétion de plusieurs facteurs humoraux, tels que des polypeptides, des amines vasoactives et des prostaglandines[27].

Les principaux symptômes surviennent pendant la phase métastatique. Ils comprennent les flushs cutanés induits ou spontanés, des diarrhées sécrétoires aqueuses et non sanglantes, les douleurs abdominales causées par une masse tumorale ou la fibrose mésentérique caractéristique de ces tumeurs et les télangiectasies. La plupart des lésions cardiaques droites sont secondaires à des dépôts de tissu fibreux sur les valves et l'endocarde. Elles jouent un rôle dans le pronostic du patient. Ainsi, une échocardiographie cardiaque est réalisée systématiquement en cas de syndrome carcinoïde.[28]

Le site principal de ces TNE à l'origine du syndrome carcinoïde est l'intestin, en particulier l'iléon. Ces tumeurs peuvent métastaser même lorsque la tumeur primaire est petite (< 1 cm).

Le syndrome carcinoïde ne se présente généralement qu'en cas de métastases hépatiques[29] ou de carcinoïdes extra-intestinaux, car les hormones sont inactivées lors de leur passage transhépatique.[30]

Tableau 3 : Symptômes du syndrome carcinoïde.[27]

Symptôme	Fréquence %	Caractéristiques	Médiateur impliqué
Flush	90	Foregut : Longue-durée, pourpre	Catécholamines, 5-HT, Histamine, Substance P
		Midgut : Courte-durée, rose à rouge, visage et tronc, peut se manifester à plusieurs reprises dans la journée et persister quelques minutes	Catécholamines, histamine, substance P, Prostaglandines
Diarrhée	60-80	Secrétoire, Intermittent, associée à des crampes abdominales	Gastrine, 5-HT, Histamine, Prostaglandine, VIP
Douleurs abdominales	35	Progressives	Occlusion intestinale, Hépatomégalie, Ischémie
Bronchospasme	15	Wheezing	Histamine, 5-HT
Pellagre	5	Dermatite, Diarrhée, Démence	Déficiência en Niacine
Cardiopathie carcinoïde	19-60	Dyspnée, Souffle holosystolique irradiant vers le côté droit du thorax	5-HT, Bradykinines, Tachykinines, Activine A, Facteur de croissance tissulaire
Fibrose mésentérique	50	Ischémie, Diminution de l'absorption intestinale, Ascite, Occlusion intestinale, Obstruction urétérale	5-HT, TGF-beta



Figure 3 : Flush dans le cadre d'un syndrome carcinoïde ; se manifestant sur la partie supérieure du corps et induisait une sensation de brûlure, durant 4 h et récidivant après les repas. Les photos ont été prises à 2 heures d'intervalle pendant un épisode (a, b).[31]

➤ **La crise carcinoïde :**

Elle peut être déclenchée par une anesthésie, une intervention chirurgicale ou d'autres traitements. La crise carcinoïde est un problème grave, voire mortel, qui doit être traité immédiatement.[16]

Elle se caractérise par l'apparition soudaine d'une instabilité hémodynamique, parfois accompagnée des caractéristiques du syndrome carcinoïde, qui peut entraîner un collapsus cardiovasculaire et la mort. Des rapports de cas et de petites études ont suggéré que le stress physiologique ou la manipulation directe de la tumeur peuvent initier ces crises. On suppose que la physiopathologie de la crise carcinoïde est attribuable à une libération soudaine et massive des hormones vasoactives susmentionnées, médiées par les catécholamines. Cette hypothèse n'est toutefois pas prouvée. Les premiers rapports sur la crise carcinoïde supposaient qu'il s'agissait d'une forme grave du syndrome carcinoïde.[32]

➤ **Pellagra**

La pellagre est une affection clinique causée par une carence en niacine (vitamine B3) caractérisée par une dermatite, une diarrhée et une démence dans les cas graves. La prévalence réelle de la pellagre chez les patients atteints de SC est inconnue, bien que certaines études aient rapporté qu'environ 5 % des patients atteints de SC souffrent de pellagre.[27]



Figure 4 : Patient atteint de pellagre, chez qui nous avons observé une peau sèche et des lésions dues à des démangeaisons intenses, à cause d'un SC à long terme qui n'a pas été contrôlée de manière adéquate en raison du manque d'adhésion aux analogues de la somatostatine.[27]

➤ **Syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) :**

Caractérisé par une hypersécrétion d'acide gastrique, qui entraîne généralement :

- Un reflux gastro-œsophagien,
- Des ulcères gastroduodénaux récurrents et
- Une diarrhée chronique.

Comme les symptômes du SZE ne sont pas spécifiques et se superposent à d'autres troubles gastro-intestinaux, le diagnostic est souvent retardé, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic final étant supérieur à 5 ans.

L'étape critique pour le diagnostic du SZE est représentée par la suspicion clinique initiale. L'hypergastrinémie est le signe distinctif du SZE ; cependant, l'hypergastrinémie peut avoir plusieurs causes, qui doivent être écartées afin de poser un diagnostic définitif. Des taux de gastrine > 1000 pg/ml et un pH gastrique inférieur à 2 sont considérés comme un diagnostic de gastrinome ; certains tests spécifiques, notamment l'enregistrement du pH œsophagien et le test de sécrétine, peuvent être utiles dans certains cas, bien qu'ils ne soient pas largement disponibles.[33]

➤ **ECLomes**

Les ECLomes, tumeurs qui se développent aux dépens des cellules entérochromaffines (ECL), peuvent provoquer un syndrome carcinoïde en cas de sécrétion de l'histamine.[28] [34]

➤ **La cardiopathie carcinoïde**

Les patients atteints du syndrome carcinoïde présentent des modifications vasomotrices, une hyperactivité du système gastro-intestinal, une hypotension, un bronchospasme et, en cas d'atteinte valvulaire, des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque.

La cardiopathie carcinoïde est la présentation initiale du syndrome carcinoïde chez jusqu'à 20 % des patients. Bien que la cardiopathie carcinoïde soit rare, elle peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes.[35]

La grande majorité des patients atteints d'une atteinte cardiaque présentent des signes d'insuffisance cardiaque droite secondaire à un dysfonctionnement grave des valves tricuspide et pulmonaire. On peut observer une valvulopathie tricuspide, une régurgitation tricuspide

modérée ou sévère, une régurgitation pulmonaire ainsi qu'une sténose pulmonaire.

Plus rarement, les patients présentent une atteinte du côté gauche, chez qui la caractéristique la plus typique était une régurgitation mitrale légère à modérée. La fonction systolique du ventricule gauche n'était pas généralement pas affectée.[36]

➤ **Autres TNE fonctionnels**

Dans les TNE digestives on peut observer une sécrétion de façon ectopique d'autres hormones telles que l'ACTH (l'hormone corticotrope hypophysaire), la PTH-rp (protéine liée à l'hormone parathyroïdienne), la GHRH (l'hormone de libération de l'hormone de croissance), ou la calcitonine, etc.

La présentation clinique dans ce cas est similaire à une hypersécrétion de l'hormone sécrétée.[28]

➤ **Syndromes familiaux**

Environ 5 % des tumeurs neuroendocriniens gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques surviennent dans le contexte d'un syndrome tumoral héréditaire. Les deux syndromes les plus fréquents sont : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), associée à un large spectre de tumeurs endocrines et non endocrines, notamment les NNE duodéno-pancréatiques, et le syndrome de Von Hippel-Lindau VHL. Deux syndromes héréditaires ont une faible incidence de NNE : la neurofibromatose de type 1 (NF1), associée aux somatostatineomes duodénaux, et la sclérose tubéreuse. Le diagnostic est généralement évoqué en raison d'un contexte clinique évocateur : jeune âge au moment du diagnostic, présence de multiples tumeurs dans plusieurs organes, antécédents familiaux. À l'exception des cas de VHL et de NF1, les tumeurs elles-mêmes ne présentent pas de caractéristiques pathologiques spécifiques. [37]

➤ **Les TNE non fonctionnelles**

Les TNE non fonctionnelles peuvent être découvertes dans le cadre d'un syndrome tumoral, ou fortuitement lors d'un examen radiologique ou histologique.

L'absence d'une présentation clinique suggestive pourrait retarder le diagnostic, ce qui est susceptible de générer un risque de développement de foyers tumoraux secondaires.

Tableau 4 : Le spectre des tumeurs endocriniennes associées aux principaux syndromes héréditaires de néoplasmes neuroendocriniens gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques [37]

Syndrome	Gène impliqué	Lésions endocrines
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	MEN1	Adénomes hypophysaires Adénomes parathyroïdiens Tumeurs de la corticosurrénale TNE duodéno pancréatiques TNE thymiques TNE bronchiques TNE gastriques (secondaires)
Syndrome de Von Hippel-Lindau	VHL	Paragangliomes/ Phéochromocytomes TNE pancréatiques
Néofibromatose de type 1	NF1	Paragangliomes/ Phéochromocytomes TNE duodénales
Sclérose tubéreuse de Bourneville	TSC1-TSC2	TNE pancréatiques
Néoplasie endocrinienne multiple de type 4	CDKN1B	Adénomes hypophysaires Adénomes parathyroïdiens TNE pancréatiques
Syndrome d'hyperplasie / néoplasie des cellules a glucagon	GCGR	TNE pancréatiques
Formes familiales de TNE intestinales	IMP1	TNE entérochromaffines de l'intestin grêle

II- Diagnostic paraclinique :

1- Manifestations biologiques :

Le bilan initial des TNE doit comprendre : hémoglobine, glycémie, calcium sanguin, la fonction rénale et hépatique, et le dosage des marqueurs biologiques.

a- Chromogranine A[38]

La CgA reste l'un des biomarqueurs les plus utilisés pour le diagnostic et le pronostic des TNE. Ce biomarqueur est une glycoprotéine acide et hydrophile que l'on trouve dans les grandes vésicules à noyau dense des cellules neuroendocrines. Ainsi, des taux sériques élevés de CgA dans un contexte clinique approprié peuvent servir de marqueur diagnostique utile des néoplasmes neuroendocriniens.

Une récente méta-analyse a révélé que la sensibilité diagnostique de la CgA dans les TNE est de 73% et sa spécificité de 95%. Cependant, la précision de la CgA sérique varie en fonction du type de TNE.

En outre, la valeur prédictive de la CgA sérique en termes de progression de la maladie et de réponse au traitement semble être limitée, tandis que certaines études ont démontré que la CgA peut ne pas être un marqueur robuste de récurrence de la maladie.

D'un point de vue pronostique, une CgA élevée ($>6\times$ la limite supérieure de la normale) a été associée à des résultats plus mauvais chez les patients atteints de TNE, tandis que la concentration de CgA est en corrélation avec la différenciation et la charge tumorale. Les pièges de la CgA comprennent une fausse élévation en présence de diverses conditions, notamment une gastrite atrophique, une maladie rénale, une maladie inflammatoire de l'intestin, une maladie du foie ainsi qu'après un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons.

En plus, des variations significatives des taux de CgA entre les différents tests ont été rapportées et il est recommandé d'effectuer les mesures dans le même laboratoire ou avec le même test.

b- 5-HIAA[39]

Les tumeurs neuroendocrines ont la capacité de sécréter de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) est un produit de sa dégradation. Il est utilisé comme biomarqueur pour le diagnostic et le suivi de ces tumeurs. L'étape limitant le taux de synthèse de la sérotonine dans les TNE est la conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptophane.

Dans les tumeurs de l'intestin grêle, le 5-hydroxytryptophane est rapidement converti en sérotonine, qui est ensuite soit stockée dans les granules neurosécrétrices, soit sécrétée directement dans le compartiment vasculaire. La plupart de la sérotonine sécrétée est absorbée et stockée par les plaquettes, tandis que le reste de la sérotonine circulante reste libre dans le plasma.

Cette sérotonine libre est convertie en métabolite urinaire 5-HIAA par les enzymes monoamine oxydase et l'aldéhyde déshydrogénase 4. Les taux les plus élevés de 5-HIAA sont observés chez les patients atteints de TNE de l'intestin grêle avec des métastases hépatiques. Compte tenu de l'influence potentielle d'une multitude de facteurs de confusion tels que le stress, l'exercice physique et l'apport alimentaire en tryptophane, de nombreux chercheurs recommandent la mesure de la 5-HIAA dans des collectes d'urine de 24 heures.

La fourchette de référence pour la 5-HIAA urinaire de 24 heures varie selon les laboratoires, elle varie entre 2 et 8 mg par jour.

La mesure de la 5-HIAA plasmatique n'est pas une idée nouvelle. Des groupes ont déjà tenté de mesurer la 5-HIAA dans le plasma par LC (HPLC) et par spectrométrie de masse en tandem par chromatographie liquide (LC-MS/MS). Les deux méthodes ont démontré que la 5-HIAA plasmatique est une alternative fiable à la 5-HIAA urinaire. Elle produit des résultats comparables, voire plus sensibles. Cependant, ces études étaient de petite taille, largement non homogènes et n'ont pas produit une méthode de test commercialement viable et accessible aux patients. La demi-vie de la sérotonine libre dans le plasma est de 1 à 2 minutes, et la demi-vie de la sérotonine plaquettaire reflète la demi-vie des plaquettes elles-mêmes (5 jours).

Bien que nous ne puissions pas être certains qu'une mesure de la 5-HIAA plasmatique n'est pas affectée par une poussée transitoire de sérotonine, nous pensons que cela est hautement improbable.

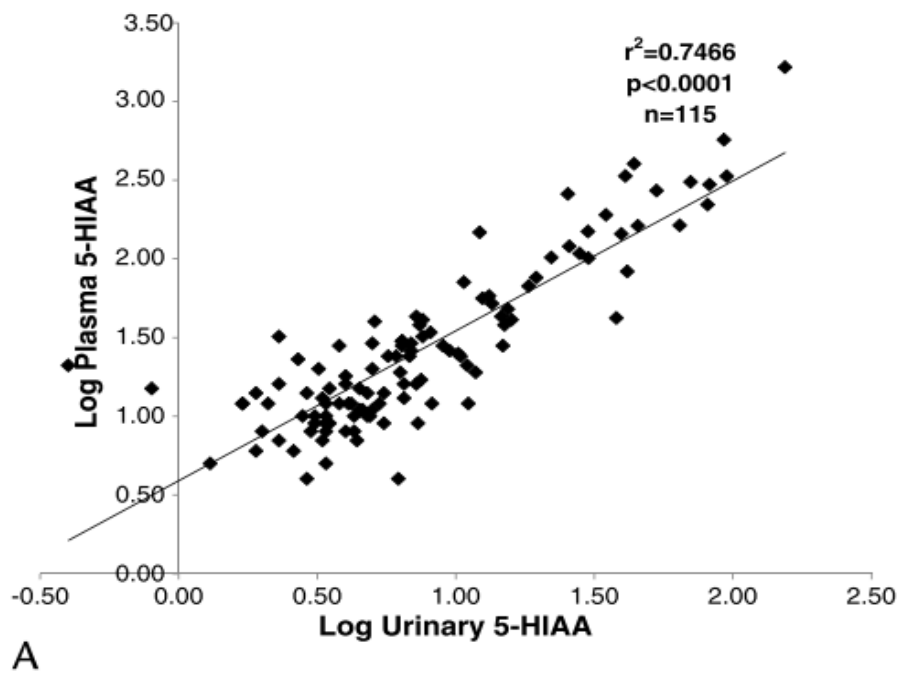
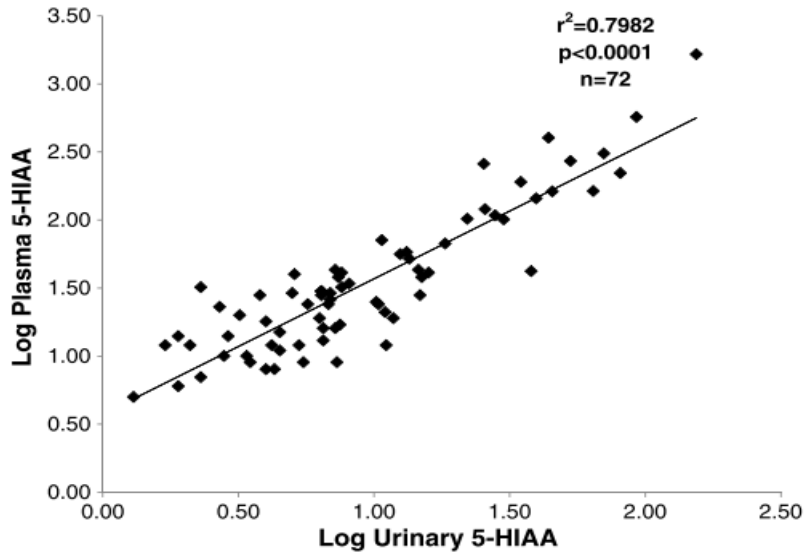
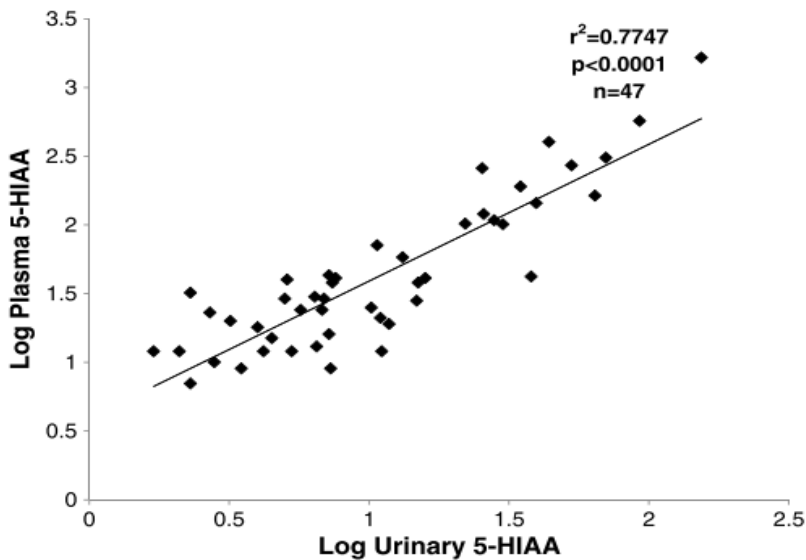


Figure 5 : A, Valeurs de la 5-HIAA urinaire par rapport aux valeurs de la 5-HIAA plasmatique.[39]



B

Figure 6 : B, valeurs de la 5-HIAA urinaire par rapport aux valeurs de la 5-HIAA plasmatique pour les tumeurs primaires de l'intestin grêle.[39]



C

Figure 7 : C, valeurs de la 5-HIAA urinaire par rapport aux valeurs de la 5-HIAA plasmatique pour les tumeurs primitives de l'intestin grêle avec métastases hépatiques.[39]

➤ NSE

L'énolase spécifique des neurones (NSE), l'isoenzyme glycolytique du dimère gamma-gamma de l'énolase, est un marqueur spécifique du système neuroendocrine diffus et des tumeurs dérivées (TNE).[40]

Il est élevé chez 30 à 50 % des patients atteints de GEP-NET et est en corrélation avec la taille de la tumeur. Le NSE a une sensibilité de 38% et une spécificité de 73% pour la détection du GEP-NET. Le rôle pronostique de la NSE sérique comme biomarqueur de la survie des patients atteints de GEP-NET est peu étudié.[41]

➤ Les autres marqueurs biologiques ;

Neuropeptide K, substance P, gastrine, calcitonine, glucagon, VIP, PP ne sont utiles que pour le diagnostic d'exclusion.[42]

2- Les Investigations morphologiques :

▪ Stratégies d'imagerie des TNE :

❖ Diagnostic initial

- Objectifs de l'imagerie : établir le diagnostic de TNE et évaluer la charge tumorale globale de la TNE et son stade.
- Imagerie anatomique des régions du corps en fonction de la suspicion clinique et imagerie fonctionnelle par scintigraphie à l'octréotide ou TEP à l'analogue de la somatostatine Ga-68.

❖ Suivi

- Objectifs de l'imagerie : surveillance de la récurrence, des métastases, de la progression de la TNE, et évaluation de l'adéquation et de la réponse au traitement.
- Imagerie anatomique des régions du corps basée sur la suspicion clinique et utilisation sélectionnée de l'imagerie fonctionnelle avec la scintigraphie à l'octréotide ou la TEP à l'analogue de la somatostatine Ga-68.
- La fréquence des examens d'imagerie doit être individualisée. [43]

a- Imagerie conventionnelle :

- **Echographie :**

L'échographie trans-abdominale est une technique non invasive facilement disponible qui pourrait être utilisée chez les patients minces pour dépister les tumeurs solides dans l'abdomen.

Les TNE apparaissent généralement sur les images échographiques comme une masse hypoéchogène entourée d'un halo hyperéchogène.

Globalement, l'échographie a une sensibilité limitée pour la détection des TNE du TD, avec des valeurs rapportées de 13%-27%. Cependant, elle a une place importante dans la détection des métastases hépatiques et ganglionnaires.[44]

Une échocardiographie peut être utilisée pour vérifier l'état du cœur et si des lésions cardiaques se développent à cause du syndrome carcinoïde.



Figure 8 : Echographie de l'hypochondre droit :
Métastases hépatiques d'une TNE de l'intestin grêle[45]

- **La TDM-TAP :**

La TDM est souvent l'examen d'imagerie de première intention pour un patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une TNE. Cet examen est très utile pour la stadification de la maladie et la planification chirurgicale, car il fournit d'excellents détails anatomiques des tumeurs et des structures environnantes. Les TNE primaires du TD et leurs métastases sont généralement hyper-réhaussées par le contraste IV et sont mieux visibles dans la phase artérielle d'un scanner à trois phases.

Dans les TNE primaires, la sensibilité moyenne d'un scanner est de 73%. Cette modalité est également utile lorsque le site de la tumeur primaire est inconnu.

La tomодensitométrie a une sensibilité encore meilleure dans la détection des métastases de TNE, puisqu'elle démontre une sensibilité de 80% pour les métastases hépatiques et de 75% pour les métastases extra-hépatiques.[46]

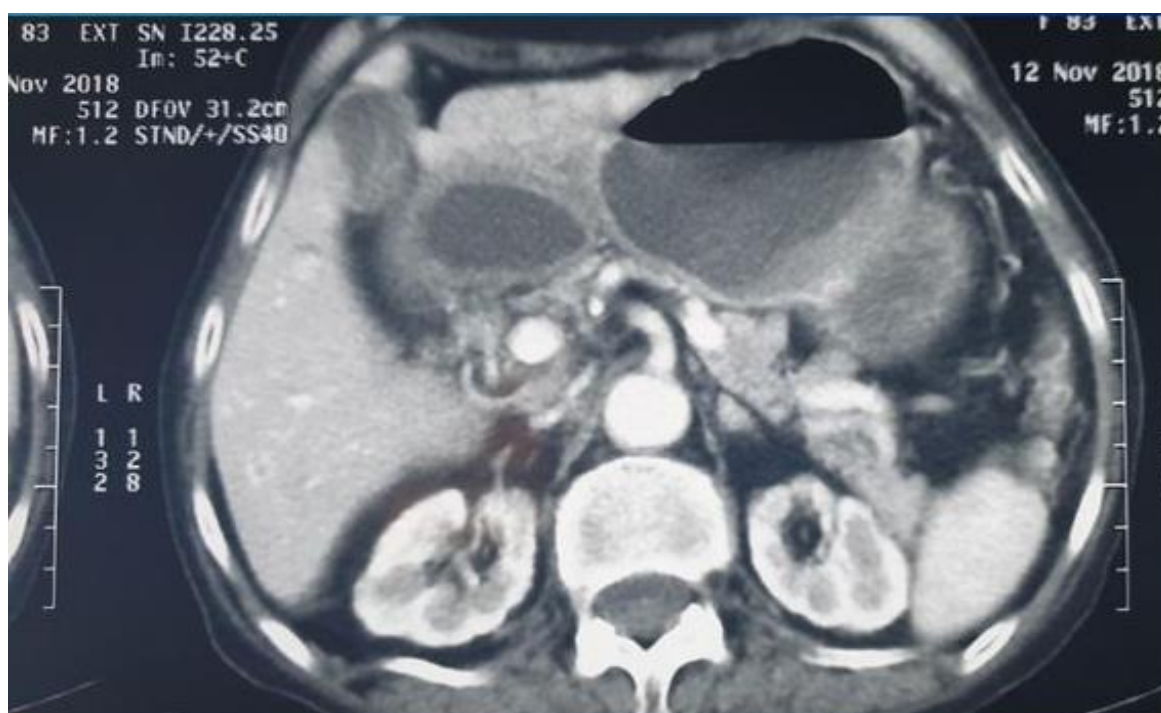


Figure 9 : TDM abdominale ; Nodule pariétal gastrique antropylorique mesurant 30mm de diamètre, hypervasculaire, déterminant une stase gastrique d'amont. Multiples lésions nodulaires hépatiques disséminées aux deux lobes du foie évoquant des lésions métastatiques.

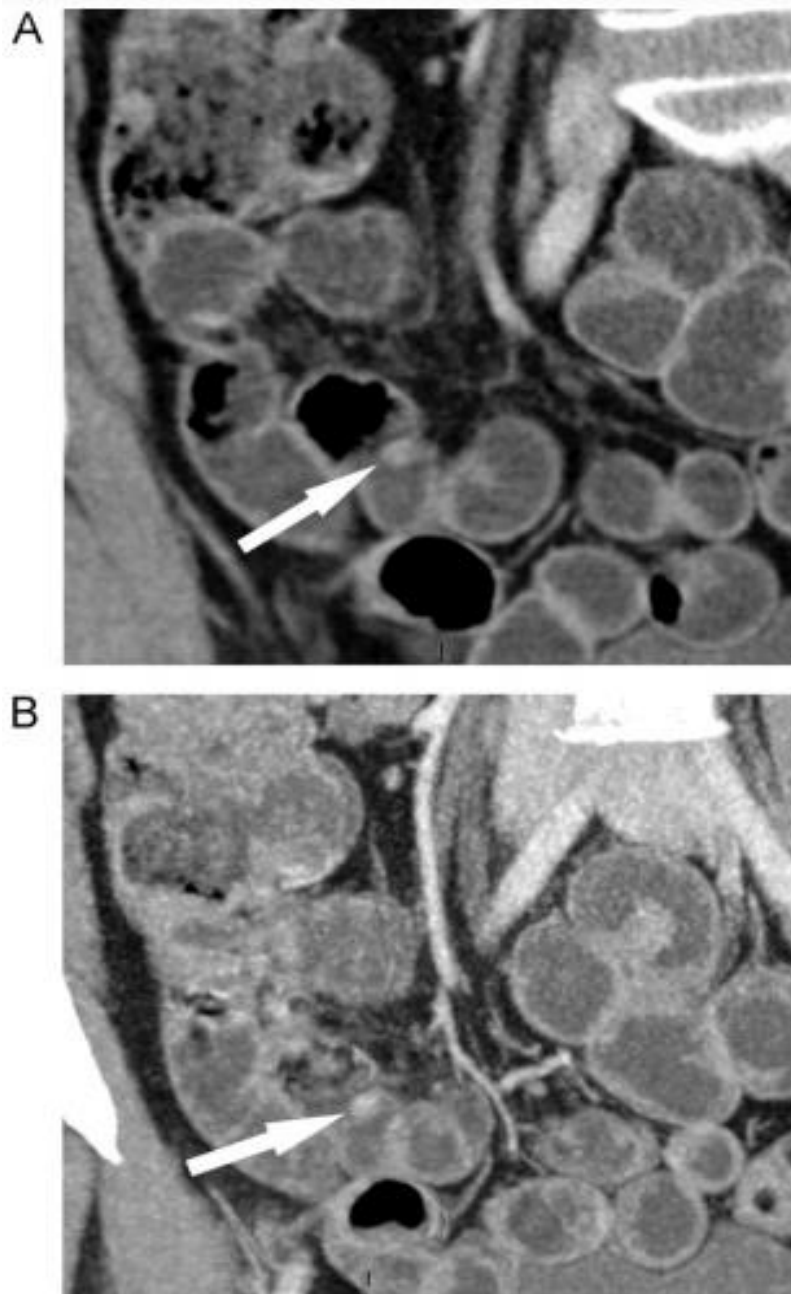


Figure 10 : Femme de 52 ans avec une hémorragie gastro-intestinale d'origine méconnue. [47]

(A) La reformation coronale d'une coupe tomодensitométrique de 64 sections obtenue pendant la phase entérique révèle une minuscule masse de l'intestin grêle (flèche) avec un rehaussement marqué dans l'iléon terminal en l'absence d'épaississement de la paroi de l'intestin grêle. Aucun étranglement méésentérique n'est présent.

(B) L'image MIP reformatée dans le plan coronal confirme la présence de la tumeur de l'intestin grêle (flèche).

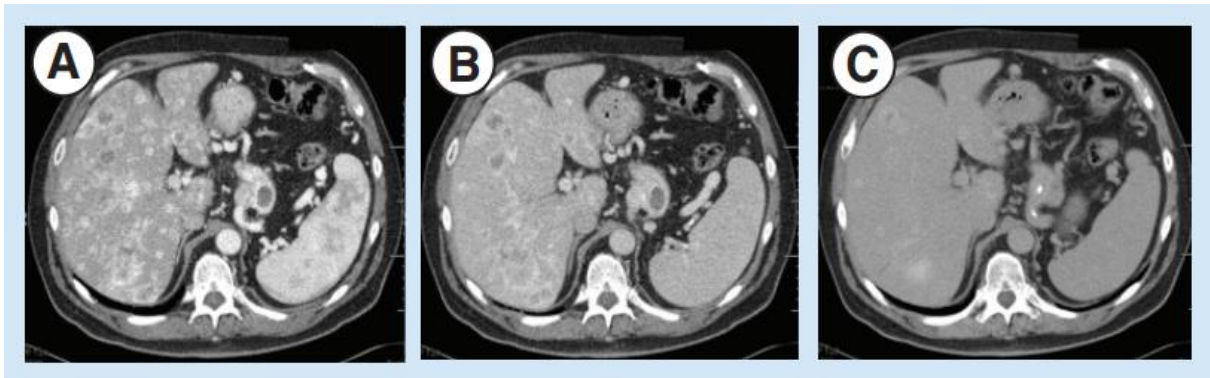


Figure 11 : Tomodensitométrie à trois phases montrant un remplacement d'environ 70 % du foie par des métastases de tumeurs neuroendocrines.

(A) Phase artérielle, (B) phase veineuse et (C) phase d'équilibre des images différées.

Notez que les lésions hyper rehaussées sont plus clairement visibles sur la phase artérielle.

- **IRM :**

L'IRM est préférable au scanner pour les patients ayant des antécédents d'allergie au produit de contraste iodé ou pour ceux souffrant d'insuffisance rénale. Les TNE peuvent avoir des apparences variables sur l'IRM sans contraste. Ils peuvent être hypo- ou iso-intenses sur les images pondérées en T1[48].

Le contraste tissulaire de l'IRM est meilleur que celui du scanner.[49] Elle semble être plus sensible que la TDM pour les métastases hépatiques et médullaires, mais de petites métastases ganglionnaires peuvent être manquées par l'un ou l'autre type d'examen. Comme ces techniques détectent principalement une altération de l'anatomie, elles n'ont qu'une spécificité modeste.[50]

Pour évaluer les métastases hépatiques de la TNE, on utilise souvent des images pondérées en T2 sans ou avec suppression de la graisse, des images pondérées en diffusion et des images multi-phases.[43]

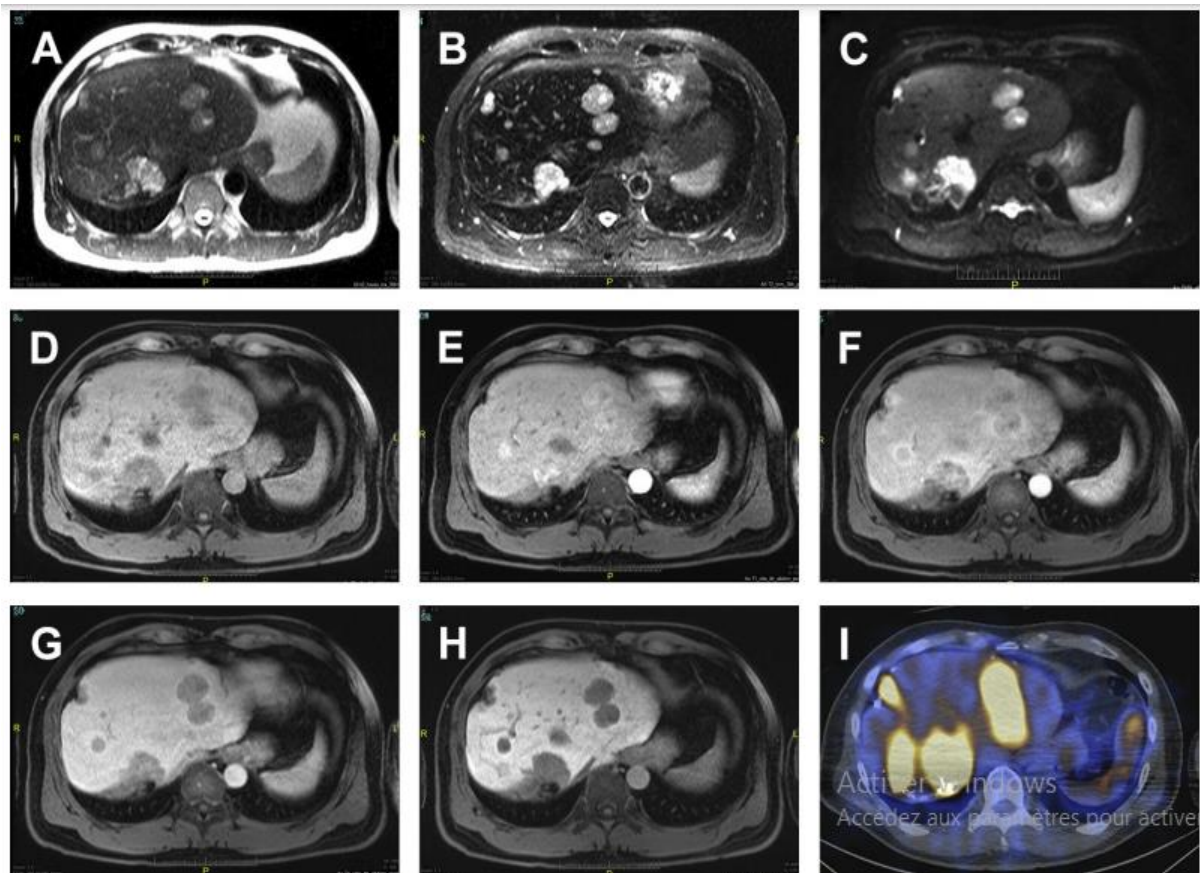


Figure 12 : Imagerie IRM de lésions métastatiques hépatiques d'une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle. Des images de la même coupe axiale sont montrées. (A) Image pondérée en T2. (B) Image pondérée en T2 avec séquence d'amplitude à récupération d'inversion turbo (une méthode de suppression de la graisse). (C) Imagerie pondérée par diffusion. (D-H) Imagerie multiphase pondérée en T1 avec contraste intraveineux d'acide gadoxétique. (D) Image de pré-contraste. (E) Phase artérielle précoce. (F) Phase artérielle tardive (phase portale précoce). (G) Phase portale. (H) Phase hépatobiliaire. (I) Image de tomographie par émission monophotonique avec octréotide scan montrant la forte expression des récepteurs de la somatostatine dans ces lésions.[43]

b- Imagerie fonctionnelle :

- **Scintigraphie à l'¹¹¹In-octréotide^[43] :**

La scintigraphie à l'indium-111 (In-111) et à l'octréotide est une scintigraphie nucléaire utilisant de l'octréotide marqué à l'In-111 par l'intermédiaire d'un groupe DTPA-D-Phe (également appelé pentréotide). L'octréotide est un analogue synthétique de la somatostatine et présente une affinité préférentielle avec les sous-types 2 et 5 du récepteur de la somatostatine (sst2 et sst5). L'octréotide marqué à l'In-111 se lie à tout tissu exprimant sst2 et sst5. Comme la plupart des TNE expriment fortement la sst2, une scintigraphie à l'octréotide In-111 permet de localiser les TNE.

Après injection intraveineuse d'octréotide marqué à l'In-111, des images planes sont prises à 4 et 24 heures. Une tomographie par émission monophotonique peut être réalisée à 24 heures pour augmenter la précision de la localisation des TNE. La scintigraphie à l'octréotide est utilisée en clinique depuis environ 30 ans et constituait jusqu'à récemment l'étalon-or de l'imagerie fonctionnelle des TNE.

Bien que la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie à l'octréotide pour la localisation de grandes TNE puissent être proches de 100% (les plus élevées pour les TNE de l'intestin grêle et les gastrinomes), le succès de la scintigraphie à l'octréotide est limité par la faible résolution intrinsèque de la scintigraphie aux rayons X, qui a une résolution spatiale d'environ 1 cm. La scintigraphie à l'octréotide ne peut donc généralement pas détecter de manière fiable les TNE de moins de 1 cm. Une autre limite est que l'intensité du signal sur la scintigraphie à l'octréotide ne peut être déterminée que qualitativement.

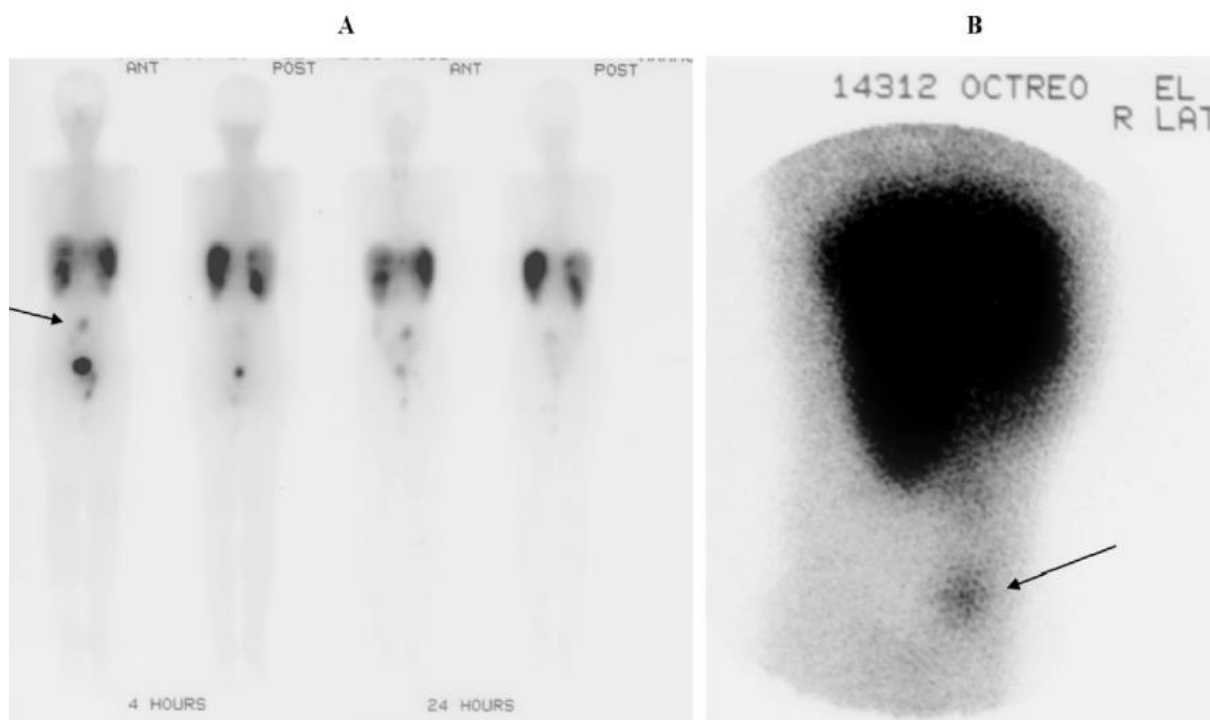


Figure 13 : Un patient de 31 ans présentant un syndrome carcinoïde avec des lésions hépatiques visibles au scanner. Recherche de la tumeur primaire par scintigraphie à l'¹¹¹In-octréotide révélant une prise de traceur focale le long de l'abdomen, représentant très probablement la tumeur primaire de l'intestin grêle.

A. Scintigraphie du corps entier réalisée à la 4e et à la 24e heure, montrant deux foyers de captation du traceur dans l'abdomen ; le foyer mineur situé dans la fosse iliaque droite n'est pas spécifique et disparaît à la 24e heure, tandis que le foyer majeur situé dans la région abdominale centrale persiste et représente très probablement la tumeur primaire de l'intestin grêle.

B. Vue latérale droite de l'abdomen avec la flèche pointant le foyer abdominal supposé être une tumeur primaire intestinale.

- **Tomographie par émission de positrons (PET scan)**

L'imagerie fonctionnelle la plus couramment utilisée en oncologie est la tomographie par émission de positons/ tomographie par ordinateur au 18F-fluorodéoxyglucose (FDG).

(TEP/TDM), qui utilise du glucose radiomarqué pour quantifier le métabolisme tumoral.

L'imagerie fonctionnelle utilisant des composés qui se lient spécifiquement aux cellules tumorales neuroendocrines a considérablement amélioré le stade et la gestion des TNE.[51]

L'objectif de la TEP est de détecter les anomalies avant que des changements morphologiques ne se produisent et d'évaluer la fonction des différentes voies métaboliques d'un tissu spécifique, en utilisant des traceurs radiomarqués qui sont sélectivement absorbés par les tumeurs. Le 18F-Fluorodéoxyglucose (FDG) est l'analogue du glucose le plus utilisé en oncologie, avec une très grande sensibilité pour de nombreux types de tumeurs, en particulier celles à croissance rapide et agressives.

La captation du FDG dans les cellules néoplasiques est liée au flux sanguin régional et reflète le métabolisme du glucose le plus élevé ; de plus, elle est liée à l'activité proliférative cellulaire. Les tumeurs à forte absorption de FDG semblent être plus agressives et sont associées à un pronostic moins favorable.

L'activité administrée à l'adulte est de 340 à 740 MBq (9,2-20 mCi) et l'imagerie est acquise 60 minutes après l'injection ; la dose efficace chez l'adulte est de 0,019 mSv/MBq. Il n'y a pas de preuve que les médicaments interfèrent avec la captation du FDG ; cependant, les patients doivent être à jeun pendant 6 à 12 heures avant le test.

Des erreurs d'interprétation des images FDG peuvent être causées par l'activité "physiologique" du cerveau, des cordes vocales, de l'œsophage, du cœur, de l'estomac, des intestins, de la vessie et de la graisse brune.

L'utilité de la TEP-FDG dans le diagnostic des TNE dépend également dans une certaine mesure du degré de différenciation et de leur agressivité biologique.

En fait, il est bien connu que les TNE sont pour la plupart des tumeurs bien différenciées et à croissance lente, et que toutes les tumeurs n'absorbent pas le FDG.

Par conséquent, une analyse plus systématique est nécessaire pour définir le rôle de la TEP-FDG, car certaines tumeurs à croissance lente présentent également une absorption élevée de FDG.[43]

- **Scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzylguanidine)**

La métaiodobenzylguanidine (MIBG) est un analogue de la noradrénaline, contenant un groupe benzyle et un groupe guanidine.

La MIBG marquée à l'¹²³I est utilisée pour l'imagerie spectrale des tumeurs d'origine endocrinienne. Lorsqu'elle est marquée à l'¹³¹I, elle peut également être utilisée à des fins thérapeutiques en raison de l'émission bêta concomitante.

Le ¹²³/¹³¹I-MIBG est transporté à travers la membrane plasmique principalement par le transporteur de norépinéphrine humain. Au niveau intracellulaire, les transporteurs vésiculaires de monoamines accumulent le ¹²³/¹³¹I-MIBG dans les granules de stockage des catécholamines où il n'est pas métabolisé de manière significative.

Ce mécanisme permet une accumulation spécifique de ¹²³/¹³¹I-MIBG dans les tumeurs d'origine neuroectodermique, ce qui en fait une méthode d'imagerie intéressante pour les neuroblastomes, les paragangliomes et les phéochromocytomes. Cependant, pour la détection des TNE gastro-intestinales, sa sensibilité est relativement faible, et par conséquent, elle n'est pas très recommandée pour l'imagerie de routine de ces tumeurs.

Le rôle du ¹²³I-MIBG n'est pas satisfaisant lorsque l'imagerie des récepteurs de la somatostatine et le ¹⁸F-FDG sont disponibles.

La principale indication de l'imagerie au ¹²³I-MIBG est son utilisation en tant que diagnostic complémentaire si la radiothérapie interne au ¹³¹I-MIBG est écartée dans les cas de TNE positives au ¹²³I-MIBG et sstR-négatives.[52]

Tableau 5 : Comparaison des avantages et des inconvénients des principales modalités d'imagerie utilisées pour le diagnostic et la stadification des tumeurs neuroendocrines.[46]

Modalités	Avantages	Inconvénients
<i>TDM</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Haute résolution anatomique du foie, du pancréas, des lésions mésentériques et des ganglions lymphatiques abdominaux/rétropéritonéaux. - Utile pour la programmation d'une opération, la détermination du stade de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte exposition aux radiations - L'imagerie optimale des TNE nécessite un contraste IV - Ce n'est pas une étude fonctionnelle
<i>IRM</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure modalité pour détailler les lésions hépatiques, gastro-intestinal et des lésions mésentériques. - Bonne résolution du pancréas ayant des implants métalliques - Pas d'exposition aux radiations - Le contraste au gadolinium est plus sûr en cas de dysfonctionnement rénal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise résolution du tractus - Impossibilité d'imager les patients - Ce n'est pas une étude fonctionnelle
<i>Echographie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Utile pour estimer la charge tumorale hépatique - Peu coûteux - Disponible dans la majorité des établissements - Pas d'exposition aux radiations 	<ul style="list-style-type: none"> - La qualité de l'étude dépend de la compétence du technicien. - Sensibilité limitée si elle est réalisée sans microbulles contraste
<i>Scintigraphie ¹¹¹In-octréotide</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Étude fonctionnelle - Le niveau d'absorption peut être évalué - Fournit une image du corps entier - Prédit la réponse au traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - Fond élevé dans le tractus gastro-intestinal, ce qui peut masquer les TNE de l'intestin moyen. - Le patient doit être scanné deux fois en 24 heures. - Peu de détails anatomiques - Nécessité d'attendre l'octréotide avant la scintigraphie.
<i>MIBG</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Étude fonctionnelle - Spécificité élevée pour le phéochromocytome, le paragangliome et les tumeurs glomiques. - Fournit une image du corps entier - Prédit la réponse au traitement - La thyroïde doit être bloquée avant le scanner - Le patient est scanné 24 heures après l'administration du contraste 	<ul style="list-style-type: none"> - Fond élevé - Peu de détails anatomiques - De nombreux médicaments peuvent interférer avec le scanner et doivent donc être retenus - La thyroïde doit être bloquée avant le scanner - Le patient est scanné 24 heures après l'administration du contraste
<i>FDG-PET</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Bon pour les TNE de haut grade - Bonne résolution anatomique 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption peu probable dans les TNE de bas grade
<i>DOTA-PET</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Étude fonctionnelle - La captation peut être quantifiée - Bonne résolution anatomique - Fournit une image du corps entier - Image acquise sur 2 heures - Prédit la réponse au traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - Capture physiologique dans le processus uncinate, l'hypophyse, de la rate et des reins peut être confondue avec celle de la tumeur. - Nécessité de retenir l'octréotide avant la scintigraphie. - Disponible dans un nombre limité de centres.

c- Endoscopie

Les tumeurs neuroendocrines du tube digestif peuvent apparaître à l'endoscopie sous forme de formations polypoïdes, de nodules, de masses, d'ulcères ou de sténoses, avec des tailles allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres, elles peuvent être uniques ou multiples.

En fonction de leur localisation le long du tractus gastro-intestinal, les TNE peuvent présenter des caractéristiques spécifiques.

L'endoscopie a un double intérêt : diagnostique et thérapeutique.

• FOGD

- Les TNE sont extrêmement rares dans l'œsophage, elles se présentent principalement au niveau du tiers inférieur sous forme de grandes formations polypoïdes sessiles et présentent une invasion de la paroi et des métastases ganglionnaires dans plus de 50 % des cas au moment du diagnostic.[53]
- L'estomac est l'une des localisations les plus fréquentes des TNE. Elles sont classées en trois types :
 - Le type I, le plus fréquent, est associé à la gastrite atrophique auto-immune, à l'examen endoscopique il se présente comme une petite formation polypoïde, unique ou multiple, du corps et du fond gastrique ;
 - Le type II, est associé au syndrome de Zollinger-Ellison et au syndrome MEN-1, et se présente comme un nodule polypoïde unique ou multiple du fond et de l'antrum gastrique ; dans le cas du syndrome de Zollinger-Ellison, l'aspect endoscopique est complété par la présence d'ulcères gastroduodénaux multiples dus à l'hypersécrétion acide produite par l'augmentation de la production de gastrine ;
 - Le type III, sporadique, non associé à d'autres conditions pathologiques. Dans ces cas, la muqueuse gastrique restante ne présente pas d'altérations histologiques significatives et la TNE apparaît à l'endoscopie comme une masse unique, de localisation variable, dans n'importe quelle partie de l'estomac, présentant un comportement agressif avec un caractère invasif locale précoce et des métastases à distance.[54] [55]

Tableau 6 : Caractéristiques des TNE gastriques [30]

	TNE gastriques			Carcinome neuroendocrine peu différencié
	Type I	Type II	Type II	
Fréquence relative	70-80%	5-6%	14-25%	6-8%
Aspect	Petites < 10mm et multiples	Petites <10mm et multiples	Unique, souvent >20mm	Unique, souvent > 20mm, ulcérée
Association pathologique	Gastrite atrophique au niveau du fundus	SZE et MEN1	Aucune	Aucune
Pathologie	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1 / G2	Peu différenciée G3
Gastrinémie	Elevée	Elevée	Normale	Le + souvent normale
pH gastrique	Elevé	Bas	Normal	Le + souvent normal
Métastases	<10%	10-30%	50-100%	80-100%
Décès lié aux tumeurs	Non	<10%	25-30%	>50%



Figure 14 : Caractéristiques endoscopiques des tumeurs neuroendocrines gastriques.

- A) Muqueuse de surface hyperémiée d'une TNE gastrique sous endoscopie par imagerie en lumière blanche.
- B) Décoloration brunâtre de la partie centrale de la tumeur polypoïde.
- C) Dépression centrale avec absence de piqûres, vaisseaux sous-épithéliaux brun noirâtre avec motif en vis de liège des capillaires sous endoscopie grossissante avec système d'imagerie à bande étroite.[56]



Figure 15 : Images endoscopiques de tumeurs neuroendocrines gastrique (TNE) G1/carcinoïdes précoces. a) TNE gastrique de type 1, multiple et de petite taille (<1 cm), associée à une gastrite atrophique chronique auto-immune et à une anémie pernicieuse[57]

- Les TNE duodénales comprennent le gastrinome, le somatostatine et le paragangliome gangliocytaire. Les tumeurs non fonctionnelles et les tumeurs peu différenciées peuvent être sporadiques ou associées à d'autres maladies (MEN-1, syndrome de Zollinger-Ellison, von Recklinghausen). Elles sont localisées principalement dans la portion duodénale I et II, préférant la région péripapillaire, et apparaissent sous la vision endoscopique comme une lésion unique, de petite taille (souvent <1 cm). Elles peuvent également être multiples ou associées à des tumeurs neuroendocrines d'autres organes.[55]

- **Coloscopie / Rectosigmoidoscopie**

Les TNE de l'intestin postérieur prédominent au niveau du rectum et sont facilement explorées par rectosigmoidoscopie. Cependant, 20% des cas sont associés à un adénocarcinome du côlon, donc une coloscopie est toujours recommandée. Dans le rectum, il est souvent possible de trouver de petites lésions polypôides de moins d'un centimètre, au pronostic favorable ; les lésions plus volumineuses >2cm ont une plus grande capacité métastatique. L'aspect endoscopique peut se limiter à un simple épaissement sous-muqueux provoquant un saignement rectal. Même dans le côlon se développer une bonne partie du TNE gastro-intestinal, avec une préférence pour le cæcum.

L'iléon est un site de localisation fréquent, la détection de ces tumeurs se fait, le plus souvent, au cours d'une intervention pour obstruction intestinale. Le cadre endoscopique est typiquement caractérisé par une seule lésion nodulaire ou ulcérée qui peut déterminer une sténose ou un saignement ; dans certains cas, on peut trouver des lésions multiples.

Les TNE jéjuno-iléales présentent les plus grandes difficultés diagnostiques, et ne sont parfois détectables qu'au cours de l'étude par vidéocapsule.[55]

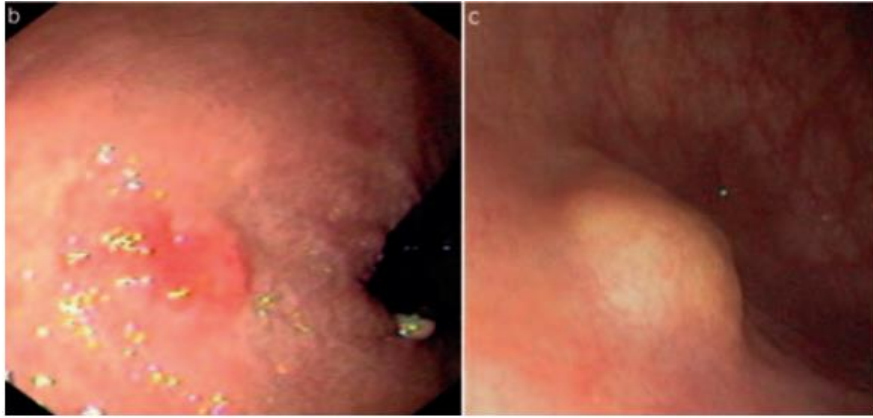


Figure 16 : Images endoscopiques de tumeurs neuroendocrines (TNE) G1/carcinoïdes précoces.

b) TNE du rectum mesurant 7 mm ; c) TNE du rectum mesurant 10 mm.[57]

- **Echo-endoscopie**

Après le diagnostic endoscopique, dans de nombreux cas, l'écho-endoscopie peut fournir des informations détaillées sur la localisation de la lésion et l'infiltration éventuelle des couches de la paroi, et mettre en évidence la présence d'un site ganglionnaire régional. Ainsi, l'application de l'écho-endoscopie, en particulier pour les petites TNE gastro-entériques, concerne la stadification, afin de sélectionner les lésions qui pourraient être traitées par une résection endoscopique. À cette fin, les ultrasons à haute fréquence avec des mini sondes peuvent être très utiles. Ces instruments sont très fins et peuvent être poussés à travers le canal opératoire d'un endoscope standard de sorte que la sonde ultrasonique miniaturisée peut être placée très près de la lésion qui doit être évaluée, sous la vue endoscopique.[55]

- **Vidéo capsule**

La vidéocapsule endoscopique (VCE) est une méthode non invasive permettant de visualiser l'ensemble de l'intestin grêle. Elle s'est avérée utile pour détecter un large éventail de maladies de l'intestin grêle, telles que les foyers hémorragiques, la maladie de Crohn et les tumeurs solides. La VCE s'est avérée supérieure au suivi de l'intestin grêle et à l'entéroclyse dans la détection de petites lésions.

Les tumeurs neuroendocrines intestinales sont généralement inférieures à 1 cm et difficiles à détecter. Lors de la présentation initiale, de nombreux patients présentent déjà des lésions métastatiques dans le foie ou le mésentère.

La présence d'une petite tumeur carcinoïde intestinale entraîne fréquemment des complications abdominales, telles qu'une ischémie intestinale, une hémorragie ou une obstruction. [58]

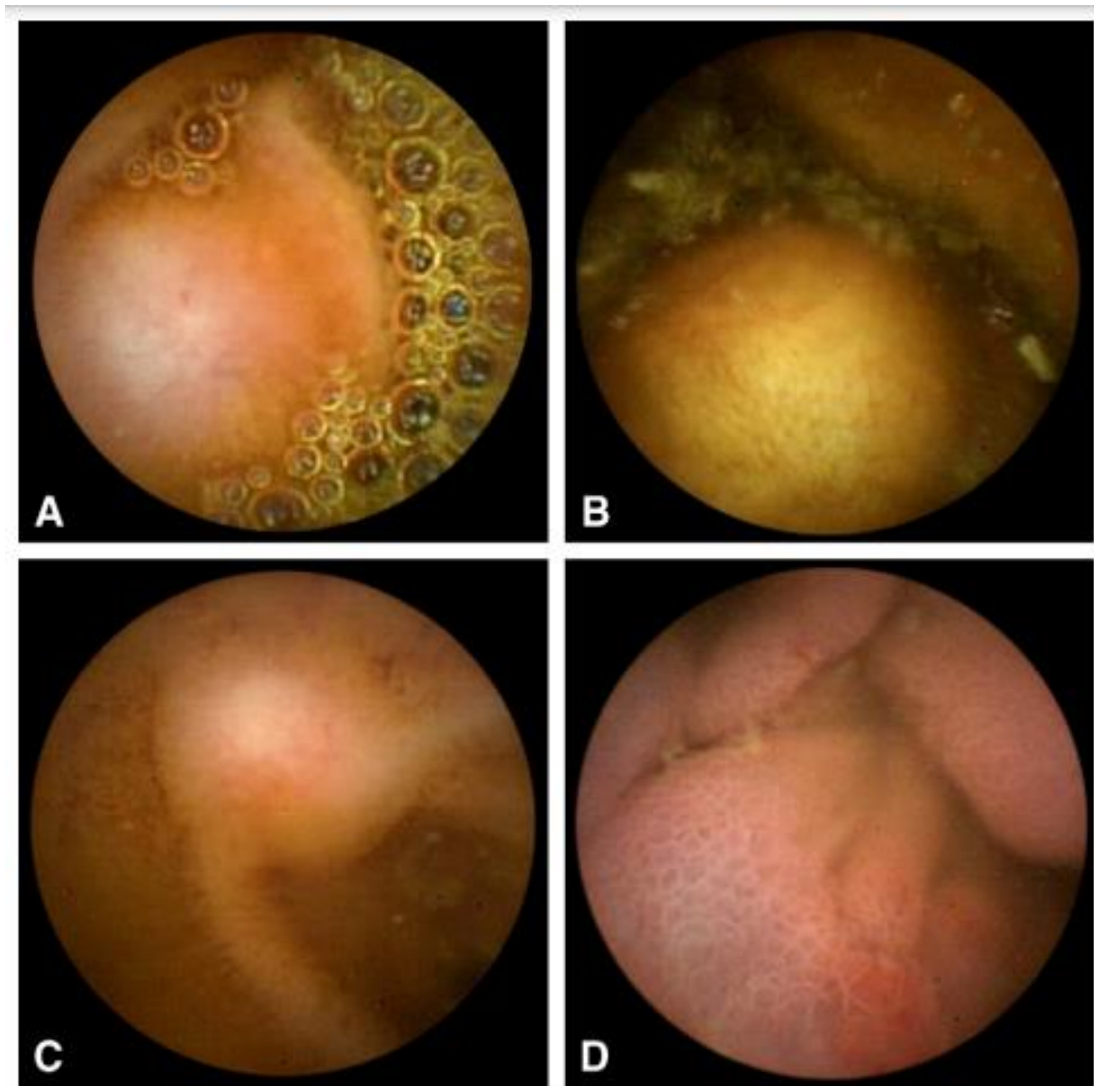


Figure 17 : A, B, C, masse sous-muqueuse dans l'iléon, finalement diagnostiquée comme une tumeur carcinoïde de l'intestin grêle chez 3 patients différents.

D, segment ischémique de l'intestin grêle dû à une compression externe par une tumeur carcinoïde mésentérique.

III- Etude anatomo-pathologique

L'étude anatomo-pathologique permet d'établir une classification des TNE, à partir de la biopsie, de la résection endoscopique ou de l'aspiration à l'aiguille fine. Ce progrès est d'autant plus important que le diagnostic des TNE du TD repose de plus en plus sur des prélèvements biopsiques ou cytologiques. Les preuves histologiques nous permettent de :

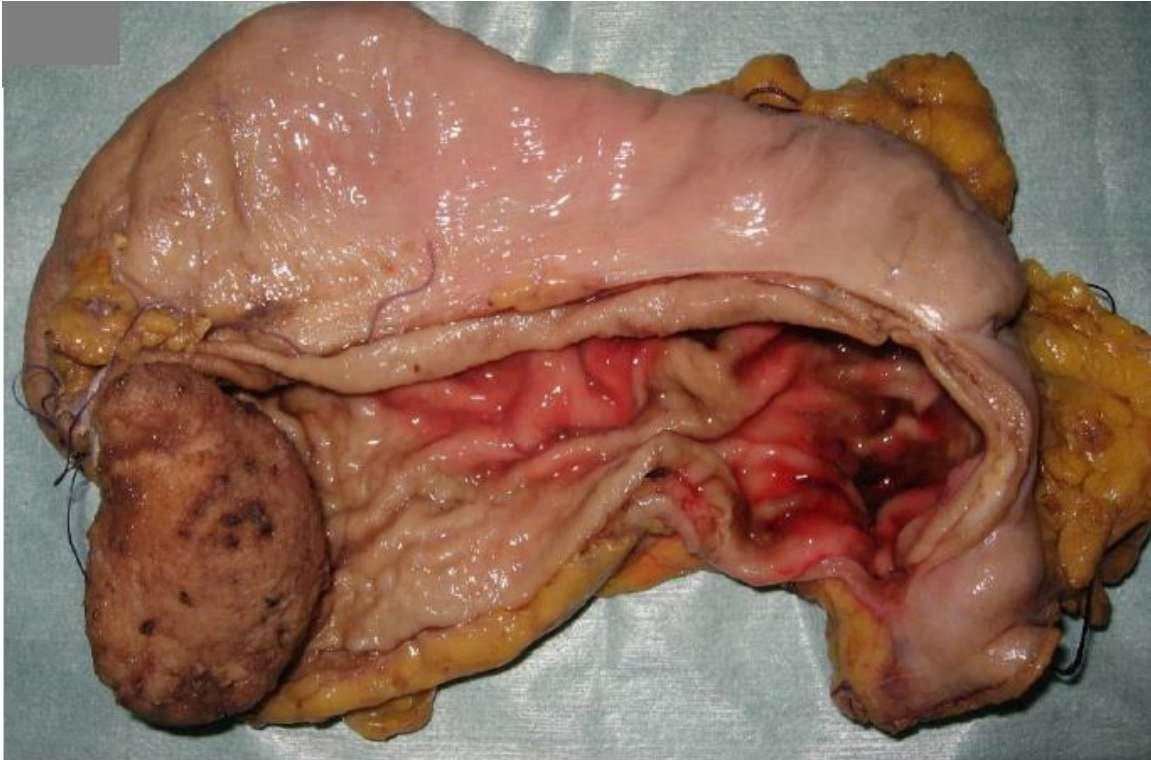
- Poser le diagnostic de certitude,
- Effectuer l'immunomarquage,
- Etablir une classification OMS,
- Créer une classification TNM.

Dans le but d'établir une attitude thérapeutique adéquate.

Le diagnostic anatomopathologique des TNE repose sur des arguments macroscopiques, microscopiques, histochimiques et immunohistochimiques.

1- Evaluation macroscopique :

Une évaluation macroscopique de la tumeur peut déterminer sa localisation, sa taille, son caractère simple ou multiple, son apparence (solide/kystique), la présence d'une éventuelle nécrose, le degré d'invasion ou d'extension et la présence de métastases associées.



Service d'anatomie pathologique. Hôpital Ibn Sina. Rabat

Figure 18 : Pièce de gastrectomie ouverte montrant une lésion polypoïde

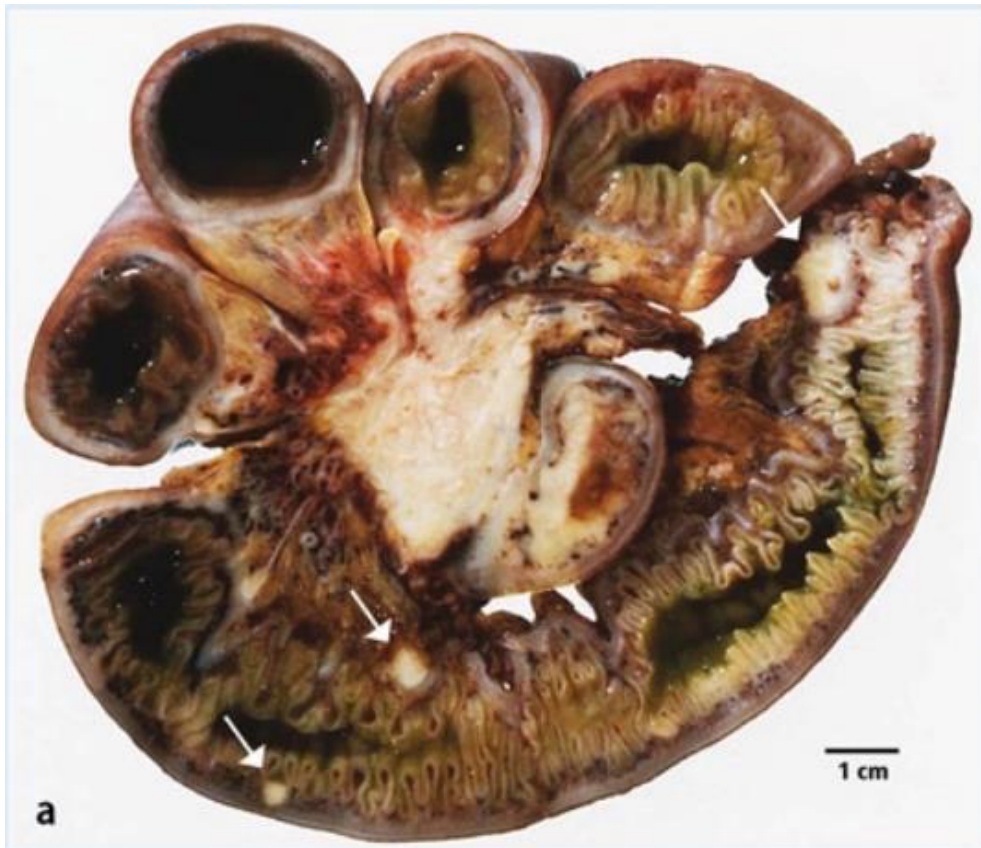


Figure 19 : Tumeur neuroendocrine de l'iléon terminal produisant de la sérotonine, G1.
 a Résection partielle de l'intestin grêle contenant plusieurs tumeurs de 1 cm de diamètre au maximum. Masse tumorale dans le mésentère adjacent (macroscopie).[59]

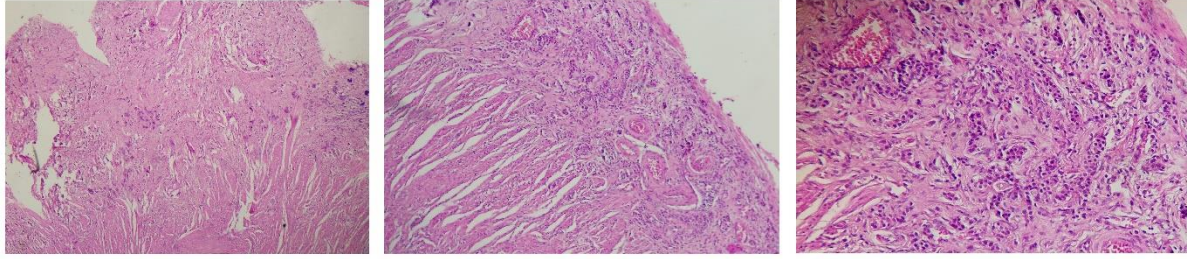
2- Histologique

Certains éléments sont très évocateurs :

- A faible grossissement, la structure générale de la tumeur est généralement caractéristique.

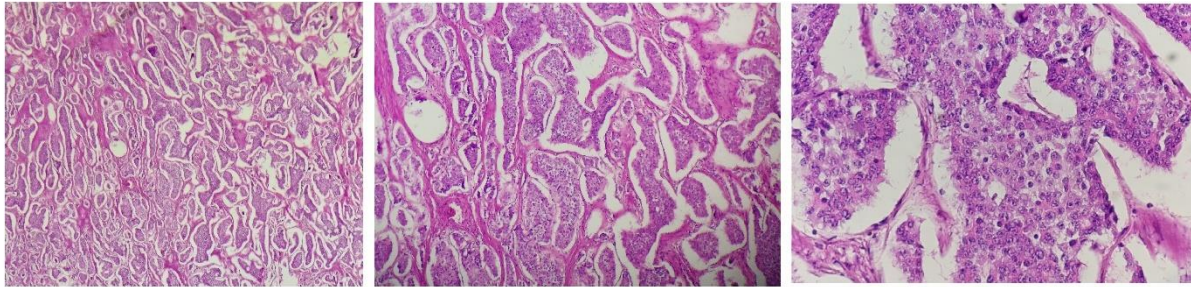
Les TNE ont le plus souvent une structure lobulaire ou trabéculaire, l'abondance du stroma est variable mais il est toujours fortement vascularisé.[60]

– À fort grossissement, les cellules tumorales semblent très stéréotypées, elles sont monomorphes, leur taille est majoritairement moyenne, leur noyau contenant de la chromatine fine est au centre, leur cytoplasme est abondant et a des limites bien définies.[61]



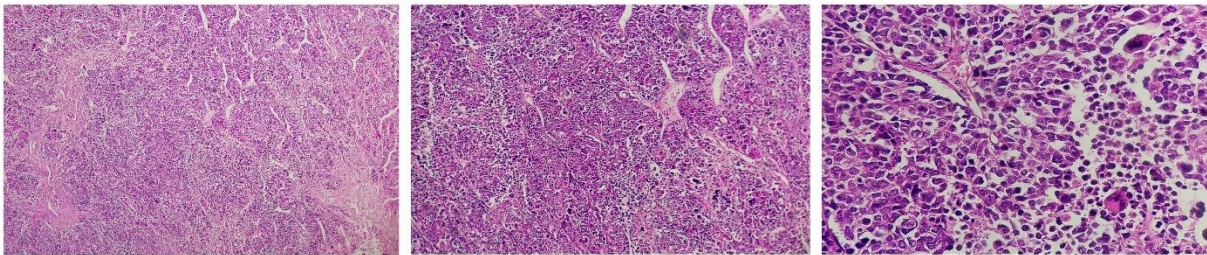
Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina - Rabat -

Figure 20 : Tumeur neuroendocrine Grade 1 (3 grossissements)



Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina - Rabat -

Figure 21 : Tumeur neuroendocrine Grade 2 (3 grossissements)



Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina - Rabat -

Figure 22 : Carcinome neuroendocrine (3 grossissements)

- Dans la plupart des cas, le diagnostic de néoplasie endocrinienne est posé à ce stade. Cependant, il est courant de le confirmer par une discussion histochimique ou immunohistochimique supplémentaire. Ces arguments deviennent pertinents pour les types atypiques ou peu différenciés lorsque le caractère endocrinien de la croissance tumorale est difficile à établir formellement à partir des composantes morphologiques.

3- Les colorations histochimiques

Ils sont basés sur la capacité des cellules neuroendocrines à réduire les sels d'argent. La coloration de Grimelius permet d'identifier l'argyrophilie, c'est-à-dire la capacité des cellules neuroendocrines à réduire les sels d'argent en présence d'un agent réducteur externe ; elle est positive dans la plupart des cellules neuroendocrines, normales ou pathologiques.

La coloration de Fontana-Masson permet d'identifier les cellules argentaffines, c'est-à-dire les cellules capables de réduire les sels d'argent sans la présence d'un agent réducteur externe ; elle n'est positive que dans certaines lignées de cellules endocrines, normales ou tumorales, en particulier celles qui sécrètent de la sérotonine (les cellules entérochromaffine) ou de l'histamine (les cellules dites entérochromaffines-like ou ECL).

Ces techniques sont moins utilisées depuis l'avènement de l'immunohistochimie.[60]

4- Etude immunohistochimique :

- Les marqueurs neuroendocrines :

Dès que le diagnostic de TNE digestives est suspecté sur la morphologie, il est recommandé de confirmer le diagnostic par un examen immunohistochimique de l'anti-synaptophysine et de l'anti-chromogranine A.[62]

- L'antigène Ki67

L'antigène Ki67 est une protéine nucléaire exprimée dans toutes les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2 et Mitose) mais absente dans les cellules au repos (G0). La présence de l'antigène Ki67 est strictement associée au cycle cellulaire et est limitée au noyau.[62]

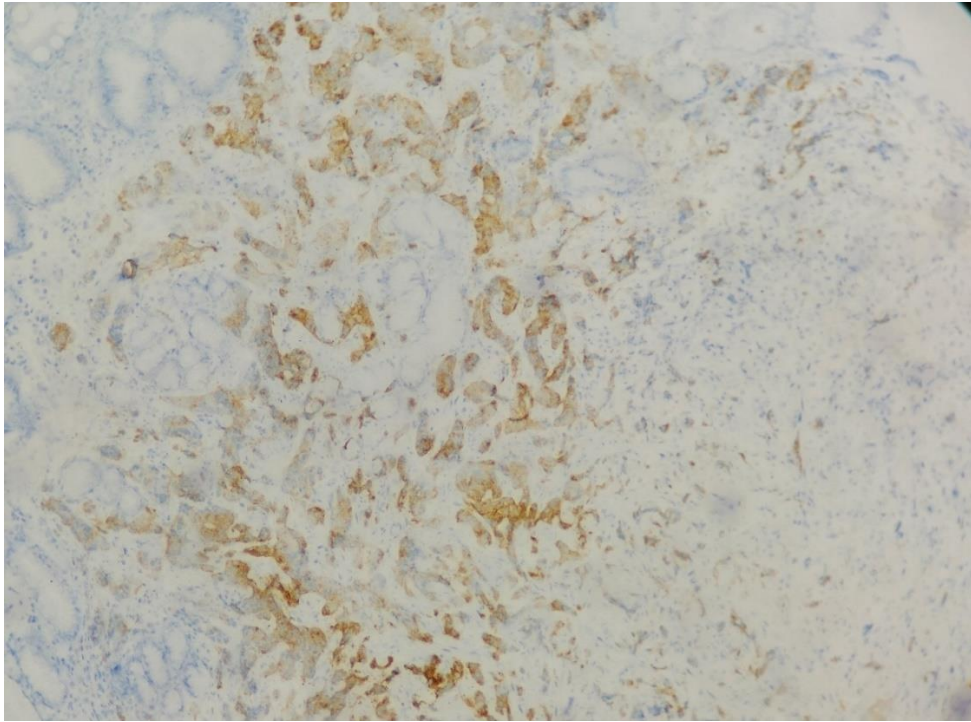


Figure 23 : Marquage positif à la chromogranine A

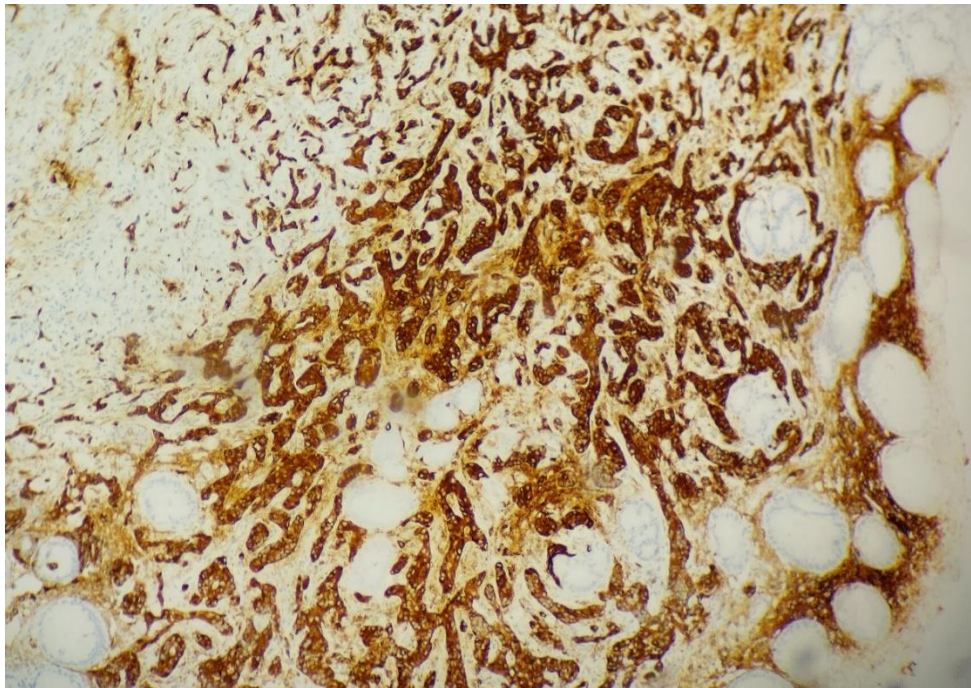


Figure 24 : Marquage positif à la synaptophysine

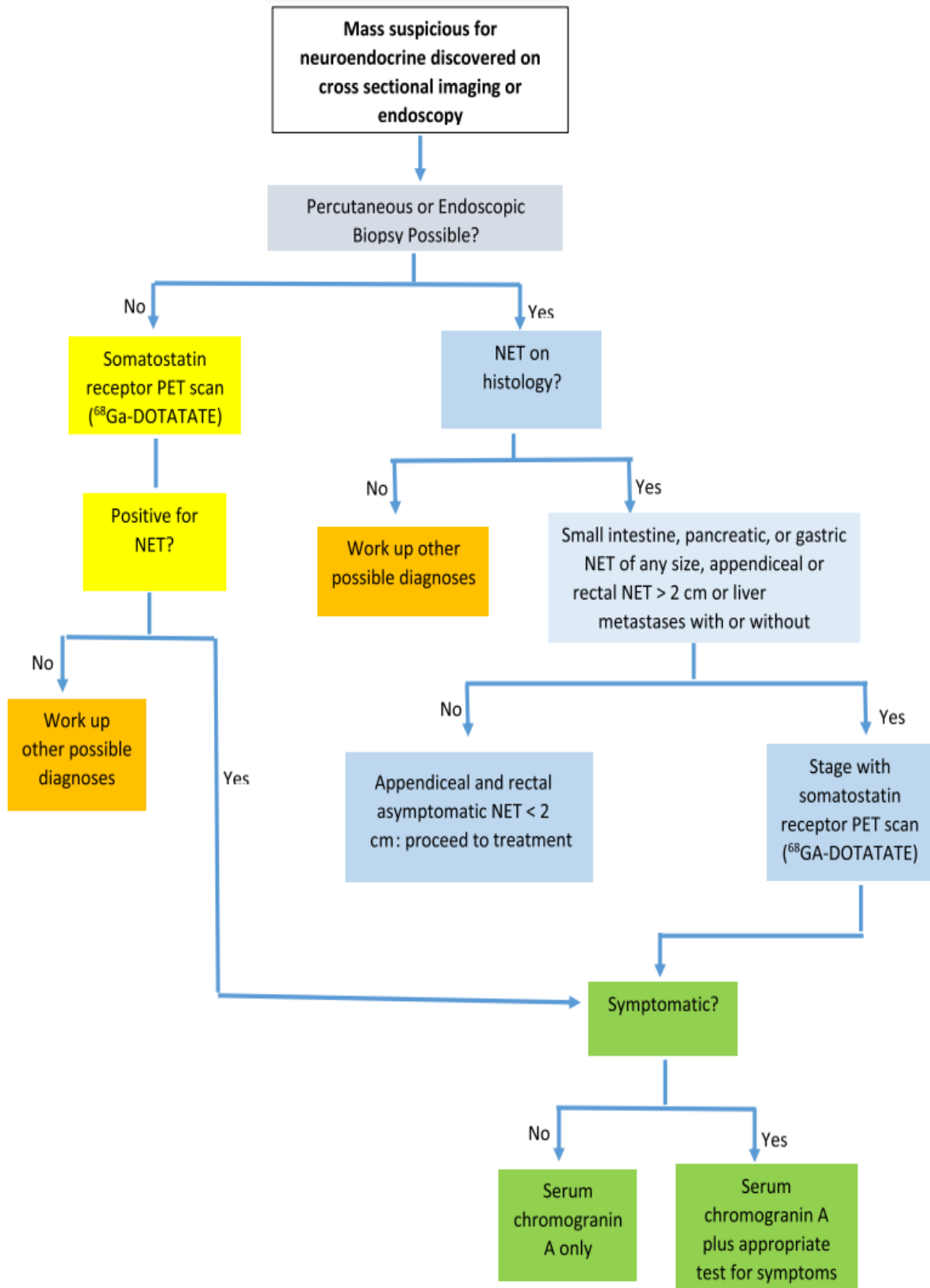


Figure 25 : Procédures de diagnostic en cas de suspicion de TNE

IV- Classifications :

1- Classification de l'OMS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les tumeurs neuroendocrines en fonction du potentiel de malignité de la tumeur

- **La classification OMS 2010**

Dans la classification 2010 de l'OMS pour les TNE gastro-intestinales, toutes les tumeurs sont considérées comme malignes avec un potentiel de métastases. Le grade de la tumeur est basé sur la prolifération (c'est-à-dire l'indice Ki-67) et le nombre de mitoses.

La classification comprend également un système de stades.

Les tumeurs bien différenciées sont appelées CNE de type G1 ou G2, et les tumeurs les plus malignes, qui étaient classées dans l'OMS 2000 comme des NEC peu différenciées, sont maintenant appelées NEC à grandes cellules ou à petites cellules de type G3.

Les carcinomes G3, néoplasmes très agressifs et de mauvais pronostic, sont rares dans le rectum, mais plus fréquents dans le côlon.

Les données disponibles soutiennent le nouveau système de classification des TNE de l'estomac, du duodénum et du pancréas, cependant, sa valeur pronostique est moins bien documentée pour les tumeurs de l'intestin.

Les patients présentant des métastases à distance ont un pronostic significativement plus mauvais que les patients présentant une maladie locale (sans métastases régionales ou à distance).

Selon la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 9% des patients atteints d'une TNE rectale ont une maladie disséminée.

La taille de la tumeur, un taux de mitose élevé, un mode de croissance invasif et une invasion lymphovasculaire ont été associés à un pronostic plus défavorable, mais aucun rapport n'a décrit la corrélation entre les différentes classifications et le pronostic des TNE rectales.[63]

Tableau 7 : Classification OMS (2010) des tumeurs neuroendocrines digestives[64]

Tumeur neuroendocrine G1

Morphologie bien différenciée

Index mitotique < 2 et index Ki-67 ≤ 2 %

Carcinome neuroendocrine

Morphologie peu différenciée

Type à grandes cellules

Type à petites cellules

Tumeur neuroendocrine G2

Morphologie bien différenciée

Index mitotique : 2–20 et/ou index Ki-67 : 3–20 %

Carcinome mixte adénoneuroendocrine (MANEC)

- **Classification OMS 2017**

En 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis à jour la classification des TNE.

Le classement histologique est basé sur l'indice mitotique et l'indice Ki-67 qui sont enregistrés dans les points chauds de la tumeur.

Pendant la division cellulaire, la protéine Ki-67 se trouve dans le noyau de la cellule. La proportion de cellules tumorales Ki-67 positives (indice Ki-67) est en corrélation avec la prolifération cellulaire, l'évolution clinique et le pronostic. Un grade plus élevé est considéré s'il y a une divergence entre l'indice mitotique et l'indice Ki-67. Le carcinome mixte, adénoneuroendocrine a été renommé MiNEN (mixed neuroendocrine neoplasm), étant donné que les néoplasmes mixtes peuvent contenir une composante non endocrine autre que l'adénocarcinome, par exemple un carcinome à cellules acineuses ou un carcinome spinocellulaire. Chaque composant doit représenter au moins 30% pour entrer dans la catégorie des MiNEN.[65]

Tableau 8 : Classification OMS 2017 ; les modifications par rapport à la classification OMS 2010 [64]

Tumeur neuroendocrine G1 Morphologie bien différenciée Index mitotique < 2 et index Ki-67 < 3 %	Les critères de diagnostic ont été légèrement modifiés par rapport à la classification OMS 2010 ; le grade G1 est défini par un index Ki-67 strictement inférieur à 3 % et non plus ≤ 2 %
Tumeur neuroendocrine G2 Morphologie bien différenciée Index mitotique : 2–20 et/ou index Ki-67 : 3–20 %	Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par rapport à la classification OMS 2010
Tumeur neuroendocrine G3 Morphologie bien différenciée Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20 %	Cette catégorie n'existait pas dans la classification OMS 2010
Carcinome neuroendocrine Morphologie peu différenciée Type à grandes cellules Type à petites cellules Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20 %	Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par rapport à la classification OMS 2010
Tumeur mixte neuroendocrine–non neuroendocrine (MIXed NEuroendocrine non neuroendocrine Neoplasm, MiNEN)	La terminologie a été modifiée par rapport à la classification OMS 2010, où le terme utilisé était celui de tumeur mixte adénoneuroendocrine (MANEC)

- **Classification OMS 2019**

Tableau 9 : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l’OMS.

Adapté et modifié d’après (WHO Classification of Tumors. 2019). [66]

	Ki67	Indice mitotique
<i>Grade 1 (G1)</i>	< 3%	< 2
<i>Grade 2 (G2)</i>	3 – 20 %	2 – 20
<i>Grade 3 (G3)</i>	> 20 %	> 20

	Grade	Différenciation
<i>TNE G1</i>	G1	Bien différenciée
<i>TNE G2</i>	G2	Bien différenciée
<i>TNE G3</i>	G3	Bien différenciée
<i>CNE</i>	G3	Peu différenciée, à grandes ou à petites cellules
<i>MiNEN</i>		Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine

2- Classification TNM

L'estomac, l'intestin grêle, le côlon et le rectum sont composés de diverses couches de tissus. Le stade dépend souvent de la couche dans laquelle la tumeur s'est développée.

Seuls les TNE bien différenciées et les carcinomes neuroendocriniens bien différenciés utilisent les stades suivants, (A noter que les carcinomes neuroendocrines ont la même classification que les tumeurs exocrines de localisations identiques.) :

Tableau 10 : 8ème classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des TNE
selon l'UICC (2017). [66]

	Estomac	Duodénum	Intestin grêle	Appendice	Colon / Rectum
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée				
T0	Pas de signe de tumeur primitive				
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Duodénum : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm Ampoule : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Taille tumorale < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm
T2	Envahit la musculature ou > 1 cm	Duodénum : Envahit la musculature ou > 1 cm Ampoule : Envahit la sous-muqueuse ou la musculature duodénale ou > 1 cm	Envahit la musculature ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 2 cm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	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	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				
	<hr/> M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques				



Prise en charge

Traitement

Dans le traitement des cancers, une équipe multidisciplinaire s'organise pour créer un plan de prise en charge global du patient qui combine différents types de traitements. Et, c'est particulièrement important pour les personnes atteintes d'une TNE.

Les options et recommandations de traitement dépendent de plusieurs facteurs, dont le stade et le grade du cancer, les effets secondaires possibles, les préférences du patient et son état de santé général.

➤ Surveillance active

La surveillance active, également appelée " attente vigilante " ou " Watch-and-wait ", peut parfois être recommandée. Cette approche est utilisée le plus souvent pour les TNE de bas grade qui peuvent se développer lentement et ne pas se propager ou causer de problèmes pendant plusieurs mois ou années. Avec cette approche, la tumeur est étroitement surveillée par des tests réguliers, qui peuvent inclure :

- Des tests d'imagerie, généralement des tomodensitométries ou parfois des IRM.
- Des analyses de sang
- Des examens physiques.

Le traitement actif ne commence généralement que si la tumeur montre des signes de croissance ou de propagation.

I- Moyens thérapeutiques

1- Traitements symptomatiques

a- Les analogues de la somatostatine dans le traitement des tumeurs neuroendocrines

L'hormone peptidique cyclique somatostatine (SST) est naturellement présente dans le corps des mammifères, principalement dans le système nerveux central, le pancréas et le tractus gastro-intestinal (GI).

Elle possède un large éventail de fonctions inhibitrices, notamment l'inhibition des hormones hypothalamiques, la régulation de la gastrine et de la sécrétion d'acide gastrique, la libération d'insuline, de glucagon, d'amylase pancréatique et d'autres hormones dans le tube digestif comme la cholécystokinine, le peptide intestinal vasoactif et la sécrétine.

En outre, il peut exercer des effets inhibiteurs sur la prolifération cellulaire. Des effets anti-inflammatoires et anti-nocicepteurs ont même été décrits. Ces propriétés font de la somatostatine un candidat potentiel pour une utilisation thérapeutique dans un vaste éventail de maladies.

Actuellement, elle est utilisée pour traiter l'acromégalie, la maladie de Cushing, certaines formes d'hémorragie gastro-intestinale haute et les tumeurs neuroendocrines (TNE).

Sa production s'effectue en deux étapes : Un grand peptide précurseur appelé préprosomatostatine est clivé et converti en prosomatostatine, à partir de laquelle sont produites les deux isoformes actives de somatostatine mentionnées ci-dessus. Leurs fonctions se chevauchent fortement, la plus courte apparaît beaucoup plus fréquemment, tandis que la plus grande est plus puissante.

Elles ont une demi-vie très courte d'environ 3 minutes, ce qui limitait initialement leur utilisation pharmacologique dans le traitement des maladies ; des analogues de la somatostatine à plus longue durée de vie ont dû être développés ; le premier était l'octréotide.

Au fil des ans, de nombreux autres analogues ont été ajoutés à l'arsenal thérapeutique, notamment le lanréotide, le vapréotide, le seglitide et le pasiréotide, avec des demi-vies de 1,5 à 2 heures.

L'effet de la somatostatine sur les différentes cellules des différents tissus est en partie déterminé par les types de récepteurs de la somatostatine exprimés à leur surface.

Les effets antisécrétoires sont principalement obtenus par une inhibition de l'exocytose, par exemple, en modifiant les niveaux de seconds messagers, comme l'AMPc, ou en activant des canaux ioniques, et donc en modifiant les niveaux de calcium intracellulaire.

Les effets antiprolifératifs sont obtenus en induisant l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose par l'intermédiaire de protéines tyrosine phosphatases ou éventuellement en inhibant la libération de facteurs de croissance.

Le problème est encore compliqué par le fait que les récepteurs peuvent former des dimères, ce qui leur confère des propriétés pharmacologiques uniques.

Il existe des profils de récepteurs caractéristiques de certaines tumeurs - il a été démontré à plusieurs reprises que les tumeurs neuroendocrines expriment les récepteurs 2 et 5 de la somatostatine, ce qui en fait des cibles thérapeutiques pour certains analogues de la somatostatine.[67]

b- Interféron alpha

L'interféron (IFN) alpha a été introduit dans le traitement des TNE dans les années 1980 par Öberg et ses collègues.[68] Il possède plusieurs mécanismes d'action sur la prolifération et la différenciation cellulaires.[69]

Plus de 30 études incluant des centaines de patients atteints de TNE traités par IFN, avec des périodes de traitement de 39 ± 35 semaines en moyenne, ont montré un soulagement des symptômes dans 70 % des cas et une réponse biochimique dans 60 % des cas, avec une stabilisation de la tumeur pendant des périodes limitées chez la plupart des patients.

Cependant, le traitement par l'IFN est limité par des effets secondaires difficiles à supporter : des symptômes pseudo-grippaux, qui durent plusieurs jours après le traitement, à la fatigue chronique, à la toxicité hépatique, à la suppression de la moelle osseuse, à la dépression et aux maladies auto-immunes, principalement la thyroïdite.

En général, le traitement par IFN est réservé aux patients qui résistent ou ne peuvent pas tolérer l'ASS et d'autres thérapies systémiques, en complément de l'ASS pour un meilleur contrôle des symptômes, ou comme pont, avant l'instauration d'autres traitements.[8]

c- ASSs et IFN α en association

L'ajout de l'IFN α aux SSA a été étudié dans plusieurs essais afin d'optimiser la réponse à la croissance tumorale, de surmonter la résistance aux SSA et de prolonger la durée de la réponse.

Malgré des études antérieures non randomisées qui ont montré des résultats prometteurs de la thérapie combinée, les derniers essais randomisés ont présenté des résultats controversés pour l'ensemble du groupe de patients, remettant en question le bénéfice réel de la combinaison par rapport à chaque traitement administré seul.

Les auteurs se sont demandés si la séquence ne serait pas une meilleure approche plutôt que la thérapie combinée. D'une part, les essais monocentriques rétrospectifs initiaux présentent des limites, comme l'inclusion d'une cohorte hétérogène de patients en termes de traitements antérieurs, de charge tumorale et de site de localisation primaire, ainsi que l'administration de doses différentes de SSA ou d'IFN α en raison de la titration individuelle. D'autre part, les limites de l'essai randomisé entraînaient l'arrêt précoce de l'essai en raison d'une accumulation lente, la population hétérogène, ou l'hétérogénéité de l'évaluation radiologique de la tumeur qui empêche de tirer des conclusions définitives sur l'avantage d'une thérapie combinée.[69]

d- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Ils représentent une réelle avancée dans le traitement symptomatique des gastrinomes, en réduisant le risque de complications liées aux ulcères tout en permettant un contrôle des symptômes digestifs.

La dose d'IPP doit être adaptée à la réponse sécrétoire clinique, endoscopique et éventuelle (flux acide basal résiduel < 10 mmol H⁺/h). Typiquement, doubler voire tripler la dose habituelle (commencer par 60 mg/j d'équivalent oméprazole)

e- Le télotristat éthyle

Le télotristat éthyle est un nouvel inhibiteur oral de la tryptophane hydroxylase, l'enzyme limitant la vitesse de biosynthèse de la sérotonine. Deux études cliniques précoces du télotristat éthyle ont démontré une activité clinique dans le syndrome carcinoïde et un profil de sécurité favorable, avec une activité minimale sur le SNC.[70]

Une récente étude prospective randomisée de phase III a démontré une réduction statistiquement significative de la fréquence des selles parallèlement à une réduction de l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5HIAA), le principal métabolite de la sérotonine, dans les urines de patients souffrant d'un syndrome carcinoïde non contrôlé et traités par le télotristat, de manière dose-dépendante.[71]

Le télotristat semble avoir un profil d'effets secondaires favorable, avec de légères nausées, un inconfort abdominal et une légère élévation des transaminases hépatiques.[8]

2- Traitement antitumoral :

a- Traitement chirurgical :

La chirurgie consiste à enlever la tumeur et certains tissus sains environnants au cours d'une opération.

L'ablation complète de la tumeur est le traitement standard des TNE du tube digestif, lorsque cela est possible. La plupart des TNE localisées du tube digestif sont traitées avec succès par la chirurgie seule. Le chirurgien enlève généralement une partie du tissu entourant la tumeur, appelée marge, afin de ne laisser aucune trace du cancer dans l'organisme.

Lorsqu'il n'est pas possible d'enlever complètement la tumeur, une chirurgie de désobstruction est parfois recommandée. La chirurgie de désobstruction enlève la plus grande partie possible de la tumeur et peut apporter un certain soulagement des symptômes, mais elle ne guérit généralement pas une TNE. La chirurgie de réduction peut être recommandée si la tumeur s'est propagée à d'autres parties du corps, ce que l'on appelle la maladie métastatique. Si

aucune chirurgie n'est possible, on parle de tumeur "inopérable" ou "non résecable". Dans ces situations, le médecin recommandera un autre type de traitement.

i. Les TNE œsophagienne :

L'œsophagectomie ouverte est une intervention chirurgicale très complexe qui est associée à des taux de morbidité, de mortalité et de récurrence relativement élevés. L'éligibilité d'un patient à une résection chirurgicale dépend fortement de l'étendue de la maladie, ainsi que de l'état général du patient.[72]

Au cours des dernières décennies, les techniques mini-invasives ont été de plus en plus adoptées pour la chirurgie œsophagienne.

En outre, les procédures laparoscopiques et thoracoscopiques sont généralement associées à une douleur moindre par rapport à leurs alternatives ouvertes, ce qui favorise la récupération. Les décisions relatives à l'approche thérapeutique initiale du cancer de l'œsophage reposent sur la stadification clinique, qui doit être réalisée avec la plus grande précision.

Après une œsophagectomie pour TNE, la continuité du tube digestif est le plus souvent rétablie par une reconstruction avec une anastomose œsogastrique. Plusieurs techniques anastomotiques sont disponibles pour construire une œsogastrostomie :

- Anastomose cervicale / intrathoracique : Lors d'une œsophagectomie pour cancer, soit la partie la plus basse de l'œsophage thoracique est réséquée, suivie d'une anastomose œsophagogastrique intrathoracique en haut de la poitrine, soit l'ensemble de l'œsophage thoracique est réséqué et combiné avec une partie de l'œsophage cervical, suivie d'une anastomose œsophagogastrique cervicale. Les anastomoses intrathoraciques et cervicales sont toutes deux couramment réalisées dans le monde, bien que la première soit de plus en plus appliquée.[73]
- Anastomose manuelle / anastomose agrafée : L'anastomose cousue à la main et l'anastomose agrafée avec un dispositif mécanique sont les méthodes les plus couramment utilisées pour construire une anastomose œsophagogastrique. Actuellement, le choix d'une anastomose suturée à la main ou agrafée dépend principalement de la préférence du chirurgien.[74]

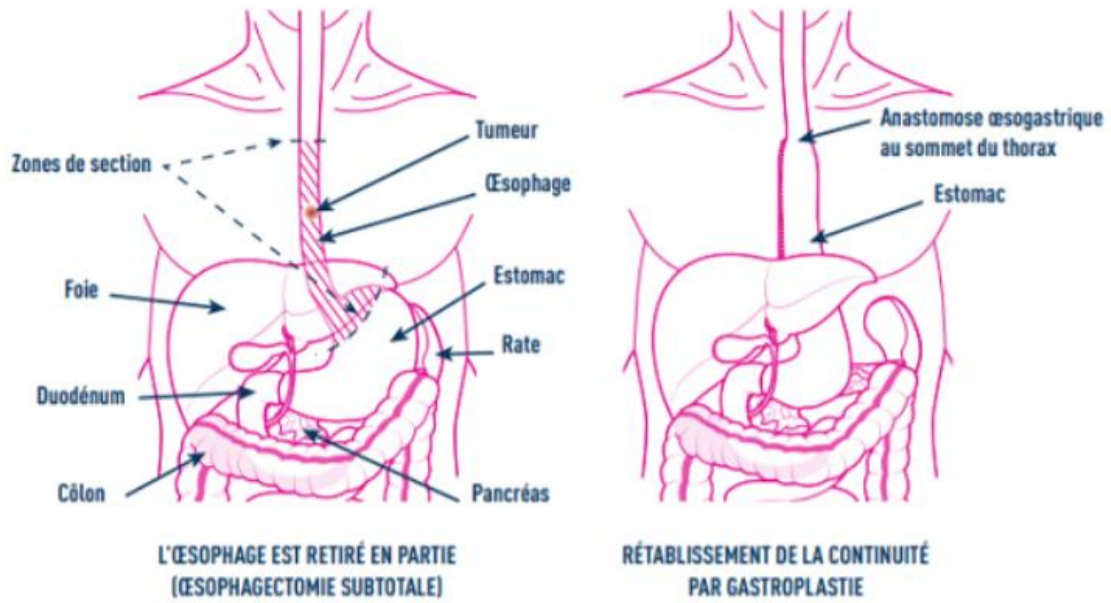


Figure 26 : L'oesophagectomie subtotale par voie transthoracique (ou intervention de Lewis Santy) avec anastomose oesogastrique thoracique.

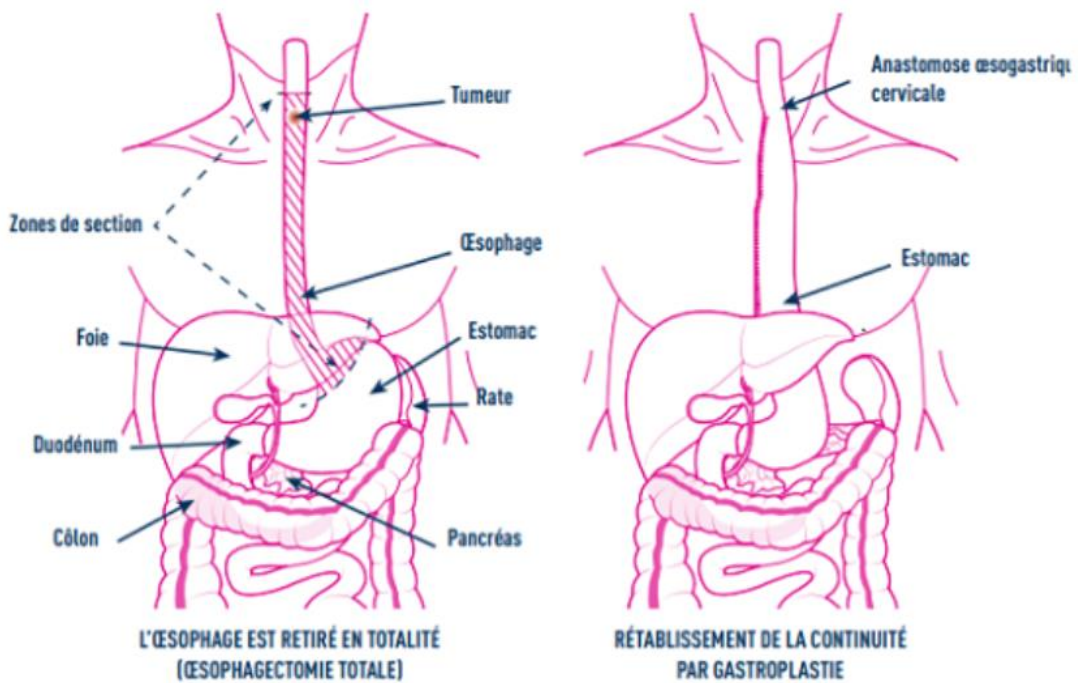


Figure 27 : L'oesophagectomie totale avec anastomose cervicale.

ii. Les TNE gastriques

Les patients atteints de TNE gastriques subissent un traitement chirurgical avec une intention curative.

Les procédures chirurgicales incluent la résection endoscopique, laparoscopique et la chirurgie ouverte traditionnelle. Une tomographie et/ou une échographie endoscopique sont réalisées dans tous les cas en préopératoire pour déterminer la localisation et la taille de la tumeur, la profondeur de l'invasion, les métastases lymphatiques locales et les métastases à distance.

Les résections endoscopiques sont réalisées par des spécialistes de l'endoscopie et des chirurgiens. La résection complète endoscopique est considérée comme l'absence de tissu tumoral résiduel à l'endoscopie et au microscope.

Les patients traités par résection ouverte ou laparoscopique subissent une gastrectomie subtotale, totale ou une résection partielle.

Les lésions sont diagnostiquées en préopératoire comme la possibilité de TNE gastriques bénignes et/ou malignes de bas grade, et sans aucun signe de métastase à distance et sans antécédents de chirurgie de l'épigastre, subissent une chirurgie laparoscopique. En complément, une résection multiviscérale est réalisée pour les tumeurs qui envahissent les tissus et organes adjacents. Des tranches congelées de la marge incisive et de la pièce chirurgicale sont systématiquement prélevées pendant l'opération.

La chirurgie est classée en trois catégories :

- R0 (résection macroscopique et microscopique complète),
- R1 (lésions résiduelles microscopiques) et
- R2 (présence de toute tumeur résiduelle macroscopique).[75]

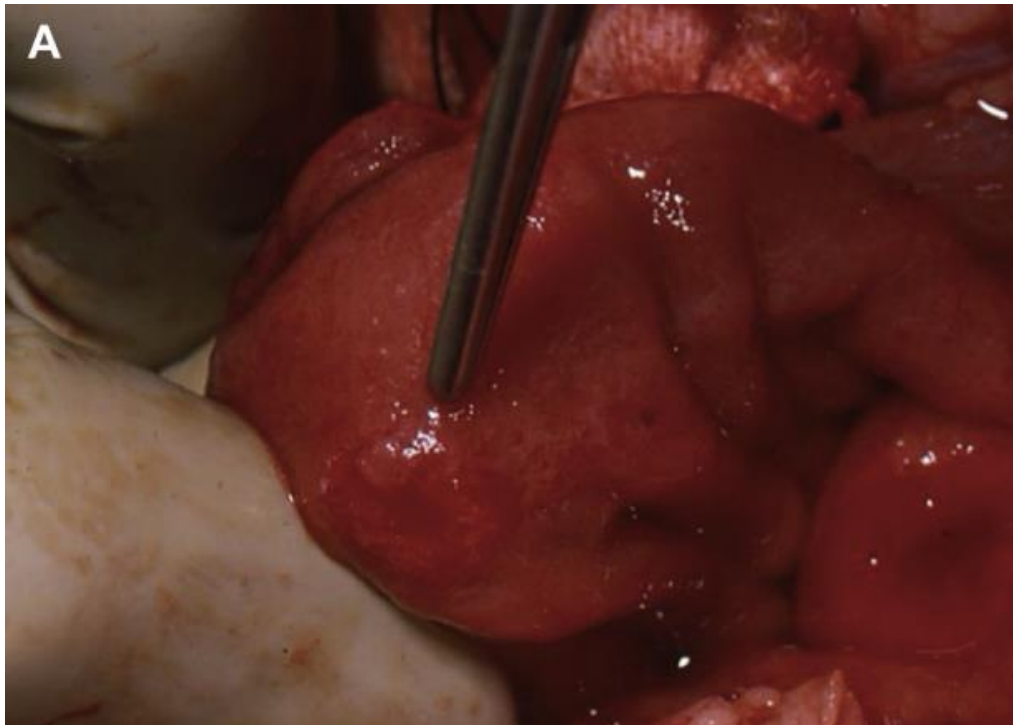


Figure 28 : Images peropératoires de la résection d'un gastrinome.

(A) Tumeur primaire comme indiqué par les pinces.

(B) Palpation bimanuelle via la duodénotomie pour évaluer la présence de lésions supplémentaires.[76]

iii. Les TNE duodénales

Les tumeurs endocrines duodénales peuvent être traitées chirurgicalement ou par résection endoscopique.

La résection partielle ou wedge resection concerne les tumeurs de la partie antérieure. Les tumeurs situées sur la face postérieure du bulbe seront retirées dans le cadre d'une duodénotomie, qui est généralement pratiquée en chirurgie ouverte.

La plupart des TNE sont indolentes et une exérèse locale peut être envisagée pour les petites lésions.

Si la tumeur est volumineuse ou si des métastases ganglionnaires sont présentes, une chirurgie oncologique doit être recommandée, telle qu'une DPC (duodéno-pancréatectomie céphalique), qui consiste à retirer la tête du pancréas, tout le duodénum, une partie de l'estomac, les voies biliaires et la vésicule biliaire, ainsi que la première partie de l'intestin. Les différents organes du système digestif sont anastomosés entre eux par l'anastomose pancréatico-digestive, l'anastomose bilio-digestive et l'anastomose gastro-jéjunale.[77]

➤ Opération de Whipple

L'intervention de Whipple, également appelée pancréaticoduodénectomie, est une opération complexe qui consiste à retirer la tête du pancréas, le duodénum, la vésicule biliaire et le canal cholédoque. On peut y avoir recours pour les tumeurs neuroendocrines situées dans le duodénum ou le pancréas.

Dans certaines situations, l'intervention de Whipple peut également impliquer l'ablation d'une partie de l'estomac ou des ganglions lymphatiques voisins.

Le chirurgien reconnecte ensuite les parties restantes du pancréas, de l'estomac et des intestins pour permettre de digérer les aliments normalement.

L'objectif de cette intervention est de retirer la tumeur et d'empêcher sa croissance et sa propagation à d'autres organes. C'est le seul traitement qui peut conduire à une survie prolongée et à une guérison pour la plupart de ces tumeurs.

L'intervention de Whipple est une opération techniquement difficile, qui implique souvent une chirurgie ouverte. Elle comporte des risques pendant et après l'opération. Ceux-ci peuvent inclure :[78]

- Saignement des zones chirurgicales.
- Infection de la zone d'incision ou de l'intérieur de l'abdomen.
- un retard dans la vidange de l'estomac, ce qui peut rendre difficile l'ingestion ou la rétention temporaire des aliments.
- Des fuite du pancréas ou du canal cholédoque.
- Diabète, temporaire ou permanent.

* L'opération de Whipple peut être réalisée de différentes manières :

- Chirurgie ouverte : Au cours d'une procédure ouverte, le chirurgien pratique une incision dans l'abdomen afin d'accéder à la tumeur. Il s'agit de l'approche la plus courante et la plus étudiée.

- La chirurgie laparoscopique : Au cours d'une chirurgie laparoscopique, le chirurgien pratique plusieurs incisions plus petites dans l'abdomen et insère des instruments spéciaux, notamment une caméra qui transmet des images vidéo à un moniteur situé dans la salle d'opération. Le chirurgien regarde le moniteur pour guider les instruments chirurgicaux lors de l'intervention de Whipple. La chirurgie laparoscopique est un type de chirurgie mini-invasive.

- La chirurgie robotique : est un type d'intervention mini-invasive dans lequel les outils chirurgicaux sont fixés à un dispositif mécanique (robot). Le chirurgien est assis à une console située à proximité et utilise des commandes manuelles pour diriger le robot. Un robot chirurgical peut utiliser des outils dans des espaces restreints et dans des coins, où les mains humaines peuvent être trop grandes pour être efficaces.[79]

La chirurgie mini-invasive présente certains avantages, tels qu'une réduction des saignements et un rétablissement plus rapide chez les patients sans complications. Mais elle prend également plus de temps, ce qui peut être difficile pour l'organisme. Parfois, une intervention

peut commencer par une chirurgie mini-invasive, mais des complications ou des difficultés techniques obligent le chirurgien à pratiquer une incision ouverte pour terminer l'opération.

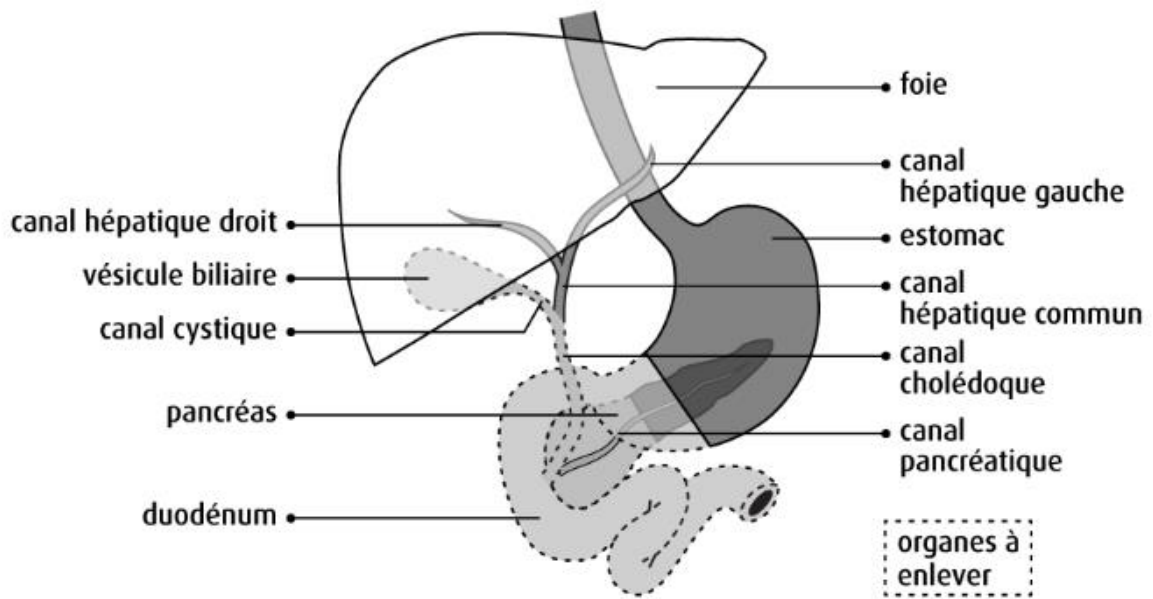
* Après l'intervention de Whipple, les patients peuvent :

-Rester dans l'unité de chirurgie générale. La plupart des personnes iront directement dans une unité de soins de chirurgie générale après l'opération pour récupérer. Le personnel infirmier et l'ensemble de l'équipe chirurgicale surveilleront les progrès plusieurs fois par jour et seront attentifs à tout signe d'infection ou de complication. Le régime alimentaire sera lentement avancé selon la tolérance. La plupart des personnes pourront marcher immédiatement après l'opération. Attendez-vous à passer au moins une semaine à l'hôpital, en fonction de votre rétablissement général.

-Rester dans l'unité de soins intensifs pendant quelques jours. S'ils présentent certaines conditions médicales ou un cas complexe, ils peuvent être admis à l'unité de soins intensifs après l'opération. Les médecins et les infirmières de l'USI surveilleront leur état en permanence afin de déceler tout signe de complication. D'autres tubes permettront d'évacuer l'urine de leur vessie et de drainer le liquide et le sang de la zone chirurgicale.

La plupart des patients sont en mesure de reprendre leurs activités habituelles quatre à six semaines après l'opération. Le temps nécessaire à leur rétablissement peut dépendre de leur état physique avant l'opération et de la complexité de l'opération.[80]

Opération de Whipple Ce qu'on enlève



Opération de Whipple Reconstruction

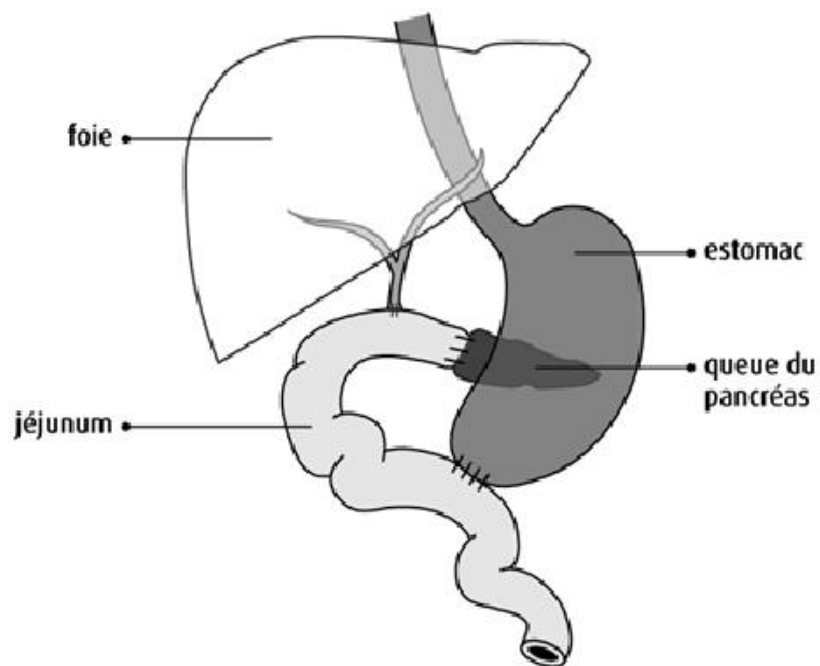


Figure 29 : Schéma de l'opération de Whipple [16]

iv. Les TNE intestinales

Le traitement chirurgical est la pierre angulaire de la gestion multimodale du SI-NET et peut être curatif lorsqu'une résection complète R0 est obtenue. Cependant, une résection R0 n'est réalisable que dans 20% des cas en raison du stade avancé habituel au moment du diagnostic.[81]

La chirurgie est le traitement de référence pour le traitement curatif des TNE de l'intestin grêle. Les principales règles de la chirurgie des TNE intestinales sont la résection de toutes les tumeurs primaires, associée à une lymphadénectomie systématique, tout en se concentrant sur la préservation de l'intestin grêle.[82] Le syndrome de l'intestin court doit être évité. La longueur de l'intestin grêle réséqué n'est pas corrélée à la quantité de ganglions lymphatiques réséqués. L'approche chirurgicale ne doit pas être une approche "pizza pie" - résection du gros intestin plus petit mésentère - et l'approche inverse doit devenir la norme.[66]

- Exploration de l'abdomen

L'exploration est la première étape chirurgicale, car jusqu'à 60-70% de la maladie passe inaperçue à l'imagerie pré-opératoire.[83]

Le chirurgien doit palper l'ensemble de l'intestin grêle et rechercher une carcinomatose et des métastases ovariennes et hépatiques.

La palpation manuelle de tout l'intestin grêle maximise la détection de multiples tumeurs synchrones, manquées chez plus de 60 % des patients sur l'imagerie préopératoire.[82] Cependant, la palpation reste encore imparfaite, car de plus en plus de lésions sont découvertes par la pathologie, en supposant que les petites tumeurs primaires peuvent être laissées en place.[84]

Après la palpation, le chirurgien appose une marque sur la tumeur palpée la plus proximale et la plus distale pour définir l'étendue de la résection intestinale à des fins oncologiques.

La surface du foie doit également être examinée, car la moitié des métastases hépatiques ne sont pas détectées par l'imagerie préopératoire. L'échographie peut être un bon complément à la palpation et à l'inspection de la surface du foie. Cependant, on trouve toujours plus de métastases à l'examen pathologique qu'à l'examen peropératoire.[85]

- La lymphadénectomie

C'est la deuxième étape chirurgicale et doit être effectuée avant la résection intestinale.

L'intestin vascularisé restant après la dissection du mésentère guidera l'étendue de la résection intestinale à des fins vasculaires.

La lymphadénectomie peut être un défi, notamment en présence d'une fibrose mésentérique étendue ou d'un grand MLNM (Mesenteric Lymph Node Metastases) entourant la vascularisation mésentérique supérieure (LN stade III). La lymphadénectomie est toujours nécessaire, même dans les cas de petites tumeurs primaires (<1 cm), parce que les MLNM sont presque toujours présents (80%), et parce que la lymphadénectomie améliore la survie et peut éviter des complications locales aiguës.[66], [86]

Des analyses rétrospectives de registres ont suggéré qu'au moins 8 (ou éventuellement 12) ganglions retirés sont nécessaires pour améliorer la survie globale.[87] De plus, les recommandations françaises ont suggéré de discuter d'une " ré-intervention " après une évaluation post-opératoire par TEP-FDOP ou TEP-68Ga si moins de 8 ganglions lymphatiques ont été réséqués.[84]

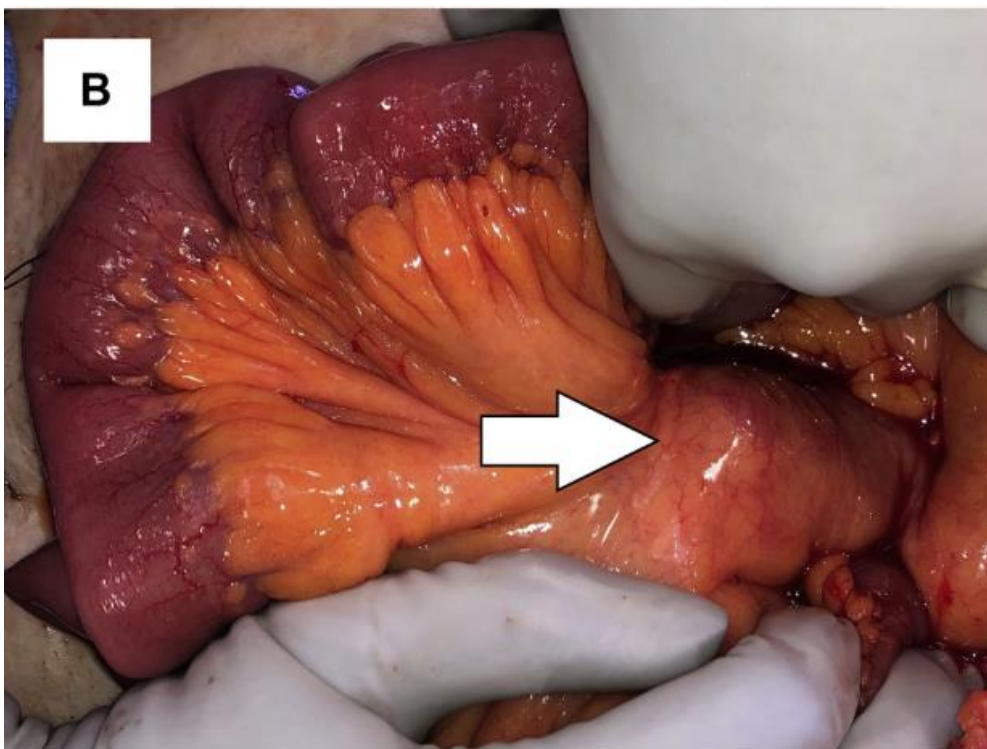
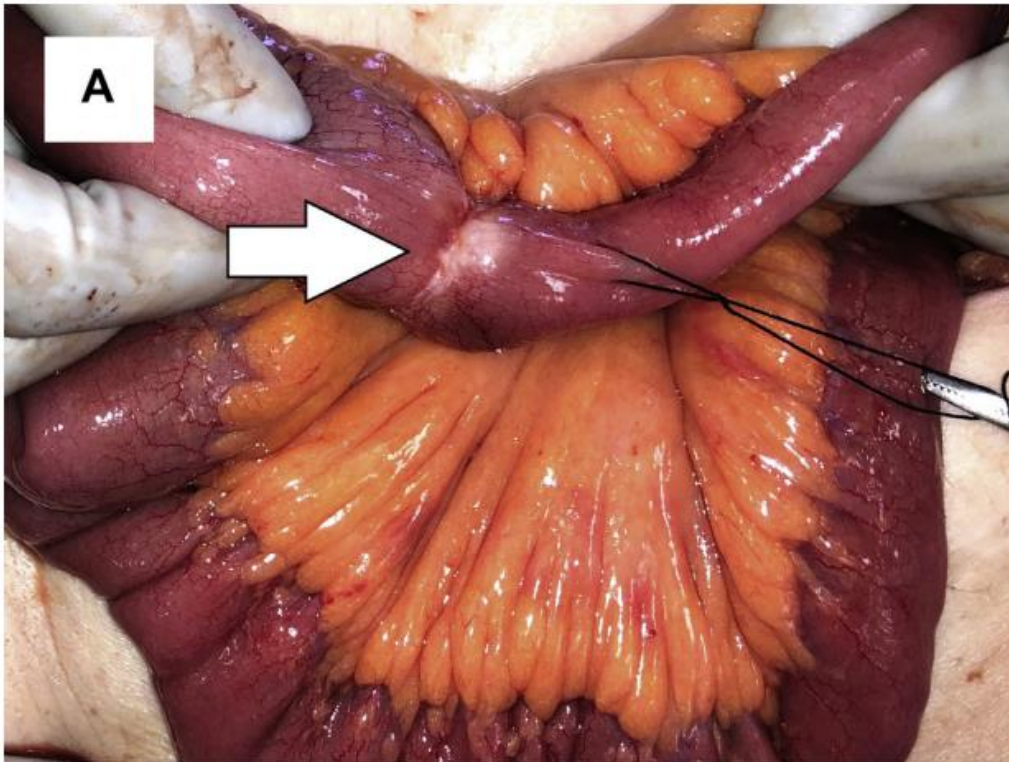


Figure 30 : Images peropératoires d'une tumeur primaire (A, flèche) et de la masse mésentérique associée chez un patient subissant la résection d'une TNE de l'intestin grêle (B, flèche).

v. Les TNE appendiculaires

La prise en charge d'une TNE de l'appendice dépend de la taille et du degré d'extension de la lésion primaire. Considérant que ces tumeurs sont généralement des lésions de très petite taille, leur diagnostic coïncide généralement avec leur résection.

Les approches laparoscopiques sont de plus en plus utilisées pour l'appendicectomie et l'hémi-colectomie droite.

L'appendicectomie laparoscopique pour les tumeurs appendiculaires semble avoir un taux légèrement plus élevé de résection inadéquate, toutefois, le pronostic est significativement plus favorable par rapport à l'appendicectomie ouverte.

Tout patient subissant une appendicectomie doit faire l'objet d'une inspection complète de l'intestin grêle au moment de l'opération. L'évaluation histopathologique de l'appendice réséqué doit inclure la localisation, la taille et la nature détaillée de toute tumeur, ainsi que la présence d'une invasion méso-appendiculaire ou d'une invasion vasculaire et/ou neurologique, avec évaluation du Ki-67.[88]

vi. Les TNE coliques

La chirurgie radicale implique l'excision de tout le côlon avec des marges > 5cm, proximale et distale, en plus d'une résection mésocolique et ganglionnaire adjacente et ligature du pédicule vasculaire à son origine.

Types de laparotomie ou de chirurgie laparoscopique réalisées :

Si la TNE est au niveau du colon droit, une hémi-colectomie droite et une anastomose iléale transverse sont réalisées.

Dans la TNE du côlon gauche, une hémi-colectomie gauche ou colectomie segmentaire gauche avec anastomose colorectale.

Colectomie totale et anastomose iléo-rectale.

Résection colorectale totale avec anastomose iléo-anale.

➤ Le chirurgien peut procéder par une laparotomie ou une technique laparoscopique.

- La technique ouverte (ou laparotomie) : une grande incision est pratiquée dans l'abdomen pour avoir accès direct à la tumeur.

- La technique laparoscopique (ou cœlioscopique) : de petites incisions sont pratiquées dans l'abdomen. Un endoscope et des outils sont insérés par ces incisions pour réaliser l'opération.

La technique laparoscopique a tendance à réduire la durée du séjour à l'hôpital, à accélérer le temps de récupération et à réduire la douleur au niveau des incisions. Certains patients ne peuvent pas subir une résection intestinale par laparoscopie à cause de la localisation ou du stade du cancer, voire d'autres facteurs.[89]

➤ Anastomose

Une fois qu'une partie de l'intestin a été enlevée, les deux extrémités restantes de l'intestin sont reliées à l'aide de points de suture ou d'agrafes (staples).

Lorsque totalité du colon est enlevée, l'anastomose se situe entre l'intestin grêle et l'anus, on parle d'anastomose iléo-anale. Lorsqu'elle se situe entre le côlon et l'anus, on parle d'anastomose colo-anale.

Le chirurgien peut former l'iléon ou le côlon en une poche (appelée J-pouch) avant de le relier à l'anus. Une poche en J permet de retenir les selles lorsque le rectum est enlevé. Il permet de réduire le nombre de selles de la personne et de gérer l'incapacité à contrôler les selles.

Dans certains cas, une anastomose n'est pas réalisée. L'une ou les deux extrémités de l'intestin sont alors fixées à une ouverture sur l'abdomen. Cette procédure s'appelle une colostomie ou une iléostomie, selon la partie de l'intestin utilisée.[90]

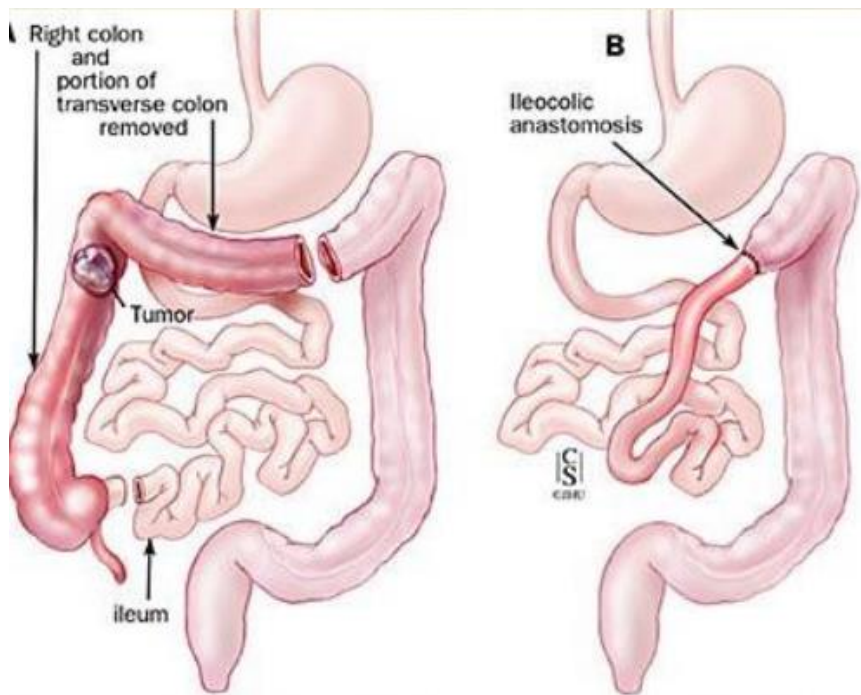


Figure 31 : Hémicolectomie droite avec anastomose iléo transverse

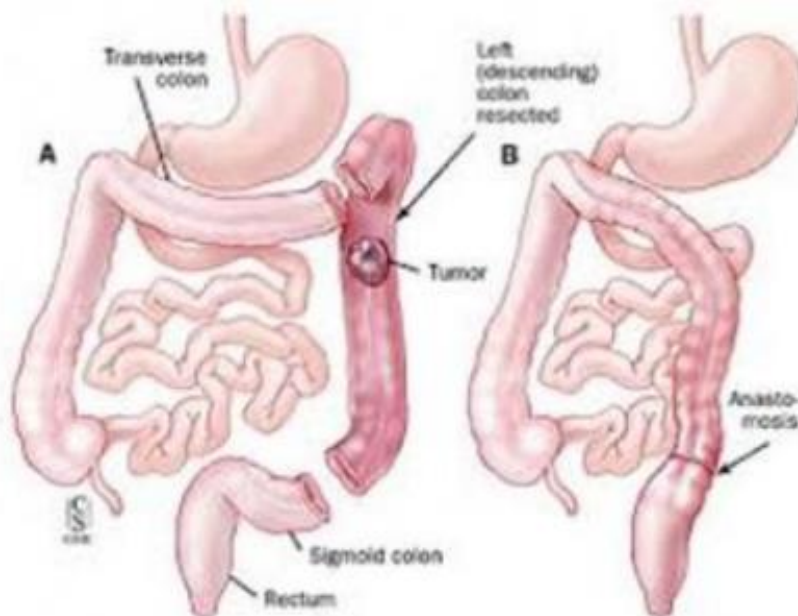


Figure 32 : Hémicolectomie gauche avec anastomose colo-rectale

vii. Les TNE rectales

Un traitement local est recommandé pour certaines petites TNE bien différenciées dans le rectum. Il peut s'agir d'une excision par circulation électrothermique ou d'une excision muqueuse ou d'une excision transanale partielle. Discuter d'une prise en charge chirurgicale plus poussée en cas de doute sur l'extension profonde et locorégionale, ou si la taille de la tumeur est supérieure à 1 cm.

Ensuite, une attitude plus radicale doit être proposée :

- Résection antérieure : Par voie abdominale, une résection rectale partielle est réalisée et le mésorectum est réséqué à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur, suivi d'une anastomose colo-rectale voire d'une anastomose colo-sus-anale.
- Résection complète du rectum et du mésorectum par voie abdominale et anastomose colo-anale par voie périnéale.
- La résection intersphinctérienne ; c'est une résection du rectum qui s'étend au-dessus et à l'intérieur de l'appareil sphinctérien. La restauration de la continuité est réalisée par une anastomose coloanale sur le réservoir J.
- Amputation abdomino-périnéale sans préservation de la fonction sphinctérienne. Il comprend la résection transabdominale du côlon sigmoïde inférieur et du rectum pelvien avec mésorectum, et la résection transpérinéale du canal anal, du sphincter, d'une partie du muscle releveur de l'anus et de la peau périnéale.

b- Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des médicaments anticancéreux pour détruire les cellules cancéreuses (cytotoxiques). Elle est généralement utilisée pour traiter les carcinomes neuroendocriniens peu différenciés lorsque les autres traitements ne fonctionnent pas ou ne peuvent pas être utilisés.

La chimiothérapie peut être une thérapie systémique, ce qui signifie que les médicaments circulent dans le sang pour atteindre et détruire les cellules cancéreuses dans tout le corps. La

chimiothérapie peut également être une thérapie régionale. La thérapie régionale est administrée dans une zone spécifique du corps.

Les agents cytotoxiques sont la pierre angulaire du traitement des patients atteints de TNE gastro-intestinales peu différenciées. Plusieurs petites études sur le platine et l'étoposide dans les NEC gastro-intestinaux peu différenciés ont démontré des taux de réponse objective allant de 42% à 67%. [91]

Le carboplatine a montré une efficacité équivalente et une toxicité plus faible que le cisplatine dans une vaste étude rétrospective. [92] Les réponses aux régimes à base de platine sont rapides chez les patients atteints de NEC, mais les rémissions sont généralement de courte durée. Il existe peu de traitements de seconde ligne connus et efficaces pour les GEP-NEC.

Le FOLFIRI (acide folinique, 5-fluorouracile [5-FU] et irinotécan) et le FOLFIRINOX (FOLFIRI plus oxaliplatine) ont récemment fait preuve d'une certaine activité chez les patients qui progressent avec les schémas à base de platine. [93], [94]

Les agents utilisés comprennent les agents alkylants (streptozocine, dacarbazine et témozolomide), les antimétabolites (5-fluorouracile et capécitabine) et les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine). De multiples essais de phase II et III ont porté sur des agents individuels et des associations d'agents. Des études plus anciennes avaient examiné la streptozocine par rapport à son utilisation en association avec le 5-fluorouracile ou la doxorubicine. Le traitement combiné a permis d'améliorer les taux de réponse et les taux de survie médians. [95]

Une étude de phase II/III plus récente comparant les résultats d'une thérapie combinée de 5-fluorouracile avec doxycycline ou streptozocine a montré que la survie était meilleure lors de l'utilisation d'une thérapie combinée de 5-fluorouracile et streptozocine par rapport au 5-fluorouracile avec doxycycline.

De plus, un essai de phase II comparant les résultats entre la capécitabine orale, le promédicament du 5-fluorouracile, et la perfusion de 5-fluorouracile a trouvé des résultats comparables avec un profil d'effets secondaires bien toléré (principalement diarrhée et fatigue). [7]

L'irinotécan/cisplatine (IP) et l'étoposide/cisplatine (EP) sont les régimes de chimiothérapie les plus courants pour les TNE gastro-intestinaux avancés progressifs.[96] Plusieurs études ont montré que la capécitabine associée au témozolomide (CAPTEM),[97] le bevacizumab, le 5-fluorouracile,[98] et la streptozotocine peuvent également être appliqués aux TNE gastro-intestinaux non résecables.

Compte tenu du niveau de preuve actuel de la chimiothérapie cytotoxique, leur utilisation reste très controversée.

Un débat subsiste sur la question de savoir si les toxicités associées aux régimes existants justifient une utilisation généralisée ; cependant, elle reste une option importante pour les patients n'ayant pas d'autres alternatives.[99], [100]

➤ **La chimioembolisation**

La chimioembolisation trans-artérielle (TACE) est considérée comme une option thérapeutique utilisée dans le traitement des métastases hépatiques secondaires aux tumeurs neuroendocrines. Elle peut être utilisée pour administrer des produits de chimiothérapie directement aux tumeurs hépatiques métastatiques.

Bien qu'il s'agisse d'une procédure sûre, elle n'est pas sans complications, la plus fréquente étant la cholécystite aiguë. Les autres complications décrites sont la thromboembolie pulmonaire, l'abcès hépatique, les lésions de la muqueuse gastro-intestinale, les lésions des voies biliaires, etc.[101]

c- Radiothérapie

i. Radiothérapie vectorisée interne

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une radiothérapie intraveineuse utilisant des radiopharmaceutiques à tropisme tumoral.

Elle consiste à irradier spécifiquement des cibles tumorales à l'aide de ces molécules marquées par des radionucléides émettant des rayonnements β , α ou encore des électrons Auger, injectés par voie intraveineuse. L'efficacité et la toxicité de la RVI dépendent de

plusieurs paramètres, notamment de la nature du vecteur, de la cible et du radioélément utilisé. Les lésions radio-induites par ces radioéléments ciblent les protéines, les glucides et les lipides ainsi que les acides nucléiques (ARN et ADN). Plusieurs types de dommages à l'ADN peuvent se produire : rupture simple ou double brin, liaisons ADN-ADN ou ADN-protéine.[102] Les radiations peuvent également induire l'apoptose des tumeurs en activant des récepteurs de mort cellulaire.[103] Les émetteurs β sont particulièrement utilisés pour la radiothérapie ciblée.[104] Leur utilisation en RVI permet donc d'envisager la destruction des cellules adjacentes aux cellules ciblées. Ce mécanisme de " cross fire " et d'effet secondaire peut augmenter l'efficacité du traitement. L'utilisation d'un émetteur alpha dans les essais précliniques et cliniques a conduit à une efficacité thérapeutique remarquable.[105]

ii. Radiothérapie externe

L'amélioration des techniques d'irradiation permet de délivrer localement de fortes doses de rayonnement aux lésions, avec des dommages minimes aux tissus environnants. Cependant, comme les TNE G1 et G2 sont généralement considérées comme radio-résistantes, et que les données sur l'activité et la sécurité des techniques de radiation dans ces tumeurs sont limitées, leur utilisation dans les TNE se limite principalement à la palliation des symptômes liés aux métastases osseuses ou cérébrales ou au contrôle de la douleur.[106], [107]

d- Thérapie par radionucléide à récepteur peptidique.

La PRRT est réalisée en conjuguant un radioisotope émetteur de β à un ASS. L'ASS radiomarqué peut cibler sélectivement les TNE en se liant aux SSTR surexprimés, puis être internalisé, irradiant ainsi les cellules tumorales.[108]

La réponse au traitement est liée à l'expression tumorale des SSTR. Plusieurs radioconjugués d'ASS ont été étudiés, notamment ^{111}In -DTPA, ^{90}Y -DOTATOC et ^{177}Lu -DOTATATE.[109]

L'essai NETTER-1 a révélé, chez des patients atteints de TNE de l'intestin moyen à un stade avancé, progressif et positif pour le SSTR, que le ^{177}Lu -DOTATATE associé à l'octréotide LAR avait amélioré la SSP par rapport à une dose accrue d'octréotide LAR seul après la date

limite de 20 mois (65,2% contre 10,8%). Une neutropénie, une thrombocytopénie et une lymphopénie ont été observées dans le groupe traité par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.[7], [110]

e- Analogues de la somatostatine

De multiples études rétrospectives et de phase 2 ont étudié les effets antitumoraux des ASS chez les patients atteints de TNE gastro-intestinales.

Bien que les taux de réponse radiographique objective ont été faibles (généralement <5%), une stabilisation de la maladie a été observée chez environ 40 à 60% des patients.[111]

f- Interférons

Plusieurs études randomisées ont étudié l'activité antiproliférative de l'IFN en association avec l'octréotide ou le lanréotide, et n'ont pas réussi à démontrer un avantage clair de la thérapie combinée par rapport à la monothérapie par ASS.[91]

Cependant, ces études n'avaient pas la puissance suffisante pour évaluer l'impact de l'IFN sur la survie et ont porté sur des populations de patients hétérogènes. En raison d'un rapport toxicité/bénéfice étroit, l'utilisation de l'IFN chez les patients atteints de TNE gastro-intestinales est actuellement limitée.

g- Thérapies ciblées

i. Inhibiteurs de la cible mammalienne (mécaniste) de la rapamycine (mTOR) :

mTOR est une protéine kinase de type sérine/thréonine, qui régule plusieurs processus cellulaires tels que la croissance, la prolifération et la survie des cellules.[112]

Une suractivation anormale de mTOR a été observée dans de nombreux modèles de cancer, y compris les TNE, et il a été démontré que l'inhibition de mTOR par la rapamycine et ses analogues comme le RAD001, connu sous le nom d'évérolimus (Afinitor, Novartis Oncology), arrête la prolifération des cellules tumorales et ralentit la croissance de la tumeur. Il est intéressant de noter que les études précliniques ont démontré que la sensibilité à

l'évérolimus peut varier d'un patient à l'autre, même si la tumeur a le même site d'origine.[112], [113]. Plus récemment, l'évérolimus a été approuvé dans les TNE intestinales progressives non fonctionnelles.

Il est important de noter que l'association de l'évérolimus et des SSA est censée avoir un effet synergique, et que ces médicaments sont donc généralement utilisés en association chez les patients atteints de TNE évolutives.

Le profil de sécurité de l'évérolimus est difficile, avec environ 60% des patients nécessitant une réduction de la dose et jusqu'à 19% nécessitant l'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires, tels que stomatite, éruption cutanée, diarrhée, fatigue, perte de poids, hyperglycémie, infections des voies respiratoires supérieures, etc.[8], [114]

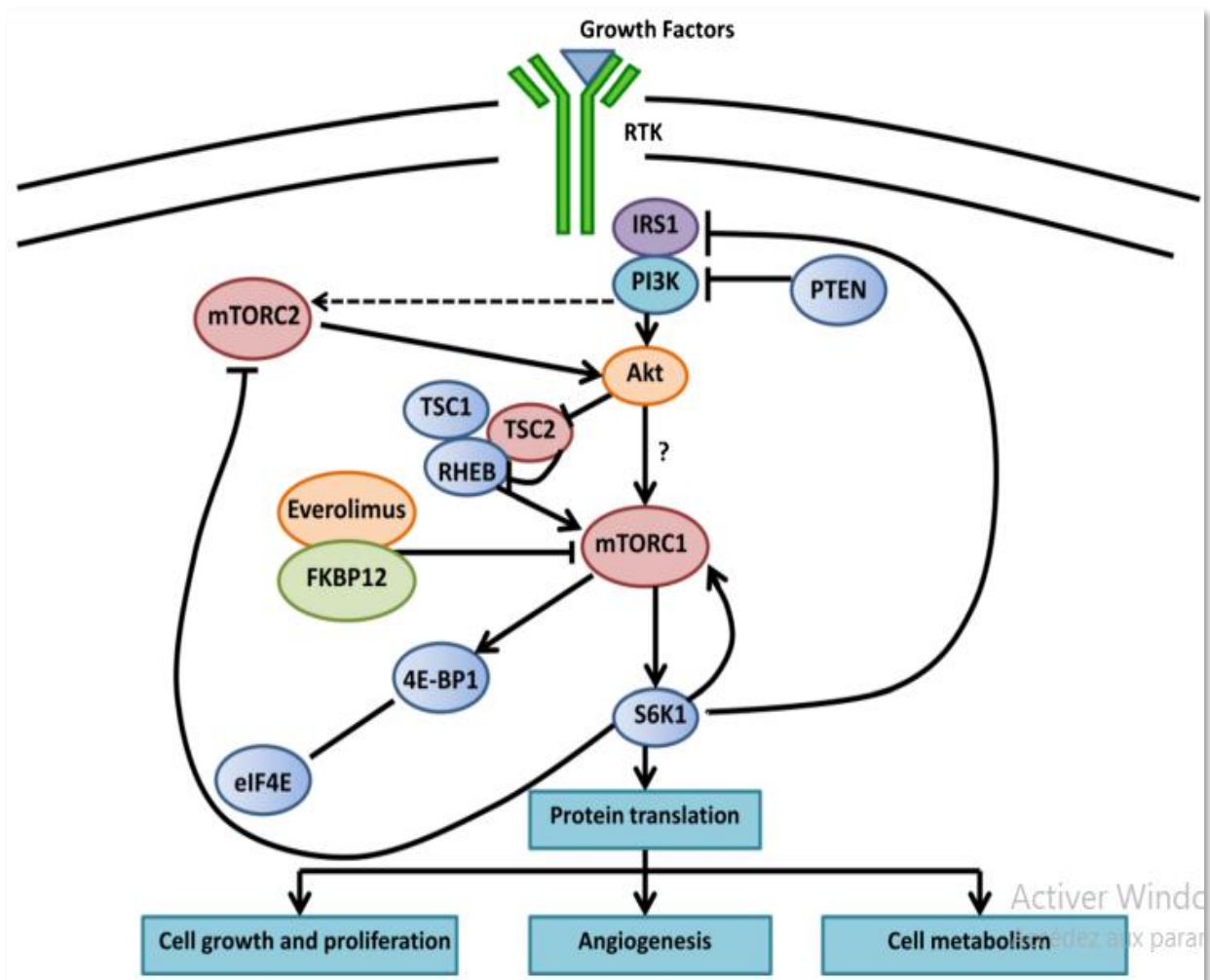


Figure 33 : La voie de signalisation mTOR. Représentation simplifiée des composants clés du réseau de signalisation mTOR. La voie mTOR joue un rôle important dans la médiation des signaux des facteurs de croissance qui stimulent la croissance et la prolifération des cellules et régulent l'angiogénèse et le métabolisme cellulaire. Les flèches représentent l'activation ; les barres représentent l'inhibition.[112]

ii. Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

Une régulation anormale de l'angiogenèse s'est avérée être un processus important dans la croissance et la propagation métastatique des TNE digestifs, fortement lié à la surexpression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), et d'autres facteurs de croissance et leurs récepteurs tyrosine kinase.[115]

Les médicaments qui inhibent ces récepteurs et ces voies sont donc les nouvelles orientations thérapeutiques pour les patients atteints de TNE digestives avancées.[8]

Le maléate de sunitinib (Sutent®, Pfizer, Inc.) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), qui peut inhiber de manière irréversible plusieurs kinases, y compris celles de la famille VEGFR, avec un effet antitumoral et antiangiogénique contre plusieurs tumeurs solides (par exemple, le carcinome des cellules rénales et les tumeurs stromales gastro-intestinales).[116]

h- Immunothérapie

L'immunothérapie est un domaine thérapeutique qui évolue rapidement dans différents types de cancer. Les voies de contrôle immunitaire agissent physiologiquement pour empêcher les cellules T activées d'avoir une activité auto-immune.

Le récepteur de mort programmée 1 (PD-1) est un récepteur inhibiteur sur les cellules T qui interagit avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 pour diminuer la réponse antitumorale des cellules T.

Des recherches préliminaires ont montré que les anticorps dirigés contre PD-1 ou PD-L1 peuvent augmenter l'activité antitumorale des cellules T avec une sécurité et une tolérance acceptable.[8]

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé puissant et sélectif, présentant une forte affinité avec le récepteur PD-1.[117]

Alors qu'il s'est avéré efficace dans d'autres tumeurs solides (carcinome pulmonaire, cancer du rein, mélanome, carcinome à cellules de Merkle), l'expérience est très limitée chez les patients atteints de TNE, suggérant principalement une maladie stable comme meilleure réponse.[118]

i- Thérapies locorégionales

i. Ablation thermique

L'ablation thermique est réalisée à l'aide de l'ablation par radiofréquence (RFA) ou de l'ablation par micro-ondes (MWA), en délivrant un courant à haute fréquence aux lésions, induisant une chaleur qui détruit les protéines et entraîne la mort cellulaire.

La RFA est plus fréquemment utilisée que la MWA, montrant une bonne réponse clinique globale, mais comme pour la chirurgie, la récurrence intra-hépatique reste un problème.

Les procédures peuvent être réalisées par voie percutanée (sous guidage de la TDM ou de l'échographie), ou par voie laparoscopique, généralement associées à une résection chirurgicale. Classiquement, les indications pour l'ablation thermique dans les métastases hépatiques sont moins de 5 lésions, et moins de 5 cm de taille, cependant dans les TNE une propagation métastatique plus étendue est fréquente, et la technique est parfois utilisée au-delà de ces indications.

Les complications possibles sont les suivantes : douleurs abdominales, fuite de bile, abcès hépatique, hémorragie, perforation intestinale.[119]

ii. Thérapies intra-artérielles (IAT)

Les thérapies intra-artérielles sont basées sur le fait que la plupart des métastases hépatiques des TNE sont hypervasculaires et sont principalement alimentées par l'artère hépatique, alors que le foie normal est alimenté par la veine porte.

- ✓ L'embolisation trans-artérielle (TAE) provoque l'ischémie et la nécrose des lésions, en injectant diverses particules (gelfoam, alcool polyvinylique, microsphères).
- ✓ La chimio-embolisation trans-artérielle (TACE) a été mise au point dans les années 1990, sur la base de l'idée d'emboliser les vaisseaux sanguins juste après avoir administré la chimiothérapie directement aux cellules tumorales par injection systémique. La concentration élevée du médicament et l'ischémie des cellules peuvent améliorer leur réponse au traitement. Les agents les plus couramment utilisés sont la doxorubicine et la streptozotocine, seuls ou associés à d'autres agents.[8]

Il a été prouvé dans plusieurs séries que la TAE et la TACE réduisaient les symptômes chez 40 à 100% des patients atteints de TNE, avec une réponse morphologique chez jusqu'à 94% des patients.[120]

- ✓ La TACE-DEB (billes à élution médicamenteuse) est une autre méthode qui utilise des billes à élution médicamenteuse qui à la fois embolisent les artères et libèrent lentement la chimiothérapie, généralement la doxorubicine.

Les complications les plus courantes sont : la fièvre, la leucocytose, les douleurs abdominales, les nausées et l'élévation des enzymes hépatiques, connue sous le nom de syndrome post-embolisation, qui est généralement transitoire.

Les complications plus graves sont : la crise carcinoïde, l'insuffisance hépatique, la cholécystite et l'abcès hépatique.

- ✓ Radiothérapie sélective d'intervalle (SIRT) - la radioembolisation à l'aide de particules de taille micrométrique à base de résine (Sirspheres) et de verre (Theraspheres), chargées d'un radio-isotope Yttrium-90, est de plus en plus utilisée, délivrant une forte irradiation directement à la tumeur.[121]

Une série de 148 patients a montré une réponse positive chez 62,9% des patients et une stabilisation de la maladie chez 22,7%. [122]

D'autres séries ont également montré des taux de réponse élevés, avec une amélioration des symptômes et de la survie globale, ainsi qu'une toxicité tolérable.[106]

II- Les indications thérapeutiques

1- Traitement symptomatique des TNE fonctionnelles

Le traitement antisécrétoire est la priorité absolue et doit être démarré immédiatement après le prélèvement sanguin pour les marqueurs plasmatiques (sauf pour le SZE : où on commence immédiatement les IPP).

Diverses modalités de traitement sont utilisées pour le contrôle de la maladie et des symptômes chez les patients atteints de TNE du tube digestif, notamment la chirurgie (curative ou de réduction), le traitement par analogue de la somatostatine (SSA : lanréotide ou octréotide), la chimiothérapie, la radiothérapie ciblant les récepteurs peptidiques (PRRT) et les thérapies ciblées telles que l'évérolimus et le sunitinib. Chacun de ces traitements a le potentiel de provoquer des effets secondaires et des symptômes qui ont un impact sur la qualité de vie et la santé nutritionnelle.

- **Syndrome carcinoïde**

Pour le traitement initial du syndrome carcinoïde et de tous les syndromes fonctionnels du TNE à l'exception du SZE, le traitement pharmacologique recommandé est celui des analogues de la somatostatine dont deux sont approuvés (Lanreotide, octreotide).[123], [124] Les préparations à action prolongée de chacun d'entre eux sont maintenant généralement utilisées (Octreotide-LAR, Lanreotide autogel) et permettent une administration par mois, la dose la plus fréquente étant de 20-30 mg/mois pour l'octreotide ou de 60-120 mg/mois pour le Lanreotide Autogel.[123] [125] Ces doses permettent un contrôle au moins partiel des symptômes (diarrhée, respiration sifflante) chez la plupart des patients atteints du syndrome carcinoïde (60-95%) et un contrôle complet chez 40-70% d'entre eux.[67]

- **Syndrome de Zollinger Ellison (SZE)**

Chez les patients atteints de SZE, pour contrôler l'hypersécrétion acide, les IPP sont les médicaments de choix, tous les IPP approuvés (oméprazole, lansoprazole, ésoméprazole, pantoprazole, rabéprazole, dexpanoprazole) s'étant révélés efficaces.[126] Étant donné qu'au

début du traitement, de nombreux patients présentent une maladie gastroduodénale, souvent accompagnée d'ulcères, une dose initiale équivalente à 60 mg/jour d'oméprazole est recommandée chez les patients présentant un SZE non compliqué (non associé à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1), à un RGO modéré/sévère, à une chirurgie réductrice d'acide gastrique antérieure - Bilroth 2).[127] Une fois que l'hypersécrétion acide est contrôlée et que la cicatrisation de la muqueuse se produit, la posologie peut être réduite dans >60% à la posologie équivalente de l'oméprazole 20 mg/jr. Chez les patients présentant une ZES compliquée, on recommence une dose initiale équivalente à l'oméprazole 40-60 mg /jr en 2 prises, qui avec le temps, après contrôle des symptômes et guérison de la muqueuse, peut être réduite à 20 mg/jr chez la plupart des patients.

Chez les patients qui ne peuvent pas prendre d'IPP (cas très rares), les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine peuvent être utilisés, mais un dosage fréquent (4-6 heures) et élevé (équivalent à la ranitidine 300-600 mg/4-6 heures) est nécessaire, ainsi qu'une analyse de l'acide gastrique pour évaluer l'efficacité, ce qui est rarement disponible. Le traitement à long terme par les IPP s'est avéré sûr et efficace, sans développement de tachyphylaxie (diminution rapide de l'effet du médicament suite à des administrations successives).[126]

Il est important de se rappeler que ces patients, s'ils ne sont pas guéris chirurgicalement (<40%), ont besoin d'un traitement IPP à vie, et que pendant les périodes où les médicaments oraux ne peuvent pas être pris (maladies gastro-intestinales, chirurgies, etc.), les IPP parentéraux doivent être utilisés.[128] Parmi le nombre croissant d'effets secondaires potentiels décrits dans le cadre d'un traitement par IPP à long terme chez des patients non atteints de ZES [129], seul le développement de faibles taux de vitamine B12 a été régulièrement rapporté chez certains patients atteints de ZES avec un traitement par IPP à long terme.[126]

Tableau 11 : Syndromes fonctionnels TNE, symptômes de l'état de manque d'hormones et traitements primaires/secondaires.[126]

Syndrome TNE fonctionnelles	Principaux symptômes/ signes	Traitement de 1^{ère} intention	Traitement de seconde intention
Syndrome carcinoïde	Diarrhée	ASS à longue durée d'action - Chirurgie si possible	Lopéramide, telotristat, PRRT, IFN, Antagoniste des récepteurs de sérotonine - Chirurgie si possible - Thérapies ciblées en cas de métastases hépatique
	Flush (45-96) Wheezing (3-18%)	ASS à longue durée d'action	PRRT, IFN Telotristat
	Pellagre (due à une déficience en niacine)	Niacine (Vit B3)	Niacine (Vitamine B3)
	Cardiopathie carcinoïde	Diurétiques	Remplacement valve
		- Chirurgie si possible	- Cytoréduction chirurgicale si possible - Therapies ciblées en cas de métastases hépatique
Gastrinome (SZE)	Douleur Ulcère Diarrhée Hémorragie GI	IPP - Chirurgie dès que possible	Histamine H2 >> ASS à longue durée d'action - Cytoréduction chirurgicale si possible - Thérapies ciblées en cas de métastases hépatique

2- Traitement des TNE bien différenciées

2-1- Traitement des TNE digestives non métastatiques

2-1-1. Précautions concernant le traitement chirurgical des TNE du TD

- L'évaluation et la thérapie préopératoires

En préopératoire, les patients atteints de TNE et de syndrome carcinoïde doivent être soigneusement évalués.

Les patients présentant une diarrhée sévère, une perte de poids, des carences en vitamines et une hypoprotéinémie nécessitent une nutrition parentérale et une supplémentation adéquate pour inverser les anomalies liquidiennes, électrolytiques, vitaminiques et protéiques, avant d'entreprendre une chirurgie majeure.[130]

Les patients atteints du syndrome carcinoïde doivent être examinés par échocardiographie et mesure du NT-proBNP pour diagnostiquer la présence éventuelle d'une cardiopathie carcinoïde naissante avant une laparotomie.

Même les patients présentant une cardiopathie carcinoïde modérée doivent être examinés par un cardiologue avant l'intervention, car les symptômes peuvent être absents chez un nombre important de patients. En cas de cardiopathie significative, une évaluation chirurgicale thoracique et une éventuelle révision chirurgicale de la valvulopathie doivent être envisagées avant une opération abdominale majeure, notamment une hépatectomie.

- Prophylaxie et traitement périopératoires pour prévenir la crise carcinoïde

Les patients atteints du syndrome carcinoïde doivent recevoir une prophylaxie à l'octréotide pour prévenir le risque de crise carcinoïde pendant l'opération. Les patients présentant une cardiopathie carcinoïde et/ou des taux élevés de 5HIAA sont plus à risque. Si les patients reçoivent déjà de l'octréotide ou d'autres analogues de la somatostatine, ce traitement doit être poursuivi en attendant la chirurgie.[131] Les patients qui n'ont pas reçu d'octréotide peuvent recevoir 100-200 mcg x 3/jour par voie sous-cutanée pendant 2 semaines avant l'opération. Si une intervention plus aiguë est nécessaire, l'octréotide est administré en perfusion intraveineuse pendant 1 à 2 jours avant l'opération. [132] Le traitement péri-opératoire est recommandé avec l'octréotide intraveineux, perfusion commencée 12 heures avant

l'anesthésie à une dose de 50-100 mcg/h en titrant la dose jusqu'à la résolution des symptômes (dose moyenne 100-200 mcg/h).

La persistance des symptômes du syndrome carcinoïde indique la nécessité d'un traitement supplémentaire par octréotide intraveineux.

Dans le cas d'une réaction de crise carcinoïde avec hypotension pendant l'anesthésie, les médicaments adrénérgiques doivent être utilisés avec précaution et une perfusion supplémentaire d'octréotide doit être administrée, même à des doses aussi élevées que 500 mcg/h.[109]

Les patients précédemment traités par des analogues de la somatostatine peuvent nécessiter des doses encore plus élevées.

- **Syndrome carcinoïde atypique**

Un syndrome carcinoïde atypique, moins fréquent, peut être rencontré chez les patients atteints de tumeurs provenant de l'intestin grêle, mais aussi de l'estomac et du duodénum.

Ce syndrome se caractérise par des rougeurs intenses, des sueurs, des démangeaisons, parfois également un œdème cutané, une bronchoconstriction, un gonflement des glandes salivaires, un larmoiement et une instabilité cardiovasculaire se manifestant principalement par une hypotension. Elle est généralement rencontrée chez les patients atteints de métastases hépatiques et est due à la libération d'histamine et de sérotonine. Les patients atteints du syndrome carcinoïde atypique présentent un déficit de décarboxylation et n'ont donc que rarement une excrétion urinaire excessive du métabolite de la sérotonine 5-HIAA.[133] Les estimations urinaires du métabolite de l'histamine, l'acide méthylimidazole acétique (MelMAA), peuvent servir de marqueur tumoral.

La chirurgie cytoréductrice ou l'embolisation de l'artère hépatique peuvent parfois être contre-indiquées en raison du risque de réactions de rejet incontrôlées.

En présence d'un syndrome carcinoïde atypique, les patients doivent être traités par octréotide avant et pendant la chirurgie ou l'intervention (voir syndrome carcinoïde typique). Les patients présentant les réactions les plus sévères (par exemple, principalement les patients atteints de carcinoïdes pulmonaires) peuvent nécessiter des doses plus élevées d'octréotide (100-200 mcg/h) et parfois aussi une perfusion saline. Les substances libérant de l'histamine

comme la morphine ou la tobocurarine et les médicaments adrénérgiques doivent être évités pendant l'anesthésie car ils peuvent provoquer une libération supplémentaire d'histamine et entraîner le développement d'une hypotension.

L'association avec des bloqueurs des récepteurs H1 (loratadine) et des bloqueurs H2 (ranitidine) est recommandée en présence de symptômes sévères, et parfois aussi avec de la cortisone (dexaméthasone), car la libération d'histamine et ses actions périphériques peuvent ne pas être bloquées par les analogues de la somatostatine.[131]

- **Recommandation concernant l'anesthésie**

La surveillance de la pression veineuse centrale est utile pendant l'intervention chirurgicale pour le NET avec syndrome carcinoïde, mais peut être difficile à interpréter en présence d'une cardiopathie carcinoïde avec insuffisance du côté droit.

Les médicaments et l'anesthésie préopératoires doivent exclure les drugs qui peuvent stimuler le système sympathique ou provoquer une libération d'histamine.

En cas d'hypotension, les médicaments sympathomimétiques doivent être utilisés avec précaution et une augmentation de l'octréotide intraveineux doit être administrée.

L'hypotension est traitée par la prévention de la libération de peptide avec l'octréotide, et par l'augmentation de la profondeur de l'anesthésie.

En présence d'un bronchospasme, les agonistes des β -récepteurs doivent être utilisés avec une grande prudence ou, à la place, l'octréotide est recommandé, éventuellement en association avec des stéroïdes (dexaméthasone).

Les flushes pendant l'anesthésie doivent constituer un avertissement d'instabilité cardiovasculaire et indiquent un besoin accru d'octréotide. Le traitement préopératoire par l'octréotide doit être poursuivi et sevré lentement au cours de la première semaine postopératoire plutôt que d'être arrêté brusquement. L'hypovolémie et la stimulation sympathique provoquant la douleur doivent être évitées dans la période postopératoire. Des opioïdes ne libérant pas d'histamine, tels que le fentanyl, ont été utilisés sans effets indésirables pour l'analgésie postopératoire.[131]

2-1-2. Traitement des TNE gastriques

La gestion des TNE gastriques dépend du sous-type de la tumeur, du degré de différenciation, de l'étendue de l'invasion et de la présence ou de l'absence de caractéristiques de mauvais pronostic.

Les TNE gastriques de type I et II, en particulier celles de taille inférieure à 1 cm, peuvent être traitées par ablation endoscopique ou, si elles ne sont pas enlevées, faire l'objet d'une surveillance endoscopique étroite. Les tumeurs de type I et II d'une taille de 1 à 2 cm et celles présentant une invasion sous-muqueuse visible à l'écho-endoscopie peuvent souvent être enlevées par polypectomie au collet ou par résection muqueuse endoscopique (RME). Les lésions qui ne sont pas enlevées par RME doivent faire l'objet d'une surveillance étroite tous les 1 à 3 ans, bien qu'il existe une grande controverse quant à la fréquence appropriée de la surveillance en fonction du type, du nombre et de la taille des tumeurs.

Les patients présentant 6 ou moins de tumeurs de type I ou II d'une taille supérieure à 2 cm doivent être examinés individuellement et peuvent subir une résection endoscopique (si possible) ou envisager une résection chirurgicale.[134]

Il faut noter qu'après avoir diagnostiqué une TNE gastrique de type II, le traitement ultérieur implique également de la localisation et le traitement du gastrinome lui-même et, si nécessaire, son ablation chirurgicale.[135]

En outre, le dépistage d'autres tumeurs associées dans l'hypophyse et la parathyroïde est nécessaire. Ces patients doivent rester sous IPP à forte dose, car le SZE associé à MEN-1 survient généralement dans un contexte de gastrinomes primaires multiples qui ne sont généralement pas résécables.

Les TNE gastriques de type III doivent être prises en charge de manière agressive (comme les adénocarcinomes gastriques) avec une gastrectomie partielle et une dissection des ganglions lymphatiques, bien que des lésions sélectionnées de taille < 1-2 cm puissent être traitées par voie endoscopique avec une DME ou une dissection sous-muqueuse endoscopique (DSE) et suivies de très près.

Pour les TNE gastriques de type I récurrents ou multifocaux, l'antrectomie, bien que plus invasive que la résection endoscopique, est une option thérapeutique potentielle.

L'antrectomie permet d'éliminer la source de l'hypergastrinémie et empêche l'hypertrophie et l'hyperplasie continues des cellules ECL.

Les patients traités par antrectomie présentent un risque de récurrence plus faible et nécessitent moins d'endoscopies de suivi que les patients ayant subi une résection endoscopique ou une surveillance endoscopique seule.[136]

Cependant, étant donné l'amélioration de la thérapie endoscopique et les effets secondaires nutritionnels de la résection gastrique, cette option ne devrait être envisagée que chez les patients présentant une maladie récurrente étendue. Il convient de noter que cette approche ne fonctionnera pas pour les carcinoïdes de type II, car la source de gastrine est ectopique. En théorie, la gastrectomie proximale (pour inclure le cardia, le fundus et le corps) est une approche potentielle pour les carcinoïdes gastriques de type I et II, mais les effets secondaires nutritionnels de cette approche limitent également son utilité.

Comme alternative, la prise en charge médicale des TNE gastriques avec des analogues de la somatostatine (SSA) a également été étudiée.

Une étude portant sur des patients canadiens atteints de TNE gastro-intestinales qui ont reçu une octréotide mensuelle à faible dose (< 30 mg) par rapport à des doses mensuelles plus élevées (≥ 30 mg) a montré que la survie globale médiane était meilleure dans le groupe recevant la dose la plus élevée, 66 mois par rapport à 22 mois (HR multivariée 0,5, $p < 0,01$).[137] Dans une autre étude, le traitement intermittent des TNE gastriques récurrentes de type I par les SSA s'est également avéré efficace chez les patients qui ne pouvaient pas être pris en charge par voie endoscopique. Le mécanisme par lequel les SSA ont un effet anti-prolifératif direct sur les cellules ECL consiste à diminuer la charge tumorale et à réduire la densité des cellules ECL.[138]

En outre, l'utilisation de SSA chez des patients atteints de TNE gastriques de type II peut entraîner une réduction de la taille et du nombre de tumeurs et une diminution des taux sériques de gastrine chez tous les patients.

Un nouvel agent qui est un antagoniste du récepteur de la gastrine/cholécystokinine a été étudié pour être utilisé chez les patients atteints de TNE gastriques de type 1.

Dans une étude ouverte, le netazépide a été administré à 8 patients atteints de multiples TNE gastriques de type 1 une fois par jour pendant 12 semaines. Tous les patients ont présenté une réduction du nombre et de la taille de leurs tumeurs et une réduction du taux sérique de CgA, bien que leur gastrine sérique soit restée inchangée tout au long du traitement.[138]

Dans une autre étude, le nétazépide administré à 16 patients atteints de TNE gastrique de type I pendant 52 semaines a éliminé toutes les tumeurs chez 5 patients, éliminé toutes les tumeurs sauf une chez un patient, réduit le nombre de tumeurs et la taille de la plus grosse chez les autres patients, et normalisé les taux de CgA chez tous les patients traités.[139]

Il faut noter que les tumeurs repoussent si ce traitement est arrêté, il doit donc être administré de manière continue.[138]

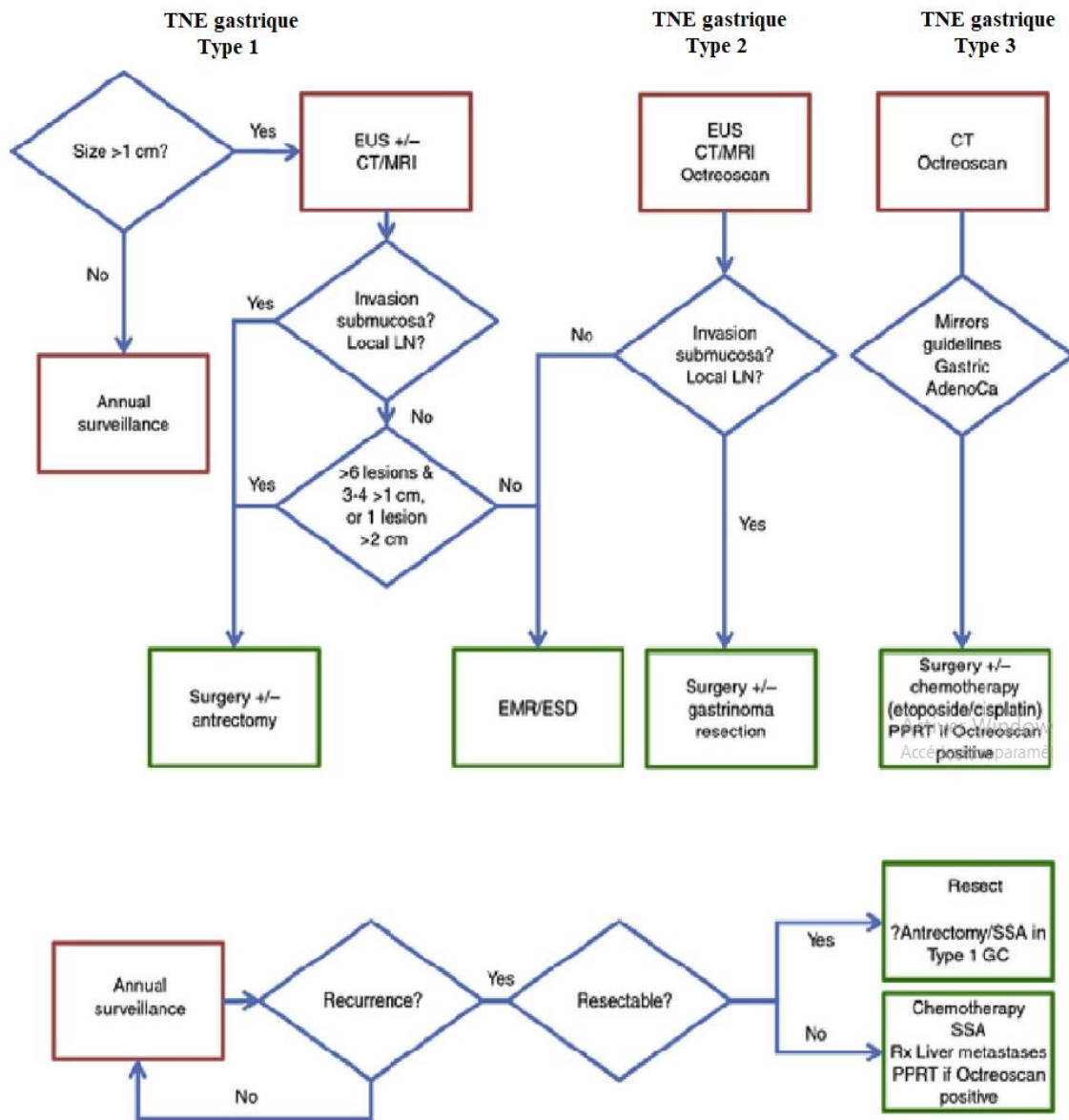


Figure 34 : Algorithme de traitement des TNE gastriques en fonction du type [140]

2-1-3. Traitement des TNE duodénales

L'EGD joue un rôle clé dans le diagnostic des TNE gastriques et duodénales et peut également être utilisée dans le traitement en fonction du type de tumeur. La résection endoscopique est possible pour les TNE duodénales en fonction de leur présentation et des caractéristiques de la tumeur.

Les recommandations pour la prise en charge varient légèrement entre les guidelines publiées mais toutes sont en faveur d'une prise en charge endoscopique lorsque cela est possible.

Les TNE duodénales sont prises en charge en fonction de leur taille, de leur localisation, de leur grade, de leur stade et de leur caractère fonctionnel ou non, et surviennent dans le cadre de MEN1. Comme les TNE duodénales ont un potentiel malin plus important, tous les patients doivent subir une imagerie transversale car la présence de métastases régionales ou distantes modifierait la prise en charge, rendant la résection endoscopique inappropriée. La proximité de l'ampoule de Vater influence la prise en charge et toutes les tumeurs péri-ampullaires doivent subir une résection chirurgicale.[76]

Les tumeurs de moins de 1 cm sont appropriées pour une résection endoscopique. Tous les patients présentant des tumeurs de plus de 2 cm doivent subir une résection chirurgicale, et le meilleur traitement des tumeurs de 1 à 2 cm fait l'objet d'un débat.[141]

Chez les patients atteints de gastrinome, la chirurgie est préférable et peut être curative car elle limite le potentiel de métastases.[76]

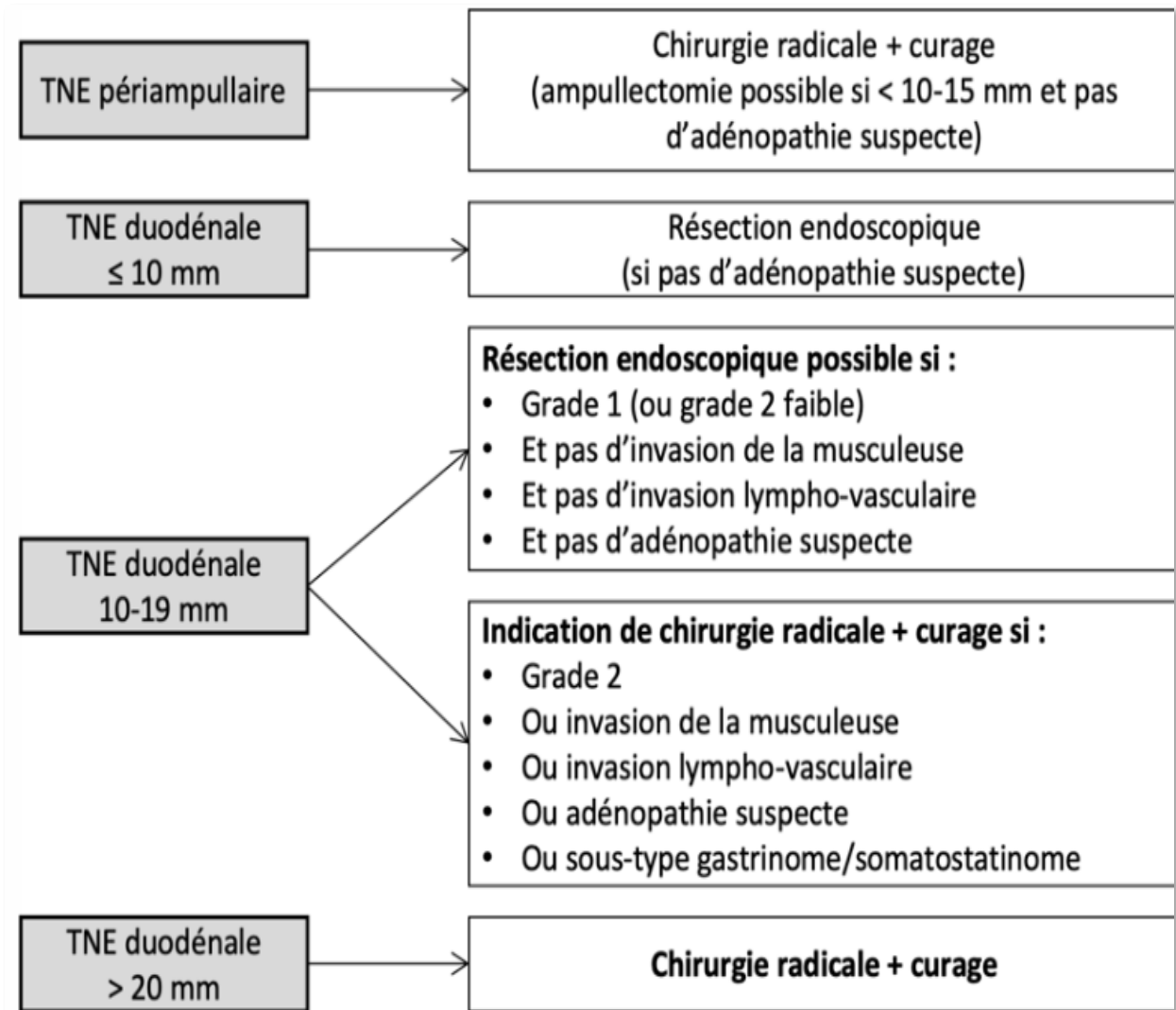


Figure 35 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE LOCALE DES TNE DUODÉNALES OU AMPULLAIRES NON MÉTASTATIQUES

2-1-4. Traitement des TNE de l'intestin grêle

Le traitement de référence est la résection chirurgicale de la tumeur primaire et des ganglions mésentériques associés, dans le but de préserver autant que possible la longueur de l'intestin grêle.[142]

Cette chirurgie diminue le risque de complications locales ultérieures (principalement l'occlusion, qui peut survenir dans 20-30% des cas).

- La dissection complète des ganglions lymphatiques et la prévention d'un syndrome de l'intestin court ultérieur doivent rester les deux principaux objectifs de la chirurgie des TNE de l'intestin grêle.

- La chirurgie doit être réalisée par laparotomie, éventuellement assistée par laparoscopie avec extériorisation de l'intestin grêle pour une palpation digitale complète[143], car les TNE de l'intestin grêle sont multiples dans 30-50% des cas.[66]

- S'il y a une indication pour une chirurgie d'urgence, la procédure doit se concentrer sur la condition menaçant la vie du patient (par exemple, une occlusion intestinale). Si une chirurgie oncologique optimale ne peut être réalisée, pour éviter une réintervention ultérieure difficile, il faut envisager une résection limitée de la zone intestinale malade, avec ou sans rétablissement de la continuité et sans dissection intrapéritonéale étendue. Une réintervention doit être planifiée après les explorations habituelles dans le but de se concentrer sur la résection oncologique.

- Une lymphadénectomie mésentérique doit être réalisée systématiquement, quelle que soit la taille de la TNE primaire de l'intestin grêle (même si elle est < 1 cm).[142], [144]

L'implication des ganglions lymphatiques et des vaisseaux doit être évaluée sur l'imagerie préopératoire (angiographie CT et/ou coupes frontales IRM) afin d'anticiper la difficulté et l'extension de la lymphadénectomie, et d'éviter une laparotomie inutile pour les ganglions métastatiques non résécables (implication du tronc de l'artère mésentérique supérieure et des premières artères jéjunales).[143]

- La lymphadénectomie est associée à un meilleur pronostic, bien que son étendue optimale ne soit pas clairement définie chez les patients atteints de TNE non métastatique de l'intestin

grêle. Une lymphadénectomie le long du tronc de l'artère mésentérique supérieure jusqu'à la zone rétropancréatique a été suggérée.[145]

- La lymphadénectomie doit prélever au moins 8 (et éventuellement 12) ganglions lymphatiques pour identifier correctement les tumeurs N+.[87] Lorsque < 8 ganglions lymphatiques ont été prélevés, en particulier dans les cas de chirurgie d'urgence, la reprise de la chirurgie pour obtenir une lymphadénectomie adéquate doit être systématiquement discutée en réunion multidisciplinaire à la lumière des résultats d'une investigation complète incluant la TEP-FDOPA ou la TEP-GADOTA.[146]

- À l'inverse, une lymphadénectomie étendue est associée à un risque important de syndrome de l'intestin court postopératoire, qui doit être évité à tout prix. Une mésentérite rétractile, de gros ganglions mésentériques et/ou une carcinomatose péritonéale résécable ne devraient pas contre-indiquer la chirurgie.[66]

- La cholécystectomie de routine doit toujours être discutée chez les patients atteints de TNE du petit intestin avec un risque élevé de récurrence, en raison du risque de cholélithiase associé à la SSTA, et du risque de cholécystite en cas d'embolisation transartérielle hépatique.[142], [147]

- Il n'y a pas d'indication pour un traitement adjuvant.[66]

2-1-5. Traitement des TNE de l'appendice

- Les TNE appendiculaires sont généralement découvertes de manière fortuite sur la pièce réséquée d'une appendicectomie, généralement réalisée sans ganglion examinable. Les métastases à distance sont exceptionnelles. Aucun bénéfice de la colectomie sur l'appendicectomie simple n'a été démontré quelle que soit la présentation.

- TNE appendiculaire ≤ 1 cm : [147], [148]

o Aucune exploration ou traitement supplémentaire n'est recommandé si G1 et résection R0 ;

o Il n'y a pas de recommandation quant à savoir si une appendicectomie simple ou une colectomie supplémentaire est la plus appropriée pour une TNE appendiculaire G2 ≤ 1 cm.

- TNE appendiculaire > 2 cm ou histologie atypique (MiNEN, adénocarcinome à cellules gobeuses) colectomie droite avec lymphadénectomie après une évaluation complète.

- Entre 1 et 2 cm : envisager une chirurgie supplémentaire (colectomie droite avec lymphadénectomie) en cas de suspicion de métastases ganglionnaires, d'extension au méso-appendice > 3 mm (pT3) (bien que non confirmé dans les séries récentes), d'emboles veineux ou lymphatiques, de résection G2 ou R1 (ce qui est fréquent lorsque la tumeur est située dans la base de l'appendice).[147]

- Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant.

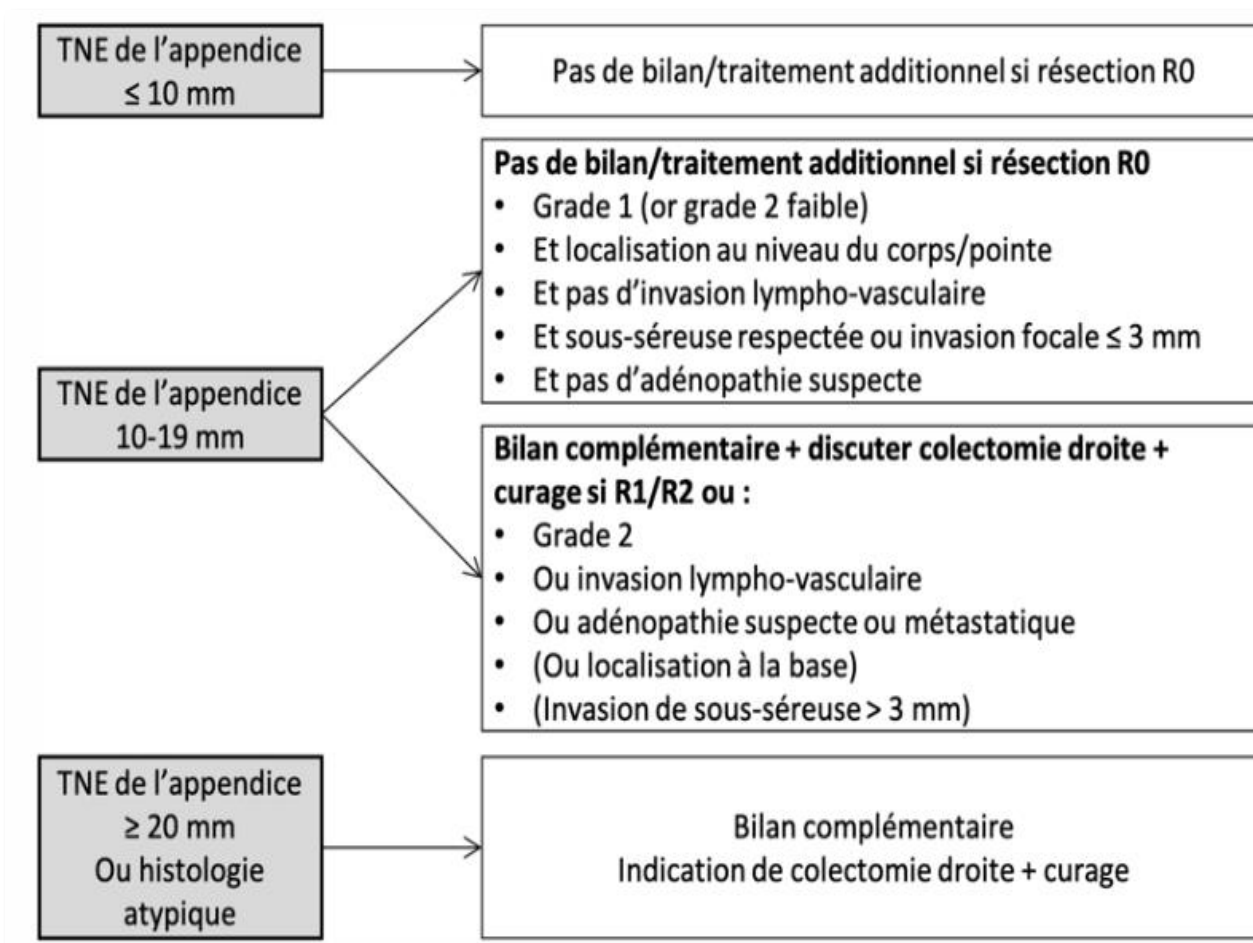


Figure 36 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES TNE DE L'APPENDICE NON MÉTASTATIQUES

2-1-6. Traitement des TNE du colon

- Les TNE coliques sont rares et les données spécifiques sont très limitées.
- Le traitement recommandé est la chirurgie carcinologique avec lymphadénectomie.
- Aucune thérapie adjuvante n'est recommandée.[66]

2-1-7. Traitement des TNE rectales

- Il est d'une importance capitale de reconnaître une TNE rectale lors de l'endoscopie initiale pour une prise en charge appropriée.

Si une TNE rectale est suspectée, les techniques de résection avancées doivent être préférées à la polypectomie standard ou à la résection muqueuse endoscopique (RME), qui doivent être évitées en raison du taux élevé de marges positives. Si les techniques avancées de résection ne sont pas disponibles sur place, il est préférable de réaliser une biopsie superficielle (sauf pour les très petites lésions ≤ 5 mm en raison du risque de résection inappropriée à l'aide de la pince à biopsie et de la difficulté à identifier la lésion par la suite) et une évaluation appropriée, puis d'adresser le patient à un centre expert en endoscopie plutôt que de tenter une polypectomie/REM standard.

- Les principaux facteurs associés au risque de métastases ganglionnaires sont une taille de tumeur ≥ 15 mm, un aspect endoscopique atypique (dépression, ulcération), un ganglion suspect à l'EUS et/ou à l'IRM pelvienne, une invasion de la musculature (T2), G2, et une invasion lymphovasculaire.[149]

- La coloscopie totale est obligatoire pour tous les patients atteints de TNE rectale afin d'exclure un cancer du côlon concomitant et d'autres TNE colorectales, qui peuvent survenir dans 8% des cas.

- Aucune exploration supplémentaire n'est nécessaire pour les TNE rectales qui sont G1, < 10 mm, T1 et R0 après la résection initiale.[150]

- Les TNE rectales sans facteurs associés au risque métastatique (et sans métastases ganglionnaires suspectes à l'EUS et à l'IRM pelvienne) sont de bons candidats pour une résection locale. Les techniques de résection les plus appropriées peuvent être :
 - o Pour les lésions <10 mm : aspiration de la capsule ou RME (Resection mucosale endoscopique) assistée par ligature, ou ESD (Endoscopic sub-mucosal dissection);[151]
 - o Pour les lésions mesurant 10-15 mm, ESD ou microchirurgie endoscopique transanale, en fonction de l'expertise locale. Ces techniques doivent être réservées aux centres experts.[152]
- Une résection de sauvetage par ESD ou microchirurgie endoscopique transanale peut être proposée pour les TNE rectales à faible risque de métastases avec une résection endoscopique R1 initiale et doit être réservée aux centres experts.[149]
- Les TNE rectales présentant tout facteur de risque de métastases doivent être envisagées pour une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire.
- Les TNE rectales < 10 mm complètement réséquées et sans facteur péjoratif peuvent ne pas nécessiter de suivi. Sinon, le suivi repose sur un examen endoscopique régulier et une IRM abdominale/pelvienne.[66]

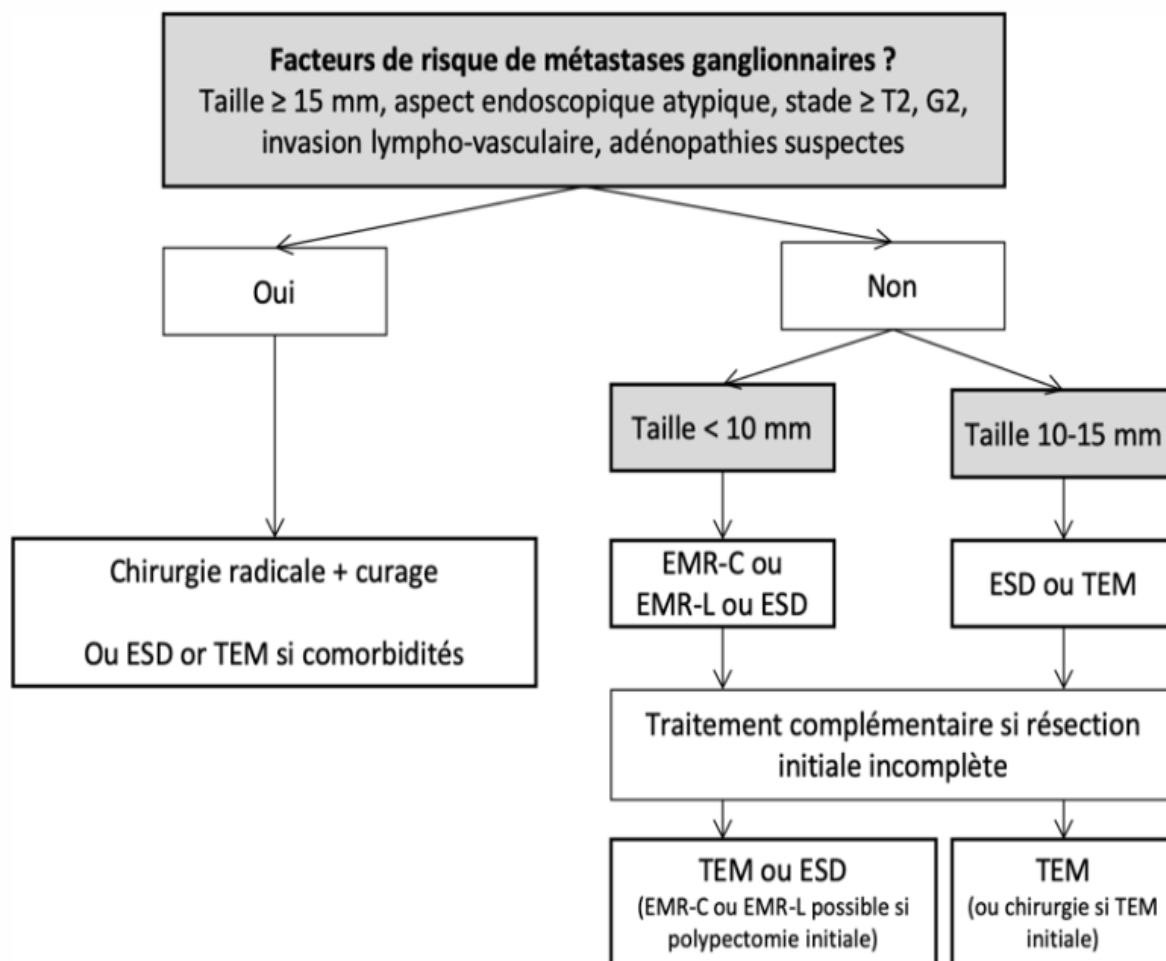


Figure 37 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE LOCALE DES TNE RECTALES
NON MÉTASTATIQUES

2-2- Traitement des TNE digestives métastatiques

2-2-1. Considérations générales concernant le traitement des patients atteints de TNE métastatique

- Tous les dossiers des patients doivent être discutés lors d'une réunion multidisciplinaire.

- Le traitement oncologique des TNE métastatiques est indiqué en présence de :[153]

o Métastases avec progression morphologique sur des examens d'imagerie consécutifs (3-12 mois), en particulier en cas de métastases extra-hépatiques ;

o Hypersécrétion hormonale non maîtrisée malgré un traitement symptomatique ;

o Charge tumorale élevée, définie par une implication métastatique du foie >50% ou des symptômes liés à la masse tumorale.

- Les éléments supplémentaires à considérer pour la prise de décision thérapeutique, au cas par cas, sont les suivants :

o La localisation de la tumeur primaire (duodéno-pancréatique ou autre) ;

o Le grade et la différenciation de la tumeur (surtout en ce qui concerne le NNE G3) ;

o L'intervalle sans maladie ou le rythme de développement de la tumeur ;

o Expression des récepteurs SST à l'imagerie nucléaire ;

o la captation du FDG-PET ;

o Le volume tumoral, notamment le degré d'atteinte métastatique hépatique, qui peut être classé de manière semi-quantitative en quatre classes (0-10, 11-25, 26-50 et $\geq 50\%$);[154]

o Les métastases extra-hépatiques (os, péritoine) ;

o Résécabilité de la tumeur primaire et de la maladie métastatique ;

o Les caractéristiques du patient (âge, comorbidités, état de performance) ;

o les traitements antérieurs et la toxicité cumulative ;

o L'objectif thérapeutique chez un patient donné, y compris la qualité de vie.

Ceci est particulièrement important car les patients atteints de TNE peuvent survivre plus de 5 à 10 ans, même ceux qui ont des métastases.

- Toute décision thérapeutique doit toujours être discutée avec le patient après que les informations appropriées lui aient été fournies.

- En l'absence de preuves soutenant un bénéfice de survie pour certains traitements (la chimiothérapie, à titre d'exemple), le jugement clinique et une approche individualisée des soins sont importants et doivent tenir compte des préférences du patient.

2-2-2. Métastases hépatiques macroscopiquement non résécables, stables ou à progression lente.

Bien qu'il n'existe pas de définition validée, la progression lente pourrait être définie arbitrairement par une augmentation de la taille de la tumeur $\leq 20\%$ en 12 mois.

La résection et/ou la destruction (percutanée ou peropératoire) de toutes les métastases visibles doivent toujours être discutées, lorsque cela est possible (éventuellement en combinant différentes procédures).[153] En effet, cette stratégie semble permettre d'obtenir la survie la plus longue, bien qu'elle n'ait jamais été comparée correctement aux autres traitements. Néanmoins, une récurrence est généralement observée en raison de la persistance de tumeurs microscopiques chez tous les patients.[66]

Chez les patients présentant des métastases initialement non résécables et présentant une réponse objective au traitement antitumoral, la possibilité d'une résection chirurgicale doit être reconsidérée.

Chez des patients sélectionnés, une approche chirurgicale en deux temps peut permettre une résection complète avec une morbidité acceptable. La morbidité et la mortalité liées à des procédures étendues et au volume hépatique restant prévu doivent être mises en balance avec le risque presque inévitable de récurrence métastatique à long terme.

Envisager une cholécystectomie au cours de la même procédure.

Aucun traitement antitumoral adjuvant n'est recommandé.

2-2-3. Métastases non résécables

a- TNE duodénale avec métastases non résécables.

- Résection de la tumeur primaire en cas de métastases.

La résection chirurgicale de la tumeur duodéno pancréatique primaire chez les patients avec une maladie métastatique non résécable pourrait être associée à un bénéfice de survie, mais ceci n'a pas encore été confirmé de manière prospective[155]; donc elle ne peut pas être recommandée de manière routinière, particulièrement lorsque la pancréatoduodénectomie est nécessaire. L'indication de la chirurgie, bien que rare, peut être discutée au cas par cas, afin de prévenir d'éventuelles complications locales (hypertension portale) ou d'anticiper une transplantation hépatique.

Les candidats les plus appropriés pourraient être ceux présentant une TNE de type G1 ou faible G2 localisée principalement sur le corps/queue du pancréas (chirurgie moins invasive, sans contre-indication ultérieure à des traitements locorégionaux hépatiques), avec une progression de la maladie nulle/faible après plusieurs mois de surveillance ou de traitement systémique.

Dans ce contexte, les indications de la pancréaticoduodénectomie sont exceptionnelles. L'existence d'une anastomose bilio-digestive est une forte limitation aux futurs traitements locorégionaux (embolisation transartérielle hépatique, destruction percutanée).[156]

La cholécystectomie de routine doit toujours être envisagée dans ce contexte, en raison du risque de cholélithiase associé au SSTA, et du risque de cholécystite en cas d'embolisation transartérielle hépatique.[147]

- Traitement des métastases non résécables

✓ RECOMMANDATIONS

- Traitement de première intention :

o Chez les patients sans symptômes, avec une atteinte hépatique <50%, Ki67 < 10% et sans progression morphologique : SSTA : lanréotide Autogel 120 mg/28j ou octréotide LP 30 mg/28j ; ou surveillance en cas de maladie minime ou non mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.[157]

o En cas de métastases progressives et/ou symptomatiques (malgré un traitement symptomatique) et/ou d'invasion hépatique >50% et/ou Ki67 >10% (notamment en cas de métastases osseuses et/ou de FDG-PET positif) :

Chimiothérapie notamment en cas de progression rapide (progression selon les critères RECIST <1 an), dans les TNE G3, et/ou si l'objectif thérapeutique principal est la réduction du volume tumoral (surtout si une chirurgie des métastases pourrait être possible en cas de bonne réponse).

- Streptozotocine + 5FU.[158] La néphrotoxicité peut être évitée par une prise en charge et une surveillance stricte. Les associations à base de doxorubicine ont une toxicité élevée et ont été supplantées par d'autres schémas de chimiothérapie.

- Dacarbazine + LV5FU2.[159]

- Témazolomide + capécitabine.[159]

SSTA en cas de progression lente.

- Traitement de deuxième intention :

o Chimiothérapie (cf. première ligne).

o Sunitinib (37,5 mg/j).[160]

o Evérolimus (10 mg/j).[161]

o Embolisation (chimio) transartérielle du foie si la maladie est principalement localisée dans le foie. En raison du risque élevé de morbidité de cette technique, l'indication doit être validée dans une réunion dédiée aux TNE à laquelle participe un radiologue interventionnel. En cas de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses), l'embolisation transartérielle hépatique n'est pas strictement contre-indiquée. Pour réduire la morbidité, le volume hépatique peut être segmenté en 2 ou 3 parties à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chaque traitement.[156] La chimio-embolisation peut être plus efficace que l'embolisation à froid dans les TNE métastatiques duodéno pancréatiques. La chimioembolisation est généralement effectuée à l'aide de streptozotocine (sous anesthésie générale) ou d'adriamycine. Les contre-indications absolues à la (chimio)-embolisation sont l'anastomose biliaire ou le stent ou la dilatation et la thrombose portale complète.

o La PRRT utilisant ^{177}Lu -DOTATATE a donné un taux de réponse objective de 55% et un taux de stabilité de 30% comme meilleure réponse [98]. Elle peut donc être utilisée chez les patients ayant une forte expression homogène des récepteurs de la somatostatine à l'Octreoscan (grade de Krenning ≥ 2) ou au Ga-DOTA-PET (absorption \geq celle du foie).[162]

✓ OPTIONS

o L'inclusion dans des essais cliniques doit être envisagée chaque fois que possible, sinon l'enregistrement prospectif doit être encouragé.

o Après le contrôle de la maladie avec une modalité de traitement, un suivi sous surveillance peut être envisagé (pause thérapeutique).

o Le SSTA à des doses plus élevées ou à des intervalles réduits peut être utilisé chez les patients qui progressent après une stabilisation prolongée sous SSTA de première ligne.[110]

o Le statut MGMT (expression de la O6-méthylguanine-ADN méthyltransférase ou méthylation du promoteur) peut être déterminé avant de choisir un régime de chimiothérapie, car une activité MGMT élevée semble être associée à une efficacité réduite des agents alkylants (streptozotocine, dacarbazine, témozolomide).[163] Néanmoins, les techniques (immuno-histochimie ou PCR spécifique de la méthylation) et les seuils restent à définir, et la reproductibilité doit être mieux évaluée.[164]

o Oxaliplatine + LV5FU2 (FOLFOX), ou + capécitabine (XELOX), ou + gemcitabine (GEMOX), qui ont donné un taux de réponse de 30-38%, un taux de stabilisation de 43-48% et une PFS médiane de 7,3 mois. Ces schémas peuvent être utilisés comme alternative chimiothérapie alternative, notamment dans les cas de tumeurs à forte teneur en MGMT.[66]

o Le bevacizumab a montré des résultats prometteurs (SSP médiane 24 mois, 56% de réponse partielle) en combinaison avec le 5FU et la streptozotocine.[165]

o L'association Irinotecan + LV5FU2 (FOLFIRI) a donné peu de réponses objectives mais un taux de stabilisation élevé.

- o Temozolomide seul : bien que l'association TEM-CAP puisse donner un taux de réponse plus élevé que le temozolomide seul, ce dernier peut être utilisé chez les patients plus fragiles chez qui une réponse objective n'est pas le principal objectif thérapeutique.[166]
- o L'évérolimus et le sunitinib peuvent être utilisés en première ligne, notamment lorsque l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est négative ou que la chimiothérapie est contre-indiquée et/ou lorsqu'une réponse objective n'est pas l'objectif thérapeutique principal.[161]
- o La radiothérapie interne sélective du foie (SIRT) utilisant des microsphères d'yttrium 90 a montré un taux de réponse objective moyen de 50% dans la littérature mais la tolérance à long terme est remise en question.[156], [167] Bien que sa comparaison avec la (chimio)-embolisation soit médiocre, la SIRT pourrait avoir une efficacité similaire et une meilleure tolérance à court terme, mais elle est plus coûteuse. Elle pourrait être envisagée chez des patients très sélectionnés, notamment ceux présentant des métastases hépatiques miliaires, une fonction hépatique altérée et/ou une contre-indication à l'embolisation.
- o La chirurgie de désobstruction peut être envisagée dans des situations très sélectionnées, notamment chez les patients présentant un syndrome de fonctionnement non contrôlé malgré un traitement antisécrétoire optimal.[66]
- o La transplantation hépatique peut être envisagée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, de métastases stables ou très lentement progressives, avec un Ki67 bas, en l'absence de métastases extra-hépatiques, si le patient est jeune (<55-60 ans) sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primaire a été réséquée et après un délai suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique.[168]

b- TNE de l'intestin grêle avec métastases non résécables.

- **Réséction de la tumeur primaire en cas de métastases.**
- La réséction des métastases des ganglions lymphatiques mésentériques (et des TNE primaires de l'intestin grêle associées) peut être envisagée de manière systématique car elle peut éviter des complications locales ultérieures, sauf chez les patients en mauvaise santé générale et/ou ceux qui présentent un risque élevé de syndrome de l'intestin court.[143] Il a

été suggéré que la résection primaire des TNE de l'intestin grêle affecte positivement le pronostic chez les patients sans symptômes associés.

- La cholécystectomie de routine doit toujours être proposée dans ce contexte, en raison du risque de cholélithiase associé au SSTA, et du risque de cholécystite avec l'embolothérapie transartérielle hépatique.[147]

- En cas de carcinomatose péritonéale diffuse, la résection chirurgicale doit être discutée.

- **Traitement des métastases non résécables**

✓ **RECOMMANDATIONS**

- Traitement de première intention :

o Chez les patients sans symptômes, avec une atteinte hépatique <50%, Ki67 < 10% et pas de progression morphologique :

SSTA : lanréotide Autogel 120 mg/28j ou octréotide LP 30 mg/28j [169]; ou surveillance en cas de maladie minime ou non mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.

o En cas de métastases évolutives et/ou symptomatiques (malgré un traitement symptomatique), et/ou invasion hépatique > 50 %, et/ou Ki67 > 10% (notamment en cas de métastases osseuses et/ou TEP-FDG positive) :

SSTA en cas d'invasion hépatique < 50%, Ki67 < 10% et de progression lente lente.[66]

Embolisation ou ablation transartérielle (chimio) hépatique si la maladie est principalement localisée dans le foie.[156] En cas de métastases extra-hépatiques prédominantes (notamment les métastases osseuses), l'embolisation transartérielle hépatique n'est pas strictement contre-indiquée. Pour réduire la morbidité liée à l'embolisation, le volume hépatique peut être segmenté en 2 ou 3 parties à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chaque traitement.[156] Toutefois, la chimio-embolisation ne semble pas plus efficace que l'embolisation simple chez les patients atteints de TNE métastatique de l'intestin grêle.

PRRT utilisant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez les patients présentant une forte expression des récepteurs de la somatostatine à l'Octreoscan® (grade de Krenning ≥ 2) ou à la TEP Ga-

DOTA (uptake \geq celui du foie), chez ceux présentant une énorme charge tumorale (surtout si extra-hépatique) et/ou des symptômes non contrôlés, en association avec le SSTA.

- Traitement de seconde ligne :

o PRRT utilisant ^{177}Lu -DOTATATE chez les patients présentant une forte expression des récepteurs de la somatostatine à l'Octreoscan® (grade de Krenning ≥ 2) ou à la TEP Ga-DOTA (captation \geq celle du foie).[110]

o L'évérolimus (10 mg/j), notamment dans les TNE intestinales non fonctionnelles, en l'absence de captation à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine et en cas de maladie extra-hépatique significative.[161] Plusieurs études ont également suggéré que l'évérolimus avait une activité antitumorale dans les TNE intestinales fonctionnelles.

o Chimio-embolisation transartérielle du foie.

✓ **OPTIONS**

o Après le contrôle de la maladie par une modalité de traitement, un suivi attentif peut être envisagé (pause thérapeutique).

o Le SSTA à doses accrues ou à intervalles réduits peut être utilisé chez les patients dont la progression est lente sous SSTA de première ligne.

o La chimiothérapie peut être utilisée notamment en cas de contre-indication ou d'échec des autres modalités de traitement, notamment en cas de progression rapide et d'indice Ki67 élevé, car les TNE de l'intestin grêle (et les autres TNE non duodéno pancréatiques) ont une chimiosensibilité très faible.[170] Dans une étude randomisée, le traitement par 5FU-streptozotocine n'a apporté aucun bénéfice en termes de survie par rapport à l'interféron.

La dacarbazine + LV5FU2 (SSP médiane de 9 mois, 14% de réponse partielle et 64% de stabilité en tant que meilleure réponse) et le temozolomide + capécitabine (SSP médiane de 7mois, aucune réponse partielle et 87% de stabilité en tant que meilleure réponse) peuvent être utilisés [91]. Les faibles réponses aux agents alkylants peuvent être liées à une expression

élevée de MGMT, qui peut être évaluée avant de décider de la chimiothérapie.[164] Un régime à base d'oxaliplatine peut également être utilisé.[171]

o Le bevacizumab a donné des résultats prometteurs (SSP médiane de 23,4 mois, 18% de réponse partielle et 70% de réponse partielle) mois, 18% de réponse partielle et 70% de stabilité comme meilleure réponse) en association avec la capécitabine.[172] Cependant, aucun bénéfice n'a été montré dans d'autres études (dont une phase III en association avec le SSTA) [161] et son efficacité doit être confirmée.

o L'interféron alfa (3 MUI/ 3 fois par semaine) peut être utilisé en cas de contre-indication ou d'échec des autres modalités de traitement, notamment chez les patients présentant un syndrome sécrétoire persistant malgré le SSTA. Dans une étude de phase III, les associations interféron-octréotide ont donné une SSP médiane de 15,4 mois. Dans une autre étude de phase III, l'interféron a apporté un avantage non significatif en termes de SSP par rapport au 5FU-streptozotocine (14,1 mois contre 5,5 mois). Les formes pégylées n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché mais sont mieux tolérées et peut-être plus efficaces que les formes standard.[66]

o Le SIRT utilisant des microsphères de ^{90}Y trium a montré un taux de réponse moyen de 50% dans la littérature mais la tolérance à long terme est remise en question.[167] Bien qu'elle ait été peu comparée à la chimio-embolisation, la SIRT pourrait avoir une efficacité similaire et une meilleure tolérance à court terme mais elle est plus coûteuse. Elle pourrait être envisagée chez des patients très sélectionnés, notamment en cas de métastases hépatiques miliaires, d'altération de la fonction hépatique et/ou de contre-indication à l'embolisation.

o La chirurgie de désobstruction peut être envisagée dans des situations rigoureusement sélectionnées, notamment chez les patients présentant un syndrome de fonctionnement non contrôlé malgré un traitement antisécrétoire optimal.

o La transplantation hépatique peut être envisagée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, stables ou très lentement progressives métastases, avec un Ki67 faible (<5-10%, non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, si le patient est jeune (<55-60 ans) sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primaire a été préalablement réséquée et après un délai suffisant depuis le diagnostic de la maladie métastatique.[168]

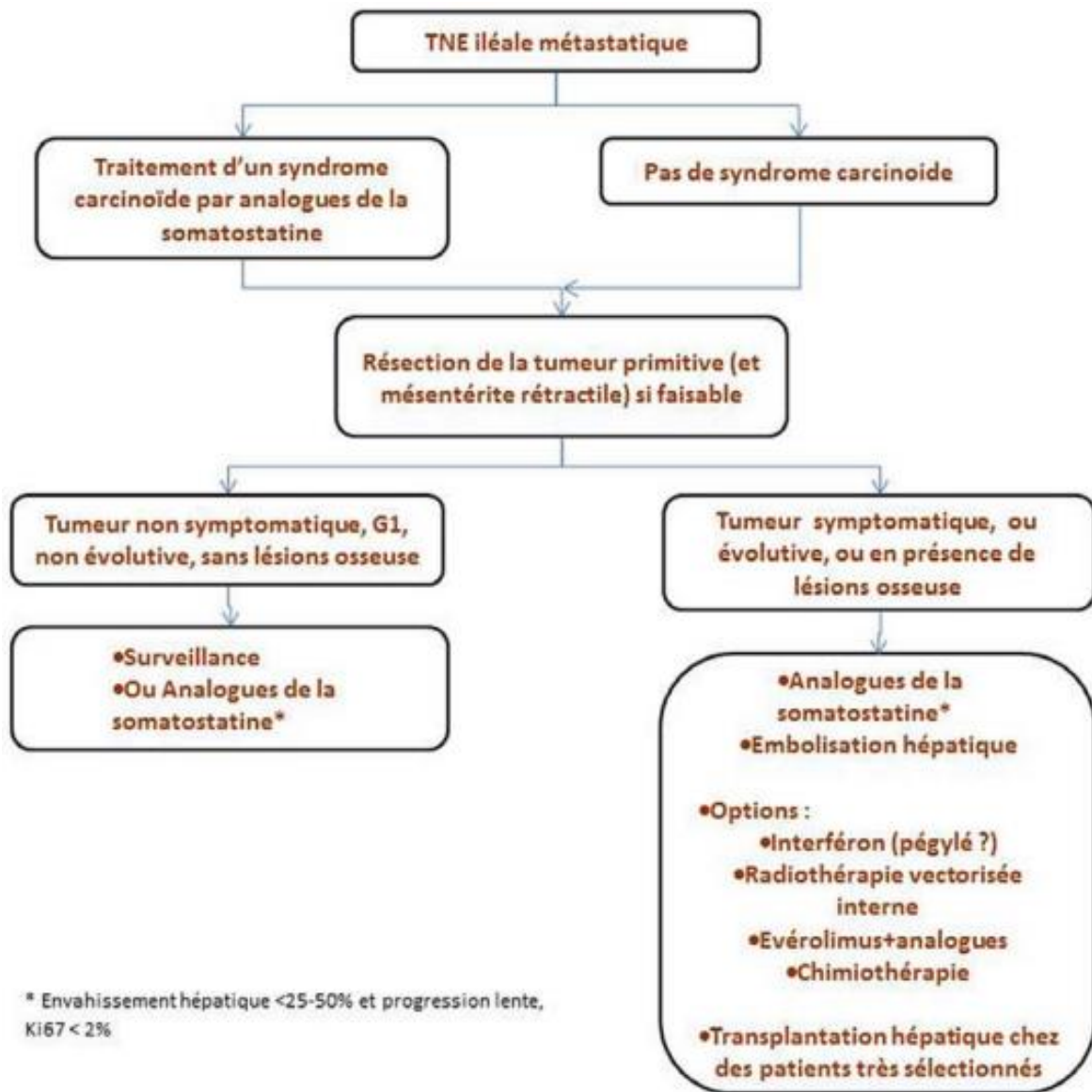


Figure 38 : Traitement des TNE iléales métastatiques, et non résecables.[173]

c- Traitement de localisations métastatiques particulières.

- Métastases osseuses

Les métastases osseuses peuvent toucher 10 à 20% des patients atteints de TNE digestive métastatique. Elles peuvent être symptomatiques et être associées à un mauvais pronostic.[174] Leur présence peut indiquer que la maladie est plus agressive.

L'incidence des métastases osseuses pourrait augmenter avec l'utilisation croissante de modalités d'imagerie très sensibles, telles que la TEP au Ga-DOTA et la TEP au FDOPA, et pourrait être due au nombre croissant de patients dont la survie est prolongée. Cependant, on ne sait pas si la présence de micro-métastases osseuses (mal définies, <5 micro-métastases non symptomatiques avec une faible absorption) doit entraîner des changements dans la prise en charge des patients.

En cas de symptômes (douleur, compression), les traitements suivants peuvent être envisagés : radiothérapie, chirurgie, ablation par radiofréquence, cryothérapie. Les bisphosphonates ou le dénosumab peuvent également être envisagés.[66]

L'utilisation de bisphosphonates dans les métastases osseuses de tumeurs neuroendocrines a été rapportée dans plusieurs études, mais leur effet sur la progression de la maladie, l'incidence des fractures pathologiques et le contrôle de la douleur reste à évaluer.[174], [175]

De plus, les données sur l'utilisation du dénosumab, un anticorps monoclonal ayant une affinité pour le ligand du facteur nucléaire kappa (RANKL), chez ces patients sont limitées, et ses éventuels effets bénéfiques restent à évaluer.[176]

- Carcinomes péritonéaux

- Envisager, dans la mesure du possible, une résection complète de la carcinomatose péritonéale associée.[177] La résection complète de la carcinomatose péritonéale semble être bénéfique si elle est minime ou modérée.

- L'ajout d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale à une cytoréduction chirurgicale macroscopiquement complète ne semble pas être associée à un bénéfice en termes de survie mais comporte une morbidité élevée ; elle ne peut donc pas être recommandée.[66]

3- Traitement des TNE peu différenciées

3-1- Considérations générales concernant la CNE digestive

- Les CNE représentent moins de 5 % des NNE digestifs. Ils sont caractérisés par une morphologie cellulaire peu différenciée, un Ki67 > 20 % (généralement > 50 %) et une forte agressivité biologique ; ils sont le plus souvent diagnostiqués à un stade métastatique, avec des symptômes tumoraux fréquents.[178]
- Une fois le diagnostic de NEC posé, un traitement antitumoral spécifique doit être initié en urgence.

3-2- Traitement des CNE digestive non métastatique

- Une résection chirurgicale à visée curative doit toujours être envisagée, si la chirurgie est réalisable dans les 4 semaines, s'il n'y a pas de métastases à distance après un examen morphologique approfondi comprenant une IRM du foie et une TEP-FDG, et si les risques de morbidité et de mortalité sont acceptables compte tenu du risque élevé de récurrence attendu.
- Une chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée avant la chirurgie d'un NEC non métastatique résecable, en utilisant l'étoposide + cisplatine (ou carboplatine) (3-4 cycles), en particulier lorsqu'une chirurgie ne peut être organisée à temps.[178]
- Une chimiothérapie adjuvante à base d'étoposide + cisplatine (ou carboplatine) (3-4 cycles) doit être envisagée si la résection chirurgicale a été réalisée avec une intention curative.[179]
- Si la chirurgie ne permet pas d'obtenir une résection complète, est contre-indiquée ou considérée comme à haut risque, il est recommandé d'utiliser une chimiothérapie à base d'étoposide + cisplatine (ou carboplatine), éventuellement associée à une radiothérapie (notamment pour les localisations telles que l'œsophage, le duodénum, l'ampoule, la tête du pancréas, le rectum et le canal anal).[66]
- Une résection chirurgicale secondaire est exceptionnellement possible, bien que son bénéfice n'ait pas été démontré.

3-3- Traitement des CNE digestif métastatique

- Traitement de première intention

- o Le traitement de référence est la chimiothérapie à base d'étoposide + cisplatine (ou carboplatine), qui permet d'obtenir des taux de réponse d'environ 40-50%, une SSP d'environ 6-9 mois et une survie globale médiane d'environ un an. [92]
- o L'efficacité de la chimiothérapie doit être évaluée tous les 2 ou 3 cycles.
- o Le traitement de première ligne doit être administré jusqu'à un total de 6 cycles, puis les patients qui n'ont pas progressé peuvent bénéficier d'une pause thérapeutique. Aucun traitement d'entretien n'est recommandé.
- o Si une progression tumorale survient après 4-6 mois de pause, la même chimiothérapie peut être utilisée à nouveau. Si une progression tumorale se produit au cours des 4 à 6 premiers mois, une chimiothérapie de seconde ligne doit être envisagée.

- Traitement de seconde intention :

- o Il n'y a pas de thérapeutique standard.
- o L'inclusion dans des essais cliniques doit être envisagée chaque fois que possible, sinon l'enregistrement prospectif doit être encouragé.
- o FOLFIRI a obtenu un taux de réponse objective de 24% et une SSP médiane d'environ 3 mois.[180]
- o FOLFOX a obtenu un taux de réponse objective de 21 à 29 % et une SSP médiane comprise entre 2,5 et 4,5 mois.
- o Les combinaisons contenant des agents alkylants (témozolomide ou dacarbazine) peuvent être envisagées bien que leur efficacité n'ait pas été suffisamment étudiée.
- o Il est possible que le bevacizumab ait une activité antitumorale en association avec une chimiothérapie telle que FOLFOX ou FOLFIRI.[165] Cependant, cela nécessite une confirmation supplémentaire ; par conséquent, le bevacizumab doit être limité à la recherche.[181]



*Suivi
post-thérapeutique*

III- Surveillance post-thérapeutique

1- Situations ne nécessitant pas de suivi

Le suivi est inutile lorsque le risque de récurrence locale ou à distance est négligeable :

o TNE rectale G1 bien différenciée < 10 mm, sans invasion musculaire (T1a), sans invasion lymphovasculaire, sans ganglions lymphatiques suspects et entièrement réséquée (R0) (T1a), sans invasion lymphovasculaire, sans ganglions lymphatiques suspects et entièrement réséquée (R0) ;

o TNE de l'appendice pour laquelle il n'y a pas d'indication pour une colectomie et lymphadénectomie supplémentaires;

o TNE appendiculaire < 2 cm avec un Ki67 bas (seuil non défini) chez les patients qui ont subi une colectomie et une lymphadénectomie supplémentaires sans invasion des ganglions lymphatiques.

2- Suivi des TNE digestives

a- Suivi des TNE digestives non métastatiques

Un objectif essentiel du suivi est de proposer un traitement efficace (idéalement, curatif) en cas de récurrence.

La récurrence métastatique métachrone pouvant survenir très tardivement, les patients doivent être informés de la nécessité d'une surveillance prolongée (au moins 20 ans, voire à vie), bien que les intervalles soient progressivement allongés.

Pour les TNE qui ont été réséqués chirurgicalement avec une intention curative : l'imagerie morphologique et la technique d'imagerie nucléaire initialement positive doivent être réalisées après 3-6 mois, puis l'imagerie morphologique doit être réalisée tous les 6-12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12-24 mois pendant 10 ans et ensuite tous les 5 ans.

Le CT-scan et l'IRM avec des séquences pondérées en diffusion doivent être privilégiés.

L'IRM est une technique non ionisante et est plus sensible que le CT-scan pour la détection de

petites métastases hépatiques. L'IRM abdominale peut donc être utilisée en alternance avec le CT-scan thoraco-abdomino-pelvien, qui évalue correctement les lésions extra-hépatiques.

Dans les situations où le risque de récurrence est très faible, l'échographie peut constituer une alternative économique.

L'intérêt de réaliser une imagerie nucléaire périodique, si elle était initialement positive, n'a pas été démontré, mais l'fdg recommande un tel examen tous les 1 à 2 ans pour les TNE.[182] Nous recommandons l'imagerie nucléaire (Ga-DOTA-PET, ou FDOPA-PET pour les TNE du petit intestin) en cas de doute sur une éventuelle récurrence.

Aucun marqueur biologique n'a été validé pour le suivi. Il est néanmoins recommandé de mesurer le taux plasmatique de chromogranine A et d'autres biomarqueurs initialement anormaux. Le même kit de dosage doit être utilisé tout au long du suivi.[66]

Cette proposition de suivi, notamment l'intervalle de surveillance, doit être modulée en fonction des facteurs pronostiques, notamment le grade tumoral, le stade, la résection R0/R1, l'espérance de vie prévisible, etc.

En cas de syndrome héréditaire, une surveillance spécifique appropriée est nécessaire.

b- Suivi des TNE digestives métastatiques

Chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour des métastases hépatiques, une IRM avec séquences pondérées en diffusion ou un scanner doit être réalisé à 3 mois, puis tous les 3 à 6 mois ou à des intervalles plus courts en cas de suspicion clinique/biologique de récurrence tumorale. La technique d'imagerie nucléaire initialement positive doit être réalisée dans les 6 à 12 premiers mois, et par la suite s'il existe une suspicion de récurrence tumorale.

- Chez les patients présentant des métastases hépatiques non réséquées, l'imagerie doit être réalisée à 3 mois, puis tous les 3-6 mois pendant 2 ans, l'intervalle pouvant ensuite être allongé à 6-24 mois si la maladie est stable.

- L'évaluation de l'évolution tumorale doit être évaluée en comparant des examens d'imagerie utilisant la même technique (par exemple, CT-scan ou IRM). La réponse tumorale au traitement est évaluée en comparant un examen d'imagerie avec celui réalisé au départ (début

du traitement +/- 1 mois). La progression tumorale est évaluée en comparant un examen d'imagerie avec celui correspondant à la meilleure réponse (nadir). Comme les TNE se développent souvent lentement, la progression tumorale doit parfois être évaluée sur de longues périodes de temps. Une masse mésentérique associée à une TNE de l'intestin grêle est principalement fibreuse et ne doit pas être considérée comme une lésion cible.

- La modalité d'imagerie préférée doit être choisie au cas par cas, en fonction de sa capacité à montrer les lésions cibles.[183] L'IRM offre généralement une meilleure reproductibilité des mesures des métastases hépatiques que le scanner.

- Le taux de chromogranine A plasmatique et d'autres biomarqueurs initialement anormaux doit être mesuré au même rythme que le suivi clinique/imagerie. Le même kit de dosage doit être utilisé tout au long du suivi. Cependant, une augmentation isolée des marqueurs biologiques n'est pas une indication pour changer le traitement s'il n'y a pas de preuve de progression, mais peut suggérer un suivi plus étroit.

- L'intérêt d'une imagerie nucléaire périodique (SRS, ou mieux GaDOTA-PET, ou FDOPA-PET pour les TNE de l'intestin grêle), si elle était initialement positive, n'a pas été démontré. Bien que l'ENETS recommande de tels examens d'imagerie tous les 1 à 2 ans, il n'est pas parvenu à un consensus pour un dépistage systématique.[182]

- Les patients présentant un syndrome carcinoïde et/ou une augmentation de la 5HIAA urinaire doivent subir une échocardiographie périodique (6-12 mois) afin de rechercher des signes de cardiopathie carcinoïde.[184]

Bien que son utilité n'ait pas été démontrée, les patients atteints de TNE de l'intestin grêle non fonctionnel peuvent également subir une échocardiographie périodique (tous les 1 à 2 ans).

- Les effets indésirables iatrogènes tardifs doivent être recherchés, notamment l'insuffisance rénale (streptozotocine ou PRRT), l'insuffisance cardiaque après certains traitements (sunitinib, doxorubicine) et l'atteinte de la moelle osseuse (PRRT, agents alkylants).

3- Suivi de la CNE digestive

a- Suivi des CNE digestives non métastatiques

- Chez les patients opérés avec une intention curative, l'imagerie (IRM ou CTscan) doit être réalisée tous les 2 mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an et ensuite tous les 6 mois pendant 5 ans.
- L'intérêt de la TEP-FDG pour le suivi n'a pas été démontré ; son indication doit être décidée au cas par cas.

b- Suivi d'un NEC digestif métastatique

- Chez les patients sous traitement pour une maladie métastatique, le suivi doit être effectué à intervalles courts (2 mois).
- La modalité d'imagerie de référence est le CT-scan thoracico-abdomino-pelvien. L'intérêt d'un suivi par TEP-FDG n'a pas été démontré.



Conclusion

Les TNE digestives représentent un groupe hétérogène de tumeurs rares dont le pronostic est généralement favorable.

Les techniques d'imagerie morphologique et fonctionnelle jouent un rôle élémentaire, orientées principalement par le statut de la tumeur au moment de la présentation.

Leur prise en charge doit être assurée par des équipes multidisciplinaires.

Le succès du traitement des TNE gastro-intestinales nécessite une approche multimodale visant à contrôler les symptômes, à prévenir la croissance de la tumeur et, si possible, à la guérir.

Les analogues de la somatostatine peuvent, très fréquemment, contrôler les symptômes attribués aux tumeurs gastro-intestinales fonctionnelles et faciliter la préparation de ces patients à une intervention chirurgicale. De même, le contrôle préopératoire optimal des symptômes attribués à une sécrétion excessive de catécholamines ou d'autres substances métaboliquement actives dérivées des cellules tumorales, permet à ces patients de subir en toute sécurité des interventions chirurgicales potentiellement curatives. La chirurgie radicale de la tumeur est considérée comme la seule approche curative disponible ; récemment, l'approche chirurgicale est devenue plus agressive, incluant des résections larges des métastases ainsi que l'énucléation des métastases hépatiques et/ou l'embolisation de l'artère hépatique avec une chimiothérapie adjuvante ou des techniques d'ablation hépatique focale.

Si une intervention chirurgicale n'est pas possible, le traitement doit être guidé en fonction des systèmes de classification et des facteurs pronostiques actuellement établis. Les tumeurs gastro-intestinales bien différenciées et à croissance lente doivent être traitées par des ASS ou de l'INF, seuls ou en association, bien que la préférence soit d'exposer les analogues de la SS à un stade précoce, et que nous ajoutions rarement l'INF.

La chimiothérapie doit être envisagée pour les TNE GI peu différenciées et progressives.

La thérapie avec des radionucléides, peut être utilisée pour les tumeurs montrant une absorption à un scanner de diagnostic, soit après la chirurgie pour éradiquer la maladie résiduelle microscopique, soit plus tard si le traitement conventionnel ou la biothérapie échoue. La chimiothérapie peut également être utilisée chez les patients présentant des tumeurs gastro-intestinales et une maladie évolutive, malgré la biothérapie ou le traitement avec des analogues de SS radiomarqués, et chez les patients présentant des tumeurs disséminées des cellules chromaffines.

Cependant, une telle approche doit toujours tenir compte des performances et du confort du patient, de la vitesse de croissance de la tumeur et du profil des effets secondaires. La possibilité que ces tumeurs puissent survenir dans le contexte de syndromes endocriniens avec l'implication d'autres tissus et d'autres membres de la famille doit toujours être considérée, et le traitement doit être orienté en conséquence.

Le maintien de la qualité de vie doit être une priorité, en particulier parce que les patients atteints de maladie disséminée peuvent avoir une survie prolongée, et l'efficacité attendue du traitement doit être mise en balance avec les effets indésirables possibles. Enfin, un plan d'action doit être suggéré pour l'évaluation et l'approche thérapeutique générale de ces tumeurs, en particulier dans les TNE gastro-intestinales.



Résumé

Titre : Mise au point sur les actualités thérapeutiques des tumeurs neuroendocrines du tube digestif

Auteur : OUAHIDI Fatima Zohra

Mots clés : Tumeurs neuroendocrines, Tube digestif, Chirurgie,

Les tumeurs neuroendocrines sont une famille de tumeurs rares, qui représente 1% des tumeurs du tube digestif, et dont l'évolution est souvent lente. Leur prise en charge représente un défi en raison de leur hétérogénéité et de la complexité croissante des procédures diagnostiques et thérapeutiques.

Le but de notre étude est de mettre le point sur les actualités diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs neuroendocrines du tube digestif.

Une analyse pathologique est nécessaire pour leur caractérisation diagnostique et pronostique, qui repose principalement sur la différenciation, le grade et le stade tumoral. La chromogranine A est le meilleur marqueur biochimique des TNE, mais elle présente un intérêt clinique limité. La description initiale fait appel à l'imagerie morphologique et isotopique.

Le traitement des TNE localisées repose sur un suivi rigoureux et une résection endoscopique ou chirurgicale en fonction de leur agressivité présumée. Les options thérapeutiques pour les formes métastatiques incluent la chirurgie, les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie, la radiothérapie interne vectorisée, la radiothérapie externe, la thérapie par radionucléides des récepteurs peptidiques, les thérapies ciblées ainsi que les thérapies locorégionales.

Le suivi post-thérapeutique est une étape très importante afin de proposer un traitement efficace en cas de récurrence.

Abstract

Title : Update on the therapeutic news of neuroendocrine tumors of the digestive tract

Author : OUAHIDI Fatima Zohra

Key words : Neuroendocrine tumors, Digestive tract, Surgery,

Neuroendocrine tumors are a family of rare tumors, representing 1% of the tumors of the digestive tract, which often progress slowly. Their management is challenging due to their heterogeneity and the increasing complexity of diagnostic and therapeutic procedures.

The purpose of our study is to review the current diagnostic and therapeutic status of gastrointestinal neuroendocrine tumors.

A pathological analysis is necessary for their diagnostic and prognosis characterization, which is mainly based on differentiation, grade and tumor stage. Chromogranin A is the best biochemical marker of NETs, but it has limited clinical relevance. Initial description is based on morphological and isotopic imaging.

Treatment of localized NETs is based on careful follow-up and endoscopic or surgical resection depending on their presumed aggressiveness. Treatment options for metastatic forms include surgery, somatostatin analogues, chemotherapy, internal vectorized radiotherapy, external radiotherapy, peptide receptor radionuclide therapy, targeted therapies, and locoregional therapies.

Post-therapy follow-up is a very important step in order to provide effective treatment in case of recurrence.

ملخص

العنوان: تحديث للتطورات العلاجية في أورام الغدد الصماء العصبية في الجهاز الهضمي

المؤلف: واحيدي فاطمة الزهراء

الكلمات المفتاحية: أورام الغدد الصماء العصبية ، الجهاز الهضمي ، الجراحة

أورام الغدد الصماء العصبية هي مجموعة من الأورام النادرة، والتي تمثل 1٪ من أورام الجهاز الهضمي ، والتي غالبًا ما يكون تطورها بطيئًا. تشكل إدارتهم تحديًا بسبب عدم تجانسهم والتعقيد المتزايد للإجراءات التشخيصية والعلاجية.

الهدف من دراستنا هو تسليط الضوء على الأخبار التشخيصية والعلاجية لأورام الغدد الصماء العصبية في الجهاز الهضمي.

يلزم إجراء تحليل مرضي للتوصيف التشخيصي والتنبؤي، والذي يعتمد بشكل أساسي على التمايز والدرجة ومرحلة الورم. الكروموجرانين أ هو أفضل علامة كيميائية حيوية لأورام الغدد الصماء العصبية، لكنه ذو أهمية سريرية محدودة. يستخدم الوصف الأولي التصوير المورفولوجي والنظائر.

يعتمد علاج أورام الغدد الصماء العصبية الموضعية على المتابعة الصارمة والاستئصال بالمنظار أو الجراحي، اعتمادًا على العدوانية المفترضة. تشمل الخيارات العلاجية للأشكال النقيلية الجراحة، ونظائر السوماتوستاتين والعلاج الكيميائي، والعلاج الإشعاعي الداخلي، والعلاج الإشعاعي الخارجي، والعلاج بالنويدات المشعة لمستقبلات الببتيد، والعلاجات المستهدفة وكذلك العلاجات المحلية.

تعد المتابعة بعد العلاج خطوة مهمة للغاية من أجل اقتراح علاج فعال في حالة تكرار الورم.



- [1] L. de Mestier, S. Deguelte-Lardière, H. Brixi, R. Kianmanesh, et G. Cadiot, « Tumeurs neuroendocrines digestives », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 37, n° 8, p. 551-560, août 2016.
- [2] M. Dior, J. Dreanic, C. Prioux-Klotz, B. Brieu, C. Brezault, et R. Coriat, « Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle : actualités sur le traitement médical », *La Presse Médicale*, vol. 46, n° 1, p. 4-10, janv. 2017.
- [3] A. Ferru, V. Chabrun, et J.-M. Tourani, « Traitement médical des tumeurs endocrines digestives », *Médecine Nucléaire*, vol. 33, n° 11, p. 718-723, nov. 2009.
- [4] S. Crippa *et al.*, « Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors », *Surgery*, vol. 155, n° 1, p. 145-153, janv. 2014.
- [5] B. Lawrence, B. I. Gustafsson, M. Kidd, M. Pavel, B. Svejda, et I. M. Modlin, « The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 40, n° 1, p. 111-134, mars 2011.
- [6] N. Assarzaghan et E. Montgomery, « What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing », *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 145, n° 6, p. 664-677, juin 2021.
- [7] R. Wang, R. Zheng-Pywell, H. A. Chen, J. A. Bibb, H. Chen, et J. B. Rose, « Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors », *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, vol. 12, p. 117955141988405, janv. 2019.
- [8] I. Uri et S. Grozinsky-Glasberg, « Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) », *Clin Diabetes Endocrinol*, vol. 4, n° 1, p. 16, déc. 2018.
- [9] C. Lepeire, « Actualités dans les traitements médicaux des tumeurs neuro-endocrines digestives (TNED) », *Cancérologie*, n° 2, 2012.
- [10] F. Chehade *et al.*, « Approches de la médecine nucléaire au Liban dans les tumeurs neuroendocrines », *Médecine Nucléaire*, vol. 39, p. e3-e13, mars 2015.

- [11] M. C. Champaneria, I. M. Modlin, M. Kidd, et G. N. Eick, « Friedrich Feyrter: A Precise Intellect in a Diffuse System », *Neuroendocrinology*, vol. 83, n° 5-6, p. 394-404, 2006, doi: 10.1159/000096050.
- [12] Å. Thorson, G. Biörck, G. Björkman, et J. Waldenström, « Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, broncho-constriction, and an unusual type of cyanosis », *American Heart Journal*, vol. 47, n° 6, p. 795-817, juin 1954.
- [13] A. G. E. Pearse et J. M. Polak, « Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas », *Gut*, vol. 12, n° 10, p. 783-788, oct. 1971.
- [14] C. W. Hurtado, C. Waasdorp, T. Sferra, et B. Polk, « Embryology and Anatomy of the Gastrointestinal Tract », p. 14.
- [15] Admin, « HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF PDF », *PDF Connect Me*, 21 juin 2019. <http://phpconnect.me/histologie-du-tube-digestif-78/>.
- [16] S. Lee, « The neuroendocrine system », *Canadian Cancer Society*. <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumours/what-are-neuroendocrine-tumours/the-neuroendocrine-system>.
- [17] G. Klöppel, A. Perren, et P. U. Heitz, « The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1014, n° 1, p. 13-27, avr. 2004.
- [18] « Physiologie digestive - PDF Free Download ». <https://docplayer.fr/11006162-Physiologie-digestive.html>.
- [19] M. d'Herbomez, « Les marqueurs biologiques des tumeurs endocrines digestives », *Médecine Nucléaire*, vol. 33, n° 11, p. 678-679, nov. 2009.
- [20] S. A. Feldman et L. E. Eiden, « The Chromogranins: Their Roles in Secretion from Neuroendocrine Cells and as Markers for Neuroendocrine Neoplasia », *EP*, vol. 14, n° 1, p. 3-24, 2003.
- [21] <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24377.pdf>

- [22] C. Lepage, « Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population », *Gut*, vol. 53, n° 4, p. 549-553, avr. 2004.
- [23] « tncd_tne_version_finale_10-3-16.pdf ».
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_tne_version_finale_10-3-16.pdf
- [24] M. B. Niederle, M. Hackl, K. Kaserer, et 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 », *Endocrine-Related Cancer*, vol. 17, n° 4, p. 909-918, déc. 2010.
- [25] S. Zahidi, « ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES AU MAROC », 2022. Disponible sur:
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/20292>
- [26] I. M. Modlin *et al.*, « Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours », *The Lancet Oncology*, vol. 9, n° 1, p. 61-72, janv. 2008.
- [27] A. C. R. de Celis Ferrari, J. Glasberg, et R. P. Riechelmann, « Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment », *Clinics*, vol. 73, p. e490s, 2018.
- [28] A. Al-Salameh, T. Aparicio, et R. Cohen, « Tumeurs neuroendocrines digestives : mise au point », *mise au point*, p. 12.
- [29] J. Strosberg, « Neuroendocrine tumours of the small intestine », *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 26, n° 6, p. 755-773, déc. 2012.
- [30] M. H. Maillard *et al.*, « Tumeurs neuroendocrines digestives : pléomorphes et souvent ignorées », p. 6.
- [31] A. Marchetti et A. Nosbaum, « Image Gallery: Flush in carcinoid syndrome », *Br J Dermatol*, vol. 179, n° 1, p. e3-e3, juill. 2018.
- [32] M. E. Condrón *et al.*, « A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis », *Surgery*, vol. 165, n° 1, p. 158-165, janv. 2019.
- [33] R. E. Rossi *et al.*, « Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies », *World J Gastroenterol*, vol. 27, n° 35, p. 5890-5907, sept. 2021.

- [34] C. Bordi, « Endocrine Tumours of the Stomach », *Pathology - Research and Practice*, vol. 191, n° 4, p. 373-380, mai 1995.
- [35] S. A. Hassan, J. Banchs, C. Iliescu, A. Dasari, J. Lopez-Mattei, et S. W. Yusuf, « Carcinoid heart disease », *Heart*, vol. 103, n° 19, p. 1488-1495, oct. 2017.
- [36] D. J. Fox, « Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management », *Heart*, vol. 90, n° 10, p. 1224-1228, oct. 2004.
- [37] A. Couvelard et J.-Y. Scoazec, « Syndromes de prédisposition aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques », *Annales de Pathologie*, vol. 40, n° 2, p. 120-133, avr. 2020.
- [38] M. Kalligeros, L. Diamantopoulos, et C. Toumpanakis, « Biomarkers in Small Intestine NETs and Carcinoid Heart Disease: A Comprehensive Review », *Biology*, vol. 10, n° 10, Art. n° 10, oct. 2021.
- [39] M. R. Tellez, G. Mamikunian, T. M. O’Dorisio, A. I. Vinik, et E. A. Woltering, « A Single Fasting Plasma 5-HIAA Value Correlates With 24-Hour Urinary 5-HIAA Values and Other Biomarkers in Midgut Neuroendocrine Tumors (NETs) », *Pancreas*, vol. 42, n° 3, p. 405-410, avr. 2013.
- [40] M. D’Alessandro, P. Mariani, D. Lomanto, F. Carlei, E. Lezoche, et V. Speranza, « Serum Neuron-Specific Enolase in Diagnosis and Follow-Up of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors », *Tumor Biol*, vol. 13, n° 5-6, p. 352-357, 1992.
- [41] R. C. S. van Adrichem, K. Kamp, T. Vandamme, M. Peeters, R. A. Feelders, et W. W. de Herder, « Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors », *Annals of Oncology*, vol. 27, n° 4, p. 746-747, avr. 2016.
- [42] M. Mathonnet, « Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique », *Journal de Chirurgie*, vol. 144, n° 4, p. 287-292, août 2007.
- [43] R. Yu et A. Wachsman, « Imaging of Neuroendocrine Tumors », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 46, n° 3, p. 795-814, sept. 2017.
- [44] D. V. Sahani, P. A. Bonaffini, C. Fernández–Del Castillo, et M. A. Blake, « Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management », *Radiology*, vol. 266, n° 1, p. 38-61, janv. 2013.

- [45] Y. Dörffel et W. Wermke, « Neuroendocrine Tumors: Characterization with Contrast-Enhanced Ultrasonography », *Ultraschall in Med*, vol. 29, n° 05, p. 506-514, juin 2008.
- [46] J. E. Maxwell et J. R. Howe, « Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician », *International Journal of Endocrine Oncology*, vol. 2, n° 2, p. 159-168, mai 2015.
- [47] P. Soyer *et al.*, « Carcinoid tumors of the small-bowel: Evaluation with 64-section CT-enteroclysis », *European Journal of Radiology*, vol. 82, n° 6, p. 943-950, juin 2013.
- [48] A. I. Vinik et M. R. C. Gonzales, « New and Emerging Syndromes due to Neuroendocrine Tumors », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 40, n° 1, p. 19-63, mars 2011.
- [49] A. Sundin, « Novel Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 47, n° 3, p. 505-523, sept. 2018.
- [50] D. L. Bushnell et R. P. Baum, « Standard Imaging Techniques for Neuroendocrine Tumors », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 40, n° 1, p. 153-162, mars 2011.
- [51] B. Morse, T. Al-Toubah, et J. Montilla-Soler, « Anatomic and Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors », *Curr. Treat. Options in Oncol.*, vol. 21, n° 9, p. 75, sept. 2020.
- [52] M. Fani, « Current and Future Radiopharmaceuticals in Neuroendocrine Tumor Imaging », in *Diagnostic and Therapeutic Nuclear Medicine for Neuroendocrine Tumors*, K. Pacak et D. Taïeb, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2017, p. 141-162..
- [53] A. Kato *et al.*, « Neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater causing ectopic adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome », *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 5, n° 1, p. 113-116, juill. 2016.
- [54] « Digestive Neuroendocrine Tumor Distribution and Characteristics According to the 2010 WHO Classification: a Single Institution Experience in Lebanon - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27268650/>.
- [55] L. Sivero *et al.*, « Endoscopic diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the digestive system », *Open Medicine*, vol. 11, n° 1, p. 369-373, janv. 2016.

- [56] C.-S. Chung *et al.*, « Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: A Digestive Endoscopy Society of Taiwan (DEST) multicenter study », *Medicine*, vol. 97, n° 38, p. e12101, sept. 2018.
- [57] H. Scherübl et G. Cadiot, « Early Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Endoscopic Therapy and Surveillance », *Visc Med*, vol. 33, n° 5, p. 332-338, 2017.
- [58] S. A. C. van Tuyl, J. T. van Noorden, R. Timmer, M. F. J. Stolk, E. J. Kuipers, et B. G. Taal, « Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy », *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 64, n° 1, p. 66-72, juill. 2006.
- [59] M. Anlauf *et al.*, « Pathologie neuroendokriner Neoplasien », *Chirurg*, vol. 82, n° 7, p. 567-573, juill. 2011.
- [60] M. Yacoub, E. Laban, M. Taris, C. Debiais, C. Jamet, et P. Levillain, « Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives », *Médecine Nucléaire*, vol. 33, n° 11, p. 680-688, nov. 2009.
- [61] *Tumeurs endocrines thoraciques et digestives*. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-287-35574-5>
- [62] « CONCORDANCE ENTRE L'INDEX MITOTIQUE ET LE KI67 DANS L'ELABORATION DU GRADE HISTOPRONOSTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES AU SERVICE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU CHU HASSAN II DE FES A PROPOS DE 50 CAS », p. 69.
- [63] J.-Y. Scoazec et A. Couvelard, « Une nouvelle classification OMS des tumeurs (neuro)endocrines digestives », *Annales de Pathologie*, vol. 31, n° 2, p. 88-92, avr. 2011.
- [64] J.-Y. Scoazec, « Classification et facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines intestinales », *Colon Rectum*, vol. 11, n° 4, p. 212-219, nov. 2017,.
- [65] M. Ahmed, « Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020 », *World J Gastrointest Oncol*, vol. 12, n° 8, p. 791-807, août 2020.
- [66] L. de Mestier *et al.*, « Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR) », *Digestive and Liver Disease*, vol. 52, n° 5, p. 473-492, mai 2020.

- [67] A. K. Stueven *et al.*, « Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future », *IJMS*, vol. 20, n° 12, p. 3049, juin 2019.
- [68] K. Oberg *et al.*, « Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon: long-term results », *Cancer Treat Rep*, vol. 70, n° 11, p. 1297-1304, nov. 1986.
- [69] T. Alonso-Gordoa, J. Capdevila, et E. Grande, « GEP–NETs UPDATE: Biotherapy for neuroendocrine tumours », *European Journal of Endocrinology*, vol. 172, n° 1, p. R31-R46, janv. 2015.
- [70] M. Pavel *et al.*, « Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, n° 4, p. 1511-1519, avr. 2015.
- [71] M. H. Kulke *et al.*, « Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome », *JCO*, vol. 35, n° 1, p. 14-23, janv. 2017.
- [72] A. S. Borggreve *et al.*, « Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management », *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, vol. 1434, n° 1, p. 192-209, déc. 2018.
- [73] L. Haverkamp, M. F. J. Seesing, J. P. Ruurda, J. Boone, et R. v. Hillegersberg, « Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer: Treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer », *Diseases of the Esophagus*, p. n/a-n/a, mars 2016.
- [74] S. S. Saluja *et al.*, « Randomized Trial Comparing Side-to-Side Stapled and Hand-Sewn Esophagogastric Anastomosis in Neck », *J Gastrointest Surg*, vol. 16, n° 7, p. 1287-1295, juill. 2012.
- [75] C. Shen *et al.*, « Surgical treatment and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a single-center experience », *BMC Gastroenterol*, vol. 16, n° 1, p. 111, déc. 2016.
- [76] A. M. Laird et S. K. Libutti, « Management of Other Gastric and Duodenal Neuroendocrine Tumors », *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 29, n° 2, p. 253-266, avr. 2020.
- [77] Y.-X. Lyu et Y.-M. Xu, « Jejunogastric intussusception after Whipple procedure with B-II reconstruction: a case report », *BMC Gastroenterology*, vol. 20, n° 1, p. 101, avr. 2020.

- [78] S. A. M. Karim, K. S. Abdulla, Q. H. Abdulkarim, et F. H. Rahim, « The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study », *International Journal of Surgery*, vol. 52, p. 383-387, avr. 2018.
- [79] B. J. Allan, S. M. Novak, M. E. Hogg, et H. J. Zeh, « Robotic vascular resections during Whipple procedure », *J Vis Surg*, vol. 4, p. 13, janv. 2018,.
- [80] « About - Mayo Clinic ». <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/whipple-procedure/about/pac-20385054?p=1>.
- [81] A. K. Clift *et al.*, « Role of Staging in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumours », *J Gastrointest Surg*, vol. 20, n° 1, p. 180-188, janv. 2016.
- [82] A. T. Scott et J. R. Howe, « Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors », *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 29, n° 2, p. 223-241, avr. 2020.
- [83] « Update on Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors », *AR*, vol. 38, n° 3, mars 2018.
- [84] S. Deguelte, M. Perrier, C. Hammoutene, G. Cadiot, et R. Kianmanesh, « Surgery and Perioperative Management in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors », *JCM*, vol. 9, n° 7, p. 2319, juill. 2020.
- [85] W. E. Gibson, R. S. Gonzalez, J. M. M. Cates, E. Liu, et C. Shi, « Hepatic micrometastases are associated with poor prognosis in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors of the digestive tract », *Human Pathology*, vol. 79, p. 109-115, sept. 2018.
- [86] L. Chen, Y. Song, Y. Zhang, M. Chen, et J. Chen, « Exploration of the Exact Prognostic Significance of Lymphatic Metastasis in Jejunoileal Neuroendocrine Tumors », *Ann Surg Oncol*, vol. 25, n° 7, p. 2067-2074, juill. 2018.
- [87] B. M. Motz, P. D. Lorimer, D. Boselli, J. S. Hill, et J. C. Salo, « Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB », *J Gastrointest Surg*, vol. 22, n° 1, p. 117-123, janv. 2018.
- [88] K. I. Alexandraki, G. A. Kaltsas, S. Grozinsky-Glasberg, E. Chatzellis, et A. B. Grossman, « Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management », *Endocrine-Related Cancer*, vol. 23, n° 1, p. R27-R41, janv. 2016.

- [89] B. Q. Tang et J. L. Campbell, « Laparoscopic colon surgery in community practice », *The American Journal of Surgery*, vol. 193, n° 5, p. 575-579, mai 2007.
- [90] X. Wang *et al.*, « Value of different anastomoses in laparoscopic radical right hemicolectomy for right-sided colon cancer: retrospective study and literature review », *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 20, p. 318, sept. 2022,.
- [91] M. Cives et J. R. Strosberg, « Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, n° 6, p. 471-487, nov. 2018, .
- [92] 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 », *Annals of Oncology*, vol. 24, n° 1, p. 152-160, janv. 2013.
- [93] O. Hentic *et al.*, « FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide–platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3 », *Endocrine-Related Cancer*, vol. 19, n° 6, p. 751-757, déc. 2012.
- [94] J. Zhu, J. R. Strosberg, E. Dropkin, et J. H. Strickler, « Treatment of High-Grade Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma with FOLFIRINOX », *J Gastrointest Canc*, vol. 46, n° 2, p. 166-169, juin 2015.
- [95] T. Okusaka *et al.*, « Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors: ■■■ », *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, vol. 22, n° 8, p. 628-633, août 2015.
- [96] T. Yamaguchi *et al.*, « Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system », *Cancer Sci*, vol. 105, n° 9, p. 1176-1181, sept. 2014.
- [97] Y. Lu *et al.*, « Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis », *Medicine*, vol. 97, n° 41, p. e12784, oct. 2018, .
- [98] M. J. M. Ribeiro *et al.*, « Huge recurrent gastric neuroendocrine tumor: a second-line chemotherapeutic dilemma », *Autops Case Rep*, vol. 8, n° 1, p. e2018005, févr. 2018, .
- [99] M. H. Shah *et al.*, « NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018 », *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 16, n° 6, p. 693-702, juin 2018, .
- [100] M. H. Kulke *et al.*, « Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015 », *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 13, n° 1, p. 78-108, janv. 2015, .

- [101] A. Marcacuzco Quinto *et al.*, « Complications of Transarterial Chemoembolization (TACE) in the Treatment of Liver Tumors », *Cirugía Española (English Edition)*, vol. 96, n° 9, p. 560-567, nov. 2018.
- [102] R. Baskar, J. Dai, N. Wenlong, R. Yeo, et K.-W. Yeoh, « Biological response of cancer cells to radiation treatment », *Front. Mol. Biosci.*, vol. 1, nov. 2014.
- [103] P. Maier, L. Hartmann, F. Wenz, et C. Herskind, « Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization », *IJMS*, vol. 17, n° 1, p. 102, janv. 2016,.
- [104] P. J. Blower, « A nuclear chocolate box: the periodic table of nuclear medicine », *Dalton Trans.*, vol. 44, n° 11, p. 4819-4844, 2015.
- [105] C. Montemagno et G. Pagès, « Metastatic Heterogeneity of Breast Cancer: Companion and Theranostic Approach in Nuclear Medicine », *Cancers*, vol. 12, n° 4, p. 821, mars 2020.
- [106] S. C. Mayo *et al.*, « Emerging Approaches in the Management of Patients with Neuroendocrine Liver Metastasis: Role of Liver-Directed and Systemic Therapies », *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 216, n° 1, p. 123-134, janv. 2013.
- [107] D. L. Chan *et al.*, « External Beam Radiotherapy in the Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review », *Clinical Oncology*, vol. 30, n° 7, p. 400-408, juill. 2018,.
- [108] S. Severi, I. Grassi, S. Nicolini, M. Sansovini, A. Bongiovanni, et G. Paganelli, « Peptide receptor radionuclide therapy in the management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: efficacy profile, safety, and quality of life », *OTT*, vol. Volume 10, p. 551-557, janv. 2017.
- [109] R. J. Hicks *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues », *Neuroendocrinology*, vol. 105, n° 3, p. 295-309, 2017,.
- [110] J. Strosberg *et al.*, « Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors », *N Engl J Med*, vol. 376, n° 2, p. 125-135, janv. 2017,.

- [111] M. Cives et J. Strosberg, « The Expanding Role of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors », *Drugs*, vol. 75, n° 8, p. 847-858, mai 2015, doi: 10.1007/s40265-015-0397-7.
- [112] J. Chan et M. Kulke, « Targeting the mTOR Signaling Pathway in Neuroendocrine Tumors », *Curr. Treat. Options in Oncol.*, vol. 15, n° 3, p. 365-379, sept. 2014, doi: 10.1007/s11864-014-0294-4.
- [113] B. Svejda, M. Kidd, A. Kazberouk, B. Lawrence, R. Pfragner, et I. M. Modlin, « Limitations in small intestinal neuroendocrine tumor therapy by mTor kinase inhibition reflect growth factor-mediated PI3K feedback loop activation via ERK1/2 and AKT », *Cancer*, vol. 117, n° 18, p. 4141-4154, sept. 2011, doi: 10.1002/cncr.26011.
- [114] M. E. Pavel *et al.*, « Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study », *The Lancet*, vol. 378, n° 9808, p. 2005-2012, déc. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
- [115] E. Raymond, T. Hobday, D. Castellano, D. Reidy-Lagunes, R. García-Carbonero, et A. Carrato, « Therapy innovations: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors », *Cancer Metastasis Rev*, vol. 30, n° S1, p. 19-26, mars 2011, doi: 10.1007/s10555-011-9291-2.
- [116] M. Capozzi *et al.*, « Antiangiogenic Therapy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors », *Anticancer Res*, vol. 36, n° 10, p. 5025-5030, oct. 2016, doi: 10.21873/anticancer.11071.
- [117] A. Patnaik *et al.*, « Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors », *Clinical Cancer Research*, vol. 21, n° 19, p. 4286-4293, oct. 2015, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2607.
- [118] M. E. Pavel et C. Sers, « WOMEN IN CANCER THEMATIC REVIEW: Systemic therapies in neuroendocrine tumors and novel approaches toward personalized medicine », *Endocrine-Related Cancer*, vol. 23, n° 11, p. T135-T154, nov. 2016, doi: 10.1530/ERC-16-0370.
- [119] M. Zappa, M. Abdel-Rehim, O. Hentic, M.-P. Vullierme, P. Ruzsniowski, et V. Vilgrain, « Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the

- gastrointestinal tract », *Targ Oncol*, vol. 7, n° 2, p. 107-116, juin 2012, doi: 10.1007/s11523-012-0219-8.
- [120] S. Grozinsky-Glasberg *et al.*, « Hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice », *Endocrine*, vol. 60, n° 3, p. 499-509, juin 2018, doi: 10.1007/s12020-018-1537-0.
- [121] Z. Devcic *et al.*, « The Efficacy of Hepatic ⁹⁰Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis », *J Nucl Med*, vol. 55, n° 9, p. 1404-1410, sept. 2014, doi: 10.2967/jnumed.113.135855.
- [122] A. S. Kennedy *et al.*, « Radioembolization for Unresectable Neuroendocrine Hepatic Metastases Using Resin 90Y-Microspheres: Early Results in 148 Patients », *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, n° 3, p. 271-279, juin 2008, doi: 10.1097/COC.0b013e31815e4557.
- [123] T. Ito, L. Lee, et R. T. Jensen, « Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies », *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, vol. 25, n° 1, p. 22-35, févr. 2018, doi: 10.1097/MED.0000000000000376.
- [124] M. Pavel *et al.*, « Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Annals of Oncology*, vol. 31, n° 7, p. 844-860, juill. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- [125] K. Oleinikov, S. Avniel-Polak, D. J. Gross, et S. Grozinsky-Glasberg, « Carcinoid Syndrome: Updates and Review of Current Therapy », *Curr. Treat. Options in Oncol.*, vol. 20, n° 9, p. 70, sept. 2019, doi: 10.1007/s11864-019-0671-0.
- [126] T. Ito et R. T. Jensen, « Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes », *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 22, n° 6, p. 685-693, avr. 2021, doi: 10.1080/14656566.2020.1845651.
- [127] T. Ito, H. Igarashi, et R. T. Jensen, « Zollinger–Ellison syndrome: recent advances and controversies », *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 29, n° 6, p. 650-661, nov. 2013, doi: 10.1097/MOG.0b013e328365efb1.

- [128] J. A. Norton, D. S. Foster, T. Ito, et R. T. Jensen, « Gastrinomas », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 47, n° 3, p. 577-601, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ecl.2018.04.009.
- [129] L. Lee, T. Ito, et R. T. Jensen, « Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controverses », *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 19, n° 12, p. 1029-1050, déc. 2019,
- [130] G. Bouma, M. van Faassen, G. Kats-Ugurlu, E. G. E. de Vries, I. P. Kema, et A. M. E. Walenkamp, « Niacin (Vitamin B₃) Supplementation in Patients with Serotonin-Producing Neuroendocrine Tumor », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 5, p. 489-494, 2016,
- [131] G. Kaltsas *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors », *Neuroendocrinology*, vol. 105, n° 3, p. 245-254, 2017,
- [132] H.-B. Fiebrich *et al.*, « Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue: Fat-soluble vitamins and somatostatin analogues », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 32, n° 11-12, p. 1398-1404, déc. 2010,
- [133] D. Papadogias, P. Makras, K. Kossivakis, G. Kontogeorgos, G. Piaditis, et G. Kaltsas, « Carcinoid syndrome and carcinoid crisis secondary to a metastatic carcinoid tumour of the lung: a therapeutic challenge »:, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 19, n° 12, p. 1154-1159, déc. 2007,
- [134] P. L. Kunz *et al.*, « Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors », *Pancreas*, vol. 42, n° 4, p. 557-577, mai 2013, doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.
- [135] A. R. Dias *et al.*, « GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR: REVIEW AND UPDATE », *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, vol. 30, n° 2, p. 150-154, juin 2017, doi: 10.1590/0102-6720201700020016.
- [136] H. E. Jenny, P. A. Ogando, K. Fujitani, R. R. P. Warner, et C. M. Divino, « Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids », *The*

- American Journal of Surgery*, vol. 211, n° 4, p. 778-782, avr. 2016, doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.040.
- [137] S. C. Lau, O. Abdel-Rahman, et W. Y. Cheung, « Improved survival with higher doses of octreotide long-acting release in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors », *Med Oncol*, vol. 35, n° 9, p. 123, sept. 2018, doi: 10.1007/s12032-018-1189-1.
- [138] C. R. Gluckman et D. C. Metz, « Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids) », *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 21, n° 4, p. 13, avr. 2019, doi: 10.1007/s11894-019-0684-7.
- [139] M. Boyce *et al.*, « Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis: Netazepide and type 1 gastric NETs », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 83, n° 3, p. 466-475, mars 2017, doi: 10.1111/bcp.13146.
- [140] B. Corey et H. Chen, « Neuroendocrine Tumors of the Stomach », *Surgical Clinics of North America*, vol. 97, n° 2, p. 333-343, avr. 2017, doi: 10.1016/j.suc.2016.11.008.
- [141] G. Delle Fave *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 2, p. 119-124, 2016, doi: 10.1159/000443168.
- [142] B. Niederle *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 2, p. 125-138, 2016,
- [143] S. Lardièrre-Deguelte *et al.*, « Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 5, p. 552-559, 2016, doi: 10.1159/000441423.
- [144] A. Pasquer *et al.*, « Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis », *Ann Surg Oncol*, vol. 22, n° S3, p. 742-749, déc. 2015, doi: 10.1245/s10434-015-4620-2.
- [145] A. Pasquer *et al.*, « Lymphadenectomy during Small Bowel Neuroendocrine Tumor Surgery: The Concept of Skip Metastases », *Ann Surg Oncol*, vol. 23, n° S5, p. 804-808, déc. 2016,

- [146] M. Y. Zaidi *et al.*, « Prognostic Role of Lymph Node Positivity and Number of Lymph Nodes Needed for Accurately Staging Small-Bowel Neuroendocrine Tumors », *JAMA Surg*, vol. 154, n° 2, p. 134, févr. 2019,
- [147] N. Brighi *et al.*, « Morphological Factors Related to Nodal Metastases in Neuroendocrine Tumors of the Appendix: A Multicentric Retrospective Study », *Annals of Surgery*, vol. 271, n° 3, p. 527-533, mars 2020, doi: 10.1097/SLA.0000000000002939.
- [148] B. Rault-Petit *et al.*, « Current Management and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis of Appendix Neuroendocrine Tumors: A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE) », *Annals of Surgery*, vol. 270, n° 1, p. 165-171, juill. 2019,
- [149] L. de Mestier *et al.*, « Endoscopic, transanal, laparoscopic, and transabdominal management of rectal neuroendocrine tumors », *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 33, n° 5, p. 101293, oct. 2019, doi: 10.1016/j.beem.2019.101293.
- [150] J. K. Ramage *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 2, p. 139-143, 2016,
- [151] J. Pan, X. Zhang, Y. Shi, et Q. Pei, « Endoscopic mucosal resection with suction vs. endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: a meta-analysis », *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 53, n° 9, p. 1139-1145, sept. 2018,
- [152] T. Chen *et al.*, « Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Carcinoids », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 14, n° 4, p. 575-581, avr. 2016,
- [153] M. Pavel *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 2, p. 172-185, 2016, doi: 10.1159/000443167.
- [154] M. Zappa *et al.*, « Is visual radiological evaluation of liver tumour burden in patients with neuroendocrine tumours reproducible? », *Endocrine Connections*, vol. 6, n° 1, p. 33-38, janv. 2017, doi: 10.1530/EC-16-0092.

- [155] S. Partelli *et al.*, « A Systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases », *HPB*, vol. 20, n° 3, p. 197-203, mars 2018,
- [156] L. de Mestier, M. Zappa, O. Hentic, V. Vilgrain, et P. Ruszniewski, « Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors », *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 18, n° 4, p. 459-471, déc. 2017,
- [157] M. E. Caplin *et al.*, « Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors », *N Engl J Med*, vol. 371, n° 3, p. 224-233, juill. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
- [158] P. Clewemar Antonodimitrakis, A. Sundin, C. Wassberg, D. Granberg, B. Skogseid, et B. Eriksson, « Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 3-4, p. 345-353, 2016, doi: 10.1159/000439086.
- [159] L. de Mestier *et al.*, « Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracile-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses », *Neuroendocrinology*, vol. 108, n° 4, p. 343-353, 2019,
- [160] E. Raymond *et al.*, « Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours », *Neuroendocrinology*, vol. 107, n° 3, p. 237-245, 2018, doi: 10.1159/000491999.
- [161] J. C. Yao *et al.*, « Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study », *JCO*, vol. 34, n° 32, p. 3906-3913, nov. 2016,
- [162] T. Brabander *et al.*, « Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors », *Clinical Cancer Research*, vol. 23, n° 16, p. 4617-4624, août 2017.
- [163] J. Cros *et al.*, « MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors », *Endocrine-Related Cancer*, vol. 23, n° 8, p. 625-633, août 2016.

- [164] A. Lemelin *et al.*, « O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) status in neuroendocrine tumors: a randomized phase II study (MGMT-NET) », *Digestive and Liver Disease*, vol. 51, n° 4, p. 595-599, avr. 2019.
- [165] T. Collot, J.-D. Fumet, Q. Klopfenstein, J. Vincent, L. Bengrine, et F. Ghiringhelli, « Bevacizumab-based Chemotherapy for Poorly-differentiated Neuroendocrine Tumors », *Anticancer Res*, vol. 38, n° 10, p. 5963-5968, oct. 2018.
- [166] L. de Mestier *et al.*, « Temozolomide Alone or Combined with Capecitabine for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumor », *Neuroendocrinology*, vol. 110, n° 1-2, p. 83-91, 2020.
- [167] Y.-K. Su *et al.*, « Long-Term Hepatotoxicity of Yttrium-90 Radioembolization as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumor to the Liver », *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 28, n° 11, p. 1520-1526, nov. 2017.
- [168] S. T. Fan *et al.*, « Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases », *HPB*, vol. 17, n° 1, p. 23-28, janv. 2015.
- [169] 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 (PROMID): Results of Long-Term Survival », *Neuroendocrinology*, vol. 104, n° 1, p. 26-32, 2017.
- [170] A. Lamarca *et al.*, « Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? », *Cancer Treatment Reviews*, vol. 44, p. 26-41, mars 2016,.
- [171] A.-S. Dussol *et al.*, « Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice: GEMOX or Alkylating Agents for NETs? », *Cancer*, vol. 121, n° 19, p. 3428-3434, oct. 2015.
- [172] E. Mitry *et al.*, « Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial », *European Journal of Cancer*, vol. 50, n° 18, p. 3107-3115, déc. 2014,.

- [173] T. Walter, J. Forestier, et C. Lombard-Bohas, « Prise en charge des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle », *Colon Rectum*, vol. 8, n° 1, p. 10-18, févr. 2014,
- [174] M. Scharf, V. Petry, H. Daniel, A. Rinke, et T. M. Gress, « Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance », *Neuroendocrinology*, vol. 106, n° 1, p. 30-37, 2018,.
- [175] K. Van Loon *et al.*, « Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors », *Endocrine Connections*, vol. 4, n° 1, p. 9-17, mars 2015, .
- [176] W. Sohn, M. A. Simiens, K. Jaeger, S. Hutton, et G. Jang, « The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review: PK and PD of denosumab in patients with bone metastases », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 78, n° 3, p. 477-487, sept. 2014.
- [177] L. de Mestier *et al.*, « Updating the Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Neuroendocrine Tumors », *Neuroendocrinology*, vol. 101, n° 2, p. 105-111, 2015.
- [178] R. Garcia-Carbonero *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas », *Neuroendocrinology*, vol. 103, n° 2, p. 186-194, 2016.
- [179] A. Pellat *et al.*, « Chemotherapy in Resected Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: A National Study from the French Group of Endocrine Tumours », *Neuroendocrinology*, vol. 110, n° 5, p. 404-412, 2020, .
- [180] T. Walter *et al.*, « Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort », *European Journal of Cancer*, vol. 79, p. 158-165, juill. 2017,.
- [181] T. Walter *et al.*, « Evaluating bevacizumab in combination with FOLFIRI after the failure of platinum-etoposide regimen in patients with advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The PRODIGE 41-BEVANEC randomized phase II study », *Digestive and Liver Disease*, vol. 50, n° 2, p. 195-198, févr. 2018.
- [182] R. Arnold *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Follow-Up and Documentation », *Neuroendocrinology*, vol. 90, n° 2, p. 227-233, 2009.

- [183] E. Merola, M. Rinzivillo, N. Cicchese, G. Capurso, F. Panzuto, et G. Delle Fave, « Digestive neuroendocrine neoplasms: A 2016 overview », *Digestive and Liver Disease*, vol. 48, n° 8, p. 829-835, août 2016.
- [184] S. Bhattacharyya, C. Toumpanakis, D. Chilkunda, M. E. Caplin, et J. Davar, « Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease », *The American Journal of Cardiology*, vol. 107, n° 8, p. 1221-1226, avr. 2011,.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم ابقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 26

سنة: 2023

تحديث للتطورات العلاجية في أورام الغدد الصماء العصبية في الجهاز الهضمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023/

من طرف

السيدة واحيدي فاطمة الزهراء

المزداة في 15 يونيو 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: أورام الغدد الصماء العصبية - الجهاز الهضمي - الجراحة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد سعيد بنعمر

مشرف

أستاذ في الجراحة العامة

السيد رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

عضو

السيد جليل مدغري

أستاذ في الجراحة العامة