

Année 2020

Thèse N° : 413

**TUMEURS NEUROENDOCRINES DU PANCRÉAS
(À PROPOS DE 13 CAS)
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE VISCÉRALE II
HÔPITAL MILITAIRE MED V RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .. / 12 / 2020

PAR

Melle Selma SABBAH

Née le 06 février 1994 à Rabat

*Pour l'obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Tumeurs neuroendocrines, pancréas, diagnostic, traitement, pronostic

Membres du Jury :

Monsieur Lahcen IFRINE

Président

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Abdelmounaim AIT ALI

Rapporteur

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Mohammed ICHOU

Juge

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Ikram ERRABIH

Juge

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Madame Kaoutar ZNATI

Juge

Professeur d'Anatomo-Pathologie



قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة (32)



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



DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*
Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Doyen de FMPT

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie



MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Mekkès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

DECEMBRE 1996

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

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

NOVEMBRE 1997

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

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



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

NOVEMBRE 1998

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

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

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLEAH *
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. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



JANVIER 2004

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

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



JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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



DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale *Dir. Hôp. Av. Marrakech*

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 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. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Ophthalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophthalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

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. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

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

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 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
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie



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

DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophysiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal *

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

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.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



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

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



AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

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. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
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
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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



* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

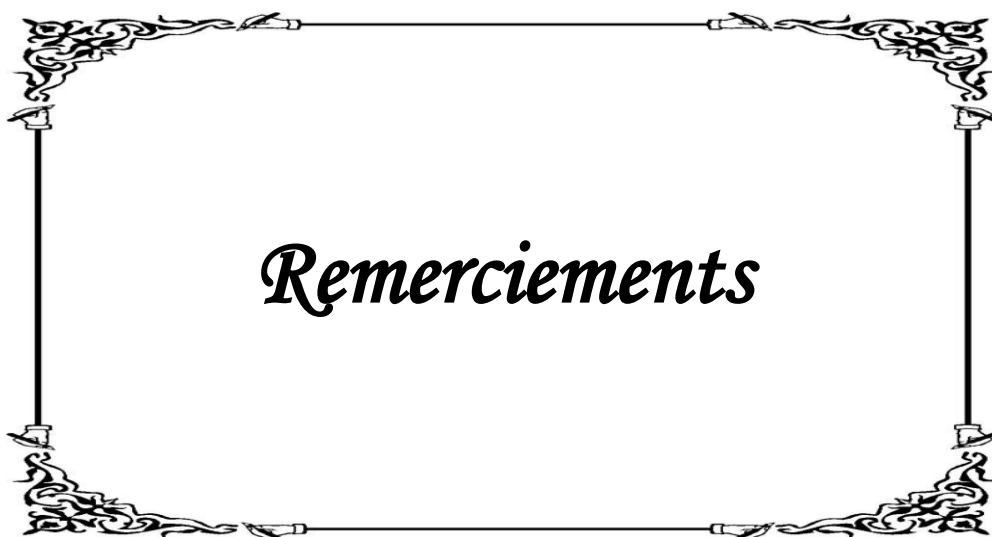
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed Chimique	Chimie Organique et Pharmacie
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine moléculaire/Biotechnologie	Biologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





Remerciements

À notre Maître et Président de jury :
Monsieur le Professeur Lahcen IFRINE
Professeur de Chirurgie Générale
CHU Ibn Sina Rabat

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de
notre thèse : «Tumeurs neuroendocrines du pancréas (À propos de 13 cas)»*

*Nous avons eu l'honneur d'être parmi vos étudiantes à la faculté et de
bénéficier pleinement de votre enseignement.*

*Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de mon
estime et ma haute considération.*

*À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur AIT ALI Abdelmounaim
Professeur de Chirurgie Générale
(Chef de Service Chirurgie Viscérale II)
Hôpital Militaire Med V Rabat*

*Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce sujet de
thèse et travailler sous votre direction.*

*L'ampleur de vos connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité
tout au long de l'élaboration de ce travail ont suscité toute notre
admiration. Ces quelques mots ne sont jamais suffisants pour vous
exprimer mon profond respect.*

*Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de mon
estime et de ma considération.*

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Mohammed ICHOU
Professeur d'Oncologie Médicale
(Chef de Service d'Oncologie)
Hôpital Militaire Med V Rabat*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant d'être parmi les
membres de cet honorable jury malgré vos préoccupations majeures.*

*Vos qualités humaines et compétences professionnelles suscitent notre
respect et admiration.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner Cher Maître mon profond
respect et mes remerciements*

*À notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Ikram ERRABIH
Professeur d'Hépatogastro-Entérologie
CHU Ibn Sina Rabat*

*Nous avons eu la chance et le privilège d'être une de vos étudiantes lors
du stage d'externat plein temps.*

*Nous avons énormément profité de votre savoir, votre encadrement et
de vos compétences professionnelles incontestables.*

*Veillez accepter, Chère Maître, nos sincères remerciements et toute la
reconnaissance que nous vous témoignons.*

*À notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Kaoutar ZNATI
Professeur d'Anatomie Pathologique
CHU Ibn Sina Rabat*

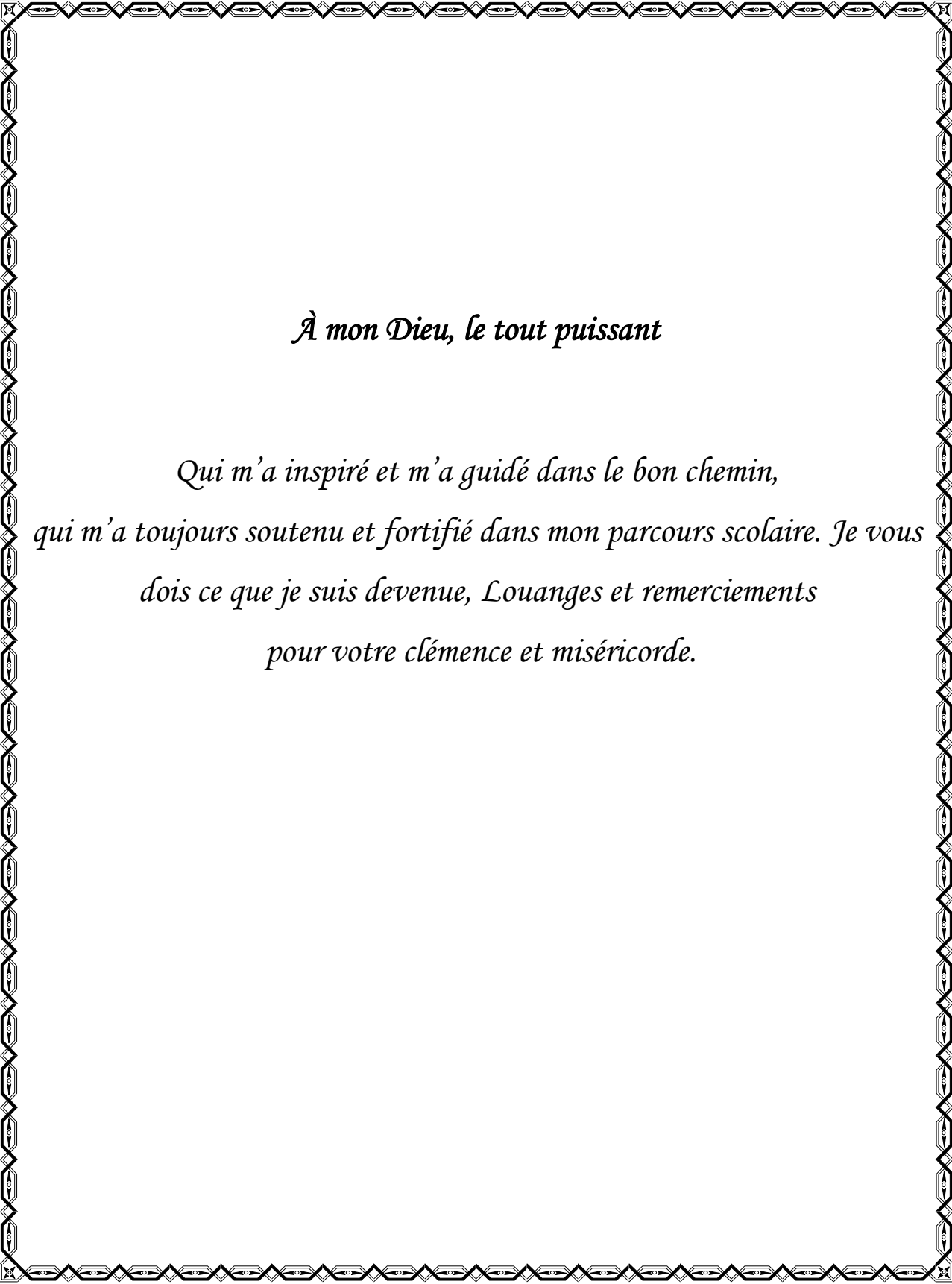
*Nous vous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
ayant accepté d'être parmi l'honorable jury de notre thèse.*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à
notre modeste travail.*

*Veillez croire, Chère Maitre, en l'expression de mon profond respect et
estime.*



Dédicaces



À mon Dieu, le tout puissant

*Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin,
qui m'a toujours soutenu et fortifié dans mon parcours scolaire. Je vous
dois ce que je suis devenue, Louanges et remerciements
pour votre clémence et miséricorde.*

*A mes très tendres parents
Mr Farid SABBAH et Mme Najia AZIM.*

*Si c'était avec des lignes que peut exprimer un enfant, l'amour,
le dévouement et le respect à ses chers parents, toute l'encre du monde
n'aurait suffi pour vous exprimer tout ce que je sens envers vous.*

Chers Papa et Maman,

*Je vous remercie pour tous les sacrifices
que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.
Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant mon
parcours.*

Je prie le Grand Dieu de vous procurer santé et longue vie.

Je vous aime Papa et Maman.

A Mes Chers Sœurs OUEJDANE et SABRINE

J'aurai aimé que vous soyez présentes lors de cette soutenance mais vos occupations et les conditions de la pandémie ont décidé autrement.

Vraiment dommage.

Je vous remercie pour les bons moments passés ensemble depuis notre enfance, pour votre soutien et l'amour que vous m'avez toujours porté.

Puisse Dieu le tout puissant vous procurer santé, vous apporter bonheur et aider dans tous ce que vous allez entreprendre.

Bonne Chance OUEJDANE et Courage SABRINE

Vous me manquez terriblement Chères Sœurs.

Je vous aime.



A mon cher petit frère Ahmed Ziad

Merci pour la joie que tu me procures, pour ton humour.

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent.

*Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que
je te porte.*

Que DIEU tout puissant te comble santé, bonheur et succès

Je t'adore.



*À la mémoire de Ma Grand-Mère
Maternelle et mes Grands-Pères Paternel et Maternelle*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon
Cœur, Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel
Paradis.*



A ma Grand-Mère Maternelle

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond
amour envers toi.*

*Tu as toujours été pour moi plus qu'une simple grand-mère,
tu étais une idole de patience et de déduction.*

*Tes conseils, tes moralités et ta sagesse m'ont beaucoup
servis dans la vie.*

A mes Oncles et Tantes, Cousins et Cousines

*Veillez trouver dans ce modeste travail L'expression de mon affection
la plus sincère.*

A mes Chères Amies et Collègues

*En souvenir de bons moments passés ensemble durant notre parcours
Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon amitié et respect.*

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce
travail*



Liste des abréviations

Liste des abréviations

5HIAA :	Acide 5 Hydroxy-Indol-Acétique
AEG :	Altération de l'État Général
AEG :	Altération de l'Etat Général
AMS :	Artère Mésentérique Supérieure
ATCD :	Antécédents
AV :	Ampoule de Vater
BPCO :	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
C+ :	Avec injection produit contraste
CFG :	Champ à Fort Grossissement
CG :	Culot Globulaire
CNE :	Carcinome Neuroendocrine Pancréatique P
CP :	Culots Plaquettaire
DPC :	Duodéno-Pancréatectomie Céphalique)
ECG :	Electrocardiogramme
FOGD :	Fibroskopie Œso Gastroduodénale
G :	Gramme
GEP :	Gastro-Entéro-Pancréatiques
HBP :	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HTA :	Hypertension Artérielle
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IPP :	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
RM :	Imagerie par Résonance Magnétique
NEM :	Néoplasie Endocrine Multiple
NEM1 :	Néoplasie Endocrine Multiple type 1
NEM2 :	Néoplasie Endocrine Multiple type 2
NFS :	Numération Formule Sanguine
OIA :	Occlusion Intestinale Aigue
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PFC :	Plasma Frais Congelé
PPUB :	Péritonite par Perforation d'Ulcère Bulbaire
RO :	Résection à visée curative
RIV :	Radiothérapie Interne Vectorisée
SPC :	Spléno-Pancréatectomie Caudale

SPO : Suites Post Opératoires
SRS : Scintigraphie des Récepteurs de la Somatostatine
SST : Somatostatine
TAP : Thoraco-abdomino-pelvienne
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TKP : Tumeur Kystique du Pancréas
Tmr : Tumeur
TNE : Tumeur (s) Neuroendocrine(s)
TNEP : Tumeur(s) Neuroendocrine(s) pancréatique(s)
UICC : Union for International Cancer Control
VHL : Maladie de vonHippel-Lindau
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide
Xelox : Oxaliplatine + Capécitabine
Gemox : Oxaliplatine + Gemcitabine
Folfox : Oxaliplatine + Acide folinique



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Scanner abdominal : masse de l'isthme du pancréas.....	6
Figure 2: Vue opératoire avec HTP segmentaire.....	6
Figure 3: Scanner post opératoire : revascularisation artérielle par les vaisseaux courts et la gastro épiploïque.....	6
Figure 4: Aspect au scanner, temps artériel Nodule H+vasculaire.....	11
Figure 5: Pièce opératoire.....	11
Figure 6:	12
Figure 7: Vue opératoire après DPC : VP et VMS , AHC et moignon de l'AGD ligaturée. Artère hépatique droite derrière la veine porte.....	13
Figure 8: scanner : nodule au niveau de la queue du pancréas.....	14
Figure 9: IRM Nodule pancréatique hyperintense T2.....	16
Figure 10: Nodule énuclé.....	16
Figure 11: Pièce opératoire , DPC.....	17
Figure 12: Répartition selon l'âge.....	21
Figure 13: Répartition selon le sexe.....	22
Figure 14: Mode de révélation chez nos malades.....	24
Figure 15: DC préopératoire (Notre série).....	26
Figure 16: siège tumorale (Notre série).....	27
Figure 17: Étendue de la résection (Notre série).....	28
Figure 18: Antigènes testés.....	30
Figure 19: Différenciation tumorale.....	30
Figure 20: Répartition des patients selon l'index Ki67 (Notre série).....	31
Figure 21: Répartition des patients selon l'indice mitotique (Notre série).....	31
Figure 22: Répartition des patients selon le grade histologique (Notre série).....	32
Figure 23: Nombre de malades suivis (Notre série).....	32
Figure 24: Triangle de Passaro et Stabile.....	36
Figure 25: Aspects histologiques des TNEP bien différenciées d'architecture compacte (A) ou microkystique (B), carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes (D) ou à petites cellules (E).....	37
Figure 26: TNEP bien différenciée Aspect immunohistochimique Expression de la CgA (A) de la synaptophysine (B).....	38
Figure 27: Index de prolifération Ki67 TNEP bien différenciée (a) CNEP bien différencié (b).....	38
Figure 28: TDMC+ temps artériel précoce (A) et portal (B). TNEP bien différenciée G2 (Ki67 18 %) associé à des métastases ganglionnaires.....	47
Figure 29: TDM hépatique dans le bilan des MH : C_ (A), temps artériel (B), temps portal (C). Les métastases peuvent ne pas être visualisées en l'absence d'acquisition au temps artériel précoce.....	48

Figure 30: TDM temps artériel : volumineuse TNE non fonctionnelle de la queue du pancréas associée à des métastases hépatiques bi lobaires. (17).....	48
Figure 31: TDM hépatique aux temps artériel (A) et portal (B) et IRM hépatique pondérée en T2 (C) et en diffusion (D).. Mise en évidence sur l'IRM de diffusion d'une métastase non visible en tomodensitométrie (Dr M. Zappa, Hôpital Beaujon).....	49
Figure 32: TNEP bien différenciée de grade 2 (Ki67 18 %) associé à des métastases ganglionnaires Scanner (A, B), IRM pondérée en T2 et en diffusion (C,D) et tomographie par émission de positons au 18FDG (E,F).....	51
Figure 33: Octréscan (A) montrant une métastase du dôme hépatique. TEP au Gallium qui montre l'existence chez la même malade de multiples MH (B) en plus de celle du dôme (C), ainsi qu'une localisation rachidienne L4 (D). (Référence).....	52
Figure 34: M Conduite à tenir diagnostique.....	53
Figure 35: Bilan d'extension paraclinique : Hiérarchie des examens complémentaire.....	54
Figure 36: Gestes à proposer selon le siège de l'insulinome (énucléation : 65 à 70% des cas).A. 1. Énucléation ; 2. résection segmentaire ; 3. résection caudale.....	62
Figure 37: Opération de « Ann Arbor » pour insulinome(s) avec NEM1 Pancréatectomie caudale et énucléation à la demande des lésions céphaliques A, B.....	68
Figure 38: DPC et énucléation de tumeur(s) caudale(s) centimétrique(s) pour gastrinomes avec une NEM1 (A, B).....	68
Figure 39: Indications thérapeutiques (TNEP bien différenciées G1 G2 non métastatiques).....	69
Figure 40: Indications thérapeutiques (TNEP bien différenciées G3 ou CNE, non métastatiques).....	70
Figure 41: Métastases hépatiques bien différenciées G1 /G2, isolées potentiellement résécables Indications thérapeutiques.....	72
Figure 42: Métastases hépatiques bien différenciées G1 /G2, non résécables (indications thérapeutiques).....	76
Figure 43: Métastases hépatiques des TNEP G3 et CNEP (indications thérapeutiques).....	77



Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1: Observations.....	19
Tableau 2: Antécédents pathologiques retrouvés chez nos malades.....	23
Tableau 3: Principaux syndromes oncogénétiques prédisposant aux TNEP réf. [22, Ruzniewski]	35
Tableau 4: Classification des tumeurs endocrines digestives. OMS 2010.....	40
Tableau 5: Grade des TNEP	40
Tableau 6: Classification OMS 2017.....	42
Tableau 7: <i>Classification TNM</i>	43
Tableau 8: Principaux syndromes hormonaux liés aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques	45
Tableau 9: Examens recommandés dans le bilan initial des TNEP (Thésaurus national de cancérologie digestive, 2017)	57
Tableau 10: Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales.....	65
Tableau 11: Principales complications postopératoires à 30 jours selon le type de chirurgie pancréatique pour TNEP.....	78



Sommaire

Table des matières

I.	INTRODUCTION	1
II.	MATERIEL ET METHODES	2
II.1	TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE	2
II.2	PATIENTS.....	2
II.3	METHODES	2
II.4	RECUEIL DES DONNEES.....	2
II.5	NOS OBSERVATIONS	3
III.	RESULTATS.....	21
III.1	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :.....	21
III.1.1	Fréquence	21
III.1.2	Répartition selon l'âge.....	21
III.1.3	Répartition selon le sexe	22
III.1.4	Antécédents.....	22
III.2	ASPECTS DIAGNOSTIQUES	23
III.2.1	Signes cliniques.....	23
III.2.2	Signes paracliniques	24
III.3	BILAN PRÉTHERAPEUTIQUE.....	26
III.4	ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	26
III.4.1	Traitement chirurgical	27
III.4.2	Traitements associés	28
III.5	RESULTATS.....	28
III.5.1	Mortalité opératoire.....	28
III.5.2	Complications post opératoire	29
III.5.3	Résultats anatomopathologiques	29
III.5.4	Résultats carcinologiques.....	32
IV.	ANALYSE ET DISCUSSION	33
IV.1	Épidémiologie.....	33

IV.1.1	Incidence	33
IV.1.2	Age et sexe	33
IV.1.3	Facteurs de risque	34
IV.2	Anatomopathologie	35
IV.2.1	Siège	36
IV.2.2	Macroscopie	36
IV.2.3	Microscopie	37
IV.2.4	Classifications.....	39
IV.3	Diagnostic positif	44
IV.3.1	Circonstances de découverte.....	44
IV.3.2	Examens complémentaires	45
IV.4	Bilan pré thérapeutique	55
IV.4.1	La recherche d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale.....	55
IV.4.2	La recherche d'un syndrome de prédisposition génétique (NEM1 et VHL) :.....	56
IV.4.3	La réalisation d'un bilan d'extension paraclinique exhaustif	56
IV.4.4	L'évaluation du terrain	57
IV.5	Traitement	58
IV.5.1	Buts.....	58
IV.5.2	Moyens.....	58
IV.5.3	Indications.....	65
IV.5.4	Résultats :.....	78
IV.6	Pronostic.....	80
V.	Conclusion	82

I. INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs qui expriment les protéines de structures et de produits hormonaux communs aux neurones et aux cellules endocrines [1]. Elles se développent à partir des glandes endocrines proprement dites (hypophyse, parathyroïdes, thyroïde, pancréas endocrine, surrénales) ou à partir des tissus comportant un système endocrinien diffus, comme les muqueuses digestives et respiratoires. Elles sont définies par un phénotype commun en immunohistochimie. [1]

Les TNE du pancréas (TNEP) se développent aux dépens des îlots endocrines du pancréas (d'où leur dénomination anglophone «islet cell endocrine tumors») et appartiennent au groupe des TNE dérivées de l'endoderme (également appelées gastro-entéro-pancréatiques [GEP]) et partagent avec celles-ci de multiples caractéristiques communes: sécrétions hormonales, multiplicité et non spécificité des marqueurs biologiques, association au sein de syndromes de prédisposition, hyper vascularisation comme vecteur de qualité de l'imagerie conventionnelle, place prépondérante de l'imagerie fonctionnelle, la grande variété de leur pronostic en fonction des grades histo-pronostiques.

Les TNEP sont le plus souvent sporadiques et diagnostiquées à l'imagerie soit fortuitement soit devant des signes cliniques non spécifiques. Dans moins de 20 % des cas elles sont fonctionnelles et responsables de syndromes clinico biologiques liés à l'hypersécrétion d'une hormone : gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison (gastrine), insulinome (insuline), glucagonome (glucagon), vipome (VIP), somatostatine(somatostatine) et carcinoïde (sérotonine).

Parfois elles s'intègrent dans un syndrome oncogénétique prédisposant et principalement la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). [2]

Le traitement est multidisciplinaire et souvent multimodal mais reste essentiellement chirurgical. En effet La résection tumorale complète (R0) de la tumeur primitive et de ses éventuelles métastases viscérales et/ou ganglionnaire est considérée le seul traitement potentiellement curateur.

Malgré leur fréquente évolution vers la dissémination métastatique (50%), principalement hépatique, et grâce à leur croissance tumorale relativement lente, elles sont cependant associées à des taux de survie prolongée (environ 50% à 5 ans).

Notre travail consiste à travers une série de 13 cas de TNEP colligés au service de chirurgie 2 de l'hôpital d'instruction Med V de Rabat, d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de ces tumeurs et les comparer aux données de la littérature afin d'améliorer la prise en charge de nos patients.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1 TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de Chirurgie 2 de l'hôpital militaire Med V de Rabat et étalée sur une période de 15 ans allant de 2005 à 2020.

II.2 PATIENTS

Nous avons inclus dans notre étude tous les malades traités pour tumeurs neuro endocrines du pancréas confirmées par l'examen anatomopathologique.

Ont été exclues de notre étude : les tumeurs du pancréas suspectes d'être d'origine endocrine mais sans preuve histologique, les tumeurs endocrines extra-pancréatiques et les dossiers de TNEP dont les données sont incomplètes et n'ayant pu être exploités de façon fiable.

II.3 METHODES

Le diagnostic a été retenu sur l'étude histologique typique et/ou immunohistochimique des prélèvements biopsiques et /ou de la pièce opératoire.

II.4 RECUEIL DES DONNEES

Les différentes données ont été recueillies à partir des registres du service : Registre des hospitalisations, Registre des comptes rendus opératoires, Registre des comptes rendus anatomopathologiques et Les dossiers d'hospitalisations des patients.

Le recueil des informations a été effectué en respectant l'anonymat et la confidentialité des patients.

Les différentes données recueillies «épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives» ont été ensuite rapportées sur une fiche d'exploitation (annexe 1) et saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft office.

Les données statistiques sont calculées et converties en %, en moyenne et en médiane.

II.5 NOS OBSERVATIONS

Observation N°1 :

Il s'agit de Madame EL H. Habiba, âgée de 31 ans, sans antécédents particuliers, hospitalisée au mois de septembre 2005 pour douleurs abdominales diffuses évoluant depuis 3 mois sans autres signes associés.

L'examen à l'admission trouve une patiente en bon état général, bien orientée dans le temps et l'espace, l'abdomen est souple mais sensible au niveau épigastrique. Le reste de l'examen est sans particularité.

L'échographie et la tomодensitométrie abdominales ont montré une volumineuse masse développée au dépend de la queue du pancréas, d'allure kystique, mesurant 12cmx 10cm x2cm, bien limitée et homogène. Le foie est d'aspect normal et n'a pas été observé d'adénopathies régionales.

Le bilan biologique sanguin est sans particularité ainsi que le bilan préopératoire.

Une spléno pancréatectomie caudale est réalisée, les suites post opératoires (SPO) ont été simples.

La pièce de résection pancréatique mesure 11x 9x 3 cm et pèse 250 g. Son examen histologique conclut à une TNEP bien différenciée à évolution incertaine selon la classification de l'OMS 2000. L'index mitotique est chiffré à 8 mitoses/10 champs au fort grossissement. Il n'a pas été observé d'embolies vasculaires, de nécrose tumorale, ni d'engrainement péri nerveux. La tumeur demeure intra-pancréatique, la rate a un aspect morphologique normal en dehors d'une congestion vasculaire sous capsulaire.

La patiente est ensuite perdue de vue.

Observation N° 2 :

Il s'agit de Monsieur EL A. Abdeslam âgé de 61ans, sans antécédents particulier hospitalisé en octobre 2009 pour épigastralgies à type de pesanteur, d'installation progressive associé à des nausées et vomissements intermittents. Ces épigastralgies évoluent depuis 8 mois dans un contexte d'altération de l'état générale.

A l'admission le patient est conscient, bien orienté dans le temps et l'espace et présentant une masse épigastrique molle, mobile bien limitée sans autres anomalies somatiques associées.

Le scanner abdominal C+ a objectivé une masse située en avant de la tête du pancréas qui semble naître du duodénum, bien limitée, homogène, d'allure kystique mesurant 150mm x 120mm x 80mm sans adénopathies régionales. Le foie est d'aspect normale. Le diagnostic de tumeur stromale duodénale est soulevé.

La FOGD montre une sténose de la 3^{ème} portion du duodénum par compression extrinsèque. Le bilan biologique est sans particularité.

À la laparotomie, la tumeur est rétro péritonéale, bombe à travers le méso colon transverse, molle et semble prendre naissance de la face antérieure du pancréas. Une énucléation est réalisée. Les SPO sont simples.

L'examen macroscopique décrit une pièce de tumorectomie bien encapsulée, pesant 350 g et mesurant 11x10x7cm. À la coupe, elle est d'aspect kystique multi cloisonné à contenu hémorragique et la capsule est irrégulièrement épaissie avec des zones charnues et friables. L'examen histologique et immunohistochimique conclu à TNEP kystique. Le patient est toujours vivant sans signes de récurrence.

Observation N°3 :

Mme C. Imane est une patiente âgée de 38 ans, mère de trois enfants, sans antécédents médicochirurgicaux particuliers et hospitalisée en novembre 2009 pour tumeur du pancréas. L'histoire de sa maladie remonte à une année par l'installation de vagues douleurs épigastriques associées à des nausées et parfois à des vomissements évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen physique est sans particularité en dehors d'une sensibilité au niveau de la région épigastrique.

La fibroscopie gastrique est normale. L'échographie et le scanner abdominal C+ objectivent une masse aux dépens de la queue et du corps du pancréas, de 04 cm de diamètre, grossièrement arrondie bien limitée et modérément rehaussée par le produit de contraste **(Figure 1)**.

L'écho-endoscopie montre que la tumeur est bien limitée, siégeant au niveau du corps du pancréas, reposant sur les vaisseaux spléniques sans les envahir et sans adénopathies péri pancréatique ni cœlio mésentériques. La biopsie per écho-endoscopique est en faveur d'une TNEP dont le caractère non sécrétant fut confirmé par la biologie.

Une spléno pancréatectomie caudale est décidée. A la laparotomie et après libération du pancréas on découvre que les veines gastro épiploïques gauches et les vaisseaux courts de

l'estomac sont dilatés et turgescents témoignant d'une compression de la veine splénique par la tumeur corporeale d'environ 5 cm de diamètre. **(Figure 2)**. Devant le caractère bien limité de la tumeur une pancréatectomie médiane est réalisée. La tranche pancréatique céphalique est suturée par un surjet hémostatique au fil PDS 2/0 avec un point appuyé sur le canal de Wirsung. La tranche caudale est anastomosée au jéjunum sur anse en Y avec intubation du canal de Wirsung par un drain tuteur à la Volker.

A noter que la veine splénique adhère intimement à la tumeur imposant sa ligature section au niveau de son abouchement dans la veine porte. L'artère splénique est également ligaturée et sectionnée. L'examen anatomopathologie de la pièce de résection conclu à une TNEP bien différenciée.

Au 7^{ème} jour post opératoire le drain est retiré, l'alimentation orale est autorisée et l'octréotide est arrêtée. Un angio scanner pour évaluer la vascularisation de la rate a montré une bonne revascularisation artérielle assurée par les vaisseaux courts et la gastro épiploïque gauche avec un drainage veineux également effectif et assuré par les veines homologues. **(Figure 3)**. La malade est déclarée sortante au 11^{ème} jour puis suivi régulièrement en consultation.

L'évolution est marquée par la survenue trois ans plus tard de multiples métastases qui intéressent presque tous les segments du foie (II, V, VI, VII, VIII). Il existe également un cavernome portal par thrombose du tronc porte et circulation veineuse collatérale péri portale. La patiente est mise sous chimiothérapie systémique à base de Sunitinib (Sutent[®]) puis à base de 5FU, Doxyrubicine, Bevacizumab (Avastin[®]) vu la progression sous la 1^{ère} ligne. Une stabilisation des lésions hépatiques est obtenue mais la patiente décèdera 2 ans plus tard dans un tableau poly métastatique soit 5 ans après la pancréatectomie.

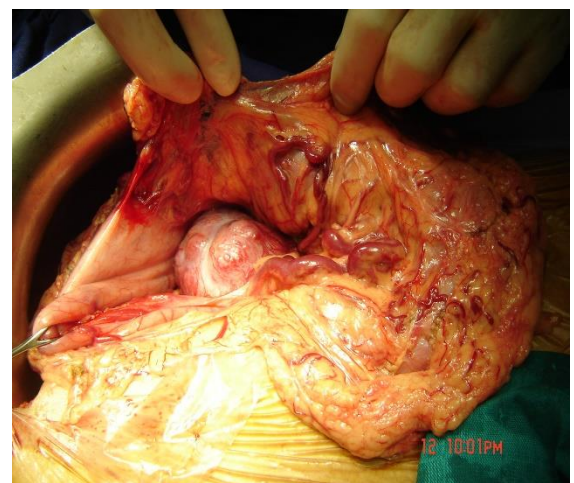


Figure 1 : Scanner abdominal : masse de l'isthme du pancréas

Figure 2 Vue opératoire avec HTP segmentaire



Figure 3 : Scanner post opératoire : revascularisation artérielle par les vaisseaux courts et la gastro épiploïque

Observation N°4 :

Il s'agit de madame S. Soumia, âgée de 27 ans, originaire et habitante Kenitra, hospitalisée au service en Mai 2010. Elle est sans antécédents pathologiques personnels particuliers et sans notion de maladies endocriniennes dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à un an par la survenue de troubles de conscience à jeun rapidement réversibles après resucrage et évoluant dans un contexte de prise pondérale chiffrée à 7kg en une année.

L'examen physique trouve une patiente consciente, bien orientée dans le temps et l'espace, apyrétique, normotendue pesant 70kg pour une taille de 1.66m soit IMC = 25.4 kg/m² et sans autres anomalies somatiques associées.

Le bilan biologique montre un niveau de glucose initiale à 0,38 g/l, un niveau d'insuline plasmatique à 80μUI/ml, un niveau de peptide-c à 4,04 μg/l (1,15 – 4 ,5μg/l). L'application du test de jeûne prolongé objective une hypoglycémie symptomatique à une hyper insulinémie. La TDM abdominale C+ montre un processus tissulaire de la tête du pancréas, mesurant 15 x 15, 8 x 13 mm, bien limité, isodense et fixe de façon intense le contraste sans signes de métastases hépatiques ni adénopathies profondes.

A l'imagerie par résonance magnétique « IRM », ce processus lésionnel mesure 14mm de grand axe, de contours irréguliers, en hypo signal T1 et hyper signal en T2, se rehaussant de

la même façon que le parenchyme pancréatique après injection de Gadolinium au temps artériel tardif. Le corps et la queue du pancréas sont d'aspect normal.

La malade est opérée par laparotomie et une énucléation du nodule céphalo pancréatique est réalisée.

Les SPO immédiates ont été simples, le niveau de glucose a augmenté jusqu'à atteindre les valeurs normales et la patiente fut sortante à J5.

L'analyse histologique et immunohistochimique du nodule a conclu à une TNEP bien différencié. Il n'a pas été vu de figures mitotiques ni d'embolies vasculaire et le Ki67 est estimé à moins de 2%. Vu le statut fonctionnel et le comportement biologique le diagnostic définitif d'insulinome pancréatique est retenu. La malade est suivie actuellement en endocrinologie.

Observation N°5

Il s'agit de Mr B.Moha, âgé de 46 ans, hospitalisé au service en juillet 2012 pour prise en charge d'une masse de la queue du pancréas. En effet, ce malade diabétique et sous insuline présente depuis 1 an des douleurs épigastriques vagues associées à des nausées et vomissements, évoluant dans un contexte d'AEG avec amaigrissement non chiffré.

A l'examen le patient est conscient, bien orienté dans et l'espace, apyrétique. L'abdomen est souple et sensible au niveau épigastrique.

La FOGD avec biopsies retrouve une muqueuse gastroduodénale sans anomalies morphologiques notables. Les biopsies concluent à une antro-fundite chronique d'intensité modérée, d'activité sévère avec HP (+++) mais sans signes histologiques de malignité.

Le scanner abdominal C+ a objectivé une masse de la queue du pancréas mesurant 35mm x 30mm x 20mm, hétérogène discrètement rehaussé après injection de produit de contraste délimitant des zones de nécrose. La tête et le corps du pancréas sont indemnes. Le foie présente de multiples nodules, hyper vasculaires dont les deux lésions cibles siègent aux segment VII «53mm» et segment II «30 mm» avec des adénopathie rétro-pancréatiques et rétro- péritonéales.

L'IRM abdominale montre que le processus lésionnel siège plutôt au niveau de l'isthme pancréatique, en hyposignal T1 et hypersignal T2, se rehaussant en périphérie après injection. Les nodules hépatiques sont en hyposignal T1 et hypersignal T2, se rehaussant aussi en périphérie après injection.

Des biopsies scanoguidées ont conclu aux métastases d'un carcinome endocrine bien différencié. Le Ki67 est <à 5%.

Le bilan d'extension avec scanner TAP ne retrouve pas de lésions aux étages thoracique et pelvien.

Le patient a subi une pancréatectomie gauche et les SPO ont été simples.

À la coupe, la tumeur est blanchâtre, ferme, mesure 3x3x2cm et arrive à 2mm de la limite périphérique et à 5mm de la tranche de section.

L'examen histologique et immunohistochimique conclu à un carcinome adéno-neuroendocrine selon la classification OMS 2010, Stade pT2 avec emboles lymphatique et vasculaire et engainement péri nerveux. Les tranches de section sont saines. L'index mitotique sur le contingent endocrine reste nul, Le Ki67 est à 40%.

Le diagnostic d'un carcinome adéno-neuroendocrine non fonctionnel avec métastases hépatiques est posé. Une chimiothérapie adjuvante est prescrite d'abord à base de Xelox puis de Gemox .Vu l'apparition de neuropathie. Cette chimiothérapie a été associée à deux séances de chimio embolisation hépatique.

L'évaluation à plusieurs reprises par TDM TAP et IRM hépatique a objectivé une stabilité tumorale selon les critères RECIST. Actuellement le patient est sous chimiothérapie type folfox, il est stable sur le plan clinique, biologique et radiologique mais avec une neuropathie séquellaire.

Observation N°6 :

Il s'agit de Mr O Saïd, âgé de 64 ans, suivi pour hypertrophie bénigne de prostate et sous alpha bloqueur. Il est hospitalisé en juin 2014, pour des crampes épigastriques postprandiales évoluant depuis 4 mois, transfixiantes sans nausées ni vomissements ni autre signe associé.

L'examen physique trouve un patient en bon EG, normotendu, apyrétique avec un abdomen souple, sans masse palpable ni douleur à la palpation.

La TDM abdominale C+ objective un nodule tissulaire de l'isthme pancréatique, mesurant 28mm de diamètre, de contours réguliers, rehaussé de façon modérée et hétérogène et présentant un contact intime avec le tronc porte qui reste de calibre normal et perméable.

À l'IRM abdominale le nodule qui mesure 22.7x 19.6 mm est situé effectivement au niveau de l'isthme pancréatique. Il est en hyposignal T1, iso signal T2, hypersignal en diffusion et

rehaussé de façon modérée et tardive par rapport au reste du parenchyme pancréatique. Cet aspect évoque la nature maligne du nodule.

Le bilan d'extension avec TDM TAP montre en plus du nodule isthmo-pancréatique, trois nodules pulmonaires lobaires moyens inférieurs de 5mm de diamètre chacun.

Le bilan sanguin standard, les enzymes pancréatiques et les marqueurs tumoraux sont normaux.

Le patient a subi par laparotomie bi-sous costale une pancréatectomie médiane avec anastomose pancréatico-jéjunale sur anse en Y.

Les SPO ont été simples, la réalimentation orale est reprise au 6^{ème} jour et le malade est déclaré sortant au 10^{ème} jour.

L'examen anatomopathologique et immunohistochimique de la pièce a conclu à une TNEP bien différencié grade G1. Le Ki67 < à 2% et les limites d'exérèse caudale et céphalique sont saines.

Au 5^{ème} mois postopératoire, le patient est réopéré en urgence pour occlusion du grêle avec signes d'ischémie intestinale au scanner. Cette nécrose confirmée à la laparotomie est secondaire à une hernie interne. Elle s'étend à partir de 20 cm en aval du montage en Y (qui est épargné) jusqu' au coecum. Une résection du grêle nécrosé et du coecum avec anastomose jéjuno- colique termino-latérale manuelle est réalisée. La longueur de grêle résiduel y compris le montage en Y est estimé à 90 cm.

Les SPO immédiates ont été simples et le malade fut sortant à j15 sous ralentisseurs du transit. Le patient est régulièrement suivi au service, il est bien portant et sans signes de récurrence. Il a certaines hypovitaminoses pour lesquels il est sous supplémentation.

Observation N° 7 :

Il s'agit de Mr O.Haddou, âgé de 60 ans, originaire et habitant khenifra, sans antécédents pathologiques notables en dehors d'un lipome cervical opéré en 2001.

Ce malade est hospitalisé en septembre 2014 pour une symptomatologie qui remonte à 10 ans. Elle est caractérisée par l'installation brutale et répétitive à distance des repas,

d'épisodes de perte de conscience associée à des tremblements et sueurs profuses. Ces signes disparaissent après resucrage et évoluent dans un contexte de prise pondérale non chiffrée et d'asthénie physique permanente.

A l'admission le patient est conscient, bien orienté dans le temps et l'espace, apyrétique en bon EG avec un IMC à 34,9 kg/m². Le reste de l'examen physique est sans anomalies.

Le bilan biologique montre un niveau de glucose initiale bas à 0,46 g/l, un niveau d'insuline plasmatique élevé à 70,4µIU/ml (2,6 à 24,9 µIU/ml), celui du C peptide élevé à 6,76 ng/ml (0.8-4.2ng/ml). Le test de jeûne prolongé objective une hypoglycémie symptomatique à une hyper insulinémie et le test des sulfonylurées dans les urines est négatif.

La TDM abdominale C+ visualise une lésion hyper vasculaire bien définie impliquant le processus unciné du pancréas et mesurant 15 mm de diamètre sans signes de métastases hépatiques ni adénopathies coéliomésentériques (**Figure 4**).

D'autres dosages hormonaux dont le cortisol sérique, la parathormone, l'ACTH, TSH et hormones thyroïdiennes n'ont pas objectivé d'anomalies. Ce bilan élimine ainsi une NEM malgré la constatation à L'IRM cérébrale d'une hypophyse élargie mais sans lésions nodulaires.

A la laparotomie , le nodule est identifié à La palpation bi manuelle. Il est localisé au processus unciné, ferme et bien circonscrit. Une énucléation du nodule est effectuée (**Figure 5**).

L'examen anatomo-pathologique décrit un nodule pancréatique encapsulé, mesurant 15x15mm de taille. Le diagnostic d'une TNEP bien différenciée est retenue. Le marqueur Ki-67 est estimé à 10% et l'index mitotique est à 4 mitoses pour 10 CFG. Vu le statut fonctionnel et le comportement biologique, cette tumeur est identifiée comme étant un insulinome pancréatique.

Immédiatement après le traitement chirurgical, le niveau de glucose a augmenté jusqu'à la plage normale, les signes d'hypoglycémie ont disparu et le patient est déclaré sortant au 4^{ème} jour. Actuellement le malade est asymptomatique.

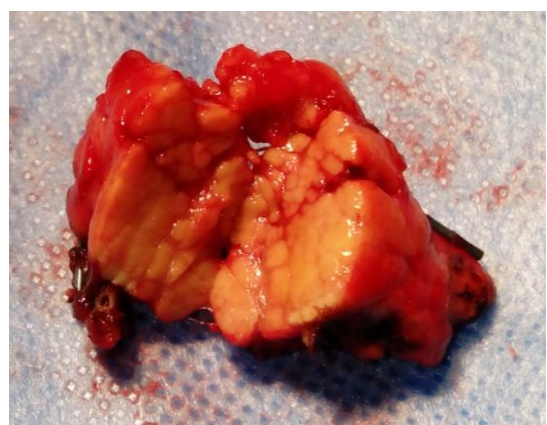


Figure 5 : Pièce opératoire

Observation N°8

Il s'agit de Mr EL Kh .Abdelouahed, âgé de 42 ans, habitant Meknès, tabagique chronique à 15 paquets année. Ce patient de 2^{ème} main est hospitalisé au service en novembre 2015 pour PEC d'une tumeur du pancréas gauche. En effet ce patient a été hospitalisé il y'a un an à Meknès pour une hypoglycémie d'allure organique révélée par une asthénie physique et AEG. En effet le niveau de glucose initiale est à 0,68 g/l, le niveau d'insuline plasmatique est à 21µUI/ml (2.7-20) et le niveau de peptide C à 2.93 µg/l (0,80 – 4 ,20µg/l).

La TDM abdominale visualise un processus pancréatique corporéo-caudale, tissulaire, mesurant 109 x 45mm x 36,5mm et discrètement rehaussé de façon hétérogène après injection de produit de contraste aux temps artériel et portale délimitant des zones de nécrose. Il englobe l'artère et la veine spléniques entraînant une dilatation en amont avec circulation veineuse collatérale et vient au contact du défilé antro-pylorique. Par ailleurs il existe une hypertrophie surrénalienne gauche avec une grosse masse ronde aux dépens du bras externe mesurant 46 x 37.4mm et ayant les mêmes caractéristiques que la masse pancréatique. Le foie est de taille normale et homogène (**Figure 6**).

Le dosage du CA 19-9 est à 48,26 U/ml et l'ACE à 0,79 ng/ml.

A la laparotomie réalisée à Meknès, la tumeur est effectivement corporéo caudale, épargne la tête du pancréas et les vaisseaux mésentériques supérieurs. Elle envahit l'angle colique gauche, la face postérieure du fundus et le pôle supérieur du rein gauche avec un gros magma ganglionnaire coélique et infiltration du plan para vertébral. Le foie et le péritoine sont indemnes de tous nodule d'allure secondaire.

On se contente de cette laparotomie exploratrice avec réalisation des biopsies tumorale. L'examen anatomopathologique conclu à un adénocarcinome et le malade est mis sous chimiothérapie.

Huit mois plus tard et après 5 cures de chimiothérapie et devant la stabilité tumorale au scanner et surtout l'absence de progression, le malade est transféré au service pour complément de prise en charge.

Des biopsies sont refaites dont l'étude anatomopathologique conclue à une TNEP bien différencié G1 selon OMS 2010. L'index mitotique est à 2 mitoses par 10 CFG et le Ki67 est <2%.

Une spléno pancréatectomie caudale (SPC) est réalisée. Elle est compliquée d'un choc hémorragique peropératoire secondaire à une déperdition sanguine importante. Le patient est transfusé par 8CG+6PFC+6CP puis transféré en réanimation chirurgicale où il décède quelques heures plus tard par arrêt cardio-circulatoire irréversible.

L'examen anatomopathologique de la pièce de résection conclu à une TNEP G 2, les mitoses sont rares et le KI 67 est à 5%. Le pancréas est entièrement tumoral sans tranche de section visible.

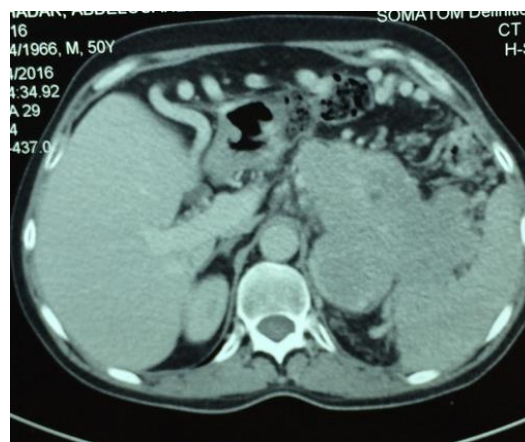


Figure 6 : Scanner : Processus tissulaire corporeo-caudale du pancréas

Observation N°9 :

Il s'agit de Monsieur A. Ass Allal, âgé de 67ans, traité pour HTA et hospitalisé en janvier 2016 pour ictère d'allure rétionnel, nu, progressif et évoluant dans un contexte d'AEG.

A l'admission le patient est conscient, apyrétique présentant un ictère diffus avec lésions de grattage. L'abdomen est souple, sensible au niveau épigastrique avec une grosse vésicule biliaire palpable. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le bilan biologique confirme la cholestase avec hyper bilirubinémie conjuguée à 250mg/l. Le bilan de la crase et le bilan inflammatoire sont normaux.

L'échographie et la TDM abdominal C+ objectivent une VB non lithiasique, distendue à paroi fine avec dilatation des VBIH et de la VBP secondaire à un processus tissulaire de la tête du pancréas. Ce processus est hétérogène, mal limité, mesurant 40 x 25x 10mm et infiltrant le duodénum. Par ailleurs le foie est d'aspect normal et il n'y'a pas d'ADP profondes. Le bilan d'extension à distance est négatif.

Le malade a subi un drainage biliaire endoscopique avec pose d'une prothèse puis une DPC à visée curative (**Figure 7**). Les SPO sont simples.

L'examen anatomopathologique conclu à un carcinome neuroendocrine pancréatique (CNEP) à grandes cellules de grade3 avec IM à 10 et un Ki67 à 60%. Les tranches de section sont saines et il n'y a pas d'embolies vasculaires. Les 16 ganglions prélevés sont indemnes de toute infiltration tumorale.

Le patient est suivi actuellement au service d'oncologie pour chimiothérapie adjuvante systémique. Il est sans signes de récurrence locale ou générale.

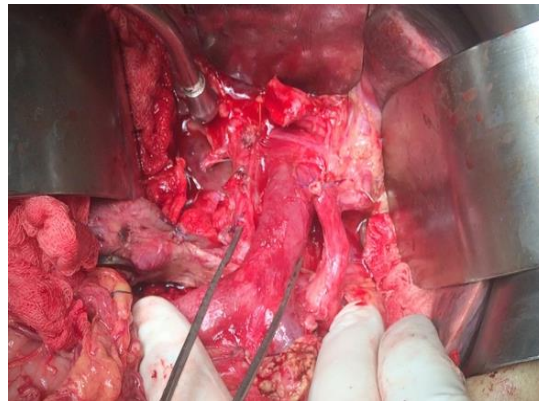


Figure 7 : Vue opératoire après DPC : VP et VMS, AHC et moignon de l'AGD ligaturée. Artère hépatique droite derrière la veine porte.

Observation N°10 :

Il s'agit de Mme S. Ittou, âgée de 76 ans, originaire de Midelt et hospitalisée en août 2016 pour hypoglycémie. Elle est sans ATCD pathologiques particuliers en dehors d'une HTA sous régime.

Cette malade présentait depuis 14 ans des crises hypoglycémiques à répétition avec confusion, sueurs et crises convulsives et évoluant dans un contexte d'asthénie et de prise pondérale non chiffrée.

A son admission la patiente est consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace, en bon état général, apyrétique et un IMC à 32.8kg/m².

Le bilan biologique confirme l'hypoglycémie d'allure organique avec un niveau du glucose à 0,20 g/l, un niveau d'insuline plasmatique élevé à 144,9 µUI/ml (2,7 – 10) et un niveau du peptide-C à 10,32 µg/l (0,72 – 4,19). Le test de jeûne prolongé est non réalisé.

La TDM abdominale C+ individualise un nodule au niveau de la queue du pancréas, à double composante charnue et kystique, mesurant 19mm avec rehaussement intense au temps artériel de la portion charnue, la portion kystique présente un rehaussement pariétal

périphérique au C+. Il n'a pas été observé de métastases hépatiques ni d'adénopathies coelio mésentériques. Par ailleurs, il existe un kyste ovarien gauche de 74mm et un kyste d'allure hydatique des parties molles, pré vertébrales latéralisé à droite en regard de L3-L4 et L5 mesurant 72x130x104mm (**Figure 8**).

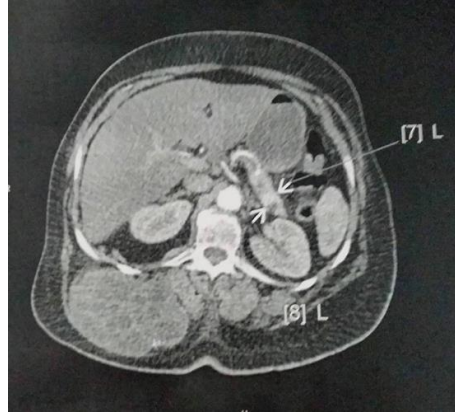


Figure 8 : Scanner : nodule au niveau de la queue du pancréas

Le dosage du cortisol sérique, des hormones thyroïdiennes et le bilan phosphocalcique sont normaux permettant ainsi d'éliminer une NEM. Les taux des marqueurs tumoraux CA19-9, ACE, AFP, CA-125 sont normaux.

Une SPC est réalisée. Les SPO ont été simples par des chiffres glycémiques élevés ayant justifié le recours à l'insuline.

L'étude anatomopathologique conclu à une TNEP bien différenciée, grade 1 (OMS 2010). L'IM est estimé à 1 mitose/ 10 CFG, Le Ki67 est à 1%. Absence de signe de nécrose, d'envahissement capsulaire, d'emboles vasculaires et de signe de malignité.

Vu le statut fonctionnel et le comportement biologique de cette tumeur le diagnostic d'insulinome pancréatique est retenu.

La malade est suivie actuellement au service d'endocrinologie.

Observation N°11 :

Il s'agit de Mme E. Zahra âgée de 47 ans, habitant à khouribga, hospitalisée en 2016 pour syndrome d'hypoglycémie.

Cette patiente sans antécédents pathologiques particuliers ni personnels ni familiaux présente depuis 2 ans des crises répétitives d'hypoglycémie avec tremblements, étourdissements et sueurs profuses. La plupart des épisodes sont nocturnes avec une aggravation très marquée au mois du Ramadan. Cette symptomatologie évolue dans un contexte d'asthénie et d'une prise pondérale importante mais non chiffrée.

La patiente est en bon état général, obèse avec un IMC à 52,5 kg/m² sans aucune autre anomalie somatique à l'examen physique.

Le niveau de glucose initiale est à 0,39 g/l, Le taux d'insuline plasmatique est à 70.4μIU / ml (2,6 à 24,9 μIU / ml) et le niveau de C-peptide est à 4,99 ng/ml (0.8-4.2ng / ml). Le test de jeûne prolongé objective une hypoglycémie symptomatique à une hyper insulinémie et Le test des sulfonyles dans les urines est négatif.

La TDM abdominale C+ montre une lésion de la tête du pancréas mesurant 3 mm de diamètre, arrondie, isodense se rehaussant de façon homogène au temps artériel, sans signes de métastases hépatiques ou d'adénopathies intra-abdominales.

L'IRM pancréatique caractérise le nodule qui est hyper vasculaire, situé à la jonction de la tête et le processus unciné du pancréas et bombe sur la partie inférieure de D2, sans dilatation du Wirsung ni des voies biliaires (**Figure 9**). L'écho endoscopie montre qu'il s'agit d'une masse hypo échogène arrondie de la tête du pancréas.

L'IRM de l'hypophyse et l'échographie cervicale ne révèlent pas d'anomalies. Les autres dosages hormonaux y compris le niveau du cortisol sérique, le taux de parathormone, le niveau de l'ACTH et le taux des hormones thyroïdiennes sont normaux éliminant ainsi une NEM.

Une énucléation du nodule est réalisée par laparotomie (**Figure 10**). Les SPO ont été simples et le niveau de glucose a augmenté jusqu'à la plage normale. Au 5^{ème} jour la patiente est déclarée sortante.

L'examen anatomopathologique du nodule conclut à une TNEP bien différencié Grade 2 (OMS 2010).

Le Ki-67 est à 10% et l'IM est à 2mitose/ 10 CFG. Vu le statut fonctionnel et le comportement biologique de cette tumeur le diagnostic définitif d'insulinome pancréatique est retenu.

Après un recul d'un an l'évolution est jugée favorable.

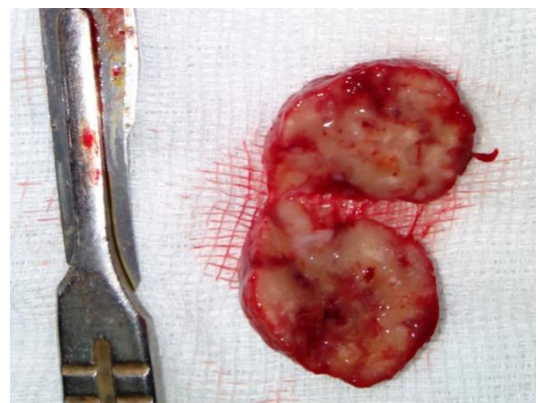
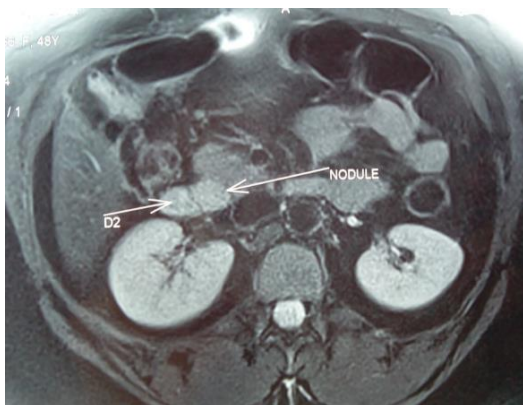


Figure 9 : : IRM Nodule pancréatique hyperintense T2

Figure 10 : Nodule énuclée

Observation N°12 :

Il s'agit de M^r B.Abdelkhalek , âgé de 62 ans, tabagique chronique à 20 paquets année, suivi et traité pour BPCO et diabète de type 2 et opéré il y'a 10 ans pour péritonite par perforation d'ulcère duodénal.

Il est hospitalisé en 2010 pour un ictère cutanéomuqueux de type rétionnel, progressif et intense évoluant depuis 2 mois dans un contexte d'apyrexie et altération de l'état général (AEG) avec amaigrissement chiffré à 4 kg.

A l'examen le patient est apyrétique, stable sur le plan hémodynamique, pesant 85 kg pour une taille de 175 cm (IMC=27.75), aux conjonctives légèrement décolorées avec un ictère cutanéomuqueux généralisé et lésions de grattages au niveau des membres et du tronc. L'abdomen est porteur d'une cicatrice de laparotomie médiane, sensible au niveau de l'HCD avec grosse vésicule palpable sans d'HSMG ni ascite. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

La nature cholostatique de l'ictère est confirmée par une hyper bilirubinémie totale à 196mg/l à prédominance directe « 145mg/l », une GGt à 111U/l et un taux de Phosphatase élevé à 380U/l.

Les transaminases sont légèrement augmentées avec AZAT à 151 et ALAT à 127. Le reste du bilan biologique est normal.

Le bilan paraclinique comportant un scanner abdominal C+ et une Bili IRM objective une sténose du bas cholédoque d'allure tumorale avec dilatation en amont de la VBP et VBIH, La VB est distendue, à paroi fine et alithiasique. Le diagnostic du cholangiocarcinome est suspecté.

Le bilan d'extension réalisé ne décèle pas de localisations secondaires à distance ni d'autres contre-indications à une résection à visée curative (R0). Le bilan du terrain juge le malade opérable.

L'exploration peropératoire confirme que la sténose est résécable à visée R0 et découvre une masse ferme, de 6 cm de diamètre, de densité graisseuse, située à 10 cm de l'angle duodéno-jéjunale sur le bord mésentérique ainsi qu'une artère hépatique droite aberrante naissant de l'artère mésentérique supérieure (AMS).

Une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) selon Whipple est réalisée avec rétablissement de la continuité digestive selon le procédé de Child. Cette DPC a emporté en monobloc la masse du bord mésentérique de la 1^{ère} anse jéjunale (**Figure 11**).

Les SPO sont marquées par l'apparition à J4 d'une fistule pancréatique à haut débit (initialement 800cc/jr) qui s'est tarie progressivement au bout de 12 jours sous analogue de la somatostatine et alimentation parentérale.

L'étude histopathologique conclue à une TNE bien différenciée de l'ampoule de Vater envahissant la muqueuse duodénale et le pancréas classée grade II. Les limites chirurgicales sont saines, le Ki67 est à 12%. Des embolies vasculaires sont observés ainsi que des métastases ganglionnaires : 4N +/7 N classant la tumeur stade pT2N1.

La masse jéjunale correspond à un pancréas ectopique possédant son propre canal excréteur et sans infiltration tumorale.

Le malade est suivi actuellement en consultation, il n'a pas eu de chimiothérapie adjuvante et il est sans signes de récidives.



Observation N°13 :

Figure 11 : Pièce opératoire, DPC

IL s'agit de Mme L. Sfia, âgée de 60 ans, originaire et habitante Ouazzane et sans ATCD particuliers. Elle est hospitalisée en décembre 2019 pour épigastralgies isolées évoluant depuis 1 mois dans un contexte d'amaigrissement non chiffré.

L'examen physique retrouve un empâtement du flanc droit sans autres signes associés.

La FOGD décrit un aspect bombant de la région antro-fundique faisant suspecter une compression extrinsèque.

La TDM abdominale objective un processus sous hépatique gauche de 92*62*93mm, de densité tissulaire, bien limité, hétérogène, renfermant une calcification et une zone de

nécrose. Il est rehaussé de façon homogène après injection de PC et semble d'origine duodénale à développement exophytique antérieur. Le diagnostic de tumeur stromale est évoqué. A noter que la trame osseuse du bassin et du rachis lombaire est micro lacunaire.

A l'écho endoscopie la masse est hypo échogène avec présence d'une zone très hypo échogène voire anéchogène au centre semblant dépendre de la 4^{ème} couche de la paroi gastrique. Une ponction est réalisée dont l'analyse cytologique décrit un matériel avec enduit fibrineux et des éléments inflammatoires polymorphes mais sans cellules suspectes de malignité.

En peropératoire la tumeur est effectivement volumineuse, de 10cm de diamètre, corporeo-caudale et envahissant la tête (Biopsies). Un nodule suspect du segment III du foie est découvert (biopsies).

L'examen anatomopathologique conclut à une TNEP bien différencié G1. L'IM est à 1 mitose /10 CFG, le Ki67 est < 1%. Quant au nodule hépatique, il s'agit d'un nodule fibreux sans lésion tumorale. Vu l'extension tumorale et la nécessité d'une pancréatectomie totale, on se contente de cette laparotomie exploratrice et surveillance de la malade.

Tableau 1: Observations

N° observation Année, Nom, Prénom	Sexe Âge (Ans) ATCD	Signes cliniques	Signes paracliniques (Biologie, Imagerie et endoscopie)	Traitement	Anatomopathologie TNEP, degré de Différenciation et Grade	Suivi
1 Septembre 2005 El H. Habiba	F 31 RAS	Épigastralgies BEG	TKP, Queue, 12/10cm	SPC	Bien différenciée à évolution incertaine G2, IM = 8	PDV
2 Octobre 2009 EL A. Abdeslam	H 61	Masse épigastrique douloureuse Vomissements + AEG	Tumeur kystique duodéno pancréatique évoquant un GIST D3	Tumorectomie	Kystique G1 Mitoses rares	Toujours vivant Sans récidence.
3 2009-2010 C. Imane	F 38 RAS	Épigastralgies Vomissements	Masse de 4 cm au niveau du corps du pancréatique Biopsie sous EE : TNE	Pancréatectomie médiane Anastomose PJ sur anse en Y et intubation du Wirsung à la Volker Ligature pédicule splénique	Bien différenciée G2	3ans. Métastases Foie : Sunitinib puis 5FU, Doxyrubicine, Bevacizumab Sans : Décès
4 Mai 2010 S. Soumia	F 27 RAS	Troubles de conscience à jeun réversibles après resucrage	Glycémie à 0,38 g/l, Insulinémie à 80µUI/ml, peptide-c de 4,04 µg/l (1,15 – 4 ,5µg/l). Nodule 14 mm tête pancréas	Énucléation	Bien différenciée G1 Ki67 < 2%. IM = 0 Insulinome	Malade vivante et suivie en endocrinologie
5 Septembre 2012 B. Moha	H 46 Diabète 1	Épigastalgies + AEG	Tumeur queue pancréas 35/30mm, Multiples Nodules Foie Biopsie/ TDM : Métastases d'un CNE Antrofundite	Pancréatectomie gauche Xelox adjuvant puis Gemox Chimioembolisation hépatique	Carcinome adéno neuro endocrine pT2 (MiNEN) Ki67 à 40%, IM =0	3 ans Stabilité des M+ foie (Sous Folfox)
6 Juin 2014 O. Said	H 64 HBP	Épigastralgies transfixiantes	Nodule tissulaire de 2,3/2 cm de l'isthme d'allure maligne	Pancréatectomie médiane + APJ anse en Y.	Bien différenciée G1 Ki67 < 2%.	5 ^{ème} mois : OIA/ Hernie interne, Résection intestinale 6 ans : Hypovitaminose pas de récidence

7 Septembre 2014 O. Haddou	H 60 RAS	Troubles de conscience tremblements et sueurs profuses réversibles après resucrage Prise pondérale	Glycémie à 0,46 g Hyper insulinémie Test de jeun + Nodule 15 mm processus unciné Bilan NEM négatif	Énucléation du nodule	Bien différenciée G2 Ki67= 10%, IM = 4 insulinome	acAsymptomatique
8 Novembre 2015 EL Kh. Abdelouahed	H 42 Tabagisme	AEG + Tmr pancréas Biopsie peropératoire à Meknès : ADK pancréas 5 cures Gemox	Biopsie : TNEP G1 IKi67 < 2%, IM= 2	SPC Choc hémorragique peropératoire	Bien différencié G2 Ki67= 5 % , IM = 2	DCD
9 Janvier 2016 Ait ASS. ALLAL	H 67 HTA	Ictère rétionnel + AEG Grosse vésicule	Tumeur tête pancréas infiltrant le duodénum 4/2,5/ 1cm	DPC+ curage gg Drainage endoscopique préopératoire Chimiothérapie adjuvante	Carcinome à grandes cellules G 3 IM= 10, Ki67 = 60%	3 ans : Sous chimiottt et Extraits pancréatiques Vivant sans récidence
10 Aout 2016 S. Ittou	F 76 HTA	Crises d'hypoglycémie d'allure organique depuis 14 ans IMC= 32,8 Kg/m ²	Glycémie à 0,20 g/l Insulinémie à 144,9, peptide-C à 10,32 µg/l Nodule 19 mm queue pancréas Bilan NEM - KOG + KH prévertébral	SPC	Bien différenciée G 1 IM= 1, Ki67 = 1% Insulinome	Hyperglycémie sous insuline
11 2016 E. Zahra	F 47 RAS	2 ans : Tremblements, étourdissements et sueurs profuses IMC = 52,5 Kg/m ²	Glucose à 0,39 g / l, insulinémie à 70.4µIU/ml, Peptide C 4,99 ng/ml Test de jeûne prolongé + Test des sulfonylurées - Nodule de 3 mm hyper vasculaire jonction de la tête et processus unciné. Bilan NEM négatif	Énucléation	Bien différencié G 2 IM = 2, Ki 67 = 10% Insulinome	1 an : RAS
12 Mai 2019 B. Abdelkhalek	H, 62 Tabagisme BPCO PPUB Diabète	Ictère cholestatique AEG Grosse VB	Sténose du bas cholédoque d'allure maligne (Cholangiocarcinome)	DPC selon Whipple emportant la masse jéjunale + Child.	Bien différenciée G2 AV envahissant pancréas PT2N1, Ki67 à 12%. Masse = pancréas ectopique	Fistule pancréatique Pas de chimiottt adjuvante Actuellement : bien portant sans récidence.
13 Décembre 2019 Laaboudi Sfia	F 60ans RAS	Epigastralgies isolées + Empâtement du flanc droit	Tumeur duodénale évoquant un GIST, 9/9 cm Biopsies sous EE non concluantes	Grosse tumeur corporéo caudale envahissant la tête Nodule segment III du foie Laparotomie exploratrice (Biopsies)	Bien différencié G1 IM = 1, Ki67 < à 1% Nodule foie non tumoral	Laparotomie exploratrice

III. RESULTATS

III.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

III.1.1 Fréquence

Notre étude a colligé 13 cas de TNEP sur une période de 15 ans allant de janvier 2005 au 31 Décembre 2019. Durant la même période, 249 tumeurs pancréatiques ont été prises en charge au service soit une fréquence de TNEP estimée à 5,2% de l'ensemble la pathologie tumorale pancréatique.

III.1.2 Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos malades est de 53 ans avec des extrêmes de 27 et 76 ans.

On note également que 7 malades (53,8%) sont âgés de plus de 50 ans alors que 6 (46,2%) sont âgés de moins de 50 ans. (Figure 12)

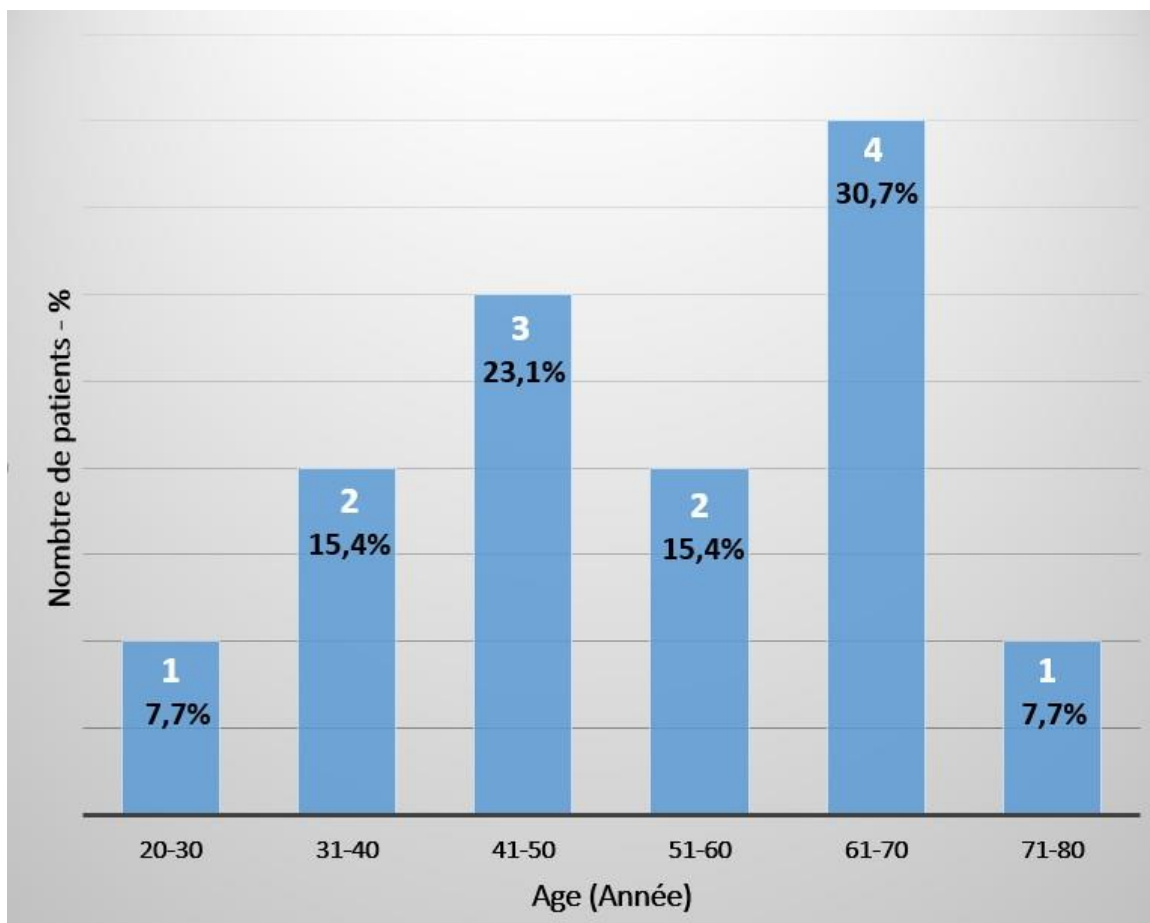


Figure 12 : Répartition selon l'âge

III.1.3 Répartition selon le sexe

Dans notre série, ces TNEP ont été observées chez 7 Hommes et 6 femmes soit un sex ratio H/F égal à 1,16. (Figure 13)

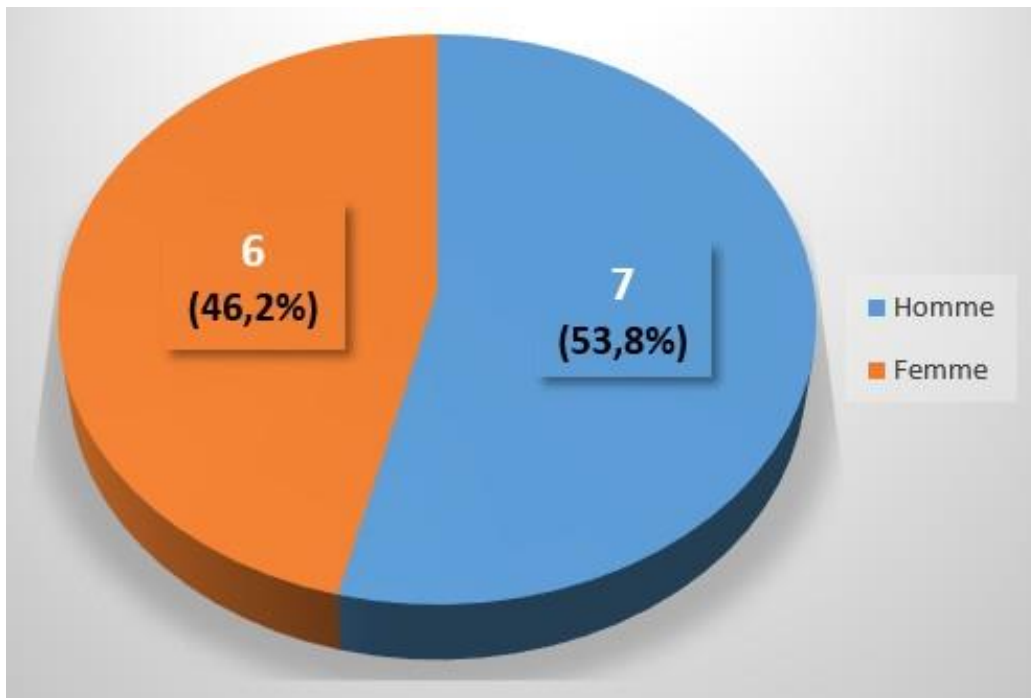


Figure 13 : Répartition selon le sexe

III.1.4 Antécédents

Nous n'avons noté chez nos malades aucun antécédent familial particulier notamment celui de NEM. Quant aux antécédents personnels, 6 malades ont des antécédents médicaux dont 2 cas de diabète, 2 cas d'HTA, 1 cas de BPCO et 1 cas d'HBP. Deux malades sont opérés, l'un pour PPUB et l'autre pour un lipome et enfin deux malades sont des tabagiques chroniques. (Tableau 2)

Tableau 2: Antécédents pathologiques retrouvés chez nos malades

ATCD Personnels	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<u>Médicaux</u>		
Diabète	2	15,3
HTA	2	15,3
Obésité	2	15,3
BPCO	1	7,7
HBP	1	7,7
<u>Chirurgicaux</u>		
PPUB	1	7,7
Lipome	1	7,7
Tabagisme	2	15,3
ATCD Familiaux	0	0

III.2 ASPECTS DIAGNOSTIQUES

III.2.1 Signes cliniques

- Circonstances révélatrices : Le mode de révélation a été polymorphe chez nos malades. Il s'agit :
 - D'un syndrome fonctionnel d'hypersécrétion hormonale sous forme de signes d'hypoglycémie chez 4 malades (30,8%) (**Figure 14**).
 - D'un syndrome tumoral chez 9 malades (69,2%). Il s'agit :
 - D'épigastralgies dans 5 cas (38,4%), associées dans 3 cas à des vomissements (23%).
 - D'AEG dans 5 cas (38,4%) et d'ictère d'allure rétionnel dans 2 cas (15,3%).
- L'examen physique retrouve :
 - Chez les deux malades ictériques une grosse vésicule (15,3%) orientant ainsi vers l'origine pancréatique de l'obstacle
 - Chez un malade une masse épigastrique (7,7%).

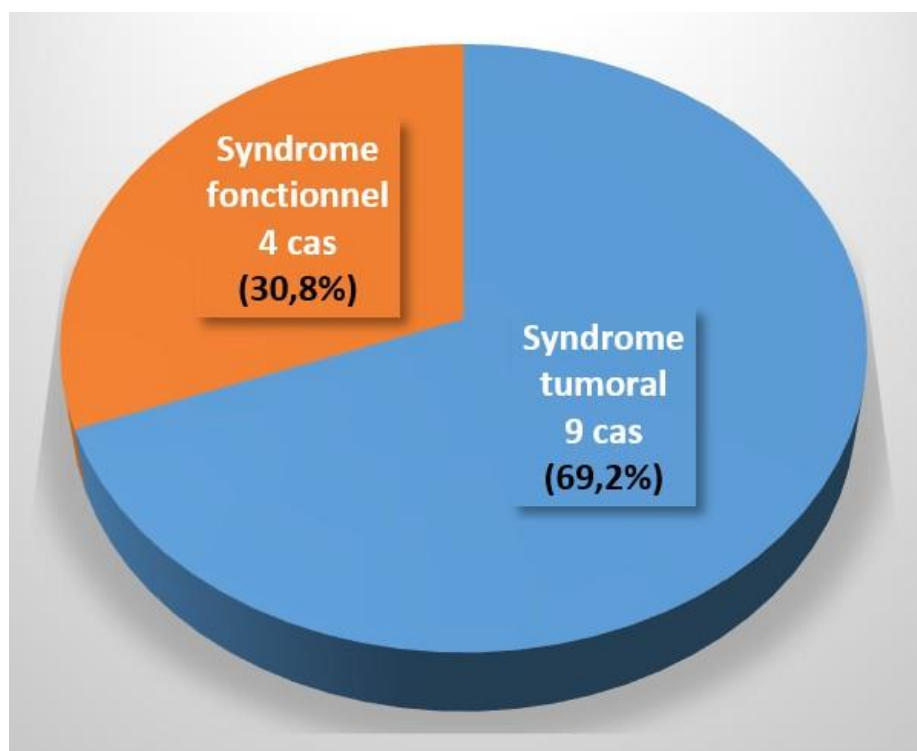


Figure 14 : Mode de révélation chez nos malades

III.2.2 Signes paracliniques

III.2.2.1 Examens biologiques

- Le bilan hormonal spécifique est effectué chez les 4 malades présentant un syndrome d'hypoglycémie. Il a confirmé dans tous les cas un profil biologique d'un insulinome avec hypoglycémie d'allure organique, hyper insulinémie et élévation du taux de peptide C.
- Le test de jeune est réalisé dans 3 cas. Sa positivité a conforté le diagnostic d'insulinome.
- Le test des sulfonylurées est réalisé dans 2 cas afin éliminer une hypoglycémie factice. Il est effectivement négatif éliminant ainsi une hypoglycémie secondaire à une prise de sulfamides hypoglycémiants.
- Le dosage des marqueurs tumoraux (CA 19-9 et ACE) est réalisé dans 3 cas. Il s'agit de 3 patients dont le diagnostic préopératoire est celui de tumeur pancréatique. Ce dosage a été normal dans tous les cas.

III.2.2.2 Examens radiologiques

- A visée diagnostique, le couple échographie et TDM abdominale est réalisé chez la totalité de nos patients soit dans 100% des cas.
- Un complément IRM abdominale afin de mieux caractériser le nodule objectivé par le scanner a été nécessaire chez 4 malades soit 30,8% des cas.

III.2.2.3 FOGD

La FOGD est réalisée chez 4 malades (30,8%). Elle était normale chez 2 malades et anormale chez les 2 autres en objectivant une compression extrinsèque gastroduodénale.

III.2.2.4 Echoendoscopie avec ponction-biopsie

Elle est réalisée chez les 2 malades (15,3%) présentant des épigastralgies avec compression extrinsèque gastroduodénale à la fibroscopie (cas n° 3 et 13). Elle a été contributive dans un cas en ayant conclu à une TNEP et trompeuse chez l'autre malade en ayant conclu à une tumeur conjonctive naissant de la 4^{ème} couche de l'estomac.

III.2.2.5 Biopsie percutanée

Des biopsies percutanées guidées par le scanner sont réalisées chez deux malades (15,3%).

- Des métastases hépatiques dans un cas
- De la tumeur corporéocaudale dans l'autre cas

Elles ont confirmé le diagnostic de TNE dans les deux cas.

Au total, ce bilan préopératoire à visée diagnostique (**Figure 15**)

- A permis de confirmer le diagnostic de T.N.E.P chez 3 malades (23%) (Cas n° 3, 5 et 8)
- A fortement suspecté une TNEP chez les 4 malades (30,7%) présentant une hypoglycémie associée à un nodule pancréatique (Cas n° 4, 7, 10 et 11)
- A mis en évidence la tumeur pancréatique chez 2 malades (15,3%) sans pour autant suspecter sa nature endocrine.
- A été trompeur chez 4 malades (30,7%) en ayant évoqué une tumeur stromale dans 2 cas, une TKP dans 1 cas, un cholangiocarcinome dans 1 cas.

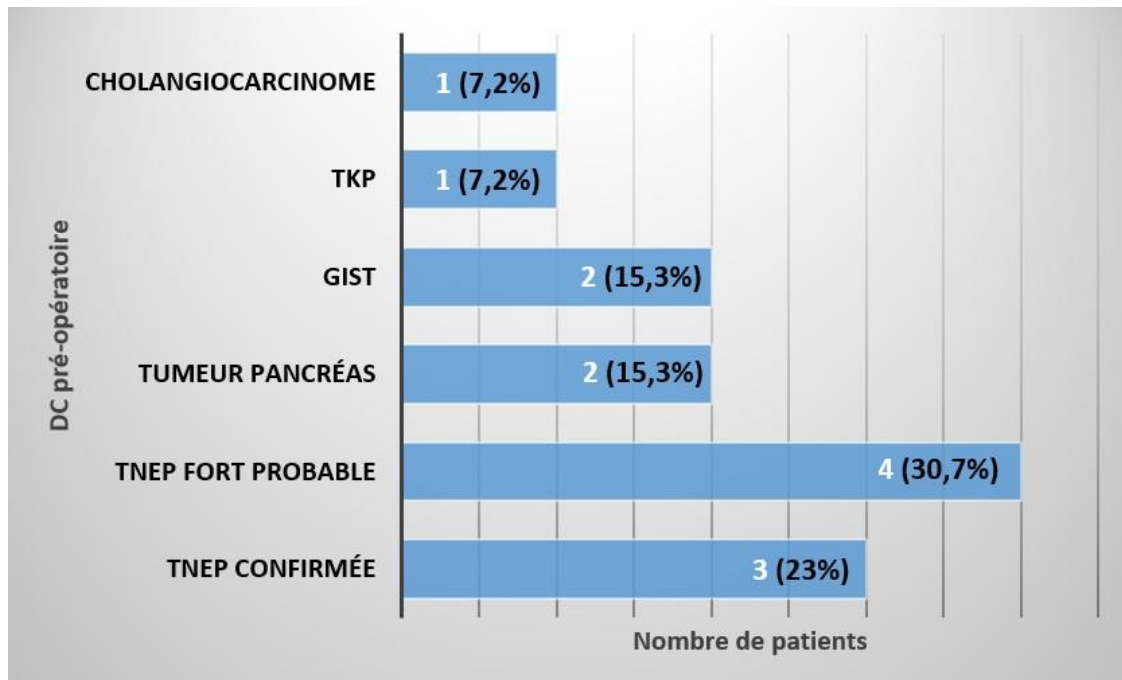


Figure 15 : Diagnostic préopératoire (Notre série)

III.3 BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Ce bilan pré thérapeutique comporte :

- D'autres examens radiologiques et biologiques réalisés chez 3 malades à la recherche d'une NEM1 : Dosage hormonaux (calcémie, parathormone, cortisol ...), échographie cervicale, scanner et /ou IRM de l'hypophyse. Ce bilan a été négatif.
- Un bilan d'extension avec notamment un scanner abdominal ou TAP chez tous les malades.
- Un bilan pré anesthésique avec évaluation du terrain et des grandes fonctions chez tous les malades. Aucune contre-indication opératoire n'a été notée chez nos malades.

III.4 ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement a été essentiellement chirurgical. Il a été associé à un drainage biliaire endoscopique préopératoire chez un malade et à une chimiothérapie adjuvante chez 2 autres. Aucun malade n'a eu du traitement médicale antisécrétoire malgré les 4 cas de TNEP fonctionnelle.

III.4.1 Traitement chirurgical

III.4.1.1 Opérabilité et voie d'abord

Tous nos malades ont été opérés soit un taux d'opérabilité de 100%. Ils ont été tous abordés par laparotomie.

III.4.1.2 Siège de la tumeur

En peropératoire, la tumeur était localisée au niveau de la tête du pancréas dans 7 cas, la queue dans 3 cas, le corps dans 2 cas et au niveau de l'isthme dans 1cas (**Figure 16**).

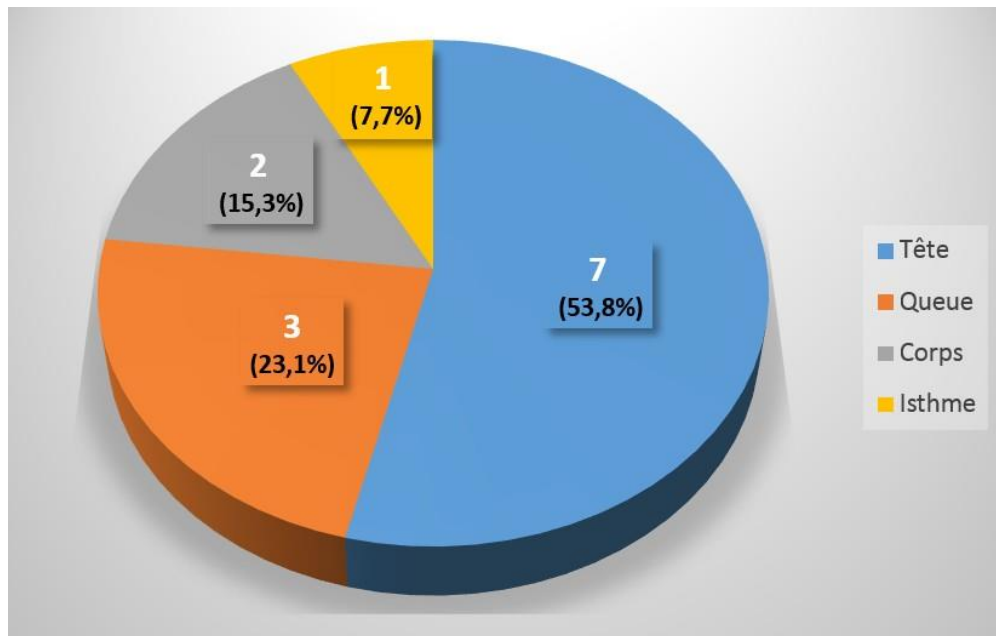


Figure 16 : siège tumorale (Notre série)

III.4.1.3 Résecabilité et étendue de la résection

En dehors d'une malade qui n'a subi qu'une laparotomie exploratrice avec biopsie pour grosse tumeur corporeocaudale envahissant la tête du pancréas (Cas n°13), les douze autres malades ont tous subi une résection à visée curative soit un taux de résecabilité estimé à 92.3%.

Le type de résection réalisé a été une : (**Figure 17**)

- Pancréatectomie réglée dans 8 cas (61,5%): 4 pancréatectomies gauches, 2 pancréatectomies médianes et 2 DPC.
- Énucléation dans 3 cas (23%).
- Tumorectomie dans 1 cas (7,7%).

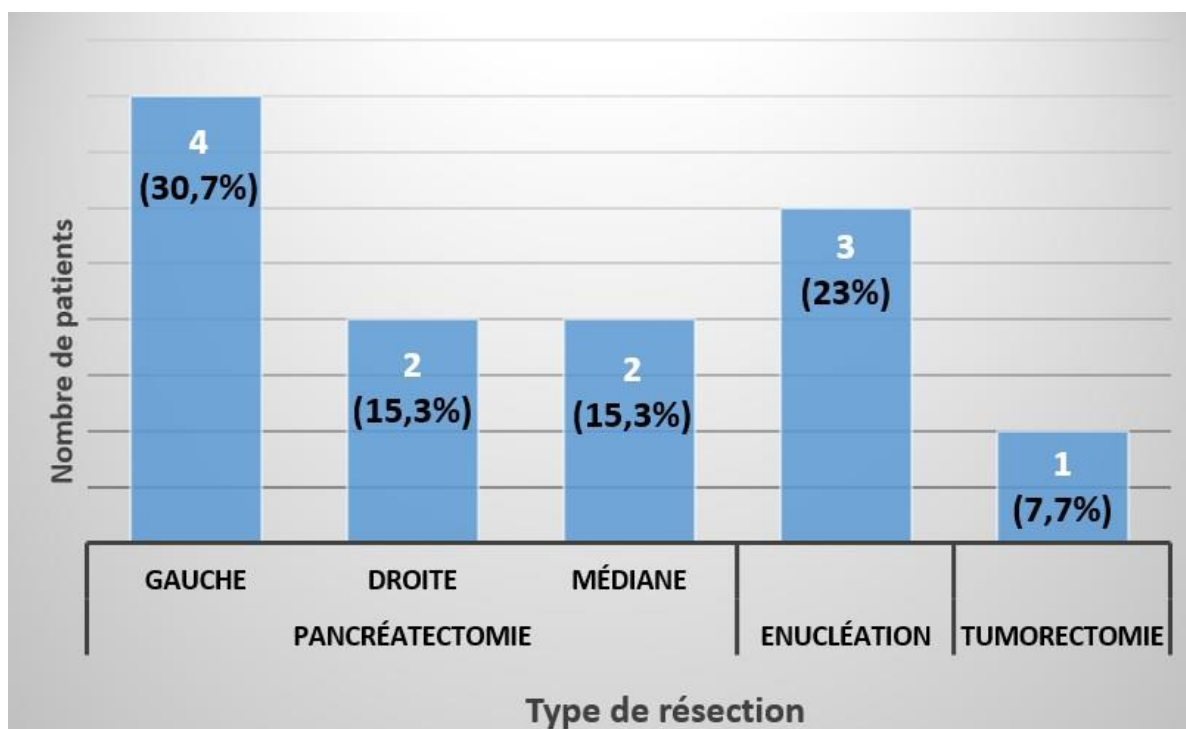


Figure 17 : Étendue de la résection (Notre série)

III.4.2 Traitements associés

Des associations thérapeutiques ont été nécessaires dans 2 cas. Il s'agit :

- o D'un MINEN G3 métastatique au niveau hépatique traité par pancréatectomie gauche associée à une chimiothérapie (Xelox en 1^{ère} ligne compliquée d'une neuropathie puis Gémoz puis folfox) et une chimioembolisation (deux séances) (Cas n°5).
- o D'un CNE à grande cellules G3 traité par DPC associée à une chimiothérapie adjuvante et un drainage biliaire endoscopique préopératoire justifié par une hyperbilirubinémie conjuguée à 250mg/l (Cas n°9).

III.5 RESULTATS

III.5.1 Mortalité opératoire

Nous déplorons un décès survenu dans les suites opératoires immédiates d'une SPC et secondaire à un choc hémorragique réfractaire soit un taux de mortalité calculé à 8,3% (Cas n°8).

III.5.2 Complications post opératoire

➤ Immédiates

Nous avons relevé deux cas de complications spécifiques dans les suites opératoires immédiates soit un taux de morbidité de 16,6%. Il s'agit :

- D'une fistule pancréatique survenu à j4 d'une DPC. C'est une fistule à haut débit traitée par analogues de la somatostatine et alimentation parentérale. L'évolution a été favorable au bout de 12 jours. (Cas n°12).
- D'une hyperglycémie dans les suites d'une SPC réalisée pour un insulinome. Elle a nécessité une hospitalisation en endocrinologie pour insulinothérapie et équilibre du bilan glucidique. (Cas n°10).

➤ A moyen terme

Un malade est réopéré pour OIA sur hernie interne avec nécrose étendue du grêle. Il a subi une résection intestinale suivie d'une supplémentation vitaminique et ralentisseurs du transit (Cas n°6).

III.5.3 Résultats anatomopathologiques

III.5.3.1 Immunohistochimie :

En dehors de notre 1^{ère} patiente chez qui le diagnostic a été purement histologique, sans recours au marquage, le diagnostic chez les douze autres malades a été par contre immuno-histochimique. Il est basé sur la positivité d'au moins deux marqueurs parmi ces trois : Chromogranine, synaptophysine et CD5. Le marquage utilisé est Cg et synaptophysine dans 7 cas, synaptophysine et CD 56 dans 3 cas et Cg et CD 56 dans 2 cas (**Figure 18**).

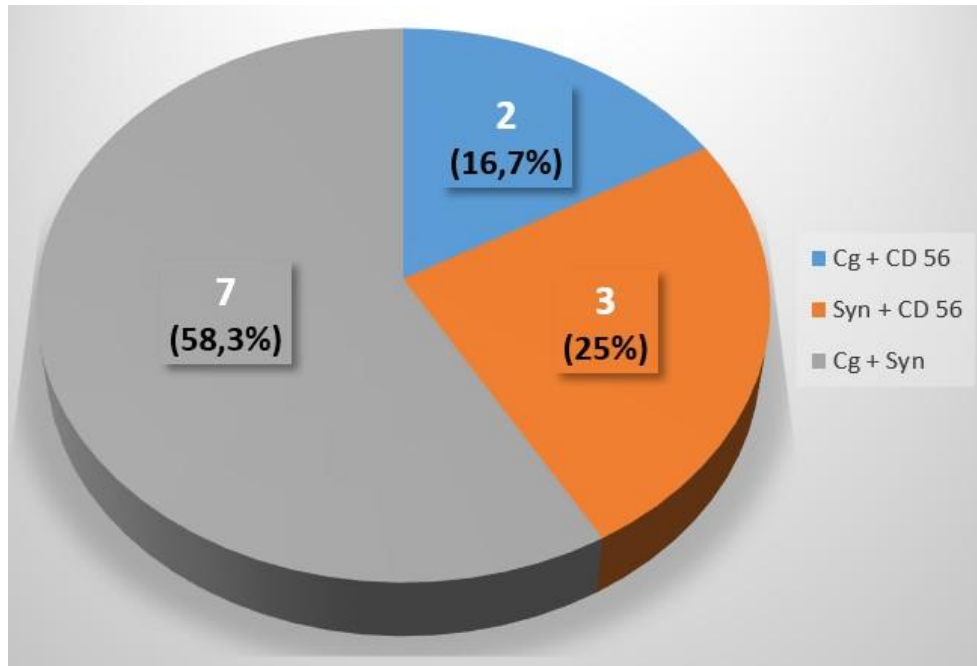


Figure 18 : Antigènes testés

III.5.3.2 Différenciation tumorale

Dans notre série, 11 tumeurs étaient morphologiquement bien différenciées soit 84,6% et 2 des carcinomes (15,4%). Il s'agit d'un carcinome à grandes cellules et d'un MiNEN soit dans 7,7% chacun. (Figure 19)

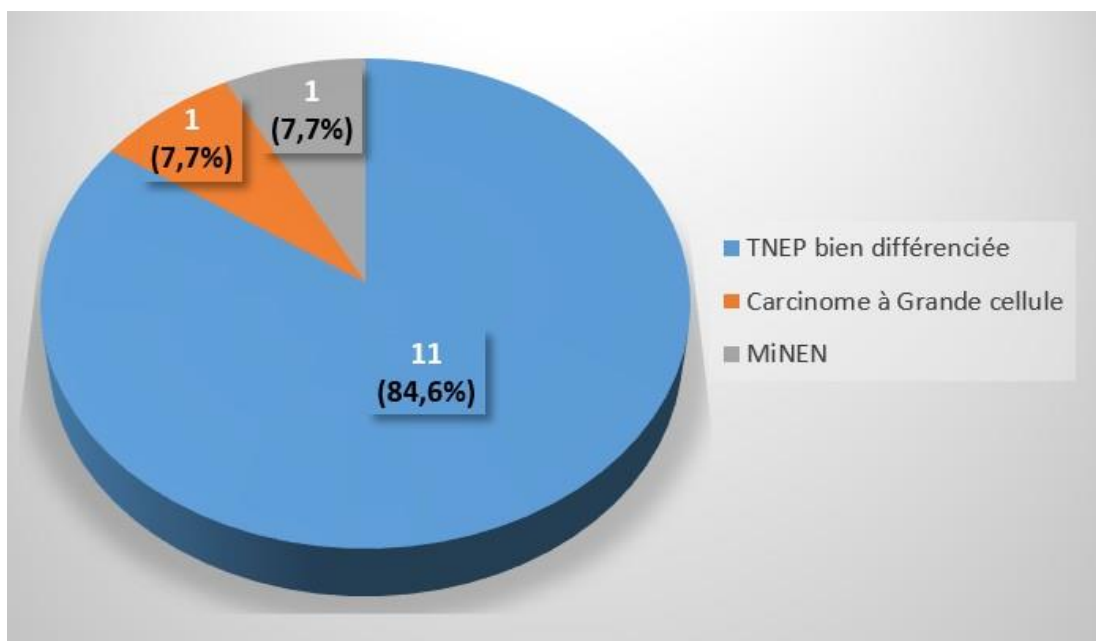


Figure 19 : Différenciation tumorale

III.5.3.3 Index de prolifération Ki67 :

Cet index a été précisé dans 10 cas soit chez 76,9 % de nos malades. Il est $\leq 3\%$ dans 50%, compris entre 3 et 20 dans 30% et $> 20\%$ dans 20%. (Figure 20)

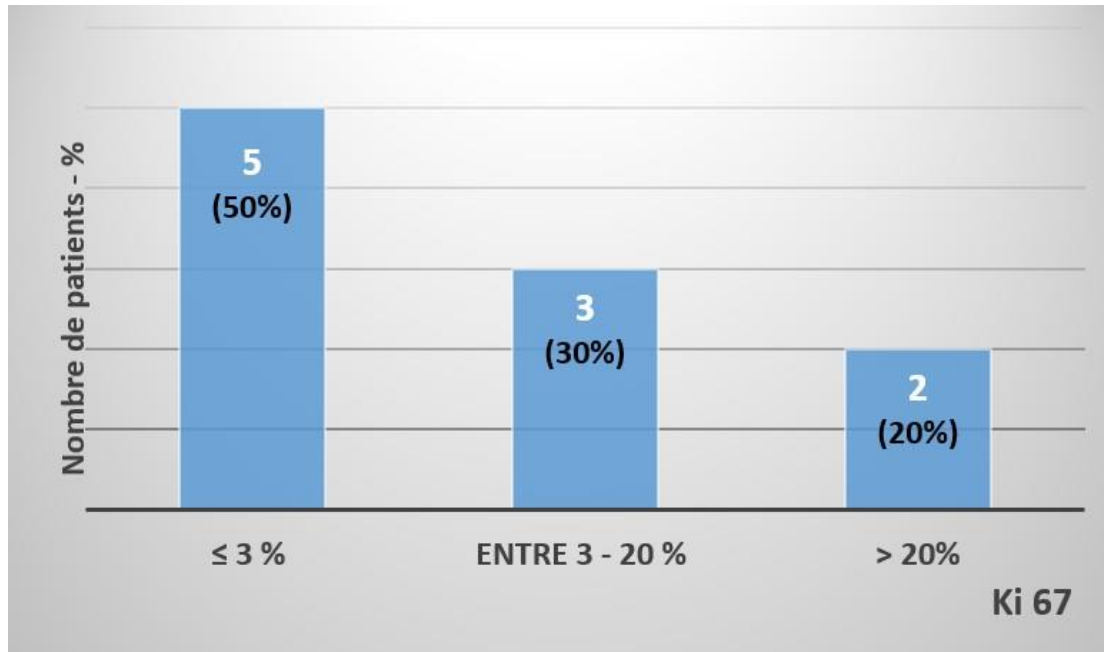


Figure 20 : Répartition des patients selon l'index Ki67 (Notre série)

III.5.3.4 Index mitotique

Cet index est précisé dans 10 cas soit chez 76,9 % de nos malades. Il est $< 2\%$ dans 7 cas (70%), compris entre 2 et 20% dans 3 cas (30%). (Figure 21)

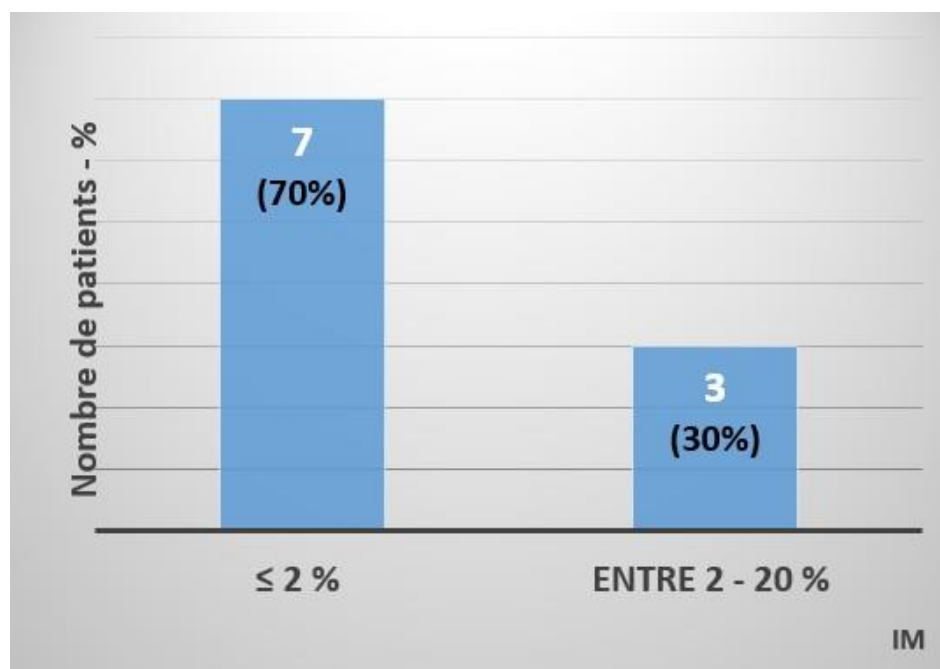


Figure 21 : Répartition des patients selon l'indice mitotique (Notre série)

III.5.3.5 Grade et classification

Les classifications adoptées sont la classification de l'OMS 2000/2004, 2010 puis 2017.

Le grade histologique est précisé dans le compte rendu anatomopathologique dans 10 cas et déduit dans 3 cas selon les données de l'IM et le Ki 67.

Ainsi 6 tumeurs sont de grade 2 soit 46,2%, 5 de grade 1 soit 38,5% des cas et 2 de grade 3 soit 15,3 %. (Figure 22)

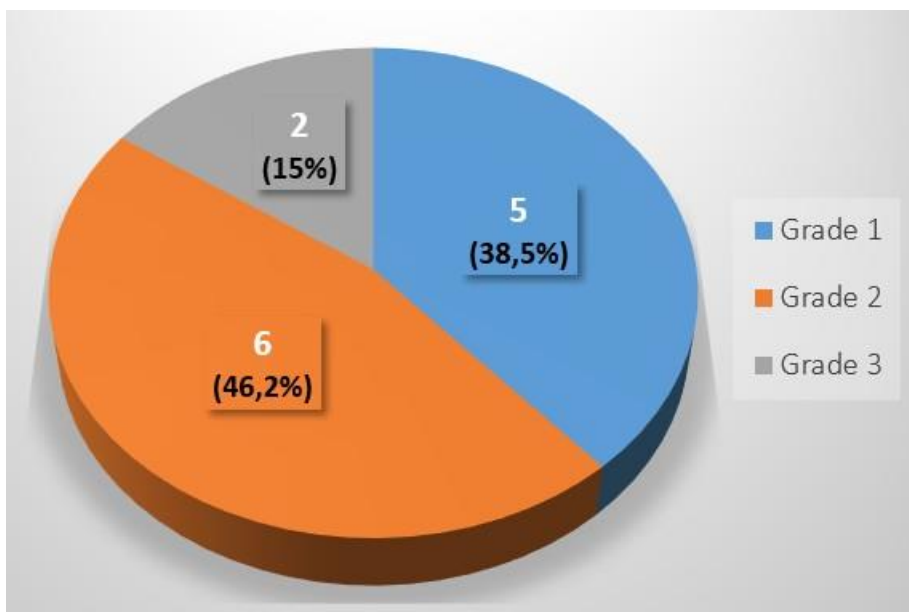


Figure 22 : Répartition des patients selon le grade histologique (Notre série)

III.5.4 Résultats carcinologiques

Survie globale : Après un recul allant d'un an à 15 ans, l'évolution est marquée par :

- Un malade est PDV soit 7,7 % et 11 malades sont régulièrement suivis soit 84,6%. (Figure 23)

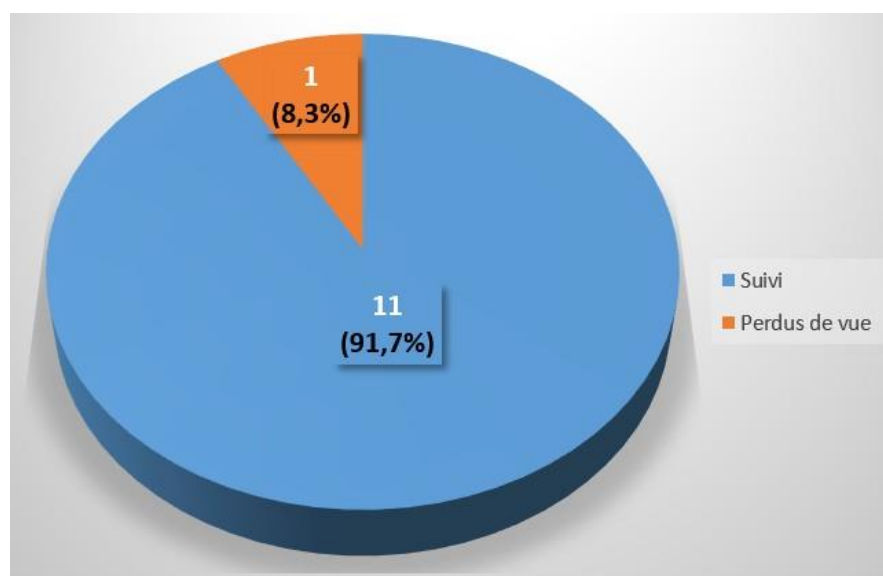


Figure 23 : Nombre de malades suivis (Notre série)

- Sur ces onze malades, nous avons noté l'évolution suivante :
 - Une récurrence métastatique hépatique avec décès de la patiente à 5ans. (Cas n°3). C'est une jeune patiente de 38 ans ayant eu une pancréatectomie médiane pour TNE bien différenciée G2. La récurrence métastatique au niveau du foie est apparue à 3 ans. Elle est traitée d'abord par thérapies ciblées puis par chimiothérapie mais sans résultats. La malade décèdera 2 ans plus tard soit 5 ans après pancréatectomie.
 - La courbe de survie globale selon Kaplan Meier ne peut être calculée vu l'effectif faible de notre série. Cependant la survie est estimée à 92,3% à 1an, 69,2% à 3ans.

IV. ANALYSE ET DISCUSSION

IV.1 Épidémiologie

IV.1.1 Incidence

Il existe peu de données prospectives permettant d'évaluer précisément l'incidence annuelle des TNEP. Néanmoins cette incidence a augmenté ces dernières décennies pour atteindre environ 1/100000. Cette augmentation de l'incidence est due en partie à une augmentation de l'incidence des «incidentalomes» en rapport avec une meilleure détection de la tumeur grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques qu'elles soient radiologiques, endoscopiques ou isotopiques.

Dans les pays occidentaux, les TNEP représentent 20 à 30 % des TNE digestives (TNE D) soit les plus fréquentes après celles de l'intestin grêle et du rectum [3, 4] et 5 % des tumeurs du pancréas. L'insulinome est la TNEP fonctionnelle la plus fréquente suivie du gastrinome.

Au Maroc, sur une série de 14 thèses de médecine soutenues entre 2011 et 2019, 281 cas de TNE digestives sont colligés. La localisation pancréatique est la plus fréquente (78 cas soit 27,8%) suivi de la localisation grêlique (46 cas soit 16,4%). [5-17]

IV.1.2 Age et sexe

L'âge moyen de survenue est supérieur à 50 ans avec une légère prédominance masculine à cette pathologie (55% des cas). [3, 4]

Les résultats de notre série concordent avec ses données : âge moyen de survenu est de 53 ans avec une légère prédominance masculine (53,9%).

Dans une série de la chirurgie A, l'âge moyen est de 48,5 ans avec légère prédominance masculine (53%) Dans une autre série du service précédemment publiée, l'âge moyen est de 51 ans sans prédominance du sexe. [9]

Cependant, l'insulinome peut survenir à tout âge (8 à 80 ans) avec seulement 20 % des cas diagnostiqués avant l'âge de 40 ans. La fréquence maximale se situe entre 40 et 60 ans (40% des cas) avec une légère prédominance féminine. Quant au gastrinome, l'âge moyen est entre 45 et 50 ans.

IV.1.3 Facteurs de risque

L'identification des facteurs de risque est difficile en raison de la rareté de ces TNEP. Toutefois, une méta analyse a mis en évidence les facteurs de risque suivants : diabète (HR, 2,76), éthyisme chronique important (HR, 2,44), antécédent familial de cancer au 1^{er} degré (HR, 2,19) et tabagisme (HR, 1,34). Quant à l'obésité elle reste un facteur discuté et controversé [18].

Bien que la plupart des TNEP soit sporadique, environ 5 % surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire, principalement de NEM1 (tableau 2). En effet, devant une TNEP, la recherche d'une prédisposition génétique et plus particulièrement de la NEM1 doit être systématique d'autant plus que le sujet est jeune. (< de 40-50 ans), présentant des TNEP multiples, un syndrome de Zollinger- Ellison, une autre atteinte évocatrice de NEM1 ou avec antécédents familiaux de TNEP, Ainsi on doit rechercher :

- Les antécédents familiaux de TNEP,
- Une hyperparathyroïdie par dosage de (calcémie, calcium ionisé, parathormone) ;
- Une tumeur hypophysaire, surrénalienne, endocrine bronchique ou thymique ;
- Les mutations constitutionnelles du gène de la ménine.

Les TNEP surviennent chez 70 à 90 % des patients atteints de NEM1 et représentent la première cause de mortalité liée à la NEM1. Ces TNEP sont généralement multiples, de petite taille et moins agressives que les TNEP sporadiques. Elles sont classiquement fonctionnelles (gastrinomes dans 55 - 70 %, insulinomes dans 10 - 20 %), parfois multi sécrétantes et associées à des TNEP non sécrétantes. [19].

Tableau 3: Principaux syndromes oncogénétiques prédisposant aux TNEP d'après De Mestier [20] [22, Ruzniewski]

Syndrome	Prévalence (Pour 100 000)	Protéine mutée (Localisation du gène)	Fréquence de TNEP	Atteintes associées
NEM 1	4- 10	Ménine (11 q 13)	70 – 90 %	Hyperparathyroïdie (99 %), Tumeurs cutanées bénignes (60 %), Adénome hypophysaire (50 %)
Maladie de VHL	2- 3	VHL (3p25)	12- 17%	Kystes pancréatiques (80 %), Hémangioblastomes du névraxe (80 %) et rétiens (50 %), Carcinomes et kystes rénaux (50 %)
Neurofibromatose type 1	20	Neurofibromine (17q11.2)	10 %	Taches café au lait (100 %), Neurofibromes cutanés (100 %), Hamartomes de l'iris (95 %)
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	8- 10	TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)	< 5%	Taches hypomélaniques (90 %), Tumeurs cerveau (90 %), rétine (50 %), Angiomes face (75 %), lipomes rénaux (80 %)

Sur le plan épidémiologiques nos résultats sont comparables à ces données. En effet :

Les 4 (30,8%) tumeurs fonctionnelles de notre série sont des insulinomes donc les plus fréquents.

On note une légère Prédominance masculine (53,8%) mais une nette prédominance féminine pour l'insulinome (75%).

53, 8% de nos malades sont âgés plus de 50 ans et 80 % plus de 40 ans.

Des facteurs de risque sont relevés chez 6 malades (46,15 %) : diabète (2 cas), tabagisme chronique (2 cas), obésité (2 cas).

Nous n'avons relevé aucun cas de NEM1 et tous nos cas sont considérés sporadiques.

IV.2 Anatomopathologie

L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic. La lecture doit être faite par un anatomopathologiste expert. Une relecture dans le cadre d'un réseau d'experts est préférable voir même recommandée comme le propose le réseau français TENPATH. [21]

IV.2.1 Siège

Toutes les TNEP siègent exclusivement au niveau pancréatique sauf pour :

L'insulinome qui siège dans 98% au niveau pancréatique et dans 2 % ailleurs (pancréas aberrant, duodénum, antre, hile splénique).

Le gastrinome qui est considérée par contre une tumeur plus duodénale que pancréatique. En effet il siège dans le triangle décrit par Stable et Passaro (**Figure 24**). 55 % au niveau de la paroi du duodénum, 35 % au niveau du pancréas et dans 10 % ailleurs (ganglion, estomac, pylore, jéjunum, foie, vésicule, capsule rénale, mésentère, cœur, épiploon).

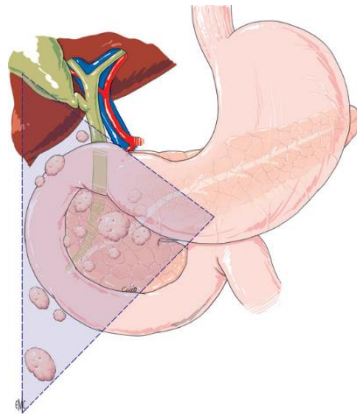


Figure 24: Triangle de Passaro et Stable

IV.2.2 Macroscopie

Les TNEP ont un aspect ferme, blanchâtre, bien limité sans capsule périphérique. La kystisation de ces tumeurs est classique.

Cet examen macroscopique doit préciser en outre les autres caractéristiques de la tumeur : aspect (polypoïde, bourgeonnant ...), nombre (unique ou multiples), Taille (cm).

La taille est considérée un facteur de risque de malignité plus particulièrement pour les tumeurs non sécrétantes. Ainsi une TNEP non sécrétante de taille >2cm est considéré potentiellement maligne.

L'insulinome est une tumeur de petite taille, inférieure à 2cm de grand axe. Elle est unique dans plus de 90% des cas. La multiplicité des lésions doit faire évoquer en premier lieu une NEM1.

Le gastrinome est une tumeur le plus souvent de petite taille. En dépit de sa taille, cette tumeur présente un fort potentiel malin. On admet que 40% des gastrinomes sont déjà accompagnés de ganglions métastatiques rétropancréatique ou du pédicule hépatique lors du diagnostic.

Le Glucagonome, le vipome et le somastatinome sont des tumeurs volumineuses et malignes.

IV.2.3 Microscopie

Le diagnostic anatomo-pathologique de TNEP est suspecté par l'identification d'une morphologie cellulaire neuroendocrine. A fort grossissement, En cas de bonne différenciation, les cellules apparaissent monomorphes, de taille moyenne, avec un noyau à chromatine fine et un cytoplasme riche en vésicules de sécrétions. L'architecture est variable et peut être lobulaire, trabéculaire, insulaire ou acineuse avec un stroma très vascularisé [21] (**Figure 25**).

La morphologie en microscopie électronique des vésicules sécrétoires permet théoriquement de caractériser le produit de sécrétion de ces cellules.

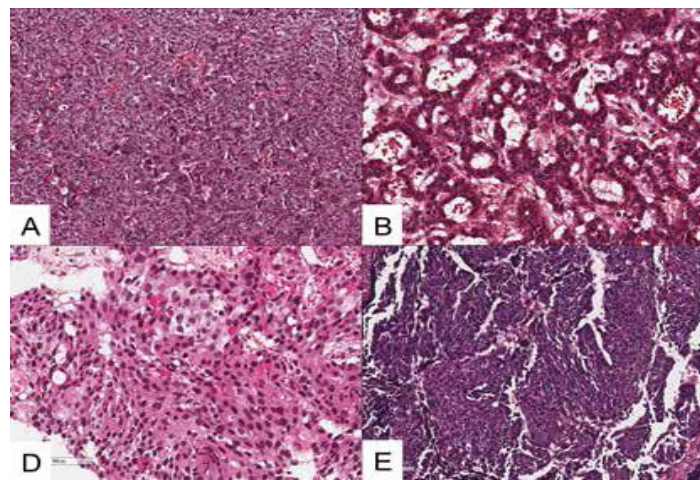


Figure 25: Aspects histologiques des TNEP bien différenciées d'architecture compacte (A) ou microkystique (B), carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes (D) ou à petites cellules (E)

Le diagnostic est confirmé par l'expression, en immunohistochimie, d'au moins 2 marqueurs, parmi la chromogranine A la synaptophysine le CD56 (**Figure 26**).

La chromogranine A (**CgA**) : C'est le marqueur le plus utilisé. C'est une protéine soluble qui fait partie de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules endocrines rendant ainsi Les anticorps anti-CgA des marqueurs très spécifiques des cellules endocrines. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un manque de sensibilité dans l'identification de certaines tumeurs peu différenciées.

La synaptophysine : C'est le second marqueur utilisé. C'est une glycoprotéine membranaire, présente dans les vésicules présynaptiques des neurones stockant des neuromédiateurs et dans les petites vésicules claires des cellules neuro-endocrines.

Le CD56 (cluster de différenciation 56) ou NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) est une glycoprotéine s'exprimant à la surface des neurones, des glia et des muscles du squelette. Le

CD56 est impliqué dans l'adhésion des cellules entre elles, le développement des neurites, la plasticité des synapses, la mémoire et l'apprentissage.

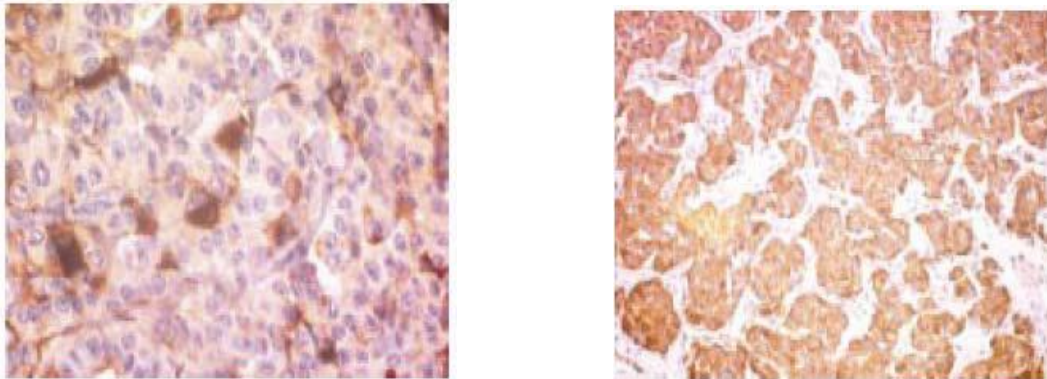


Figure 26 : TNEP bien différenciée Aspect immunohistochimique Expression de la CgA (A) de la synaptophysine (B) [22]

Cet examen anatomopathologique doit préciser le degré de différenciation, recherche les signes d'agressivité tumorale (atypies cytonucléaires, emboles vasculaires, nécrose tumorale, index mitotique « nombre élevé de mitoses pour 10 CFG » et index de prolifération Ki67 élevé « pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB1 sur 2 000 cellules dans les zones de plus forte densité cellulaire »), Évaluer l'envahissement pariétal (T) et en cas du curage ganglionnaire calculer Le nombre des ganglions prélevés N, envahis N+ et le ratio N+/N (**Figure 27**).

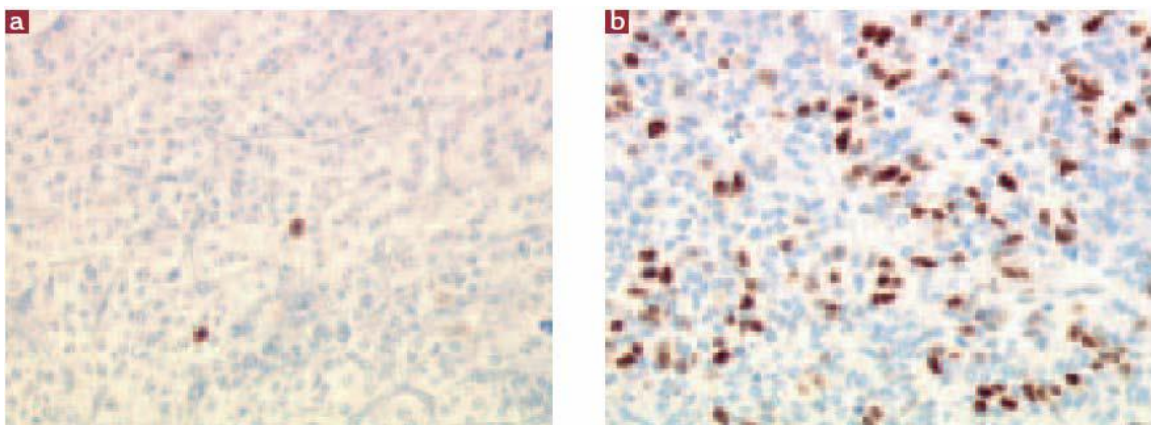


Figure 27 : Index de prolifération Ki67 TNEP bien différenciée (a) CNEP bien différencié (b)

Sur le plan anatomopathologique, nos données sont superposables à ceux de la littérature.

- Le siège des tumeurs est pancréatique dans 100%. Une tumeur est développée au niveau de l'AV mais elle est considérée pancréatique car le pancréas est massivement envahi.
- La localisation est céphalique dans 53,8%, caudale dans 23,2%, corporeale dans 15,3% et isthmique dans 7,7%.
- Un cas de pancréas ectopique associé à une TNEP est diagnostiqué mais il est indemne de prolifération tumorale (Cas n°12).
- Sur le plan immuno histochimique au moins deux antigènes sont testés : Cg et Syn dans 58,3%, Syn et CD 56 dans 25% et Cg et CD 56 dans 16,7%.
- Le degré de différenciation, les embolies vasculaires, la nécrose tumorale sont précisés dans 100% des cas. L'index mitotique et l'index de prolifération Ki67 dans 76,9% chacun.

IV.2.4 Classifications

○ Classification OMS 2000

Il s'agit d'une classification histopronostique commune aux TE du tube digestif et du pancréas. Quatre groupes tumoraux d'agressivité croissante sont distingués en fonction de critères histopathologiques tels que la taille, l'extension tumorale, l'architecture, la présence de nécrose, les critères cytologiques et les marqueurs de prolifération (IM et ki67) (**Tableau 4**) [4].

Tableau 4: Classification des tumeurs endocrines digestives. OMS 2000 [4]

	TE bénignes	TE de malignité incertaine	CNE bien Différencié	CNE peu Différencié
Différentiation histologique	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée
Atypies cellulaire	Aucune	Rares	Modérées	Importantes
Nécrose	Absente	Possible, limitée	Possible, focale	Habituelle
Taille en cm	Estomac, grêle ≤ 1 Appendice, colon, rectum ≤ 2 Pancréas <2cm	Estomac, grêle >1 Appendice, colorectal >2 Pancréas ≥2	Estomac, grêle >1 Appendice, colon, rectum, pancréas >2	
Index mitotique	≤ 2	Pancréas >2	10	>10
Ki67	≤ 2%	>2%	2-15%	>15%
Invasion locale	Muqueuse et sous muqueuse digestive Intra pancréatique		Musculeuse Extra-pancréatique	
Métastases	Non	Non	Possible	Possible

○ **Classification selon le grade histo pronostique :**

Le grade cellulaire histo-pronostique est déterminé par l'indice mitotique (nombre de mitoses sur 10 champs à fort grossissement (CFG) et l'index de prolifération Ki67 (pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB1 sur 2 000 cellules dans les zones de plus forte densité cellulaire).

Tableau 5: Grade des TNEP (D'après [24, 25])

Grade	Index mitotique (Mitoses/10 CFG)	Ki 67 (%)
1	<2	≤ 2
2	2 – 20	3 - 20
3	>20	>20

En tenant compte de ce grade on distingue deux classifications

a- Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2010 :

Elle s'intéresse à toutes les tumeurs neuroendocrines qu'elles soient pancréatiques ou non [26]. Elle repose sur le degré de différenciation et le grade cellulaire [27]. Elle classe ces tumeurs en trois catégories :

- **G1** : Tumeurs bien différenciées avec activité proliférative minimale : IM < à 2 et/ou Ki67 ≤ 2 %).
- **G2** : Tumeurs bien différenciées avec activité proliférative modérée : IM est compris entre 2 et 20 et/ou le Ki67 est compris entre 3 et 20 %.
- **G3** : Tumeurs peu différenciées avec activité proliférative intense : IM > à 20 et/ou Ki-67 > à 20 %. C'est le groupe des carcinomes neuroendocrines (CNE) qui contient deux sous-groupes : les CNE peu différenciés à petites cellules et les CNE peu différenciés à grandes cellules.

Les CNE peu différenciés sont rares (moins de 10 %) alors que les TNE bien différenciées sont les plus fréquentes (plus de 90% des TNE).

Ainsi cette classification OMS 2010 sous-entend que toutes les tumeurs G3 sont de morphologie peu différenciée et doivent être classées en carcinomes neuroendocrines. La morphologie peu différenciée était le seul critère nécessaire au diagnostic de CNE et que le grade G3 n'était pas explicitement requis.

b- Classification OMS 2017

Cette classification s'intéresse uniquement aux tumeurs neuroendocrines pancréatique. Elle comporte 5 catégories selon la différenciation et le grade tumoral (**tableau 6**).

Tableau 6: Classification OMS 2017 (d'après [28, 29])

	Grade	Différenciation
Tumeur neuroendocrine G1	G1	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G2	G2	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G3	G3	Bien différenciée
Carcinome neuroendocrine G3	G3	Peu différenciée
Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine (MINEN)	Tous grades	Association d'un contingent neuroendocrine et d'un contingent non-neuroendocrine

À la différence de la version précédente de 2010 et grâce à l'étude PRONET, menée par de nombreux pathologistes français [30, 31] et plusieurs autres études [32-35], elle individualise une nouvelle entité : Les TNEP de G3 avec une capacité proliférative élevée (IM>20 et/ou Ki-67>20 %) mais qui sont encore bien différenciées. Ces tumeurs qui représentent environ 20 % de toutes les tumeurs de grade 3 doivent probablement être traitées comme des TNEP bien différenciées de grade 2. [36]

La reconnaissance de cette nouvelle catégorie de tumeurs bien différenciées G3 n'a pas seulement un intérêt descriptif mais aussi des implications cliniques, pronostiques et probablement thérapeutiques. En effet, leur pronostic tout en étant plus mauvais que celui des tumeurs G1 et G2, est néanmoins meilleur que celui des carcinomes neuroendocrines. De plus, il semble que ces tumeurs bien différenciées G3 sont moins sensibles aux sels de platine que les carcinomes neuroendocrines, pour lesquels il s'agit du traitement recommandé en première intention [37, 38]. Ainsi au sein du grade 3 il est donc essentiel d'identifier correctement le degré de différenciation pour adapter le type de chimiothérapie à administrer. Cette identification n'est pas tjrs facile voir même délicate d'autant plus que la reproductibilité intra- et inter-observateur du diagnostic histologique n'est pas parfaite et que La valeur de l'index Ki-67 est d'une aide limitée.

La classification OMS 2017 propose donc de recourir à d'autres marqueurs supplémentaires pour faciliter le diagnostic différentiel dont la recherche en immunohistochimie de mutations de certaines protéines.

Les protéines p53 et Rb (pour Retinoblastoma) qui sont souvent mutées dans les carcinomes neuroendocrines et exceptionnellement dans les TNE bien différenciées et les protéines DAXX et ATRX qu'à l'inverse sont souvent mutées dans les TNEP bien différenciées et exceptionnellement voire jamais dans les carcinomes neuroendocrines. [39, 40]

- **Classification selon le stade TNM:**

Les TNEP doivent également être classées selon le stade Tumor / Nodes / Metastasis (TNM) dont il existe 2 classifications différentes (ENETS [24] et UICC/AJCC [25]) (**tableau 7**).

Tableau 7: Classification TNM

ENETS 2009		UICC/AJCC 2010
T1	Limitée au pancréas et T ≤ 2 cm	Limitée au pancréas et T ≤ 2 cm
T2	Limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	Limitée au pancréas et T > 2 cm
T3	Envahit le duodénum ou la VBP ou T > 4 cm	Dépasse le pancréas mais n'envahit pas le TC ni l'AMS
T4	Envahit les vaisseaux (TC, AMS) ou les organes adjacents	Envahit TC et/ou AMS
N0	Absence de métastase ganglionnaire	
N1	Présence de métastases ganglionnaires	
M0	Absence de métastase à distance	
M1	Présence de métastases à distance	

Pour les TNE du pancréas, l'Union for International Cancer Control (UICC) recommande d'utiliser la même classification que celle des adénocarcinomes. Cette classification est différente de celle proposée par l'ENETS en 2006 et qui était spécifique des TNE pancréatiques [9]. En l'absence de validation définitive de la classification TNM de l'UICC, les deux systèmes peuvent être utilisés, à condition de préciser clairement lequel est employé. La classification de l'ENETS serait mieux corrélée au pronostic [41].

○ Classification moléculaire

Il n'y a pas encore de classification moléculaire « multimodale » des TNEP, c'est-à-dire incluant des données homogènes de génomique, de transcriptomique, etc.

Les principales anomalies moléculaires dans les TNEP sporadiques sont des mutations du gène MEN1 (45 %), des gènes DAXX/ATRX (45 %) et des gènes de la voie mTOR (PTEN, TSC2, PI3KCA: 15%) [42].

Les CNE présentent des mutations de TP53, de RB1 et des amplifications de MYC [43].

Dans notre série, la classification 2000 est utilisée une seule fois. Il s'agit du 1^{er} cas de notre série. C'est une TNEP bien différenciée à évolution incertaine diagnostiquée en 2005.

- 6 tumeurs sont classées grade 2 (46,2%), 5 grade 1 (38,5%) et 2 de grade 3 (15,3 %)
- Nous n'avons colligé aucun cas de TNEP bien différenciée de grade 3. Les deux cas grade 3 sont des carcinomes (un carcinome à grandes cellules et un MINEN).

IV.3 Diagnostic positif

IV.3.1 Circonstances de découverte

a- Découverte fortuite.

Les TNEP peuvent être asymptomatiques « pas de symptômes liés à un syndrome fonctionnel et/ou tumorale » et de découverte fortuite notamment quand elles sont sporadiques et de taille < 2 cm : ce sont les incidentalomes.

b- Syndrome tumoral

En fonction de leur localisation, les TNEP peuvent causer un ictère (17-50 %) ou une pancréatite aiguë. Parfois les signes sont non spécifiques à type de douleurs abdominales (35-78%), de troubles du transit, de nausées (45%), de perte de poids (20-35%) et/ou de masse palpable (7-40 %) [44].

Environ la moitié des TNEP sont diagnostiquées à un stade métastatique. Elles peuvent alors être à l'origine de symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques.

c- Syndrome hormonale

Seulement 10 à 20% des TNEP sont fonctionnelles : elles sont à l'origine de symptômes liés à l'hyperproduction et l'hypersécrétion d'une hormone.

Les syndromes fonctionnels les plus fréquents sont ceux liés à l'hypersécrétion d'insuline (insulinome), de gastrine (gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison), puis de glucagon (glucagonome) et de peptide vasointestinal (VIPome ou syndrome de Verner-Morrison). D'autres hormones peuvent être plus rarement impliquées (SST, ACTH, PTHrp) [45](Tableau 8).

IV.3.2 Examens complémentaires

a- Examens biologiques

▪ Le dosage des hormones pancréatiques et les tests dynamiques (Tableau 8)

- Le dosage systématique des peptides pancréatiques (insuline, peptide vasoactif intestinal « VIP », glucagon, SST,...) n'est utile qu'en cas de TNEP fonctionnelle. Il est alors guidé par les symptômes évocateurs d'hypersécrétion du peptide à doser [46].
- Les tests dynamiques adaptés ne sont nécessaires que si le diagnostic du syndrome fonctionnel n'a pas été confirmé. Ils doivent être discutés et réalisés en milieu hospitalier experts compte tenu des risques de complications parfois graves.
 - L'épreuve de jeûne en cas de suspicion d'insulinome. Elle expose au risque d'hypoglycémie sévère.
 - Le test à la sécrétine en cas de suspicion de SZE. Elle expose au risque d'hémorragie et de perforation dès la moindre modification des doses d'IPP ;
 - Test de freinage en cas d'hypercorticisme.

Tableau 8: Principaux syndromes hormonaux liés aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Tumeur	Hormone	Signes cliniques	Signes biologiques
Insulinome	Insuline	Tremblements, sueurs, palpitations, céphalées, confusion, flou visuel, amnésie, aggravation à jeun, prise pondérale	Hypoglycémie Hyper (Insulinémie, sécrétion du Peptide C Test de jeûne,
Gastrinome	Gastrine	Ulcères et oesophagite peptiques, hémorragie digestive haute, diarrhée	Hyper (sécrétion acide basale + gastrinémie). Test à la sécrétine : élévation paradoxale gastrinémie et acide basale
Glucagonome	Glucagon	Diabète, érythème nécrolytique migrateur, diarrhée, perte de poids, phlébite, troubles visuels	Hyper (Glycémie, Glucagononémie) Anémie
Vipome	Peptide vasointestinal	Douleurs abdominales, diarrhée aqueuse, déshydratation, perte de poids	Hyper VIP Hypo Kaliémie Acidose métabolique

- **La chromogranine A**

C'est le principal marqueur biochimique des TNEP.

Son dosage plasmatique est simple et doit être effectué au moins 7 jours (préférentiellement 14 j) après l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (sauf en cas de syndrome de Zollinger-Ellison où l'arrêt des IPP est interdit).

La sensibilité de ce dosage est bonne mais son interprétation est limitée par sa faible spécificité et les variations inter et intra-individuelles. En effet de multiples autres causes peuvent être à l'origine de l'élévation de la chromogranine A : insuffisance rénale et toutes les situations d'hypergastrinémie (traitement par IPP, gastrite atrophique fundique liée à une maladie de Biermer ou à une infection à *Helicobacter pylori*) [Vezzosi 2011]. Il est souhaitable de n'interpréter une élévation des taux de chromogranine A que si la gastrinémie est normale (hors syndrome de Zollinger-Ellison) [47].

Par ailleurs le taux de la chromogranine A est corrélé à l'importance du volume tumoral. Il est intéressant à visée pronostique et peut prédire en plus l'efficacité de certaines thérapies ciblées. [48, 49]

- **Dosage par PCR de biomarqueurs génétiques**

Des tests sanguins reposant sur le dosage par PCR de plusieurs biomarqueurs génétiques spécifiques des TNE ont été développés, comme le NET est [50]. Celui-ci est standardisé, reproductible et permettrait un apport significatif non seulement diagnostique mais aussi pronostique et pour l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Cependant, ce type de tests serait plus robuste que les mesures mono-analytiques et son réel intérêt reste à évaluer.

- b- Examens morphologiques :**

- Imagerie conventionnelle**

- **L'échographie abdominale**

Chez les sujets maigres et en utilisant des sondes de 7,5 MHz, l'échographie abdominale peut repérer la tumeur pancréatique même de petite taille. Cependant, cet examen présente beaucoup de limites. L'imagerie s'appuie surtout sur le scanner et l'IRM pancréatiques complétés parfois par l'écho endoscopie (**Figure 34, tableau 9**).

▪ **Le scanner :**

C'est un scanner multi barrettes, en coupes fines, centré d'abord sur la région pancréatique puis complété par un balayage thoraco-abdominopelvien.

Il doit comporter 3 temps : sans injection, artériel précoce et portal (**Figures 28 et 29**). [20, 51, 52]. Il permet de

- Visualiser la tumeur pancréatique : du fait de son caractère typiquement hyper vasculaire, la TNEP se rehausse après injection de produit de contraste iodé aux phases artérielles et se lave au cours de la phase portale. La tumeur apparait ainsi hypodense au temps non injecté, hyperdense au temps artériel et isodense au temps portal (**Figure 28**).
- Détecter des métastases ganglionnaires et / ou hépatiques. Elles ont le même comportement vasculaire que la tumeur primitive : hypodenses au temps non injecté, hyperdenses au temps artériel et isodenses au temps portal (**Figures 29 et 30**) [53]
- Détecter des métastases thoraciques ou des lésions primitives associées en cas de NEM1.
- Évaluer l'évolutivité de la tumeur appréciée sur deux examens à 6 mois d'intervalle.
- Mesurer la progression tumorale sous traitement, l'un des facteurs pronostiques les plus importants en pratique clinique.

Enfin, le scanner de perfusion pourrait étudier et quantifier l'angiogenèse tumorale, corrélée aux facteurs histo-pronostiques. Elle pourrait donc servir à évaluer l'efficacité précoce des traitements anti-tumoraux, notamment anti-angiogéniques [54].

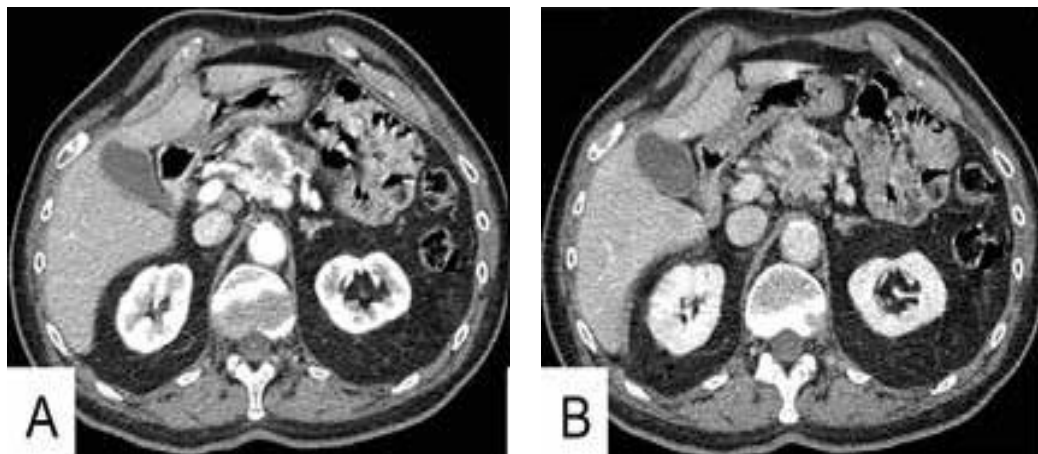


Figure 28 : TDMC+ temps artériel précoce (A) et portal (B). TNEP bien différenciée G2 (Ki67 18 %) associé à des métastases ganglionnaires (d'après [2])



Figure 29 : TDM hépatique dans le bilan des MH : C_ (A), temps artériel (B), temps portal (C). Les métastases peuvent ne pas être visualisées en l'absence d'acquisition au temps artériel précoce (d'après [2])

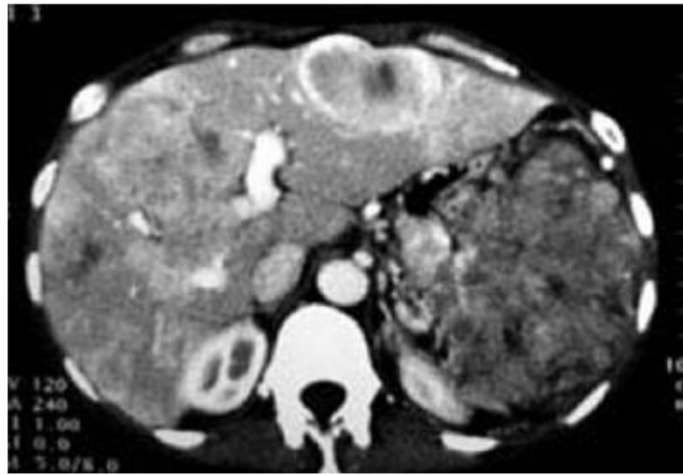


Figure 30 : TDM temps artériel : volumineuse TNE non fonctionnelle de la queue du pancréas associée à des métastases hépatiques bi lobaires. [55]

- L'IRM pancréatique

Elle a une bonne sensibilité pour la détection des TNEP, notamment celles mesurant plus de 2cm.

Bien que l'ajout des séquences de diffusion ait permis d'améliorer sa sensibilité pour des lésions de plus petite taille, sa sensibilité reste inférieure à celle de l'écho endoscopie dont elle est complémentaire [56].

L'IRM est plus performante que le scanner et la scintigraphie des récepteurs à la SST (SRS) pour la détection des lésions à distance, en particulier des métastases hépatiques. Dans une étude incluant 64 patients, ces trois techniques avaient permis de détecter respectivement 394, 325 et 204 MH [57].

Grâce à son excellente résolution en contraste, l'IRM de diffusion est l'examen morphologique le plus sensible pour détecter les métastases hépatiques (**Figure 31**). Dans une étude comportant 59 cas de TNE digestives, l'IRM de diffusion avait une sensibilité de 71-72 %, contre 48 % à 56 % pour les séquences T2 et T1 + gadolinium [58].

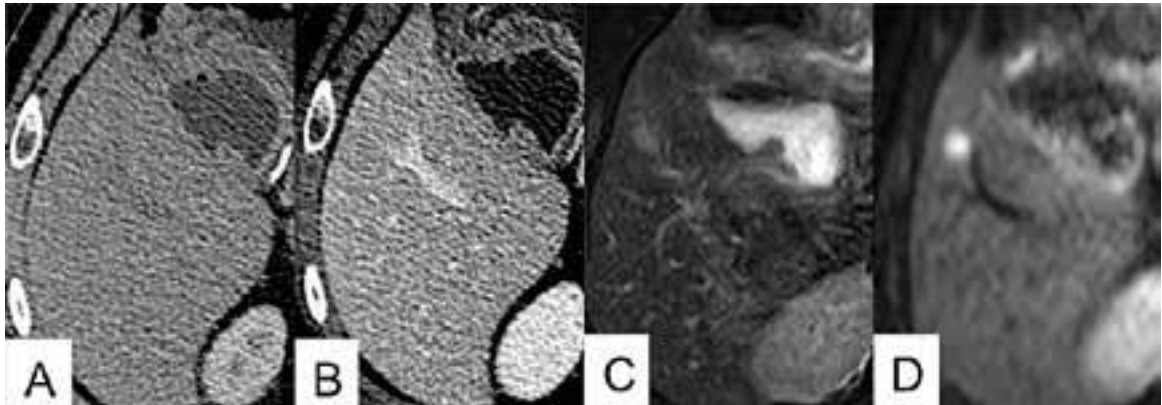


Figure 31 : TDM hépatique aux temps artériel (A) et portal (B) et IRM hépatique pondérée en T2 (C) et en diffusion (D).. Mise en évidence sur l'IRM de diffusion d'une métastase non visible en tomодensitométrie (Dr M. Zappa, Hôpital Beaujon)

- **L'écho endoscopie digestive haute**

Elle constitue une technique avancée d'imagerie conventionnelle et tient une place importante dans le bilan initial des TNEP localisées (**Tableau 9**).

Elle a une excellente sensibilité de détection estimée à 85 % notamment pour les tumeurs de moins de 2 cm. [52], [56] Elle permet de :

- Préciser les rapports de la tumeur avec les structures avoisinantes notamment canaux et vasculaires et chercher d'éventuelles adénopathies péri-pancréatiques.
- Guider la réalisation trans gastrique ou trans duodénale des biopsies et/ou de cytoponctions à l'aiguille fine. L'analyse anatomopathologique de ces prélèvements permet d'obtenir le diagnostic.

Par ailleurs, l'écho endoscopie avec injection de produit de contraste pourrait permettre d'identifier les TNEP malignes. Elles prennent le contraste de façon hétérogène et retardée.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou Octreoscan R.

C'est la technique de référence actuellement et souvent déterminante pour établir le diagnostic.

Elle consiste à administrer au patient un traceur radioactif permettant la détection de la tumeur primitive et ses éventuelles métastases.

En effet la majorité des TNEP bien différenciées expriment à leur surface des récepteurs de la SST permettant l'utilisation de cette propriété pour leur diagnostic. Elles peuvent être visualisées par fixation d'un analogue de la SST radioactif : le ¹¹¹In-pentetreotide ou OctreoscanR.

Elle possède une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 % pour le diagnostic des TNEP > 1 cm de diamètre. Néanmoins, sa sensibilité est faible pour les tumeurs < 1 cm et sa résolution spatiale est médiocre.

Elle permet de réaliser une cartographie corps-entier des récepteurs de la SST et de mettre en évidence des fixations en rapport avec des métastases intra et extra-abdominales (**Figure 33**).

Elle est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNEP bien différenciée (**Tableau 9**).

[20, 51, 52] Couplée au scanner, elle permet de localiser avec précision les foyers de fixation et réduire les faux positifs.

La tomographie par émission de positons (TEP)

Elle s'appuie sur les données fonctionnelles et moléculaires permettant ainsi une analyse complémentaire à l'imagerie conventionnelle notamment pour apprécier l'extension tumorale.

a. TEP au 18 fluorodeoxyglucose (TEP FDG)

- Sa place dans le bilan d'extension des TNEP dépend essentiellement du degré de différenciation tumorale : les TNEP bien différenciées peu prolifératives captent peu le 18FDG rendant ainsi sa rentabilité diagnostique faible pour les TNEP bien différenciées de bas grade (**Figure 35**).
- Cette rentabilité est meilleure pour les CNE peu différenciés et les TNEP bien différenciées à KI67 élevé, ne fixant pas en SRS (**Figure 32**) [59]. (**Tableau 9**) [51, 52]

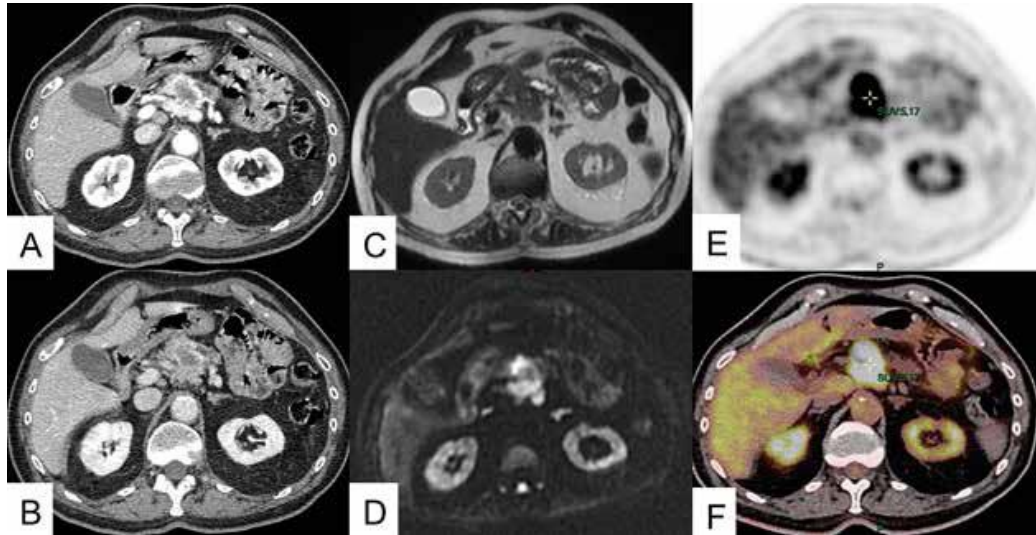


Figure 32 : TNEP bien différenciée de grade 2 (Ki67 18 %) associé à des métastases ganglionnaires Scanner (A, B), IRM pondérée en T2 et en diffusion (C,D) et tomographie par émission de positons au 18FDG (E,F)

b. TEP au Gallium

Elle associe une TEP à de nouveaux radionucléides couplés à un analogue de la SST : 68Gallium-DOTA-peptides. Elle a :

- Une meilleure sensibilité (89-97 %) que la SRS grâce à une meilleure résolution spatiale liée à la TEP et à une meilleure affinité (multipliée par 10) de l'analogue pour les récepteurs de la SST (**Figure 33**).
- Excellente spécificité (85 à 100 %). Cependant elle est probablement identique à celle de la SRS car toutes les lésions exprimant des récepteurs de la SST peuvent fixer et être faussement positives. De plus, en raison d'une excellente résolution, le pancréas normal peut aussi fixer surtout au niveau du crochet, rendant ainsi difficile la localisation d'une éventuelle tumeur à ce niveau [60].
- Dans un avenir proche, elle pourra remplacer la SRS pour le diagnostic, le bilan d'extension, le suivi et pour guider la radiothérapie vectorisée interne (RIV).
- En attendant une AMM et donc une accessibilité plus simple, la TEP au Gallium présente principalement un intérêt en cas de chirurgie lourde (hépatique en 2 temps, transplantation hépatique, DPC sur terrain à risque) afin de ne pas méconnaître des lésions extra-pancréatiques et/ ou hépatiques qui contre-indiquerait cette chirurgie, notamment les métastases osseuses (**Figure 35**). [61]

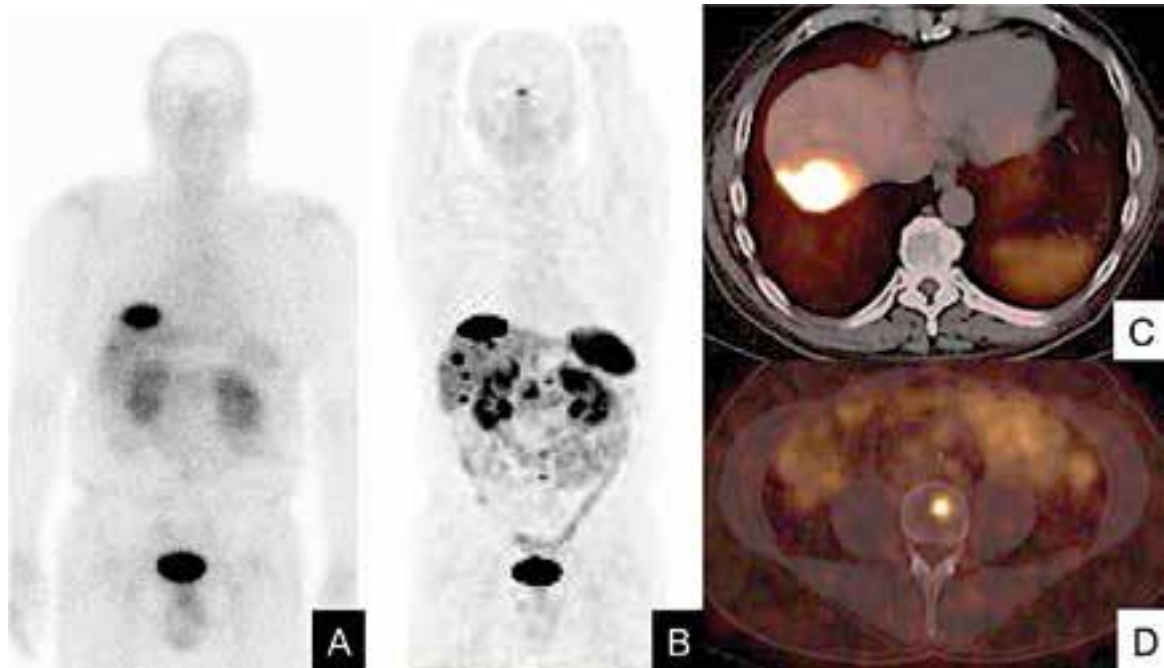


Figure 33 : Octréscan (A) montrant une métastase du dôme hépatique. TEP au Gallium qui montre l'existence chez la même malade de multiples MH (B) en plus de celle du dôme (C), ainsi qu'une localisation rachidienne L4 (D). [2]

a. La TEP au 18 fluoro-dihydroxyphenylalanine (FDOPA)

Elle mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminés et l'activité des enzymes des décarboxylases, qui sont élevées dans les TNE et, en particulier, celles sécrétant de la sérotonine.

Elle est donc particulièrement utile dans les TNE de l'intestin grêle et n'a pas été suffisamment étudiée dans les TNEP, dans lesquelles elle semble avoir une sensibilité insuffisante, pour pouvoir être réalisée en routine.

Au total Le diagnostic des TNEP sécrétantes et fonctionnelles repose sur les dosages biologiques des hormones correspondantes. L'imagerie est la deuxième étape diagnostique et permet le repérage préopératoire de la tumeur.

Le diagnostic des TNEP non sécrétantes est surtout radiologique. Le développement de l'imagerie a permis de les mettre en évidence au stade de petite tumeur asymptomatique.

En l'absence d'arguments biologique et/ou radiologique, l'examen anatomopathologique des biopsies réalisées permet le diagnostic (**Figure 34**).

Cependant cette imagerie conventionnelle à certaines limites notamment pour le diagnostic des petites TNEP d'où le recours à l'imagerie fonctionnelle.

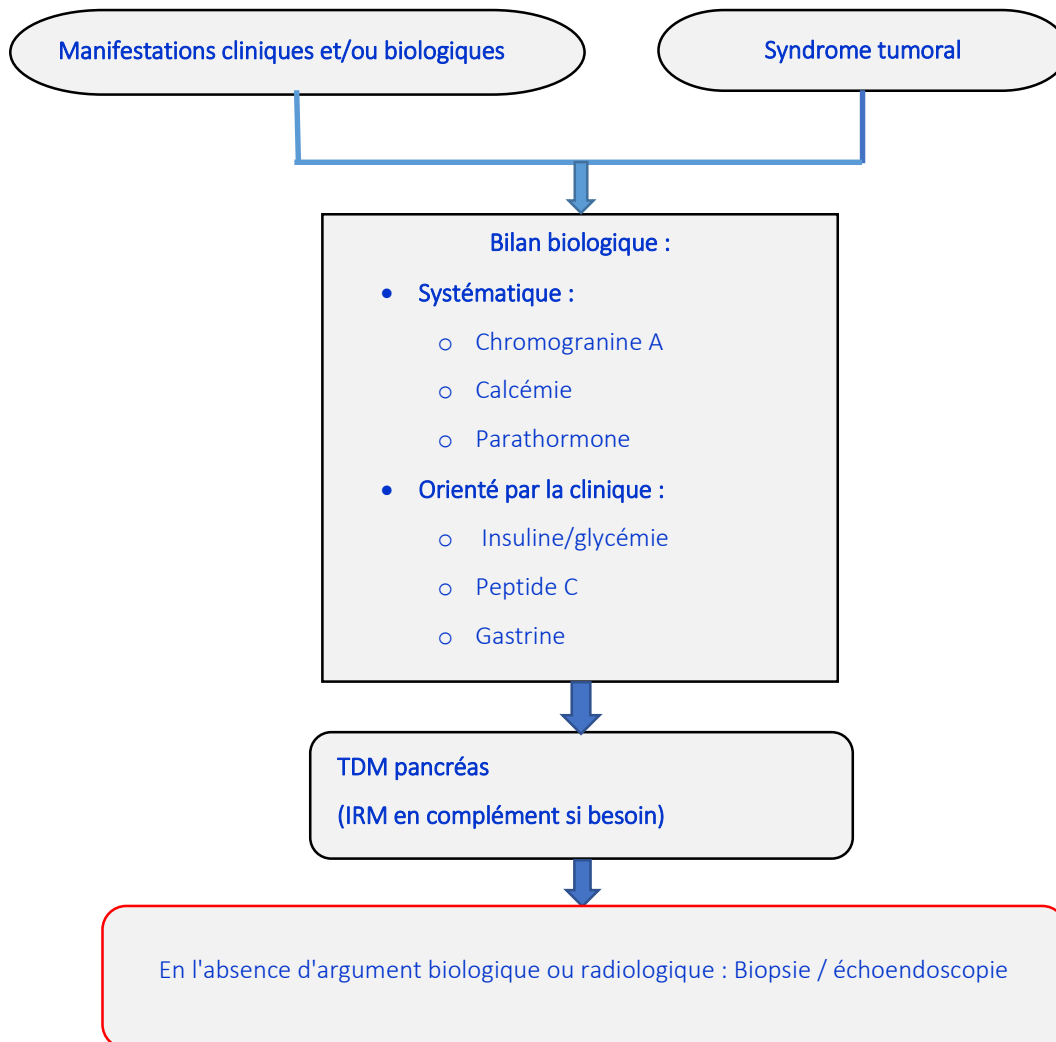


Figure 34 : M Conduite à tenir diagnostique

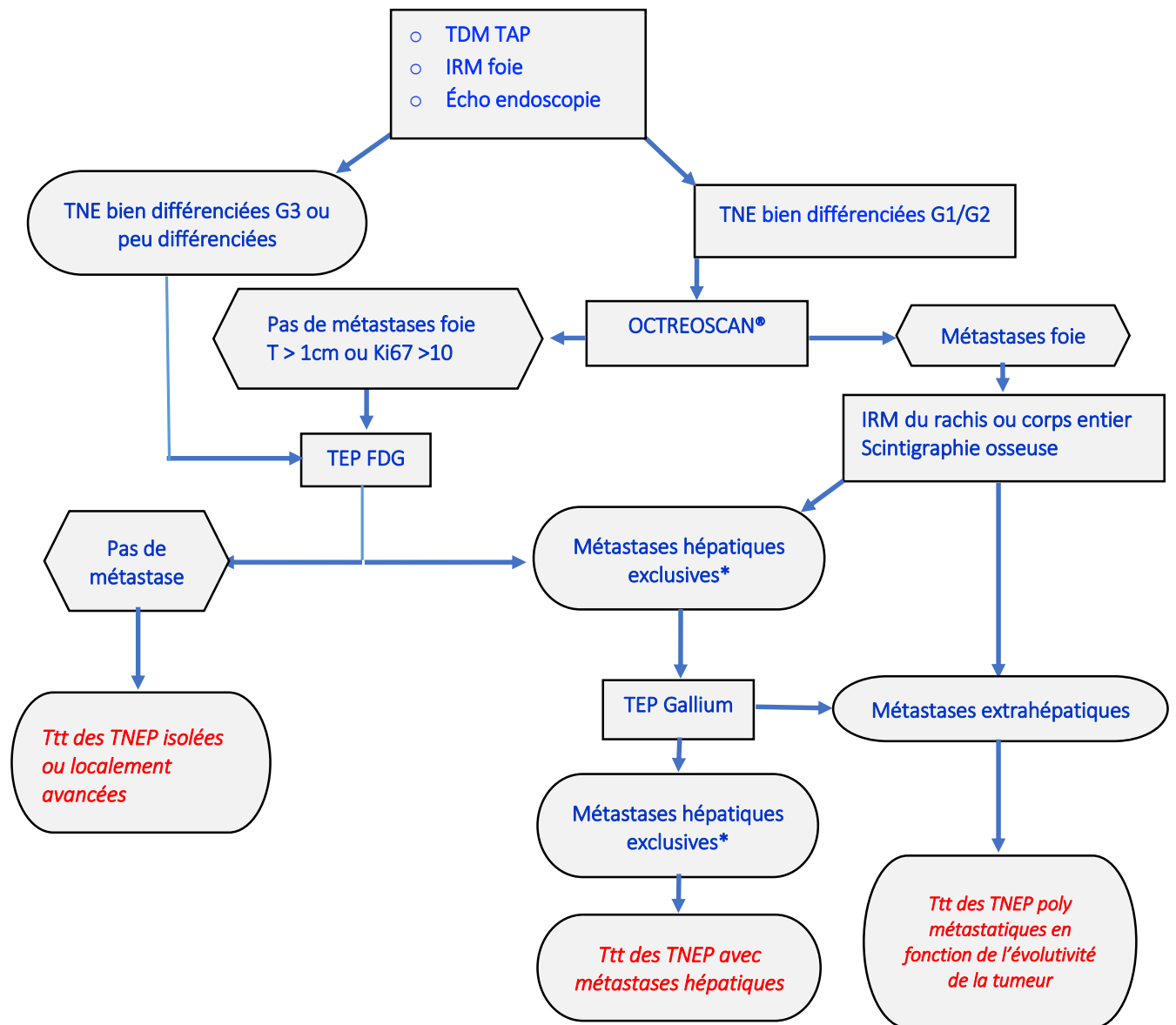


Figure 35 : Bilan d'extension paraclinique : Hiérarchie des examens complémentaire

* chirurgie lourde (hépatique en 2 temps, transplantation hépatique, DPC sur terrain à risque)

Concernant la démarche diagnostique dans notre série et parmi les 13 cas colligés :

- Les 4 tumeurs (30,8%) fonctionnelles révélées par un syndrome d'hypoglycémie ont nécessité des dosages biologiques et des tests dynamiques. Ils ont confirmé le profil biologique d'un insulinome. Le scanner pancréatique complété dans 2 cas d'une IRM et dans un cas d'une EE a permis de repérer de façon précise le nodule pancréatique.
- Les 9 tumeurs révélées par un syndrome tumoral (69,2%) ont justifié le recours d'emblée à l'imagerie conventionnelle complétée. Cette démarche diagnostique a
 - Confirmé la nature neuroendocrine de la tumeur pancréatique dans 3 cas
 - Mis en évidence la tumeur pancréatique dans 2 cas mais sans évoquer sa nature endocrine.
 - Été trompeuse dans 4 cas en ayant évoqué un GIST dans 2 cas, une TKP dans 1 cas et un cholangiocarcinome dans 1 cas.
- Le diagnostic est posé au stade localisé dans 10 cas (77%), localement avancée dans 2 cas (15,3%) et métastatique dans 1 cas (7,7%).

Par ailleurs nous n'avons pas eu recours ni au dosage sérique de la chromogranine A ni à la réalisation de l'imagerie isotopique fonctionnelle.

IV.4 Bilan pré thérapeutique

Ce bilan pré thérapeutique doit comporter certaines étapes essentielles à la prise en charge d'une TNEP.

IV.4.1 La recherche d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale

- La recherche de ce syndrome doit être systématique en cas de tumeur fonctionnelle en dosant les peptides correspondant à la symptomatologie clinique.
- La recherche d'une hypoglycémie factice :
 - Elle doit être entreprise en cas d'hypoglycémie avec insulinémie à la limite de la normale et inadaptée aux valeurs très basses de la glycémie.

- Elle pose un problème majeur et ne doit pas être méconnue car elle peut conduire à des interventions inutiles.
- Son diagnostic biologique en est aisé en cas d'auto-injection d'insuline (Hyperinsulinémie sans élévation du taux de peptide C) mais reste difficile en cas de prise de sulfamides.
- Elle doit être évoquée chez un malade appartenant à un milieu médical ou paramédical, diabétique ou ayant un membre de la famille diabétique présentant un profil biologique d'un insulinome. Il est confirmé par le dosage des sulfamides hypoglycémisants dans le sang ou leurs métabolites au niveau des urines.

IV.4.2 La recherche d'un syndrome de prédisposition génétique (NEM1 et VHL)

Elle se base sur :

- L'analyse des antécédents personnels et familiaux du malade.
- La recherche de tumeur au niveau d'autres organes (hypophyse, parathyroïdes, surrénales, thymus et bronches).
- La recherche d'autres tumeurs synchrones au niveau du pancréas car dans ce contexte la TNEP est souvent multiple.
- La recherche au moindre doute de la mutation NEM1 qui permet d'affirmer le diagnostic.

Précisons que dans le contexte de NEM 1, le gastrinome est la TNEP la plus fréquente (40 %) alors que l'insulinome est rare et n'est retrouvé que dans 8 % des cas.

IV.4.3 La réalisation d'un bilan d'extension paraclinique exhaustif

Ce bilan d'extension paraclinique comporte des examens recommandés qui doivent être réalisés dans le bilan initial d'une TNEP. Ils doivent être adaptés aux caractéristiques de chaque TNE (Tableau 9)

Tableau 9: Examens recommandés dans le bilan initial des TNEP (Thésaurus national de cancérologie digestive, 2017)

- TDM TAP avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70-90 sec).
- IRM abdomino-pelvienne avec séquences de diffusion pour un bilan précis d'une atteinte hépatique.
- Écho endoscopie digestive haute pour les tumeurs résécables.
- SRS pour toute TNE bien différenciée.
- TEP -FDG si octréoscan est négatif et tumeur > 1 cm, Ki67 > 10 %, peu différenciée et/ou G3.
- TEP au Gallium si disponible et SRS négative, ou avant chirurgie R0 pancréatique/hépatique.
- Imagerie ciblée et adaptée sur les foyers de fixation en SRS et/ou en TEP.
- IRM du rachis ou corps entier : recherche de métastases osseuses surtout en cas de métastases du foie.

Les TNEP sont découvertes, à un stade localisé ou localement avancé dans environ 25 % chacun et au stade métastatique dans environ la moitié des cas.

IV.4.4 L'évaluation du terrain

Cette évaluation est appréciée en cas d'indication chirurgicale avec résection pancréatique et/ou hépatique. Elle se fait en collaboration avec le médecin anesthésiste. Elle se base sur l'âge physiologique, l'appréciation des grandes fonctions à la recherche de comorbidités (cardio-respiratoire, rénale, hépatique, hématologique et nutritionnelle). Il est recommandé d'utiliser la classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA) :

- I- Patient en bonne santé.
- II- Atteinte modérée d'une grande fonction.
- III- Atteinte sévère d'une grande fonction.
- IV- Atteinte sévère de plusieurs grandes fonctions.
- V- Patient moribond ayant une espérance de vie inférieure à 24 heures.

Dans notre série, le bilan pré thérapeutique a comporté

- Le dosage des sulfonylurées chez deux malades. Il a été négatif dans les 2 cas éliminant ainsi une hypoglycémie factice et consolidant le diagnostic d'insulinome.
- La recherche d'une prédisposition génétique notamment d'une NEM1 est effectuée chez 3 malades présentant un insulinome. Elle a révélé dans un cas une hypophyse élargie mais sans nodule individualisable ni anomalies biologiques. Ainsi aucun cas de NEM1 n'est retenu dans notre série et tous nos cas sont considérés sporadiques.
- Le bilan d'extension paraclinique s'est basé exclusivement sur l'imagerie scanner TAP et/ou IRM abdominale associée dans deux cas à l'écho endoscopie. On n'a pas eu recours à l'imagerie fonctionnelle.
- Quant à l'évaluation anesthésique, elle n'a relevé aucune contre-indications chez nos malades qui ont été jugés tous opérables.

IV.5 Traitement

Le traitement est multidisciplinaire mais reste essentiellement chirurgical. En effet La résection tumorale complète (R0) de la tumeur primitive et de ses éventuelles métastases viscérales et/ou ganglionnaire est considérée le seul traitement potentiellement curateur.

IV.5.1 Buts

Ce traitement a pour objectif de guérir le malade, prolonger sa survie et /ou améliorer sa qualité de vie en contrôlant ses symptômes. [2, 62].

IV.5.2 Moyens

IV.5.2.1 Traitement Médical

a. Traitement de l'hypersécrétion hormonale

- **Agents hyperglycémisants en cas d'insulinome.**

Ils sont prescrits pour contrôler la sécrétion d'insuline et les hypoglycémies, en préopératoire pour les insulinomes bénins et au long cours pour les insulinomes malins. Il s'agit :

*En 1^{ère} intention de diazoxide : son action est rapide, à débiter entre 200 et 400 mg/j et augmenter progressivement jusqu'à contrôle des glycémies.

*En 2^{ème} intention d'analogues de la somatostatine : en cas d'expression de récepteur sst2. Ils doivent être introduits de façon prudente car ils présentent un risque d'aggravation paradoxale des hypoglycémies. [62]

*D'évérolimus (inhibiteur mTOR) : en cas d'insulinomes malins car en plus de l'effet hyperglycémiant, il possède un effet anti tumoral.

*D'autres mesures associées : fractionnement des repas, perfusion de sérum glucosé 30 %, corticoïdes...

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de Gastrinome**

Ils doivent être débutés après avoir réalisé les prélèvements de la gastrine et de la chromogranine A. Ils sont prescrits à forte dose mais il n'y a pas de posologie recommandée autre que celle permettant de contrôler les symptômes. [63]

- **Analogues de la somatostatine**

Ils sont prescrits en 2^{ème} intention en cas d'insulinome et gastrinome et en 1^{ère} intention en cas de glucagonomes et VIPomes. [45]

Ils sont les plus utilisés actuellement car la somatostatine inhibe la sécrétion de nombreuses hormones digestives.

Parmi ces analogues, l'octreotide permet de réduire 72% des symptômes liés à l'hypersécrétion mais sa demi-vie est courte [64].

D'autres analogues sont plus stables et puissants comme le lanreotide, l'octréotide LAR (« long acting release »), le lanréotide MP, le pasiréotide. Ces molécules permettent une amélioration symptomatique et biochimique dans 80% en cas de VIPome et 50% en cas d'insulinome exprimant le récepteur sst2.

Cependant, ces analogues de la somatostatine ont un faible effet anti tumoral et des effets secondaires non négligeables (douleurs abdominales, crampes, constipation), d'où le recours à la chimiothérapie [65].

b. Chimiothérapie

En générale, les TNE sont peu sensibles à la chimiothérapie. Cela peut être dû, en premier lieu au faible index mitotique qui caractérise ces tumeurs et l'utilisation d'agents chimio thérapeutiques visant les cellules présentant une prolifération rapide. En second lieu, ces TNE

sur-expriment des gènes de résistance aux médicaments MDR-1 (multidrug resistance) et des protéines d'efflux capables d'excréter un grand nombre de molécules anti-cancéreuses. Cependant, la chimiothérapie est le traitement de référence si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment si celle-ci permettrait d'envisager un geste de résection chirurgicale secondaire. [66, 67]

De nombreux protocoles de chimiothérapies systémiques ont été développés en fonction du degré de différenciation, le grade et l'extension de la tumeur.

Le traitement de référence est l'association de la streptozotocine avec la doxorubicine ou le 5-fluorouracile. D'autres poly-chimiothérapies peuvent être utilisées en première ligne, car moins contraignantes et / ou moins toxiques.

Ces schémas permettent en général d'obtenir des taux de réponse objective compris entre 40% et 60 % et une médiane de survie globale supérieure à 2 ans [20, 68].

c. Thérapies ciblées

La néo- angiogénèse tumorale est l'un des piliers des mécanismes de la cancérogenèse et de la progression tumorale des TNEP, ce qui rationalise l'utilisation de thérapies ciblées anti-angiogéniques.

*Le sunitinib est un inhibiteur des tyrosine kinases d'un grand nombre de récepteurs impliqués dans la néo- angiogénèse dont VEGFR, PDGFR, et c-Kit. Une étude de phase III a démontré que le sunitinib prolongeait significativement la survie sans progression chez des malades atteints de TNEP métastatiques et progressives, en comparaison au placebo (11,1 mois versus 5,5 mois ; HR 0,42 ; $p < 0,001$) [69].

*Le bevacizumab est un anticorps monoclonal ciblant VEGF. Bien qu'il n'existe pas actuellement de données solides démontrant son efficacité dans les TNEP, des résultats intéressants sont rapportés dans le traitement des TNEP métastatique Better essai français [70].

*l'everolimus : L'étude de phase III RADIANT-3 a démontré une survie sans progression prolongée avec l'everolimus en comparaison au placebo chez des malades atteints de TNEP métastatiques (11 mois vs 4,6 mois ; HR 0,35 ; $p < 0,001$) [71].

d. Traitement d'éventuelles complications

En parallèle à ce traitement de l'hypersécrétion hormonale, cette prise en charge médicale doit aussi chercher et prendre en charge d'éventuelles complications (troubles hydro-électrolytiques, diabète, dénutrition, thrombophlébite).

IV.5.2.2 Traitement chirurgicale :

a. Voie d'abord

L'abord coelioscopique s'est beaucoup développée ces dernières années pour la chirurgie des TNEP. De nombreuses études et plusieurs méta-analyses ont démontré qu'en comparaison à la chirurgie ouverte, la chirurgie coelioscopique est faisable et mieux tolérée (moins de pertes sanguines, hospitalisations moins longues, morbidité réduite) et au moins aussi efficace avec une tendance à réduire la survie sans récurrence. [52, 72].

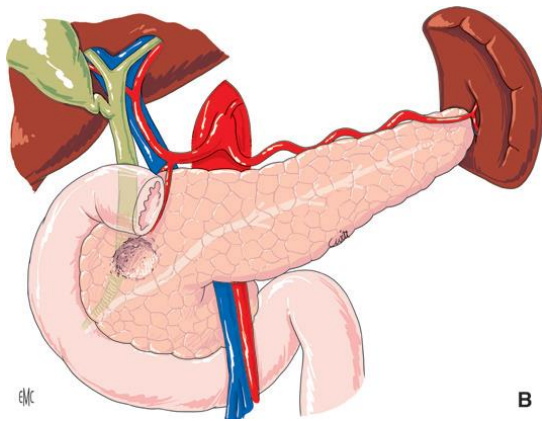
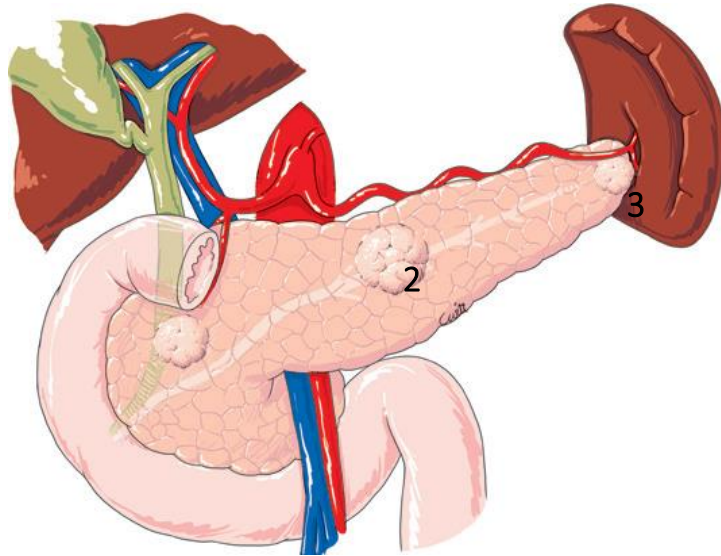
Il impose, pour être réalisé dans de bonnes conditions, un repérage préopératoire précis et la possibilité d'effectuer en peropératoire une exploration échographique utilisant une sonde de 10 MHz.

La laparotomie médiane ou bi-sous-costale garde ses indications : antécédents chirurgicaux ou lors d'une conversion principalement du fait du non-repérage per laparoscopique de la tumeur. [73, 74].

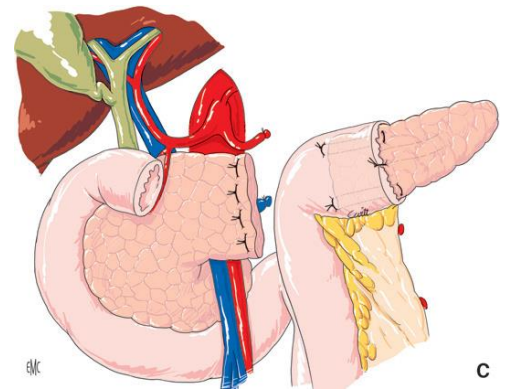
b. Étendue de la résection

De la tumeur primitive (Figure 36)

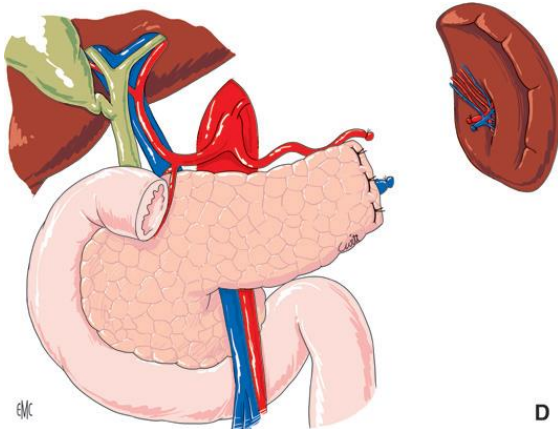
Il peut s'agir d'une simple énucléation ou d'une pancréatectomie réglée. Celle-ci peut être une duodéno pancréatectomie céphalique «DPC », une pancréatectomie caudale associée parfois à la splénectomie (spléno pancréatectomie caudale «SPC») ou une pancréatectomie segmentaire (Médiane ou isthmique). [75]. Cette résection est associée à un curage ganglionnaire en cas de TNEP maligne notamment pour le gastrinome.



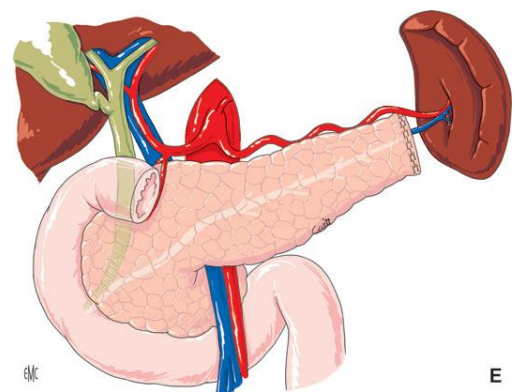
B. Énucléation.



C. Résection segmentaire.



D



E

D, E. Résection caudale conservant la rate.

Figure 36 : Gestes à proposer selon le siège de l'insulinome (énucléation : 65 à 70% des cas). A. 1. Énucléation ; 2. résection segmentaire ; 3. résection caudale [75].

Des métastases hépatiques :

De multiples types de résection peuvent être réalisées en fonction du siège et nombre des métastases.

- Métastasectomie.
- Hépatectomies réglées mineure (≤ 3 segments) ou majeure (≥ 3 segments) :
- Hépatectomies atypiques.
- Transplantation hépatique.

Cette chirurgie des métastases hépatiques doit répondre à certains principes :

- Elle doit être systématiquement discutée en RCP.
- Elle est proposée en présence de métastases exclusivement hépatiques car c'est le seul traitement potentiellement curatif pour ces malades.
- Elle est systématiquement guidée par une échographie peropératoire du foie.
- Elle est généralement réalisée en même temps que la chirurgie de la tumeur primitive quand l'hépatectomie est mineure et dans un deuxième temps opératoire quand l'hépatectomie est majeure.
- En cas de chirurgie hépatique majeure, elle est associée à une embolisation préalable de la veine porte pour induire une hypertrophie du foie restant.
- Une cholécystectomie est discutée systématiquement en cas de tumeur à haut risque de récurrence (risque lithiase sous analogue de la somatostatine et de cholécystite si (chimio) embolisation.

IV.5.2.3 Traitement de destruction local

a. La chimio embolisation intra artérielle

- C'est une modalité de traitement sélectif des métastases hépatiques qui consiste en l'embolisation radio-interventionnelle de l'artère hépatique précédée de l'injection intra-artérielle de chimiothérapie qui est souvent la streptozotocine. [20, 51, 68, 76]. Elle nécessite une anesthésie générale car l'injection est douloureuse.
- Contrairement aux TNE provenant de l'intestin grêle, l'intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie intra-artérielle n'a jamais été démontré dans les TNEP mais présente un intérêt rationnel dans la mesure où celles-ci sont relativement chimio-sensibles.

- Sa place est plus limitée dans les TNEP que dans les TNE intestinales, du fait d'un plus grand nombre de contre-indications (thrombose portale, anastomose bilio-digestive...), d'une efficacité plus modérée et surtout du fait d'une plus grande efficacité des autres alternatives thérapeutiques.

b. La radio-embolisation hépatique

- Elle consiste en l'injection intra-artérielle hépatique sélective de particules d'embolisation microscopiques chargées avec un isotope radioactif, le ⁹⁰Yttrium. Elle suit le même rationnel de l'embolisation intra-artérielle hépatique et permet également la délivrance de fortes doses d'irradiation (> 100-120 Gy) aux tumeurs cibles tout en limitant l'irradiation du foie sain [76].
- Elle nécessite au préalable une angiographie hépatique permettant d'emboliser d'éventuelles artères à destination extra-hépatique, puis une scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marqués au ^{99m}Tc afin de calculer la dose délivrée aux tumeurs, au foie sain et la fraction de shunt pulmonaire.
- Elle est plus coûteuse mais mieux tolérée que la chimio-embolisation et pourrait avoir une place dans le traitement de seconde intention des petites métastases hépatiques progressives ayant une distribution miliaire ou bi lobaire et / ou chez des patients ayant une insuffisance hépatique.
- Aucune étude prospective n'a comparé ces deux techniques qui semblent avoir une efficacité similaire avec un taux de réponse objective tumorale de 40 % à 65 % [77].

c. Radiofréquence, cryothérapie

- Ces techniques peuvent être utilisées en peropératoire ou en percutanée en complément voire en remplacement de la résection chirurgicale des métastases hépatiques [68, 76]. Elles sont dominées par la radiofréquence, mais incluent également la destruction par micro-ondes et la cryothérapie.

IV.5.2.4 La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

- Elle consiste en l'administration intraveineuse d'un analogue de la SST marqué au ¹⁷⁷Lu ou au ⁹⁰Y. Elle cible les TNEP exprimant des récepteurs de la SST.
- La seule étude de phase III randomisée disponible à ce jour, NETTER, a démontré que la RIV au ¹⁷⁷Lu permettait d'obtenir une survie sans progression allongée en

comparaison à l’octreotide double dose, chez des patients atteints d’une TNE métastatique et progressive d’origine intestinale (médiane non atteinte à 30 mois vs 8,4 mois; HR 0,21 ; p<0,0001) [78]. Il existait une différence de taux de survie globale à 2 ans (73 % vs 58%, respectivement ; p<0,019). Si ce résultat se confirme dans la publication finale, la RIV serait le premier traitement à avoir démontré clairement un avantage en survie globale dans les TNE métastatiques.

- L’efficacité de la RIV dans les TNEP avancées n’a été explorée que dans des études non randomisées dans lesquelles les taux de stabilisation et de réponses objectives étaient respectivement de 50-70% et de 20-40%.

IV.5.3 Indications

La décision thérapeutique ne se conçoit qu’en RCP. Elle doit être discutée et expliquée au patient dont le consentement éclairé doit être obtenu.

Le traitement anti-sécrétoire pour contrôler la synthèse hormonale et diminuer les signes cliniques est un préalable nécessaire et indispensable à la prise en charge de toute TNEP fonctionnelle (**Tableau 10**). En effet, le contrôle des signes de l’hypersécrétion hormonale doit être urgent car ils peuvent être à l’origine de complications graves et mortelles.

Tableau 10: Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales

Type TNEP	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	Option
SZE	IPP à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et idéalement sécrétoire	Analogues de la somatostatine	chimioembolisation hépatique, Chirurgie de Débulking. RIV
Insulinome	Éducation du patient et apports suffisants de sucre, diazoxide	Analogues de la somatostatine Everolimus si insulinome malin	chimioembolisation hépatique, sunitinib Chirurgie de debulking
Diarrhée par VIPome	Analogue de la somatostatine	sunitinib [de Mestier 2015c]	
glucagonome symptomatique	Analogue de la somatostatine		

La prise en charge chirurgicale ne présente pas de spécificités techniques par rapport aux gestes proposés pour la chirurgie des tumeurs exocrines. Elle est cependant marquée par le fait que le parenchyme pancréatique non tumoral est normal, non remanié par des phénomènes de pancréatite d'amont et par conséquent particulièrement exposé à la fistule pancréatique postopératoire.

L'indication opératoire révèle une démarche très spécifique tenant compte :

- Du caractère sécrétant ou non de la tumeur : la chirurgie peut être en compétition avec le traitement médical anti sécrétoire pour les TNEP sécrétantes
- Du caractère sporadique ou non de la tumeur : la tumeur sporadique est en règle unique alors que dans le cadre d'une polyendocrinopathie (type NEM 1) le pancréas est le siège de multiples tumeurs sécrétantes ou non sécrétantes, bénignes ou malignes.
- Du risque de malignité qui est moins nettement individualisable que pour les tumeurs exocrines : En effet leur évolutivité est souvent faible même au stade métastatique.
- D'autres caractéristiques tumorales. (Degré de différenciation, type histologique, siège, taille, extension TNM ...).

IV.5.3.1 TNEP non métastatiques : localisé ou localement avancé (Figure 39)

a. Bien différenciées G1 G2, Sporadiques

✓ Le traitement chirurgical

Le traitement de ces tumeurs est chirurgical mais le contrôle du syndrome sécrétoire est un préalable nécessaire en cas de tumeur fonctionnelle. Cette chirurgie est indiquée même en cas d'extension loco-régionale, sauf risques opératoires ou conséquences fonctionnelles trop élevés.

- **L'énucléation** est proposée aux TNEP <2cm, présumées bénignes, notamment quand elles sont fonctionnelles et situées à distance du Wirsung.
- **La pancréatectomie** est indiquée pour les tumeurs non accessibles à une énucléation en raison de leur taille > 2 cm, profondément enchâssée dans le pancréas, au contact intime du canal de Wirsung et/ou maligne ou à potentiel malin. Il peut s'agir de :
 - **DPC** en cas de tumeurs céphalique chez des malades sans comorbidités importantes a. Cette DPC doit prendre en considération que la présence d'une anastomose bilio-

digestive va contre-indiquer la pratique ultérieure d'une chimio-embolisation intra-artérielle et d'une radiofréquence ou micro-ondes hépatiques, du fait de la colonisation microbienne de la bile par l'anastomose bilio-digestive et de la réduction de la vascularisation artérielle des voies biliaires [79].

- **Pancréatectomie gauche** en cas de tumeur caudale.
- **Pancréatectomie médiane** en cas de localisation isthmique.

Ainsi l'énucléation reste la technique la plus adaptée à l'insulinome sporadique à priori bénin siégeant à la face antérieure du pancréas. L'abord laparoscopique est dans ce cas privilégié.

Si cette énucléation est compromise, une pancréatectomie est réalisée sauf en cas de localisation céphalique où la DPC n'est qu'exceptionnellement indiquée et laissée en dernier recours.

Le contrôle du caractère complet de l'exérèse par dosage biologique rapide de l'insuline en fin d'intervention n'est pas indiqué de principe.

Quant au gastrinome sporadique, à la différence de l'insulinome, l'hypergastrinémie peut être indéfiniment bien contrôlée par les IPP. L'exérèse chirurgicale n'est alors discutée qu'en cas de risque d'évolutivité tumorale et/ou de malignité.

En cas de gastrinome duodénal de petite taille (<2cm), une tumorectomie réséquant une pastille de paroi duodénale associée à un curage rétropancréatique et du pédicule hépatique est indiquée.

Une cholécystectomie de principe est associée pour permettre en cas d'apparition ultérieure de métastases hépatiques un traitement par octréotide ou une chimioembolisation).

Le traitement par IPP sera maintenu en postopératoire car un sevrage brutal va entraîner une hypersécrétion par la muqueuse fundique hypertrophique à l'origine d'accidents aigus (perforation, hémorragie).

✓ **L'abstention chirurgicale avec surveillance est discutée en option si**

- Tumeur de taille <2 cm
- La preuve de la nature neuroendocrine bien différenciée de grade 1 (G1) est retenue par un faisceau d'arguments (biopsie sous échoendoscopie, Octréoscan® positif, et prise de contraste caractéristique au scanner et / ou à l'IRM.
- Asymptomatique et de découverte fortuite et sans dilatation canalaire pancréatique ou biliaire sur l'imagerie.
- Bilan d'extension négatif, en particulier au niveau ganglionnaire et hépatique.

Dans ce cas le suivi est effectué par échoendoscopie, par IRM si la TNEP est parfaitement visible avec cet examen, ou à défaut par TDM, à 6 mois puis tous les ans. Une résection chirurgicale est rediscutée en cas d'augmentation de taille.

b. Bien différenciées G1 G2 dans le cadre de NEM1

En cas de tumeur sécrétante, le traitement anti sécrétoire pour contrôler l'hypersécrétion hormonale est un préalable nécessité.

La chirurgie n'est indiquée qu'en cas d'échec de ce traitement anti sécrétoire ou l'existence d'un fort potentiel de malignité ou de pente évolutive rapide.

Cette chirurgie doit être réalisée après le traitement chirurgicale de l'hyperparathyroïdie, dont l'hypercalcémie stimule la sécrétion des tumeurs pancréatiques.

Ainsi en cas d'insulinomes et d'hyperinsulinisme isolé, on peut réaliser l'intervention dite de « Ann Arbor ». Elle est habituellement réalisée par laparotomie mais sa réalisation par voie laparoscopique a été rapportée et proposée [80, 81]. Elle consiste en une pancréatectomie corporeocaudale et énucléation à la demande des lésions céphaliques (**Figure 37**)

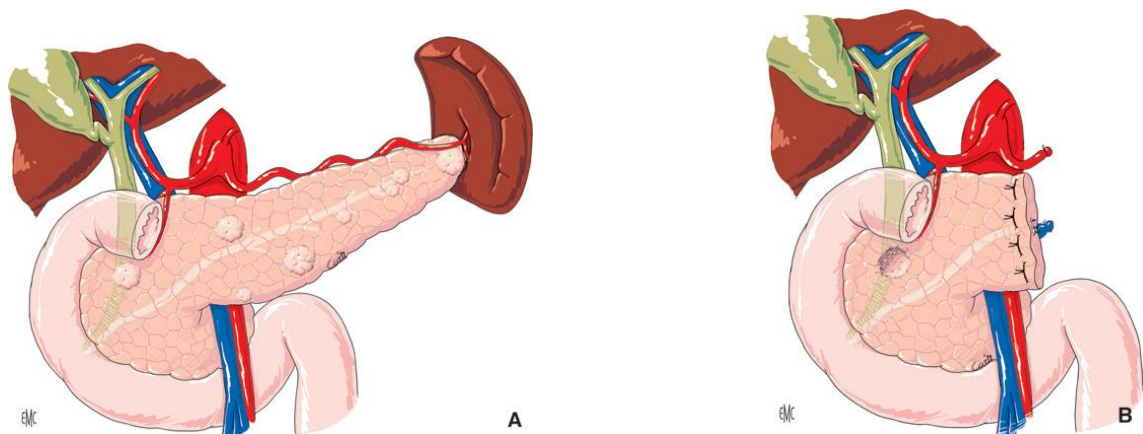


Figure 37 : Opération de « Ann Arbor » pour insulinome(s) avec NEM1 Pancréatectomie caudale et énucléation à la demande des lésions céphaliques A, B [75]

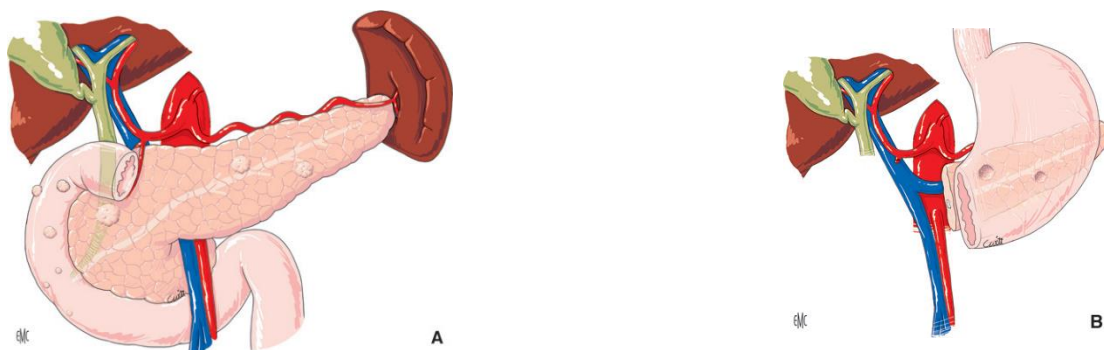


Figure 38 : DPC et énucléation de tumeur(s) caudale(s) centimétrique(s) pour gastrinomes avec une NEM1 (A, B) [75]

En cas d'hypergastrinémie, Le choix de l'intervention est dicté par l'aspect macroscopique du pancréas et le nombre de tumeurs centimétriques ou supracentimétriques

S'il n'existe que peu ou pas de tumeurs pancréatiques décelables mais essentiellement des gastrinomes duodénaux, la DPC classique est indiquée et paraît plus adaptée [82] (Figure 38).

S'il existe de multiples tumeurs pancréatiques, l'opération de Ann Arbor conserve ses droits. [75] ; Elle est associée à une duodénotomie antérieure à la recherche bidigitale de petits gastrinomes duodénaux qui seront réséqués. Un curage rétropancréatique et du pédicule hépatique est réalisé compte tenu du risque de malignité.

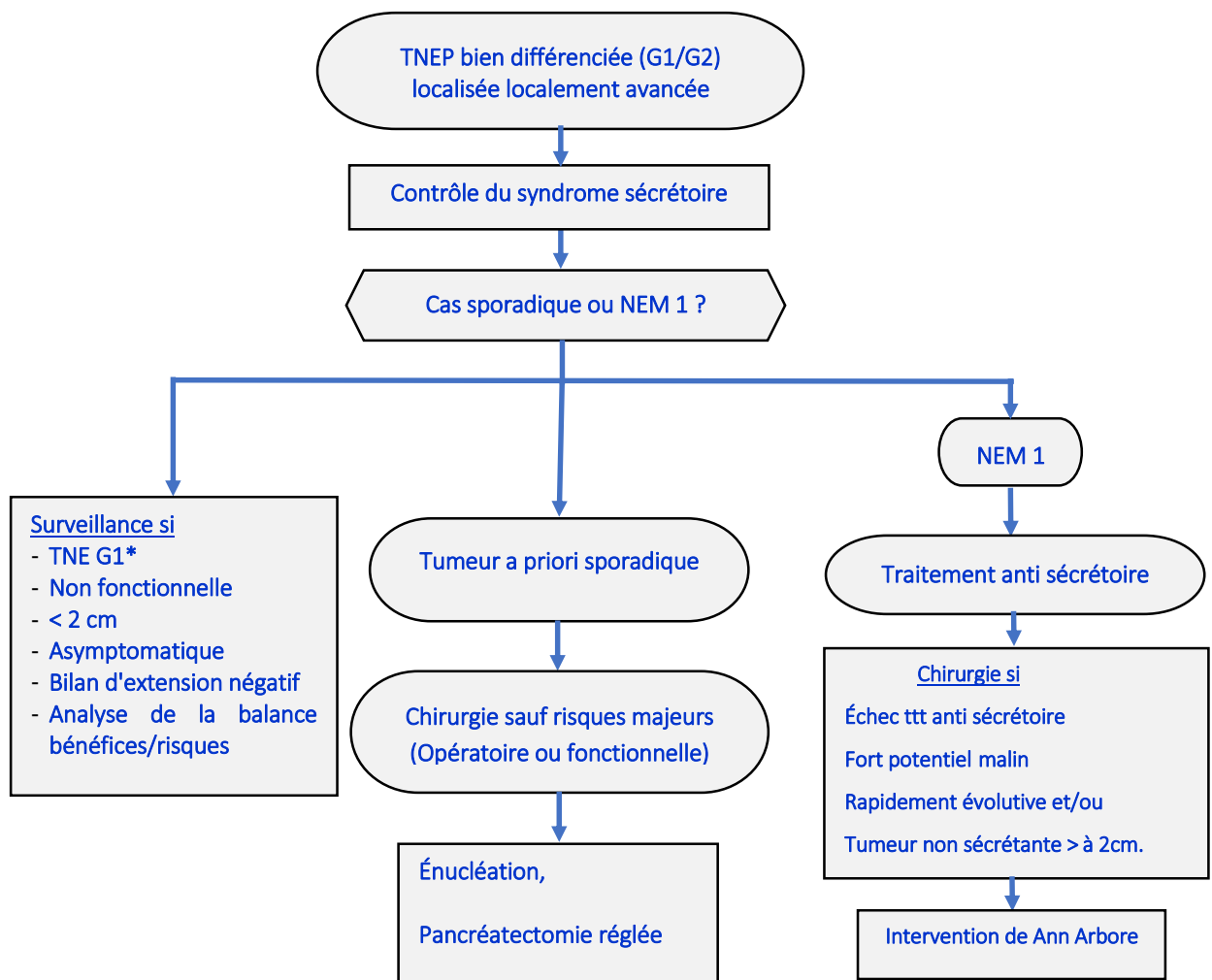


Figure 39 : Indications thérapeutiques (TNEP bien différenciées G1 G2 non métastatiques) [61]

* Les arguments permettant de retenir la nature neuroendocrine bien différenciée G1 sont réunis.

c. TNEP G3 ou CNE G3

Ces tumeurs doivent être réséquées à visée curative chaque fois que celle-ci est possible, sous réserve d'une faible morbi-mortalité attendue compte tenu des risques élevés de récurrence. Une

chimiothérapie adjuvante à base d'étoposide associé aux sels de platine (cisplatine ou carboplatine) est discutée en RCP afin de retarder le plus possible cette récurrence. [20, 51] (Figure 40).

Quand la résection R0 est compromise ces tumeurs doivent être alors traitées comme étant métastatiques.

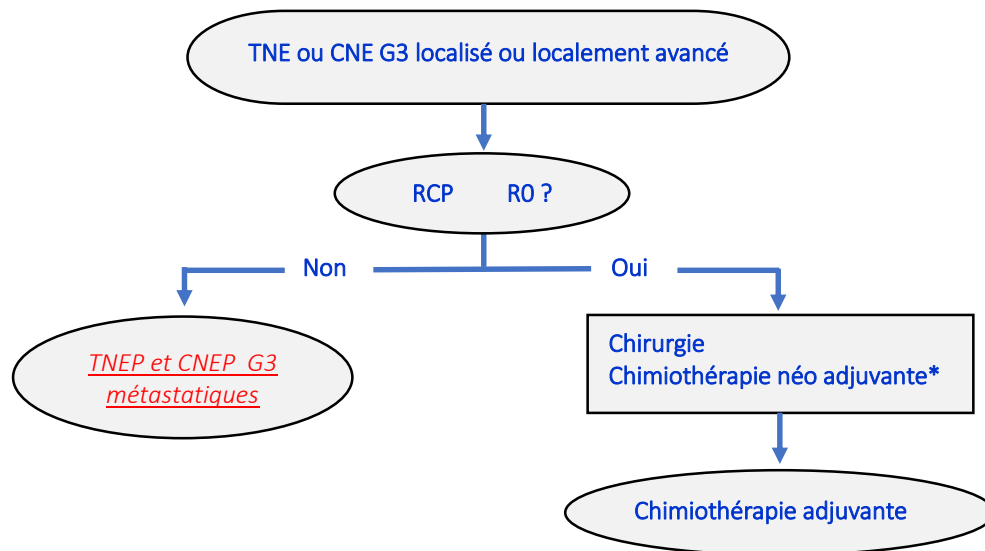


Figure 40 : Indications thérapeutiques (TNEP bien différenciées G3 ou CNE, non métastatiques) [61]

* En option dans les formes localisées

Dans notre série 12 tumeurs sont considérées non métastatiques (10 localisées et 2 localement avancées). En dehors d'une malade qui n'a subi qu'une laparotomie exploratrice, le traitement a été une pancréatectomie dans 8 cas, énucléation dans 3 cas et tumorectomie dans 1 cas.

Un malade a reçu de la chimiothérapie adjuvante (post DPC) pour CNE à grande cellules G3. Le protocole de chimiothérapie n'est pas précisé.

IV.5.3.2 TNEP Métastatiques

a. Bien différenciée G1/G2 avec métastases hépatiques isolées potentiellement résécables

Les métastases hépatiques sont considérées résécables quand l'envahissement hépatique est <50%, absence de métastases extra-hépatiques (notamment en IRM corps entier et/ou en TEP

au 68Ga), la maladie est d'évolution lente et peu proliférative (Ki67 < 10-15 %) et la tumeur primitive est réséquable ou résécable [51, 68] (**Figure 41**).

✓ La résection chirurgicale de la tumeur primitive

Elle permet d'éviter les complications locales des TNEP (hémorragie, ictère et HTP segmentaire) et de limiter la maladie tumorale au foie laissant ainsi possible une éventuelle chimio embolisation ou transplantation hépatique.

Aucune étude à bon niveau de preuve ne permet de définir la place qu'il faut donner à cette option, bien que des études rétrospectives suggèrent un potentiel bénéfique en termes de survie [83].

✓ La résection chirurgicale des métastases

C'est le traitement de référence. Elle peut éventuellement être remplacée ou associée à des gestes de destruction locale (radiofréquence destruction par micro-ondes et la cryothérapie [68, 76]. Cependant, aucune étude randomisée n'a, à ce jour, comparé cette chirurgie à ces techniques de destruction locale.

Elle peut être faite en un seul temps (chirurgie simultanée) ou en deux temps (chirurgie séquentielle) en fonction du nombre, localisation des métastases ainsi que la qualité et la quantité du parenchyme hépatique restant. [2, 51]

✓ La transplantation hépatique

Elle peut constituer une option thérapeutique chirurgicale, exceptionnelle mais validée, en raison de la faible agressivité de ces tumeurs et leur évolution habituellement lente.

Les critères du choix ne sont pas encore clairement établis. Néanmoins ces critères incluent aussi un âge < 60 ans, une bonne différenciation tumorale et une progression lente sur 2-3 ans après avoir reçu au moins 2 lignes de traitement. [84]

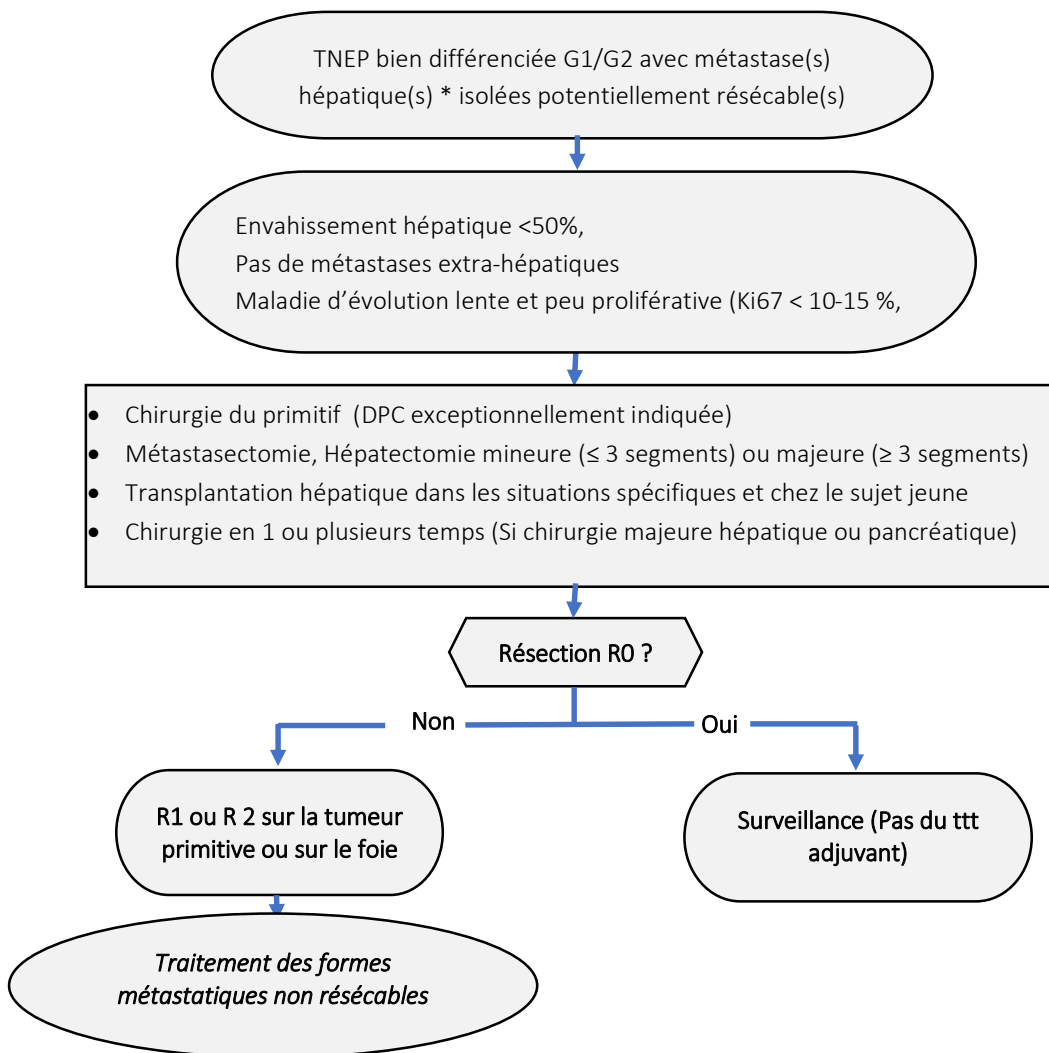


Figure 41 : Métastases hépatiques bien différenciées G1 /G2, isolées potentiellement résecables Indications thérapeutiques [61]

b. Bien différenciée G1/G2 avec métastases hépatique non résecables :

Il s'agit d'envahissement hépatique massif > 50 % et /ou de métastases extra-hépatiques associées (osseuses ou péritonéales)

✓ **Traitement de la tumeur primitive**

Le traitement chirurgical est généralement proposé après quelques mois de surveillance ou de traitement systémique pour vérifier l'absence de progression rapide des métastases.

Il permet d'éviter les complications locales en rappelant que la DPC est exceptionnellement indiquée dans ce contexte.

✓ Traitement des métastases

De nombreux traitements sont utilisés avec une efficacité clinique prouvée pour la plupart d'entre eux mais sans données comparatives et toute réponse tumorale significative doit faire rediscuter une chirurgie secondaire. Il s'agit de la chimiothérapie systémique, de thérapies ciblées, des analogues de la somatostatine, de la chimio embolisation hépatique et la radiothérapie interne vectorisée.

Les facteurs influençant le choix du traitement incluent en plus de la différenciation et le grade tumoral, l'importance du volume tumoral, l'agressivité tumorale évaluée par la pente évolutive, l'espoir de résecabilité secondaire, EG du patient ainsi que les effets secondaires et le risque de séquelles iatrogènes de ces traitements (Figure n° 42).

Références :

- **Métastases non progressives (pente nulle), asymptomatiques, faible volume tumoral (envahissement hépatique <25-50 %), absence de métastases osseuses, Ki67<10% :**

Elles peuvent être simplement surveillées ou traitées par analogues de la somatostatine. (Recommandation: grade A).

L'efficacité anti-tumorale des analogues de la SST dans les TNEP est démontrée dans l'étude de phase III CLARINET. Dans cette étude, le l'anéroïde LP 120 mg prolongeait significativement la survie sans progression, en comparaison au placebo, chez les patients atteints d'une TNEP avancée de grade 1 ou 2 à Ki67 < 10 %, [85].

Les analogues de la SST à visée anti tumorale (lanreotide LP 120 mg ou octreotide LP 30 mg tous les 28 jours) constituent ainsi une alternative à la surveillance [64, 85, 86, 87]

- **Métastases progressives, symptomatiques, envahissement hépatique > 50 %, métastases osseuses et/ou Ki67>10 %.**

1^{ère} ligne

- **Chimiothérapie systémique**

C'est le traitement de référence quand l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, dans l'optique d'envisager une résection chirurgicale secondaire ou en cas de progression rapide.

Le schéma de référence est l'association de la streptozotocine avec 5FU ou adriamycine. (Recommandation grade B). [88, 89, 90, 91]. Cependant, compte-tenu de la toxicité rénale potentielle de la streptozotocine et cardiaque de l'adriamycine, d'autres chimiothérapies dont l'efficacité est moins bien validée sont recommandées en première intention : Dacarbazine

associée au 5FU ou son analogue oral, le témozolomide associé à la capécitabine (Recommandation grade C) [92, 93, 94, 95] ou oxaliplatine (FOLFOX ou GEMOX) (avis d'experts). [96]

- **Thérapies ciblées**

L'everolimus et le sunitinib sont des traitements validés dans le traitement des TNEP bien différenciées métastatiques et progressives [20, 51, 68]

Du fait de leur faible taux de réponses objectives, mais de survie sans progression prolongée, les thérapies ciblées sont généralement utilisées en 1^{ère} ligne quand la chimiothérapie est contre-indiquée, quand l'objectif n'est pas la réduction du volume tumorale (avis d'experts) ou en cas d'insulinome du fait de l'effet hyperglycémiant de l'everolimus.

En seconde ligne après échec de la chimiothérapie, d'autant plus que l'objectif est une réduction du volume tumoral

2ème ligne

- Chimiothérapie ou thérapies ciblées
- Analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale : lorsque la 1^{ère} ligne a permis une réduction significative du volume tumoral.
- La chimio-embolisation hépatique quand l'envahissement hépatique est limité <75%, (recommandation grade B) [76, 97] et en seconde en cas des métastases extra-hépatiques associées, non ou peu évolutives, asymptomatiques et de faible volume (avis d'experts). [51, 20, 68, 76]. Les études ayant évalué ses résultats sont hétérogènes et presque exclusivement rétrospectives : le taux de réponse tumorale est de 35 à 74 %, la survie à 5 ans est de 40 à 83 % et le taux de réponse symptomatique est de 60% à 100 % [76].

Options :

- **Bévacizumab** : Dans l'essai français de phase II, prospectif BETTER, 34 patients ayant une TNEP métastatique traitées par l'association du bevacizumab, 5-fluorouracile et la streptozotocine [70], le taux de contrôle de la maladie est de 90 % et le taux de survie sans progression à 2 ans est de 88 %.

Ces résultats doivent être confirmés (avis d'experts), car d'autres études associant le bévacizumab au temsirolimus ou à l'évérolimus n'ont pas donné de résultats très favorables. [98, 99]

- **La radio-embolisation hépatique**

Est utile en cas de petites métastases hépatiques progressives ayant une distribution miliaire ou bi lobaire et/ou chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

Aucune étude prospective ne l'a comparé à la chimio embolisation mais semble avoir une efficacité similaire avec un taux de réponse objective tumorale de 40 % à 65 % [77].

- **La radiothérapie interne vectorisée (RIV)**

Elle paraît particulièrement intéressante en cas TNEP bien différenciées avec envahissement hépatique < 50 % et / ou de métastases extra-hépatiques, avec fixation intense en SRS ou en TEP au 68Ga, ayant progressé après au moins deux lignes de traitement dont les analogues de la SST. [2, 91, 100]

La balance bénéfice-risque doit être bien évaluée en raison du risque de myelodysplasie secondaire.

- **Chirurgie de debulking**

La chirurgie hépatique peut également être réalisée à visée cyto-réductive ou de debulking (Résection de plus de 90 % de la masse tumorale).

Elle est discutée en cas de syndrome hormonal réfractaire aux autres traitements systémiques et/ou locaux, dans le but d'améliorer la qualité de vie. [2]

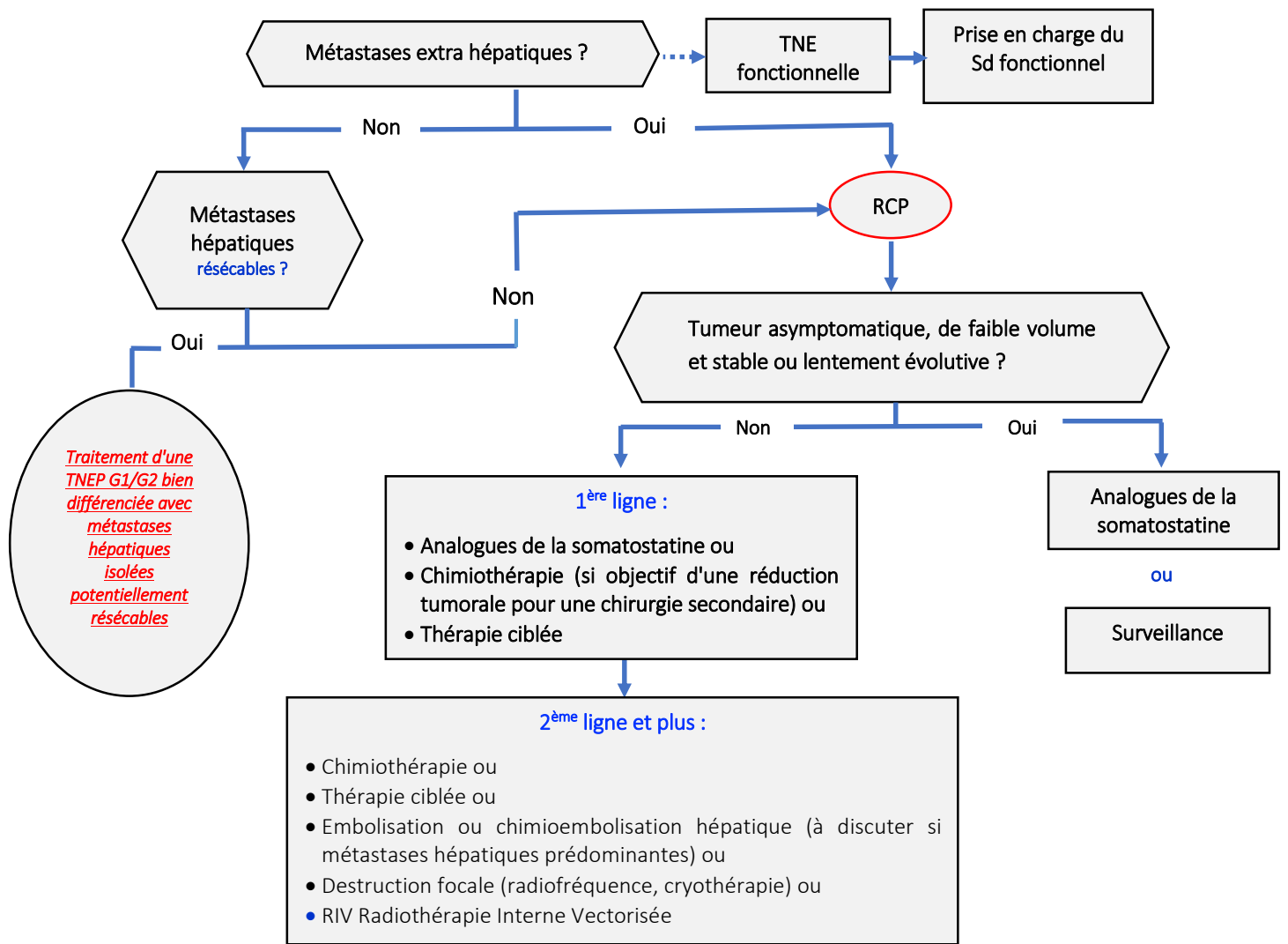


Figure 42 : Métastases hépatiques bien différenciées G1 /G2, non résécables (indications thérapeutiques) [61]

c. TNEP et CNEP G3 métastasiqes

La résection chirurgicale de la tumeur primitive ou de ses métastases n'a pas de place. En effet le traitement repose sur la chimiothérapie exclusive. (Figure n°43).

* Carcinome neuroendocrine pancréatique

En 1^{ère} ligne : la chimiothérapie associée étoposide et sel de platine (cisplatine ou carboplatine) avec évaluation de l'effet tous les 2-3 cycles jusqu'à un total de 6 cycles. Elle permet d'obtenir un taux de réponse de courte durée (8 à 9 mois) mais significatif (40 à 60 %) [51, 101]

En cas d'efficacité initiale, une interruption de traitement est envisageable, avec reprise du même traitement en cas de progression sauf si celle-ci est plus précoce (dans les trois 1^{ers} mois de pause). [2]

En 2^{ème} ligne : le traitement n'est pas consensuel, mais peut reposer en option (avis d'experts) sur l'association du 5-fluorouracile et l'irinotecan, Irinotecan-cisplatine, FOLFIRI, Capécitabine-oxaliplatine (XELOX) ou FOLFOX ou témozolomide (\pm capécitabine \pm bévacizumab) [51, 101, 102, 103, 104, 105].

* TNEP G3 bien différenciée

La chimiothérapie de 1^{ère} ligne associe la streptozocine et 5Fu ou temozolomide et capécitabine ou FOLFOX ou GEMOX. Le traitement de seconde ligne est à discuter en RCP

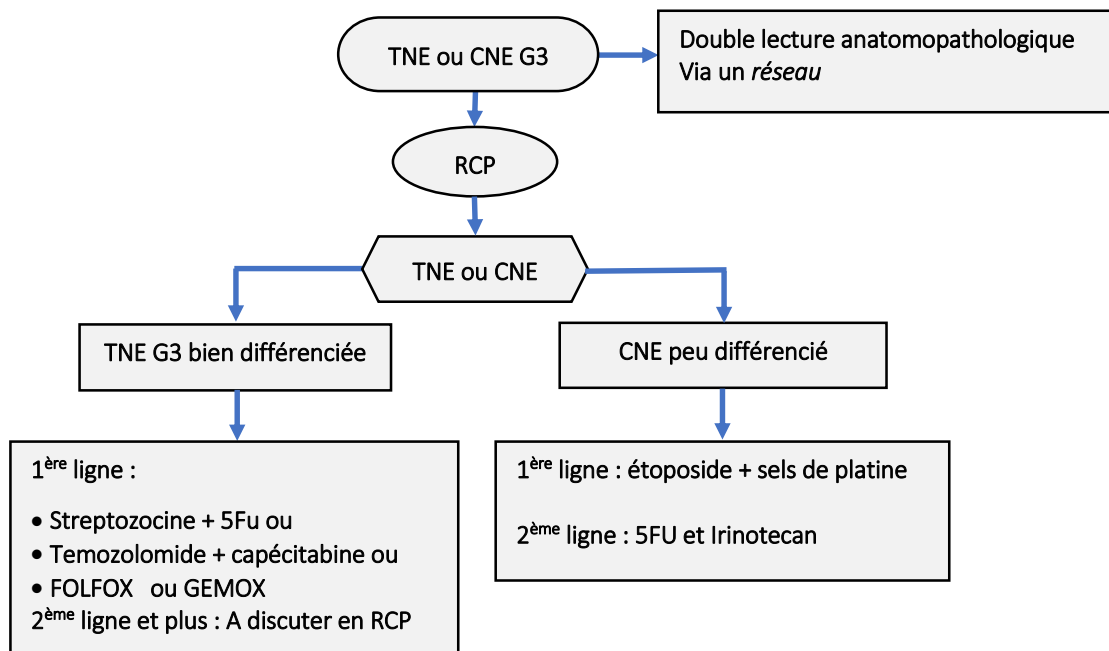


Figure 43 : Métastases hépatiques des TNEP G3 et CNEP (indications thérapeutiques) [61]

Dans notre série nous avons pris en charge deux cas de métastases hépatiques isolées, il s'agit de

- Métastases synchrones chez un jeune patient de 46 ans présentant un MINEN PT2, Ki67 à 40% avec métastases hépatiques bi lobaire. Le traitement a consisté en une pancréatectomie gauche, Chimio embolisation hépatique et chimiothérapie systémique. Celle-ci a été à type de Xelox puis Gemox puis folfox. Stabilité tumorale actuellement.
- Métastases métachrones chez une jeune patiente de 38 ans qui a subi une pancréatectomie médiane pour TNE Bien différenciée G2. 3 ans plus tard de multiples métastases i intéressant tous les segments du foie sont apparues. Elles sont traitées par sunitinib puis Bevacizumab, 5FU et Doxyrubicine. Une stabilité tumorale est obtenue mais la malade décède 2 ans plus tard à 5ans post opératoire.

IV.5.4 Résultats :

IV.5.4.1 Mortalité

Cette mortalité est théoriquement plus faible en cas de chirurgie d'épargne parenchymateuse que dans le cas de pancréatectomie gauche ou droite. Le taux de mortalité est globalement estimé à 5 % à 90 jours. Certes ce taux est significatif mais a tendance à diminuer actuellement notamment dans les centres à haut volume de chirurgie pancréatique.

Dans notre série cette mortalité est de 8,3% (1 cas). Elle est survenue dans les suites opératoires immédiates d'une SPC réalisée pour une TNEP G2 localement avancée.

IV.5.4.2 Morbidité

La morbidité opératoire spécifique est généralement dominée par la fistule pancréatique et l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Elle varie selon le type de chirurgie pancréatique.

En effet Le taux d'insuffisance pancréatique est plus faible en cas de chirurgie d'épargne pancréatique alors que celui de la fistule pancréatique est très élevé contrairement à ceux observés respectivement après pancréatectomie réglée (**Tableau 11**)

a. Fistule pancréatique

C'est la principale complication de la chirurgie pancréatique. Son incidence est encore plus élevée après chirurgie mini-invasive. Des facteurs de risque ont été démontrés : âge > 75 ans, sexe masculin, un IMC >25kg/m², un pancréas mou et une durée opératoire longue. [2]

Tableau 11: Principales complications postopératoires à 30 jours selon le type de chirurgie pancréatique pour TNEP (adapté d'après la réf. [106])

Type de chirurgie pancréatique	Fistule pancréatique	Gastroparésie	Hémorragie	Mortalité hospitalière
DPC	14 %	18 %	6 %	6 %
Pancréatectomie G	14 %	5 %	4 %	4 %
Pancréatectomie médiane	58 %	16 %	4 %	4 %
Énucléation	45 %	5 %	4 %	3 %

L'intérêt de l'utilisation des dérivés de la somatostatine dans la prévention de fistule pancréatique reste discuté. Ils sont utiles quand le parenchyme pancréatique est friable avec un canal de Wirsung non dilaté comme démontré par une étude multicentrique randomisé française. [55]

b. Le diabète

Globalement et en absence du diabète, le risque d'apparition d'un diabète à long terme varie entre 2 et 10% selon l'étendue et le type de la pancréatectomie.

Par ailleurs le caractère complet de l'exérèse est le plus souvent prouvé par le maintien d'une glycémie normale alors que les apports intraveineux de glucose ont été arrêtés après l'ablation de la tumeur. Il est fréquent de constater dans les premières heures postopératoires une hyperglycémie transitoire.

Le taux de morbidité opératoire est de 16,6%. Il s'agit d'une :

- Fistule pancréatique survenu dans les suites d'une des deux DPC réalisées dans notre série, soit une fréquence estimée à 50% et
- Hyperglycémie transitoire dans les suites d'une SPC réalisée pour un insulinome.

Un malade est réopéré au 5ème mois pour OIA sur hernie interne avec nécrose étendue du grêle

IV.5.4.1 Récidives

Après R0, l'apparition de récurrence locale ou générale sous forme de métastases notamment hépatique est possible. Elle est parfois tardive et au-delà de 10 ans ce qui impose une surveillance plus prolongée de ces patients.

IV.5.4.2 Survie à 5 ans

Les données précises et récentes sur la survie des patients atteints de TNEP sont limitées et les données du registre américain (SEER) sont difficilement exploitables [107].

Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est d'environ 50 % dans les principales études européennes [2] .

Les fourchettes de taux de survie à 5 ans sont de 79-94 %, 62-89 % et 27-58 % chez les patients ayant respectivement une TNEP localisée, localement avancée et métastatique. [108-111]

Cependant certains auteurs ont rapporté qu'en cas de transplantation et en respectant des critères de sélection plus stricts, le taux de survie à 5 ans est de 60 à 80 % dans les formes métastatiques. [51,84]

Dans notre série, 4 malades sont perdus de vue, une récurrence métastatique au niveau du foie est survenue à 3 ans (12,5%). Quant au taux de survie, il est estimé à 100 % à 1an et 50% à 3ans

IV.5.4.3 Surveillance

Cette surveillance est clinique (état général, syndrome hormonal), radiologique (TDM ou IRM ; octréoscanner si l'examen initial était positif) et biologique (dosage des marqueurs initiaux élevés en préopératoire : Chromogranine A).

En cas de CNE peu différenciés et de TNEP bien différenciées ne fixant pas en SRS le TEP FDG devient utile pour le suivi de ces malades.

Le rythme de cette surveillance est tous les 3 à 6 mois puis tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans puis tous les 12 à 24 mois

IV.6 Pronostic

Le pronostic des TNEP se caractérise par une grande hétérogénéité, dépendant essentiellement du degré de différenciation, du grade histologique, le stade tumoral, la pente évolutive et le volume tumoral, notamment hépatique. Au sein du TNED, les TNEP sont considérées de moins bon pronostic.

Dans l'une des plus grandes séries récentes, le risque de mortalité chez les patients atteints de TNEP de G2 et G3 était multiplié respectivement par 4,8 et 28,7 en comparaison aux TNEP G1 [112, 113]

À stade tumoral égal, notamment dans les formes métastatiques, le volume tumoral global et la pente évolutive sont des facteurs pronostiques importants [3, 52, 53, 101, 114, 115, 116].

De façon concordante, des taux élevés de marqueurs tumoraux (chromogranine A, hormones spécifiques) sont associés à un pronostic péjoratif.

Enfin, le sexe féminin, l'âge jeune, l'absence de symptômes lors du diagnostic initial, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation en SRS et l'absence de fixation au TEP au ¹⁸F-DG sont des facteurs de bon pronostic [44, 53, 116].

V. CONCLUSION

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs rares, mais dont l'incidence augmente progressivement. Le développement récent de leurs outils diagnostiques et thérapeutiques fait de ces tumeurs une pathologie au centre des projets de recherche.

Elles sont le plus souvent sporadiques et diagnostiquées fortuitement ou devant des signes cliniques aspécifiques. Moins de 20 % des TNEP sont fonctionnelles et responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion d'une hormone devant être traités en priorité.

Le bilan d'extension comporte le dosage plasmatique de la chromogranine A, l'imagerie conventionnelle et / ou fonctionnelle.

La prise en charge de ces tumeurs doit se faire dans des centres experts organisés de préférence en réseaux nationaux. Le traitement est multidisciplinaire et a un double objectif : antisécrétoire et antitumorale.

La chirurgie est à visée curatrice au stade de TNE localisée, elle diffère radicalement selon qu'il s'agit d'une lésion sporadique ou développée dans un contexte de NEM1. Les tumeurs de moins de 2 cm d'aspect bénin peuvent faire l'objet d'une surveillance, d'autant que la morbidité de l'approche chirurgicale est élevée.

Au stade de TNE pancréatique non résécable, l'approche thérapeutique s'adapte à la diversité pronostique. De multiples options thérapeutiques locorégionales et systémiques disponibles doivent être connues et appliquées en respectant les recommandations actuelles.

Leur pronostic est très hétérogène. Il dépend essentiellement du degré de différenciation, du grade histologique, du stade tumoral, de la pente évolutive et le volume tumoral, notamment hépatique.



RESUME

Titre : Tumeurs neuroendocrines du pancréas (A propos de 13 cas)

Auteur : Selma Sabbah

Mots clés : Tumeurs neuroendocrines, pancréas, diagnostic, traitement, pronostic

Introduction : Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont rares (20 à 30 % des TNE digestives et 5 % des tumeurs du pancréas). Par leur évolution lente et leur diversité, elles constituent plusieurs défis pour le clinicien. Les progrès de l'imagerie ont facilité leur diagnostic et le suivi post thérapeutique. Des classifications ont été proposées pour permettre une meilleure évaluation du risque de progression et choisir le traitement le plus adapté.

Matériel et méthodes : Nous rapportons une série rétrospective de 13 cas colligés au service de chirurgie 2 de l'hôpital militaire d'instruction Med V. Le but de ce travail est d'analyser nos résultats et les comparer à ceux de la littérature afin d'améliorer la prise en charge des malades.

Résultats : Il s'agit de 7 Hommes et 6 femmes dont l'âge moyen est de 53 ans. Le mode de révélation est dans 4 cas un syndrome d'hypersécrétion hormonale et dans 9 cas un syndrome tumoral associé dans 5 cas à une AEG. Nos 13 cas sont tous sporadiques.

En préopératoire, le diagnostic est confirmé par biopsie dans 2 cas et fortement suspecté dans 4 cas (association d'hypoglycémie et nodule pancréatique). Ce diagnostic a été celui de tumeur pancréatique dans 3 cas sans évoquer sa nature endocrine et trompeur dans 4 cas.

La tumeur est jugée localisée au pancréas dans 10 cas, localement avancée dans 2 cas et métastatique dans 1 cas.

Tous nos malades sont opérés soit un taux d'opérabilité de 100%. En dehors d'une laparotomie exploratrice, douze résections à visée curative sont réalisées (92,3%). Il s'agit de 8 pancréatectomies réglées (3 SPC, 1 pancréatectomie caudale sans splénectomie, 2 médianes et 2 DPC), 3 énucléations et une tumorectomie. Deux cas ont reçu une chimiothérapie adjuvante associée à un drainage biliaire endoscopique dans un cas et à une chimioembolisation dans l'autre.

La mortalité et la morbidité opératoire sont respectivement de 8,3% et 16,6%.

La tumeur est bien différenciée dans 11 cas (84,6%) et carcinomateuse dans 2 cas (15,4%). Six tumeurs sont de G2, cinq de G1 et deux de G3.

Après un recul allant d'un an à 15 ans, 4 malades sont perdus de vue, une seule récurrence métastatique hépatique est survenue à 3 ans. La survie est estimée à 100 % à 1an et 50% à 3ans.

Conclusion : Notre travail a analysé la prise en charge des TNEP. Nos résultats sont comparables aux données de la littérature.

ABSTRACT

Title: Pancreatic neuroendocrine tumors (about 13 cases)

Author: Selma SABBAH

Key words: neuroendocrine, pancreas, diagnosis, treatment, prognosis

Introduction: Pancreatic neuroendocrine tumors are rare (20% to 30% of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and 5% of pancreatic tumors). They constitute several challenges due to their slow evolution and diversity. The progress of radiology made their diagnosis and follow-up easier. Many classifications were suggested to allow a better assessment of the progression risk and to choose the most appropriate treatment.

Material and methods: Our retrospective study involved 13 sporadic cases listed and taken care of by the surgical department 2 of Mohammed V military hospital of Rabat. The purpose of this work is to analyze our results and compare them with the data literature in order to improve the patients' health care.

Results: 7 men and 6 women, average age is 53 years. Revealing signs are hormonal hypersecretion in 4 cases and a tumoral syndrome in 9 cases associated with weight loss in 5 cases.

Before surgery, the diagnosis was confirmed by biopsy in 2 cases and firmly suspected in 4 cases (hypoglycemia and pancreatic nodule). But in 3 cases the endocrine nature of the pancreatic tumor was not specified and in 4 cases the diagnosis was misleading.

The tumor is localized to the pancreas in 10 cases, locally advanced in 2 and metastatic in 1.

All patients are operated on with a rate of 100%. 12 R0 resections are performed (92,3%) and only one exploratory laparotomy. We have 8 regulated pancreatectomies (3 distal spleno pancreatectomie, 1 distal pancreatectomy without splenectomy, 2 median pancreatectomy and 2 pancreaticoduodenectomy), 3 enucleations and 1 tumorectomy. Two cases have an adjuvant chemotherapy, the first one is associated to an endoscopic biliary drainage and the second one to a chemoembolization.

Mortality and morbidity are respectively 8,3% and 16,6%. 11 cases are well differentiated tumors (84,6%) and 2 cases are carcinomas (15,4%). 6 tumors are of G2, 5 of G1 and 2 of G3.

At last follow up, we have 4 loss to Follow-up, and only 1 occurrence of liver metastasis after 3 years.

Survival is estimated at 100% after one year, 50% at 3 years.

Conclusion: Our work has analyzed the health care of Pancreatic neuroendocrine tumors. Our results are comparable with literature data.

ملخص

العنوان: أورام الغدد الصماء العصبية للبنكرياس (بخصوص 13 حالة)

المؤلفة: سلمى صباح

الكلمات الأساسية: أورام الغدد الصماء العصبية - البنكرياس - التشخيص - العلاج - التكهن

مقدمة: تعتبر أورام الغدد الصماء العصبية للبنكرياس نادرة (20% إلى 30% من أورام الغدد الصماء العصبية للجهاز الهضمي و5% من أورام البنكرياس). تشكل من خلال تطورها البيئي وتنوعها، العديد من التحديات للطبيب. لكن ساعدت تطورات التصوير في تشخيصها ومتابعتها ما بعد العلاج، كما تم اقتراح تصنيفات للسماح بإجراء تقييم أفضل لمخاطر التقدم واختيار العلاج الأنسب.

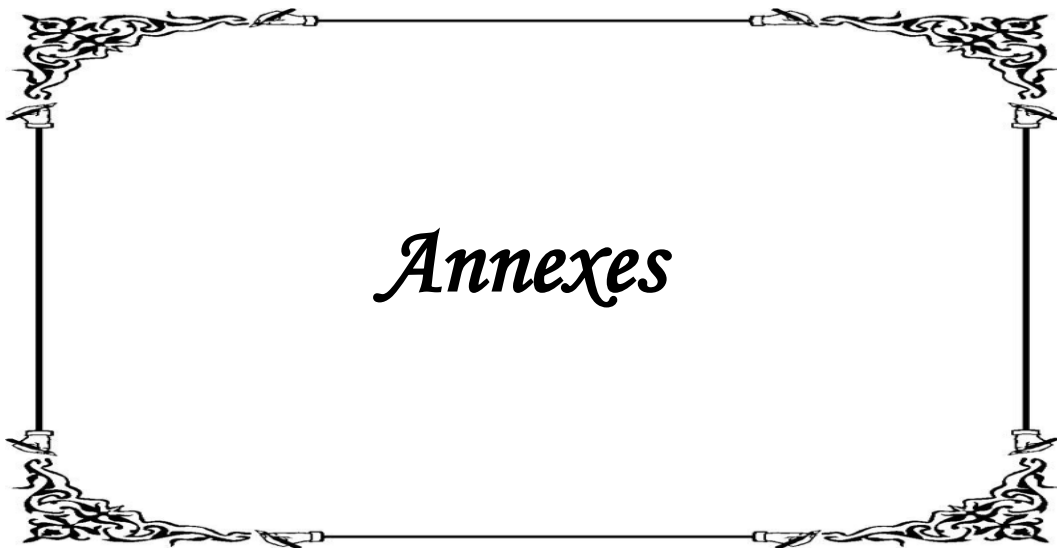
الأدوات والطرق: نقدم تقريراً عن سلسلة بأثر رجعي لـ 13 حالة متقطعة تم تجميعها بمصلحة الجراحة 2 التابعة للمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط. هدفنا هو تحليل نتائجنا ومقارنتها بنتائج الأدب الطبي من أجل تحسين رعاية المرضى.

النتائج: يتعلق الأمر بـ 7 رجال و6 نساء بمتوسط عمر يناهز 53 سنة. أظهرت طريقة الكشف فرط الإفراز الهرموني في 4 حالات، ومتلازمة ورمية في 9 حالات مرتبطة بتغيير الحالة العامة في 5 حالات. ما قبل الجراحة تأكد التشخيص بواسطة الخزعة في حالتين واشتبه فيه بشدة في 4 حالات (مزيج من نقص السكر في الدم وعقدة في البنكرياس). كما كان هذا التشخيص ورم في البنكرياس في 3 حالات دون استحضار طبيعة الغدد الصماء ومضل في 4 حالات.

كان الورم متموضعا في البنكرياس في 10 حالات، متقدما محليا في حالتين ومتنقلا في حالة واحدة. كل مرضانا خضعوا لعملية جراحية أي بمعدل 100%. وبصرف النظر عن فتح البطن الاستكشافي، تم إجراء 12 استئصالا علاجيا (92.3%)، ويتعلق الأمر بـ 8 عمليات استئصال منظمة للبنكرياس (3 حالات استئصال ذيل البنكرياس والطحال، حالة واحدة استئصال ذيل البنكرياس دون استئصال الطحال، حالتان استئصال البنكرياس المتوسط وحالتان استئصال رأس البنكرياس والاثني عشر)، 3 حالات استئصال الكتلة الورمية: مريضين تلقوا العلاج الكيميائي المساعد مع التصريف الصفراوي بالمنظار في حالة واحدة والانصمام الكيميائي في الحالة الأخرى.

كانت الوفيات والمرضاة الجراحية على التوالي 8.3% و16.6%. صنف الورم متميزا بشكل جيد في 11 حالة (84.6%) وسرطاني في حالتين (15.4%). 6 أورام كانت من درجة 2، 5 من درجة 1، وورمان من درجة 3. بعد متابعة تتراوح من سنة إلى 15 سنة، غاب 4 مرضى عن المتابعة، حدث تكرار نقلي واحد بالكبد في السنة الثالثة. البقاء على قيد الحياة قدر بـ 100% في السنة الأولى وبـ 50% في السنة الثالثة.

خلاصة: عملنا على تحليل رعاية أورام الغدد الصماء العصبية للبنكرياس. نتائجنا قابلة للمقارنة مع البيانات الموجودة في الأدب الطبي.



Annexes

FICHE D'EXPLOITATION

Données épidémiologiques

Nom : Prénom :
Age : Sexe :
Origine : Profession :
Personnels : Diabète Chirurgicaux Tabagisme et ou Alcoolisme
Familiaux : NEM

Circonstances de découverte

- Fortuite
- Sd hormonal
- Sd tumoral Masse Douleur Ictère
Hémorragie Digestive Diarrhée
- Signes généraux : Asthénie Amaigrissement Anorexie

Examens Biologiques

- Glycémie
- Dosage Hormone pancréatique
Insuline Gastrine Glucagon Peptido vaso intestinal Peptide C
- Tests dynamiques
Epreuve de jeûne Test à la sécrétine Test de freinage
- Chromogranine A

Radiologie conventionnelle

- Scanner pancréas : OUI Non
Technique
Caractéristiques de la masse pancréatique si présente
Diagnostic évoqué
- IRM Pancréas OUI Résultats et diagnostic évoqué
 Non
- Écho endoscopie : OUI Biopsie OUI Résultat :
 Non Non

Radiologie fonctionnelle et /ou métabolique

- **Octréoscan :**

OUI Résultats

Non

- **PET Scan**

OUI Résultats

Non

Bilan pré thérapeutique

- **Recherche d'une NEM 1**

OUI Modalités Résultats

Non

- **Bilan d'extension**

Examens réalisés :

Résultats :

T. Localisée T. Localement avancée T. métastatique

- **Recherche d'une hypoglycémie factice**

OUI

Non

- **Bilan d'opérabilité**

Opérable Non opérable

Prise en charge thérapeutique

▪ Traitement médical

○ Anti sécrétoire :

 OUI Non

Type du traitement ?

○ Anti tumorale :

 OUI Non

Type, Protocole ?

▪ Traitement chirurgical date / /

Laparoscopie

Laparotomie

Pancréatectomie

 DPC P. M SPC Énucléation Tumorectomie

▪ Traitement associé

 OUI

Quel type du traitement ? Systémique ? Locorégional ?

 Non

Prise en charge Postopératoire

- Suites opératoires immédiates

Type de complication

Prise en charge

- Résultat anatomopathologique

Degré de différenciation, Grade histo pronostique, Classifications...

- Traitement adjuvant

Type du traitement, Protocole, posologie...

- Résultats carcinologiques

Recul en années

Récidive

Site de récidence ? Intervalle ? Traitement ? Évolution ?

Décès

Durée de survie ?

Thésaurus des traitements médicaux anticancéreux (TNEP Version publiée le 25/06/2018)

Thérapies ciblées

Sunitinib PO : 37,5 mg/jour en continu

Everolimus PO : 10 mg/jour en continu

Somatuline LP, SC profonde : 120 mg/mois

Sandostatine LP, IM : 30 mg/mois

Chimiothérapies

Cisplatine + étoposide IV :

Cisplatine : 100 mg/m²/j à J1

Etoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3 Reprise à J22

Carboplatine + étoposide IV :

Carboplatine : AUC (4 ou 5) à J1

Etoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3 Reprise à J22

Irinotécan + cisplatine IV :

Cisplatine : 60 mg/m² à J1

Irinotécan : 60 mg/m² à J1, J8 et J15 Reprise à J29

FOLFOX IV :

Oxaliplatine : 85 mg/m² à J1

Acide folinique : 400 mg/m² à J1

5FU bolus : 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2 Reprise à J15

FOLFIRI IV :

Irinotecan 180 mg/m² à J1

Acide folinique : mg/m² à J1

5FU bolus : 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2 Reprise à J15

TEMCAP Témozolomide PO : 200 mg/m² x1 /j de J10 à J14 + Capécitabine PO : 750 mg x2/j de J1 à J14 Reprise à J29

XELOX :

Capécitabine PO : 1000 mg/m²x2/j, 2 semaines sur 3 (J2 à J15)

Oxaliplatine IV : 130 mg/m² Reprise à J22

GEMOX IV :

Gemcitabine: 1000 mg/m² à J1

Oxaliplatine: 100 mg/m² à J1 Reprise à J15

Streptozotocine 5FU :

Streptozotocine : 500 mg/m²/j de J1 à J5

5FU IV : 400 mg/m²/j de J1 à J5 Reprise à J43

Streptozocine + adriamycine :

Streptozotocine : 500 mg/m²/j de J1 à J5.

Adriamycine : 50 mg/m²/j à J1 et J22 Reprise J43

Dacarbazine + 5FU :

Acide folinique : 400 mg/m² à J1

5FU bolus: 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Dacabazine : 400 mg/m²/j à J1 et J2 Reprise à J21

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohamed V de Rabat

أطروحة رقم: 413

السنة : 2020

أورام الغدد الصماء العصبية للبنكرياس
(بصدد 13 حالة مرضية)
تجربة مصلحة الجراحة 2 بالمستشفى العسكري
محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2020/12/...

من طرف: الأنسة سلمى صباح

المزداة في 6 فبراير 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: أورام الغدد الصماء العصبية - البنكرياس - التشخيص - العلاج - التكهن

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد لحسن افرين

مشرف

أستاذ في الجراحة العامة

السيد عبد المنعم أيت علي

عضو

أستاذ في الجراحة العامة

السيد محمد ايشو

عضو

أستاذ في علم الأورام الطبية

السيدة اكرام الرابع

عضو

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة كوثر الزناتي

أستاذة في علم التشريح الدقيق