





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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

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

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUDAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

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

**Mars 1995**

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique  
Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

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

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

**Novembre 1997**

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

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

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
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. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
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  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation  
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  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHTA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJLAL 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  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

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. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
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

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia

Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie  
  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

**Décembre 2008**

Pr ZOUAIR Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie Générale

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar\*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali\*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik

Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim\*

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra

Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir

Neuro-chirurgie

Pr. AZENDOUR Hicham\*

Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes

Anatomie

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed\*

Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Traumatologie orthopédique

Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-physiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdenmasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHD Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUZZANI Hanane*	Pneumophthisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

**Février 2013**

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR 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. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSNGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 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\*

Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

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

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
 Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 Pr. ALAOUI KATIM  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 Pr. ANSAR M'hammed  
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 Pr. BARKYOU Malika  
 Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
 Pr. DAKKA Taoufiq  
 Pr. DRAOUI Mustapha  
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie  
 Biochimie – chimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Génétique Humaine  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Histologie-Embryologie  
 Biochimie – chimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Zootecnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015

  
RABAT  
Institut National d'Oncologie  
Rabat  
Chef de Service des Ressources Humaines  
Abdellah KHALID

## *Dédicaces*

*A Allah*

*Au bon Dieu tout puissant*

*Qui m'a inspiré,*

*Qui ma guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

*A ma très chère maman*

*Fatiha*

*A celle qui m'a donné la rage, la rage de vaincre, la rage d'être la  
meilleure.*

*Il en faudrait plus qu'une vie pour te témoigner ma gratitude, mon  
amour*

*A celle qui m'a donné vie, à celle qui m'a donné espoir.*

*Au symbole du courage, du dévouement*

*Que dieu te garde pour moi*

*Ma lumière, ma merveille*

*Je t'aime*

*A mon très cher papa*

*Jamal*

*A la caresse, à la douceur de mon existence*

*Au cœur tendre, bienveillant et tolérant*

*Aux aventures et aux voyages avec toi*

*Tu m'as appris le sens de la vie*

*Tu m'as donné le goût de rêver*

*Ton amour inconditionnel*

*Remplie mon cœur de gratitude*

*Ma chance n'a d'égale, d'avoir cet ange idéal*

*Que dieu te garde longtemps pour moi, car j'ai encore tellement*

*besoin de toi mon papa.*

*Je t'aime*

*A mon très cher mari  
Fouad*

*Ton soutien, tes conseils, ta détermination sont sans égal  
Tu as toujours cru en moi  
Tu me portes vers le haut  
Avec toi, c'est la moitié pleine du verre  
Garder toujours espoir car le travail finit toujours par payer  
Vivre et être fidèle à ce qu'on est  
Merci d'être là  
Je t'aime*

*The best is yet to come ;)*

*A mon très cher frère Yassine et son très chère épouse*

*Maroua*

*Chaque moment passé avec vous, me remplit le cœur de joie,*

*Vous m'êtes tellement très chers*

*Merci pour vos encouragements,*

*Merci de me rappeler qu'il faut prendre la vie un peu à la légère*

*Ne pas trop se prendre la tête*

*Je vous souhaite pleines de bonnes choses, aussi belles, grandioses*

*que votre immense cœur.*

*Je vous aime.*

*A ma très chère tante défunte Malika*

*Que dire à part que tu étais la première personne à qui j'ai pensé  
dédier particulièrement cette modeste thèse*

*Partie récemment, très tôt...*

*Cette thèse demeura en ta mémoire*

*A la mémoire de celle qui a combattu le cancer jusqu'au bout sans  
jamais baisser les bras*

*A la mémoire de ma tante courageuse, tu seras à jamais dans notre  
cœur*

*Que dieu ait ton âme et qu'elle repose en paix avec toutes les  
autres âmes courageuses.*

*A mes meilleurs amies : Asmae Chaker, Imane Houam,  
Salma Belekbir*

*Toutes ces années passées avec vous, tous ces moments marqués à  
vie,*

*Dans la tristesse, la joie, la réussite vous avez toujours étaient  
présentes*

*Sans vous, ça n'aurait été aussi bien !*

*Nos rêves partagés, finiront par se réaliser*

*Vous êtes aujourd'hui des femmes fortes, belles et courageuses*

*Je vous dédie ce travail et vous souhaite tellement de bonheur et de  
réussite. Le chemin de la vie est amer sans de vrais amis qui te  
tiennent la main.*

*A mon cher tonton Hakim MOUJAA,  
A Ahnine Fatima & Slimani Driss*

*Je vous suis tellement reconnaissante pour tous les efforts et l'aide  
accordés afin d'achever cette thèse.*

*Grand merci.*

## *Remerciements*

*A*

*Notre professeur et rapporteur de Thèse*

*Madame le professeur Mrabti Hind*

*Professeur agrégé en Oncologie médicale*

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail.*

*Vous m'avez consacré votre temps précieux, Vos conseils et vos orientations, m'ont été très précieux pour l'élaboration de ce travail.*

*Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé pour la relecture de cette thèse.*

*Je vous suis également reconnaissante pour le souvenir que vous m'avez laissé, d'une discipline exercée avec beaucoup d'humanité.*

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression de mes vifs remerciements et de mon estime.*

*A*

*Notre professeur et président*

*Monsieur le Professeur Errihani Hassan*

*Professeur d'oncologie médicale et chef de service d'oncologie  
médicale de l'INO*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président de jury de  
notre thèse.*

*Veillez, monsieur le professeur, trouver dans ce travail l'expression  
de notre sincère considération et de notre profond respect.*

*A*

*Notre professeur et juge*

*Madame le Professeur Amrani Laïla*

*Professeur Agrégé en Hépatogastroentérologie*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement de juger mon travail.*

*Veillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*

*A*

*Notre professeur et juge*

*Monsieur le Professeur Ben Kabbou Amine*

*Service de Chirurgie*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement de juger mon travail.*

*Veillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*

*Liste des figures*

**Figure 1 :** Aspects typiques de tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas et de l'intestin grêle

**Figure 2 :** CNE, type à grandes cellules, du colon

**Figure 3 :** Répartition du nombre de nouveaux cas entre 2010 -2015

**Figure 4 :** Répartition des patients selon le sexe

**Figure 5 :** Répartition des patients selon le milieu de vie

**Figure 6 :** Répartition des patients selon leur indice de performance de l'OMS

**Figure 7 :** Répartition des modes de découverte

**Figure 8 :** Répartition des bilans radiologiques

**Figure 9 :** Répartition des localisations des TNE primitives

**Figure 10 :** Répartition des localisations des métastases

**Figure 11 :** Pourcentage du foie envahi par les métastases hépatiques

**Figure 12 :** Pourcentage de la CgA recherchée

**Figure 13 :** Pourcentage de la synaptophysine recherchée

**Figure 14 :** Pourcentage de la CD56 recherchée

**Figure 15 :** Répartition des dosages des autres anticorps

**Figure 16 :** Répartition des taux de l'index mitotique

**Figure 17 :** Répartition des taux de l'indice de prolifératif Ki67

**Figure 18 :** Répartition des grades histologiques

**Figure 19 :** Répartition des stades selon la classification TNM de l'UICC 2009

**Figure 20 :** Pourcentage des différents TRT chirurgicaux

**Figure 21 :** Pourcentage de la RTT et de ses indications

**Figure 22 :** Pourcentage de CMT reçue

**Figure 23 :** Répartition des indications de la CMT

**Figure 24 :** Pourcentage des 4 lignes de CMT palliative

**Figure 25 :** Pourcentage des dernières nouvelles

**Figure 26 :** Survie globale chez les patients avec TNE digestive

**Figure 27 :** Survie globale selon le grade histologique (Gr1, Gr2 vs Gr3)

*Liste des tableaux*

**Tableau I :** Caractéristiques cliniques des tumeurs endocrines pancréatiques fonctionnelles

**Tableau II :** Le grade histologique

**Tableau III :** Classification OMS 2010

**Tableau IV :** Classification TNM des TNE digestives selon l'ENETS

**Tableau V :** Classification TNM des TNE digestives selon l'UICC 2009

**Tableau VI :** Etude de « cross-over » évaluant l'octréotide et le lanréotide dans le traitement des malades ayant un syndrome carcinoïde (n = 28)

**Tableau VII :** Stratégies thérapeutiques

**Tableau VIII :** Répartitions du nombre de patients selon l'index mitotique

**Tableau IX :** Répartition du nombre de patients selon l'indice de prolifération Ki 67

**Tableau X :** Classification pTNM des patients opérés

**Tableau XI :** Répartition des protocoles et des réponses de chaque ligne de la CMT palliative pour les TNE bien différenciées

**Tableau XII :** Répartition des protocoles et des réponses de la CMT palliative pour les CNE peu différenciés

**Tableau XIII :** Incidence (par 100 000 habitants par an)

**Tableau XIV :** Âge moyen  $\pm$  écart-type selon les différentes études

**Tableau XV :** Sexe-ratio des patients selon la littérature

**Tableau XVI :** Répartition des grades histologiques selon la classification de l'OMS 2010 (%)

**Tableau XVII :** Répartition des stades selon la classification TNM de l'UICC (%)

# *Sommaire*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPPEL SUR LES TNE DIGESTIVES</b> .....	4
<b>I-EPIDEMIOLOGIE</b> .....	5
<b>II-DIAGNOSTIC</b> .....	5
1- Clinique .....	6
2- Paraclinique .....	8
2.1 les imageries des tumeurs NE.....	8
a- L'imagerie conventionnelle .....	9
b- L'endoscopie .....	12
c- L'imagerie fonctionnelle isotopique.....	14
2.2 Les marqueurs biologiques spécifiques .....	17
2.3 Anatomie pathologique .....	19
a- Le garde histologique .....	23
b- La classification anatomopathologique OMS 2010 des TNE digestives .....	24
c- La classification TNM .....	25
d- Recommandations TENpath sur la rédaction du compte-rendu anatomopathologique – Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte-rendu .....	32
<b>III-TRAITEMENT</b> .....	33
1- Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (G1, G2) .....	33
1.1- Moyens .....	33
a- La stratégie de surveillance sans traitement .....	33
b- La chirurgie .....	34
c- Traitement médicale.....	34

❖ Les analogues de la somatostatine : .....	34
❖ L'Interférons- $\alpha$ :.....	37
❖ Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : .....	37
❖ La chimiothérapie systémique :.....	37
❖ La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH):.....	38
❖ La chimioembolisation hépatique : .....	39
❖ Les thérapies moléculaires ciblées : .....	40
❖ La radiothérapie métabolique (RTM) ou radiothérapie vectorisée interne (RVI):.....	41
❖ La radiothérapie externe :.....	42
❖ La radiofréquence (RF) : .....	43
1.2- Indication .....	43
a- Stratégie de surveillance .....	43
b- Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumoraux .....	44
❖ Le contrôle du syndrome carcinoïde : .....	44
❖ Traitement antisécrétoire des autres syndromes sécrétoires : .....	45
c- Traitement antitumoral des TNE bien différenciées non métastatiques .....	46
❖ TNE bien différenciées duodéno-pancréatiques :.....	46
❖ TNE bien différenciées du grêle :.....	47
❖ TNE bien différenciées du rectum:.....	48
❖ TNE bien différenciées du colon :.....	49
❖ TNE bien différenciées de l'appendice : .....	49

❖ TNE gastriques bien différenciées : .....	49
d- Traitement antitumoral des TNE bien différenciées métastatiques (essentiellement métastases hépatiques) .....	50
* Métastases hépatiques bien différenciées macroscopiquement résécables ou destructibles en totalité, peu évolutives : .....	50
* Métastases hépatiques bien différenciées non résécables..	51
❖ TNE duodéno-pancréatique bien différenciées métastatiques non résécables (essentiellement métastases hépatiques) :	51
❖ Autres TNE bien différenciées métastatiques du tube digestif (notamment du grêle) :.....	52
2- Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3) .....	53
2.1 Moyens .....	53
2.2 Indications .....	54
a- Sans métastases .....	54
b- Avec métastases.....	54
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	55
I-LIEU ET SCHEMA D'ETUDE .....	56
II-POPULATION ETUDIEE.....	56
1- Critères d'inclusion .....	56
2- Critères d'exclusion .....	56
3- Collecte des données .....	56
4- Analyses statistiques .....	57
<b>RESULTATS</b> .....	59
I- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES : .....	60
1. Nombre de nouveaux cas entre 2010-2015 : .....	60

2. L'âge :	60
3. Le sexe:	61
4. Milieu :	61
II- BILANS CLINIQUES :	62
1- ATCD de NEM :	62
2- L'indice de performance de l'OMS :	62
3- Mode de découverte :	63
III- BILANS PARACLINIQUES :	64
1-Biologie :	64
2- Imagerie :	65
❖ Echographie abdominale :	65
❖ TDM abdominale :	65
❖ TDM TAP :	65
❖ Endoscopie :	65
❖ Echoendoscopie :	66
❖ Echographie trans-thoracique :	66
❖ Scintigraphie osseuse :	66
❖ PET Scanner :	66
❖ Autres imageries :	66
3- Localisation de la tumeur primitive :	67
4- Localisation des métastases :	68
5- Pourcentage du foie envahi par les métastases:	69
IV- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	70
1- Immunohistochimie (IHC) :	70
2- L'index mitotique :	73
3- L'indice Ki67 :	74

4- Le grade histologique (classification OMS 2010) :.....	75
5- pTNM : .....	76
6- Stade histologique (classification TNM de l'UICC 2009) : .....	77
<b>V- TRAITEMENTS</b> : .....	78
1- Surveillance active :.....	78
2- Chirurgie :.....	78
3- Radiothérapie :.....	79
4- Chimio-embolisation : .....	80
5- Analogues de la somatostatine : .....	80
6- Chimiothérapie : .....	81
<b>V- SURVIE</b> : .....	86
1- Dernières nouvelles : .....	86
2-- Survie globale :.....	87
3- Survie globale selon le grade histologique (Gr1 et Gr2 Vs Gr3) :.....	88
<b>DISCUSSION ET ANALYSE</b> .....	91
I- L'AGE : .....	93
II- SEXE-RATIO : .....	94
III- MODE DE DECOUVERTE : .....	95
IV- LA LOCALISATION DE LA TUMEUR PRIMITIVE : .....	96
V- METASTASES :.....	98
VI. BILANS PARACLINIQUES : .....	99
VII- IMAGERIES : .....	100
VIII- ANATOMIE PATHOLOGIQUE : .....	102
IX- TRAITEMENT : .....	105

X- PRONOSTIC : .....	110
CONCLUSION .....	110
RESUMES .....	112
ANNEXES .....	116
BIBLIOGRAPHIE .....	121

# INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives sont les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines, dont elles représentent environ 70% des cas. Elles restent néanmoins des tumeurs rares : leur incidence est classiquement évaluée entre 1 et 2 cas par 100 000 habitants et par an, à un niveau donc très inférieur au seuil arbitraire utilisé pour définir les tumeurs rares de 5/100 000 par an [4]. Cette incidence semble s'être majorée au cours des dernières décades, mais cette évolution est probablement liée aux progrès des méthodes d'investigation [5].

Les TNE sont un groupe de néoplasmes cliniquement et biologiquement hétérogènes dérivés de l'endoderme, appelés également gastro-entéro-pancréatiques (GEP).

Elles peuvent se situer dans tout l'appareil digestif, incluant le tube digestif (de l'œsophage à l'anus), le pancréas, exceptionnellement le foie et la vésicule biliaire.

Les TNE GEP peuvent être divisées en deux groupes : les TNE bien différenciées et les TNE peu différenciées après une analyse anatomopathologique qui déterminera l'indice de prolifération (index Ki67) et l'indice mitotique.

On distingue les tumeurs :

- Fonctionnelles : symptomatiques par sécrétion d'amines ou de peptides, de diagnostic précoce donc de petites tailles.
- Non fonctionnelles : sans symptôme spécifique, de taille souvent plus importante au diagnostic.
- Sporadiques, ou
- Intégrées dans un complexe de maladies génétiques héréditaires : Néoplasie Endocrine Multiple 1 (NEM1), neurofibromatose type 1, maladie de Von Hippel Lindau, ou sclérose tubéreuse de Bourneville.

La prise en charge des TNE GEP nécessite une approche pluridisciplinaire. Les options de traitement ont connu de nombreux progrès ces dernières années, grâce à une meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, biologiques et histopronostiques.

Plusieurs études publiées ont rapporté des données concernant les TNE GEP dans la population Américaine et Européenne [22, 52, 59], mais il y'a un manque de données sur les populations d'Afrique du Nord, notamment le Maroc.

Ainsi l'objectif de cette thèse est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques, et évolutives des TNE digestives dans notre contexte.

**RAPPEL SUR LES TNE  
DIGESTIVES**

## **I- EPIDEMIOLOGIE :**

Les TNE digestives sont des tumeurs rares, elles représentent 1% de toutes les tumeurs digestives. Après le cancer colorectal, ces tumeurs constituent l'un des cancers digestifs ayant la plus forte prévalence du fait de leur évolution souvent lente. Leur incidence, en augmentation sur ces dernières décennies, est estimée à environ 1000 nouveaux cas par an en France [7]. Cette augmentation est due à un meilleur dépistage endoscopique, à l'octréoscan, et à une meilleure connaissance de la maladie [10].

En France, L'incidence des TNE digestives malignes est de 1,1/100000 pour les hommes et de 0,9/100000 pour les femmes.

Le sexe ratio homme : femmes est de 1 à 1,5 [10].

Nous ne disposons pas de données concernant les TNE digestives dans les deux registres régionaux marocains, que ce soit celui de Rabat ou celui du Grand Casablanca.

## **II- DIAGNOSTIC :**

La démarche diagnostique devant une suspicion de tumeur neuroendocrine comporte des étapes successives et complémentaires :

- Les symptômes cliniques.
- L'imagerie.
- Le diagnostic positif, c'est-à-dire l'identification de la nature neuroendocrine de la tumeur qui repose sur des arguments anatomopathologiques, morphologiques et immunohistochimiques.
- L'établissement du grade afin d'évaluer le risque évolutif.
- La classification histopronostique.
- L'évaluation du stade évolutif

## **1. Clinique :**

Les TE GEP se classent en deux groupes selon leur présentation clinique, on retrouve les tumeurs fonctionnelles révélées par une symptomatologie en rapport avec une production hormonale tumorale et les tumeurs non fonctionnelles révélées fortuitement ou devant une symptomatologie tumorale non spécifique.

Les tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques sont souvent des tumeurs fonctionnelles sécrétrices d'hormones. On en distingue les insulinomes, les gastrinomes (syndrome de Zollinger-Ellison), les vipomes, les glucagonomes, les somatostatинomes ...

Les symptômes cliniques peuvent suggérer une tumeur primitive telle qu'une TE pancréatique en cas de sécrétion d'insuline ou de glucagon, une TE duodéno-pancréatique en cas de gastrinome, une tumeur de l'estomac en cas de sécrétion histaminique pure, une TE iléale en cas de douleur abdominale associée à des symptômes liés à la sécrétion de sérotonine. Toutefois, une sécrétion hormonale est le plus souvent non spécifique d'un primitif donné et révèle une TE bien différenciée dans la grande majorité des cas à un stade plus précoce qu'une tumeur non fonctionnelle.

Ces sécrétions hormonales peuvent causer beaucoup de morbidités (crise carcinoïde, hypoglycémie, ulcère, thrombose, cœur carcinoïde ...) ce qui impose leur recherche, et leur prise en charge médicale avant toute procédure invasive [1].

Le syndrome carcinoïde dû à l'hypersérotoninémie, survient lorsque la tumeur d'origine souvent iléale libère des hormones ou peptides, essentiellement : la sérotonine, ou la 5-hydroxytryptamine, mais aussi les tachykinines ou des prostaglandines.

Ce syndrome regroupe des symptômes tels que [1]:

- Les *Flushs*, présents chez deux tiers des malades, ils peuvent être déclenchés par la prise d'alcool, l'effort ou la forte émotion.
- Une *diarrhée* motrice, qui est associée aux *flushs* dans 58% des cas (isolée dans 15%). C'est une *diarrhée* abondante, impérieuse, avec parfois plus de 10 selles/jour.
- Ainsi que de rares cas de *cardiopathies carcinoïdes* (insuffisance cardiaque droite par atteinte valvulaire sur épaissement fibreux de l'endocarde) ont été décrits. Dans la majorité des cas, l'existence d'un syndrome carcinoïde témoigne de l'existence de métastases hépatiques.
- Une *instabilité tensionnelle*, au cours des *flushs* et de la manipulation tumorale en cas d'intervention chirurgicale ou d'une chimio-embolisation.
- Le *Bronchospasme*, possible lors de l'induction anesthésique.

***TNE fonctionnelles : une symptomatologie en rapport avec les hormones sécrétées [3].***



Par ailleurs, la grande majorité des TE GEP est découverte par hasard ou en présence d'une symptomatologie non spécifique à savoir : douleurs, masse palpée, saignement, occlusions, ictère choléstatique... [1].

## 2. Paraclinique :

### 2.1. Les imageries des tumeurs NE :

Les multiples techniques d'imageries développées à ce jour, jouent un rôle important dans la recherche de la tumeur primitive, dans le bilan d'extension local et à distance, dans l'évaluation du traitement et la recherche d'une tumeur associée ou des signes de syndrome de prédisposition aux tumeurs.

**Tableau I- Caractéristiques cliniques des tumeurs endocrines du pancréas fonctionnelles [1].**

Sécrétions dominantes	Insulinome	Gastrinome	10% Glucanome	Vipome	Somatostatino me
<b>Présentation clinique/ malignité</b>	Hypoglycémies organiques <10%	Ulcères récidivants oesophagiens et duodénaux, diarrhée, reflux >70%	Diabète, érythème nécrolytique migrateur, perte de poids, thromboses, anémie, diarrhée, glossite stomatite, dystrophie des phanères >70%	Diarrhée hydroélectrolytique profuse, hypokaliémie, achlorydrie, amaigrissement, parésies musculaires, flushs, vomissements >70%	Diabète, stéatorrhée, lithiase vésiculaire, achlorydrie >70%

Ces techniques d'imagerie associent : des techniques conventionnelles d'imagerie métabolique, par scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, des techniques d'imagerie endoscopique, et des techniques d'imagerie vasculaire qui ne sont quasiment plus pratiquées en raison de leur caractère invasif [1].

L'imagerie est un des modes de découverte le plus fréquent des TNE non fonctionnelles qui sont souvent tardivement révélées à cause de leur symptomatologie non spécifique, ce sont des tumeurs de grandes tailles, souvent d'emblée métastatiques au stade de découverte.

Ce pendant, pour les tumeurs fonctionnelles qui sont volontiers de petite taille (taille moyenne de 1,5 cm pour un insulinome, de 2 cm pour un gastrinome) et souvent précocement révélées, l'imagerie joue un rôle important dans la recherche de la tumeur primitive [1].

#### **a)-L'imagerie conventionnelle :**

Celle-ci peut montrer :

Une infiltration de l'intestin sous forme d'un épaissement pariétal localisé, ou parfois d'obstruction de la lumière.

L'infiltration du mésentère par la fibrose causée par la libération de sérotonine et de substances vasoactives, conduisant à une rigidité, une angulation, une rétraction voire même une torsion des anses intestinales.

Les métastases hépatiques, péritonéales, pulmonaires. Ainsi que l'envahissement ganglionnaire qui peut être des fois très massif [5].

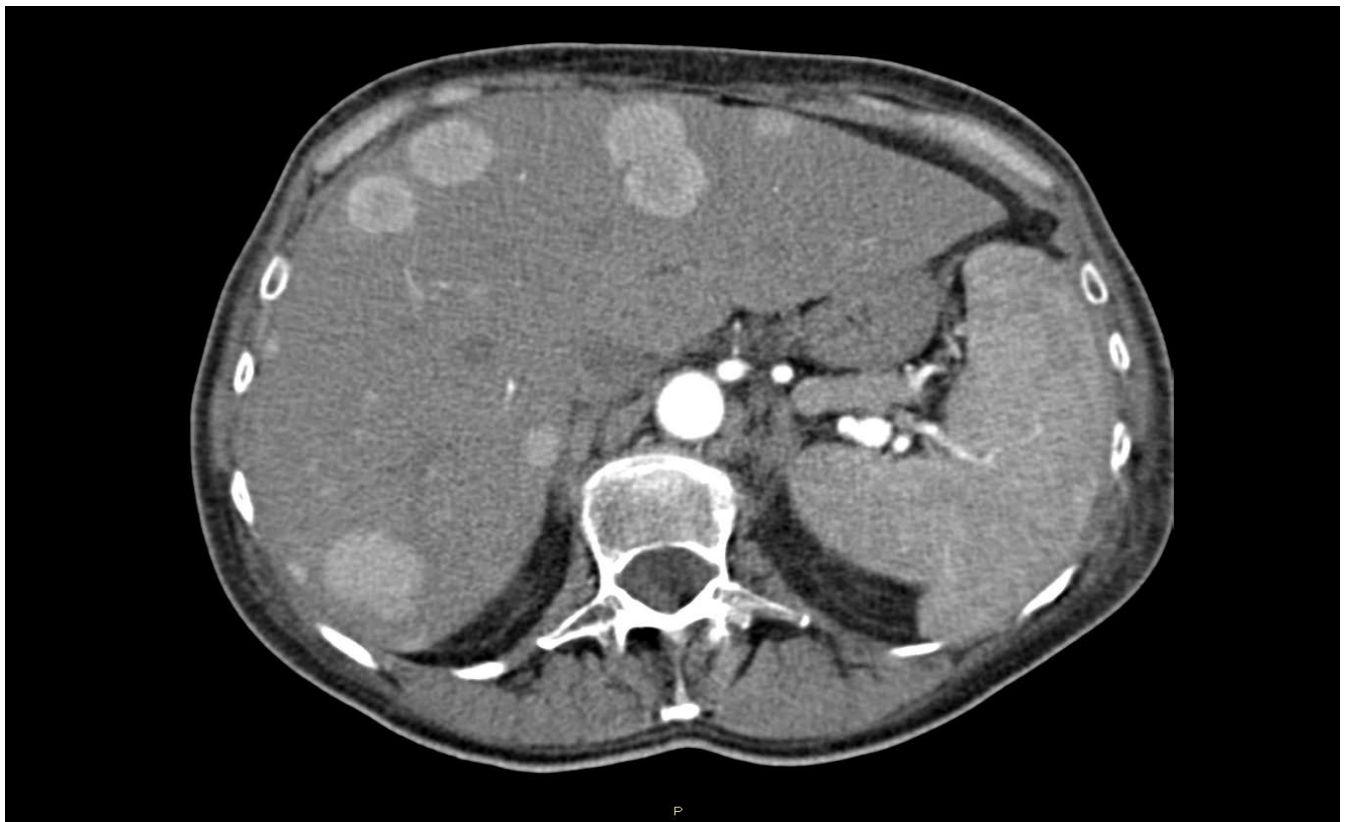
#### **❖ L'échographie abdominale :**

Elle ne garde une place que dans la détection des métastases hépatiques [5].

❖ **TDM:**

C'est l'examen de base, permettant de détecter les lésions primitives dans 20% à 70% des cas, les métastases ganglionnaires abdominales dans 46% des cas, les métastases hépatiques dans 46% à 70% des cas, les métastases ganglionnaires médiastinales dans 31% des cas et les métastases osseuses dans 10% des cas [5].

Elle doit être réalisée sur deux temps : un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70 sec) car les tumeurs bien différenciées - très vascularisées – se rehaussent au temps artériel tardif [2].



***TDM Abdominale : temps artériel phase tardive (30 sec) : meilleure phase pour détecter les métastases hépatiques [3].***



*TDM abdominale phase portale (70 sec) : les métastases hépatiques sont hypodenses, pas toujours faciles à visualiser [3].*

❖ **L'IRM :**

A de meilleures performances dans la détection et la caractérisation des métastases hépatiques, et des métastases osseuses. Elle est indispensable au bilan d'extension lorsque les métastases semblent être résécables. La recherche d'une localisation extra-hépatique doit être systématique, en cas de métastases hépatiques, et doit inclure une IRM rachidienne [7].

L'*angioTDM* et l'*angioIRM* ont devancé l'*angiographie* plus invasive. Elles permettent la vascularisation des lésions tumorales, et en préopératoire, sont nécessaires pour visualiser les rapports vasculaires de la masse tumorale essentiellement l'artère mésentérique supérieure [5].

❖ **L'entéroscanner :**

Pour la détection des tumeurs primitives intestinales, non détectées par la TDM classique, sous forme d'une masse intraluminaire ou d'un épaissement pariétal. Cette technique présente une sensibilité de 84,7% et une spécificité de 96,9% dans la détection des tumeurs de l'intestin grêle [1].

❖ **La vidéo capsule :**

Est une nouvelle méthode d'imagerie non invasive, permettant une bonne visualisation de la muqueuse intestinale, et la recherche de l'étiologie d'un saignement occulte. Par ailleurs, son utilisation est limitée car ne permet pas la visualisation de l'environnement péridigestif [1].

❖ **L'échographie cardiaque :**

Une échographie cardiaque s'impose devant des métastases hépatiques ou une lésion de l'intestin grêle pour évaluer la fonction cardiaque avant tout acte chirurgical car celle-ci peut être altérée par un syndrome carcinoïde.

**b)- L'endoscopie :**

❖ **L'endoscopie conventionnelle :**

Les lésions digestives hautes sont accessibles à l'endoscopie haute. Elles peuvent détecter les TED oesophagiennes, gastriques, et duodénales.

Les lésions digestives basses prédominent au niveau du rectum, une simple rectosigmoïdoscopie peut être effectuée. Toutefois, une coloscopie totale doit être faite compte tenu du fait qu'elles s'associent à un adénocarcinome du colon dans 20% des cas [5].

❖ **L'échoendoscopie :**

Elle n'est discutée qu'en deuxième intention pour des petites tumeurs millimétriques siégeant au niveau gastrique, duodéal, pancréatique ou rectal souvent non détectables avec la TDM ou l'IRM.

Pour les tumeurs duodéno-pancréatiques sécrétantes, l'échoendoscopie est nettement performante pour chercher la tumeur primitive et étudier ses rapports avec les organes de voisinage, en particulier les vaisseaux (veines spléniques et mésentérique supérieure) et les voies biliaires [1]. Elle améliore la détection des tumeurs petites et sous muqueuses et permet d'évaluer l'envahissement pariétal et locorégional [5].

L'échoendoscopie joue un rôle important dans la détection des tumeurs pancréatiques, plus particulièrement les insulinomes primitifs, de petites tumeurs qui apparaissent hypoéchogènes, homogènes et bien limitées sur l'imagerie.

Par ailleurs, sa sensibilité est moindre dans les gastrinomes extrapancréatiques. En effet, 80 % des gastrinomes dans les NEM1 sont trouvés dans le duodénum et dans ce cas là, une fibroscopie haute ou un TDM ou un IRM doivent préférentiellement être effectuées en première intention. Mais la combinaison de l'échoendoscopie et de la scintigraphie à l'octréotide augmente cette sensibilité à environ 90% [6].

Pour les tumeurs rectales, le taux de détection à l'échoendoscopie atteint les 90% [5].

L'échoendoscopie a aussi un rôle important chez les patients ayant une NEM de type 1 car ils peuvent présenter des TNE pancréatiques non fonctionnelles dans 80 à 100% des cas et le plus souvent de petites tailles (<0,5 cm), qui peuvent passer inaperçues avec des techniques conventionnelles [6].

**c)-L'imagerie fonctionnelle isotopique :**

**❖ La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) au <sup>111</sup>In-octréotide (Octréoscan®) :**

Les cellules entérochromaffines expriment à leur surface des récepteurs ayant une forte affinité pour la somatostatine (sstR), peptide produit à la fois au niveau du système nerveux central et au niveau des tissus périphériques, tels l'estomac, le pancréas, la thyroïde et les reins. Il existe 5 récepteurs de la somatostatine, nommés sst1 à sst5 chacun exprimé par un gène différent.

La somatostatine native ayant une demi-vie très courte (demi-vie intraveineuse : 3min), des analogues à demi-vie plus longue ont été synthétisés. Deux analogues sont actuellement utilisés en routine : l'octréotide (Sandostatin\*, Novartis Pharma, Bâle, Suisse) et le lanréotide (Somatuline\*, Ipsen, Biotech, Paris). L'octréotide injecté en sous-cutané a une demi-vie de 2h, il ne se lie qu'aux sst2, relativement aux sst5. Il est couplé au radionucléotide DTPA (acide diéthylène-triamine-pentaacétique) marqué à l'indium 111 (<sup>111</sup>In) [5].

La SRS est contre indiquée chez la femme enceinte.

La prise d'analogues froids de la somatostatine, aux doses usuelles, ne représente pas une contre indication à la SRS. Ce traitement peut même donner une meilleure visualisation des tumeurs du fait de la diminution de la fixation physiologique [8].

La SRS est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNE digestive bien différenciée, elle permet d'établir une cartographie « corps entier » de ces récepteurs, et de détecter les métastases intra- et extra-abdominales [7].

La *sensibilité* et la *spécificité* de l'Octréoscan sont évaluées respectivement à 90% et 86%, le taux de détection étant de 84% [5].

La visualisation des tumeurs en SRS dépend principalement de leur densité en

récepteurs sstr2 et ne dépend pas du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Elle est plus faible, autour de 60% pour les insulinomes qui expriment peu de récepteurs de type 2, et également plus faible voire nulle pour les formes peu différenciées. Par ailleurs, la taille tumorale reste un facteur limitant en SRS, la sensibilité passant de 30% ou moins pour les tumeurs infracentimétriques à plus de 90% pour les tumeurs supracentimétriques [1].

Les localisations abdominales extrahépatiques ganglionnaires sont bien détectées par SRS avec une sensibilité de 80 à 100%. Par contre, les localisations péritonéales microscopiques diffuses peuvent être difficiles à distinguer des artefacts coliques, voire non visualisées [1].

Pour les localisations osseuses, la SRS a démontré une plus grande efficacité que la scintigraphie osseuse, mais ses performances restent moyennes comparées à celles de l'imagerie anatomique conventionnelle [1].

**FIXATION PHYSIOLOGIQUE DE  $^{111}\text{In}$ -DTPA-OCTREOTIDE[9].**



*Clichés 4h après injection.  
De façon constante: foie, reins, rate, vessie.  
Inconstamment : thyroïde, hypophyse, seins.  
A 24h : vésicules biliaire, tube digestif*

❖ **Tomographie par émission de positrons (PET scan) :**

Le principe du PET scan est fondé sur le métabolisme accéléré des cellules tumorales qui absorbent plus de glucose que les cellules normales. Plusieurs traceurs peuvent être utilisés :

- Le 2-déoxyglucose (2-DG) est le premier analogue de glucose utilisé. Marqué au fluor 18, le 2-DG est devenu 18*fluor-fluorodéoxyglucose* (**<sup>18</sup>F-FDG**)
- Le 5-*hydroxytryptophane* marqué au carbone 11 (**<sup>11</sup>C-5-HTP**).
- La *dihydroxyphenylalanine* (**DOPA**) marquée au 11C pour la forme lévogyre (L-DOPA) ou au 11C.

Le *taux de détection* du **FDG** pour les TED est en moyenne de 50%, et la *sensibilité* de 30%. Par ailleurs, sa *spécificité* est médiocre, plusieurs organes peuvent le fixer de façon physiologique (muscle, cœur, rein, larynx), soit parce qu'ils sont le siège d'une réaction inflammatoire (rhumatisme articulaire, Paget, sarcoïdose), d'une infection (pneumopathie, abcès, toxoplasmose, tuberculose), d'une thrombose ou de lésion radique.

En fait, plus la TED est peu différenciée et agressive, meilleur sera le taux de détection.

Le *taux de détection* du **<sup>11</sup>C-5-HTP** est d'environ 95%. Ce traceur visualise dans 58% des cas plus de lésion que l'Octréoscan ou la tomодensitométrie, même quand elle est de très petite taille. Le taux de faux négatif est de 7%. Ses performances restent semblables à ceux de la SRS et la TDM pour la détection de l'envahissement ganglionnaire des chaînes abdominales (100%), ou médiastinales (54%), et des métastases hépatiques même infra centimétriques (77%). Ce qui n'est pas le cas pour les métastases osseuses qui sont détectées que dans 30% des cas.

La *sensibilité* du  $^{18}\text{F}$ -DOPA semble meilleure que celle de la TDM pour la détection de la TED primitive 88 % contre 25 %, et de l'envahissement ganglionnaire 87 % contre 62 %, mais pas pour la localisation des autres foyers métastatiques 32 % contre 97 %. La  $^{11}\text{C}$ -L-DOPA semble offrir les mêmes résultats [5].

❖ **La scintigraphie osseuse :**

C'est l'examen le plus performant pour détecter la diffusion osseuse des TED, sa *sensibilité* est de 90%. En comparaison, la sensibilité de la radiographie standard est de 44%, celle de l'Octréoscan 60% et celle de l'IRM 100% [5].

**2.2. Les marqueurs biologiques spécifiques :**

Dans la majorité des tumeurs endocrines on retrouve une activité de sécrétion hormonale, avec ou sans conséquences cliniques, ce qui peut aider à retrouver le primitif.

- La chromogranine A (CgA) est le marqueur biologique le plus sensible des TNE GEP, avec une *sensibilité globale* allant de 60 à 100% au stade métastatique, mais moins de 50% au stade localisé. Cette sensibilité n'est bonne que pour les tumeurs déjà évoluées. En effet, le taux de la CgA est plus élevé chez les patients avec une tumeur volumineuse ou hormonosécrétente.

La *sensibilité* de la CgA dépend également du siège de la tumeur primitive, de sa différenciation et des sécrétions associées ; celle-ci est de 90% pour les gastrinomes, inférieure à 60% pour les insulinomes et intermédiaire pour les TE GE de l'intestin moyen et postérieur (Jéjunum inférieur, iléon, appendice, colon, et rectum) [1]. Cette sensibilité est mauvaise pour les

tumeurs peu différenciées où elles sont souvent indétectables [4].

L'Âge, le sexe et le stress n'influencent pas le taux de CgA [1].

Les autres causes d'élévation de la chromogranine A sont très fréquentes : l'insuffisance rénale et toutes les situations d'élévation de la gastrinémie (inhibiteur de la pompe à proton, gastrite atrophique fundique liée à une infection à *Helicobacter pylori* ou à une maladie de Biermer). Ainsi, il est souhaitable de n'interpréter une élévation des taux de CgA que si la gastrinémie est normale.

La chromogranine A sérique est dosée après au moins 7 jours (préférentiellement 14 J) d'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (sauf pour le syndrome de Zollinger-Ellison où l'arrêt des IPP est interdit) [2].

- L'acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) est un métabolite de la sérotonine qui est produite presque exclusivement par les TNE intestinales. Le dosage du 5-HIAA urinaire de 24h n'est recommandé, en plus de la CgA, que dans le cas des TNE de l'intestin grêle et du côlon droit et en cas de syndrome carcinoïde [2]. Ce marqueur est augmenté dans plus de 70% des tumeurs endocrines iléales métastasées, et il est utilisé comme marqueur pronostique et de suivi. Des taux élevés de 5-HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde. Le dosage de la sérotonine ne doit plus être fait (faux positifs) [1].
- Dans les TNE pancréatiques des dosages peuvent être réalisés, selon leur présentation clinique et biologique. Ces dosages comportent: le peptide vasoactif intestinal (VIP), le glucagon, la somatostatine, l'ACTH, le GH-RH, la PTH-rp.

- À l'exception du gastrinome, les TNE duodénales ne sont pas fonctionnelles et le dosage biologique dépend de la présentation clinique. Ainsi, au cas par cas on peut doser : la somatostatine, la 5-HIAA ou les métanéphrines.
- La plupart des tumeurs du colon gauche et du rectum ne sont pas fonctionnelles et sont habituellement négatives pour la CgA, par contre, elles expriment une autre protéine de la même famille, la chromogranine B, peu utilisée en pratique courante. Le dosage de la CgA peu détecter les rares cas fonctionnels et/ou les tumeurs très volumineuses [1].

### **2.3. Anatomie pathologique :**

Un point très important en pratique, c'est qu'on peut classer les TNE GEP de manière complète même à partir d'une biopsie, d'une résection endoscopique, ou d'une aspiration à l'aiguille fine, puisque la plupart des échantillons regroupent tous les critères utiles à la classification.

Ce progrès est particulièrement important, car le diagnostic des TNE GEP se fait de plus en plus sur des échantillons biopsiques ou cytologiques [4].

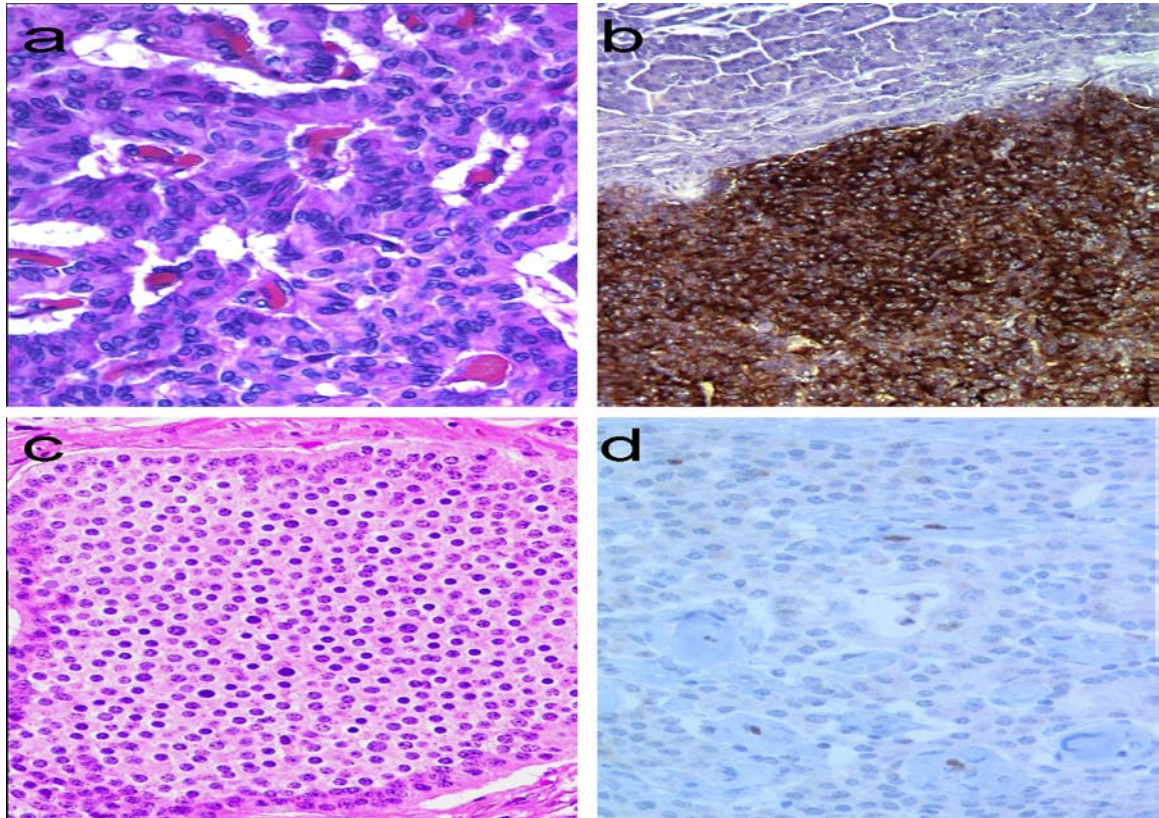
La preuve histologique permet :

- Le diagnostic de certitude.
- La réalisation d'immunomarquage.
- Etablir une classification OMS histopronostique à partir de données morphologiques et du grade de l'ENEST.
- Etablir une classification TNM.

L'ensemble de ces données est nécessaire afin d'établir une stratégie thérapeutique adéquate.

Le diagnostic des TNE GEP est facile lorsqu'il s'agit de tumeurs bien différenciées d'aspect typique. Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille moyenne, à

cytoplasme abondant et à limites nettes. Le noyau est ovoïde ou arrondi, à chromatine fine, « poivre et sel », comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles. Le stroma est le plus souvent hypervasculaire. Les mitoses sont exceptionnelles [4].



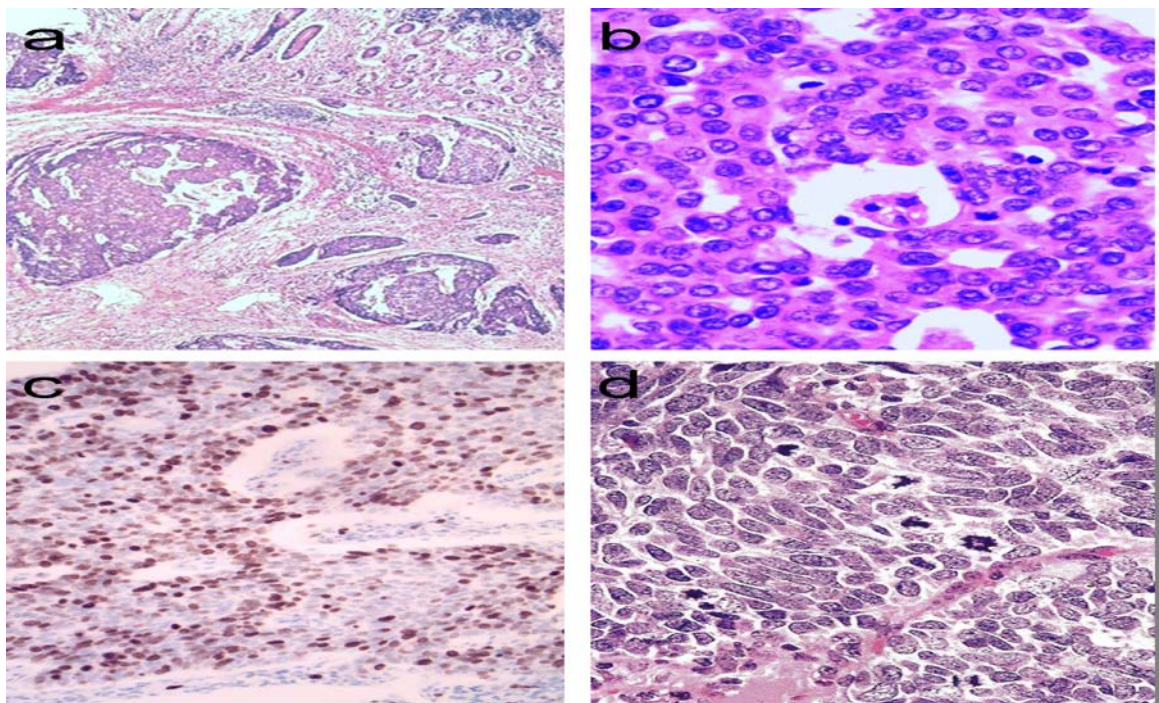
**Figure 1.** Aspects typiques de tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas (a) et de l'intestin grêle (c). Les cellules tumorales sont monomorphes ; leur noyau est arrondi avec un nucléole bien visible ; les mitoses sont exceptionnelles. Il existe une expression intense et homogène de la chromogranine A (b) et l'index Ki67 est bas, <2% (d; noter les cellules endothéliales positives). a, c: hémalun-éosine-safran, grossissements originaux :  $\times 350$  ; b, d: immunoperoxydase, grossissements originaux : b,  $\times 150$ , d, 380 [4].

Le diagnostic reste relativement facile pour les TNE GEP peu différenciées à petites cellules, mais cette lésion est plus présente dans le poumon, elle est beaucoup plus rare au niveau du tube digestif et du pancréas. Les cellules y sont plus petites, à cytoplasme peu abondant et basophile, les noyaux sont allongés, à

chromatine très fine, sans nucléole visible. Pour son caractère peu différencié, on trouve des signes non spécifiques d'agressivité tumorale : des mitoses nombreuses, des foyers d'apoptose, et des plages de nécrose tumorale parfois très étendue.

Pour les formes bien différenciées atypiques et devant des formes peu différenciées non à petites cellules, le diagnostic morphologique devient plus difficile.

Les TNE peu différenciées non à petites cellules sont regroupées sous le terme de carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes cellules, ces derniers suscitent beaucoup d'intérêt dans le poumon. Leur identification a été plus lente dans le tube digestif et le pancréas, et leurs critères de diagnostic restent mal définis malgré leur entrée dans la classification OMS 2010.



**Figure 2.** Carcinome neuroendocrine, type à grandes cellules, du côlon. Les cellules tumorales sont organisées en massifs volumineux et irréguliers, contenant des foyers de nécrose (a). À fort grossissement (b), elles sont grandes, à cytoplasme abondant; leurs noyaux sont ovoïdes et contiennent des nucléoles bien visibles, à la différence des cellules de carcinome neuroendocrine à petites cellules (d), dont le noyau est allongé et dont la chromatine dispersée ne contient pas de nucléole visible. L'index Ki67 est de l'ordre de 60 % (c). a, b, d : hématoxyline éosine safran, grossissements originaux : a,  $\times 120$  ; b et d,  $\times 380$  ; c : immunoperoxydase, grossissement original :  $\times 220$  [4].

L'étude immunohistochimique (IHC) est recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, une confirmation immunohistochimique est nécessaire pour objectiver la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale et particulièrement affirmer celle des formes peu différenciées.

La plupart des recommandations récentes considèrent que la positivité de l'expression d'au moins deux marqueurs est nécessaire et suffisante pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique. Ces marqueurs incluent la chromogranine A (CgA), et la synaptophysine [4].

Comme on a expliqué précédemment, la CgA est un marqueur tissulaire très spécifique de la différenciation neuroendocrine. Mais, sa sensibilité dépend du siège et du degré de différenciation. Cette dernière est excellente dans la grande majorité des TNE GEP bien différenciées, où elle est fortement exprimée. Cependant, elle est souvent négative pour certains sous-groupes particuliers, comme certaines tumeurs neuroendocrines de l'appendice et la plus part des TNE rectales, qui expriment une autre protéine de la même famille, la chromogranine B. Par ailleurs, cette sensibilité est mauvaise dans les tumeurs peu différenciées où elle est souvent indétectable.

La synaptophysine est le marqueur le plus sensible à la différenciation neuroendocrine, encore plus sensible que la chromogranine A. Elle est particulièrement plus exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées. En revanche moins spécifique et peut être exprimée par d'autres tumeurs endocrines, comme les tumeurs corticosurrénales, les tumeurs endocrines gonadiques, certaines tumeurs épithéliales comme les tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas et par des tumeurs d'origine nerveuse.

Quand l'un des deux marqueurs n'est pas exprimé, il est difficile d'affirmer la

nature neuroendocrine de la tumeur. D'autres marqueurs peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic mais qui n'ont ni la spécificité ni la sensibilité des deux marqueurs de première intention.

**a)-Le grade histologique :**

La notion du grade histologique a été introduite par l'ENETS en 2006. Ce grade est incontournable dans le compte rendu anatomopathologique. C'est un élément indispensable dans la classification des TNE, l'évaluation de leur pronostic et un élément clé dans la décision thérapeutique pour une prise en charge efficace et adaptée pour les patients. Le grade de l'ENETS combine l'indice de prolifération (Ki-67 : pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB-1 sur 2000 cellules dans les zones de plus haute densité cellulaire) et l'indice mitotique (nombre de mitoses sur 10 grands champs à fort grossissement).

***Tableau II : Le grade histologique [4].***

<b>Grade histologique</b>	<b>Index mitotique</b>	<b>index Ki67</b>
<b>G1</b>	< 2 (/2 mm <sup>2</sup> )	≤ 2 %
<b>G2</b>	entre 2 et 20 (/2 mm <sup>2</sup> )	entre 3 et 20 %
<b>G3</b>	> 20 (/2 mm <sup>2</sup> )	> 20 %

Si l'index mitotique et l'index Ki67 sont discordants, la valeur la plus élevée des deux doit être retenue pour l'établissement du grade.

3 grades ont été définis (Tableau II) : G1 pour les tumeurs peu proliférantes, G2 pour les tumeurs de capacités intermédiaires et G3 pour les tumeurs fortement proliférantes [4]. La plupart des tumeurs bien différenciées sont des grades G1 et G2, alors que toutes les tumeurs peu différenciées sont G3 [4].

### **b)-La classification anatomo-pathologique OMS (2010)**

#### **des TNE digestives:**

Toute TNE gastro-entéro-pancréatiques est considérée comme susceptible d'être maligne. La classification OMS 2010 adopte des concepts différents des autres classifications qui lui ont précédées. Cette classification n'a pas l'objectif de distinguer entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne comme l'a fait la classification de l'OMS 2000.

Les critères cliniques ne sont pas utilisés. La classification OMS 2010 se base que sur des critères strictement histologiques. Elle utilise les grades G1, G2 et G3 proposés initialement par l'ENETS en 2006. Elle comporte 4 catégories :

- Les tumeurs neuroendocrines G1, de morphologie bien différenciée et de faible capacité proliférative ;
- Les tumeurs neuroendocrines G2, de morphologie bien différenciée et de capacité prolifératives intermédiaire ;
- Les carcinomes neuroendocrines, de morphologie peu différenciée, à petites ou à grandes cellules ;
- Les carcinomes mixtes adéno-neuroendocrines, qui associent un contingent carcinomateux non endocrine et un contingent neuroendocrine, généralement peu différencié [7].

**Tableau III : Classification OMS 2010 [12].**

	<b>Morphologie</b>	<b>Index mitotique</b>	<b>Ki-67</b>
<b>Tumeur neuroendocrine G1</b>	Bien différenciée	< 2 mitoses	≤ 2%
<b>Tumeur neuroendocrine G2</b>	Bien différenciée	2-20 mitoses	3-20%
<b>Carcinome neuroendocrine G3</b>	Peu différenciée, à petites ou grandes cellules	>20 mitoses	>20%
<b>Carcinomes adénoneuroendocrines</b>			

**c)-La classification TNM :**

Longtemps, aucune classification TNM n'était disponible pour les TNE gastro-entéro-pancréatiques. Mais aujourd'hui, plusieurs classifications existent, deux d'entre elles sont les plus connues et les plus utilisées : la classification TNM « officielle » par l'UICC/AJCC parue en 2010 et une autre proposée par la société européenne des TNE (ENETS) utilisée depuis 2006.

Ces deux classifications sont identiques pour les TNE digestives sauf pour les TNE pancréatiques, appendiculaires et pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés.

Les propositions de l'ENETS concernent toutes les TNE GEP, bien ou peu différenciées, quelque que soit leur siège anatomique (l'estomac, l'intestin grêle, le

pancréas, l'appendice, le côlon-rectum). Par ailleurs, la classification TNM de l'UICC ne concerne que les TNE bien différenciées du tube digestif ; les TNE peu différenciées du tube digestif et les TNE pancréatiques peu ou bien différenciées [4] seront classées comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation.

Les deux classifications peuvent être utilisées-même simultanément- car aucune d'entre elle ne s'impose de façon claire, le plus important est de préciser, lors du compte rendu anatomopathologique, laquelle a été utilisée. La seule exception est la classification TNM de l'appendice où les propositions de l'ENEST sont plus proches de la réalité clinique que celles de l'UICC.

La classification TNM des TNE pancréatiques proposée par l'IUCC, celle de les classer comme les carcinomes non neuroendocrines pancréatiques a été critiquée par les chirurgiens qui soulignent que les TNE et les adénocarcinomes entretiennent des rapports différents avec les vaisseaux qu'ils engainent. Les TNE envahissent rarement les parois des vaisseaux ce qui permet de les cliver en peropératoire [4].

**Tableau IV : Classification TNM des TNE digestives selon l'ENETS [2].**

**T – Tumeur primitive :**

<b>T</b>	<b>Estomac</b>	<b>Intestin grêle</b>	<b>Pancréas</b>	<b>Appendice</b>	<b>Côlon-rectum</b>
<b>TX</b>	Tumeur non évaluable				
<b>T0</b>	Pas de tumeur identifiable				
<b>Tis*</b>	T < 0,5 mm	NA	NA	NA	NA
<b>T1</b>	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T ≤ 1cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T ≤ 1cm	T limitée au pancréas et T ≤ 2cm	T envahit sous-muqueuse ou musculuse et T ≤ 1cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a : <1cm, T1b : 1-2 cm)
<b>T2</b>	T envahit musculuse ou sous-séreuse ou T >1 cm	T envahit musculuse ou T >1 cm	T limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	T envahit sous-muqueuse, musculuse et/ou mésoappendice sur ≤ 3 mm et T ≤ 2 cm	T envahit musculuse ou T >2cm
<b>T3</b>	T envahit séreuse	T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule, jéjunum proximal) – T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum distal)	T envahit le duodénum ou la voie biliaire ou T > 4 cm	T envahit mésoappendice sur >3 mm et/ou T >2 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
<b>T4</b>	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit les vaisseaux (axe coeliaque, A mésentérique sup), estomac, rate, côlon ou surrénale	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

\*seulement dans l'estomac où des TNE in situ (Tis) sont décrites.

N et M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive.

N – Ganglions lymphatiques régionaux : les deux classifications sont identiques :

<b>NX</b>	Statut non évaluable
<b>N0</b>	Absence de métastase ganglionnaire
<b>N1</b>	Présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance : les deux classifications sont identiques :

<b>MX</b>	statut non évaluable
<b>M0</b>	absence de métastase à distance
<b>M1</b>	présence de métastases à distance

Stades :

<b>Stade 0*</b>	Tis	N0 M0
<b>Stade I</b>	T1**	N0M0
<b>Stade IIa</b>	T2	N0M0
<b>Stade IIb</b>	T3	N0M0
<b>Stade IIIa</b>	T4	N0M0
<b>Stade IIIb</b>	Tout T	N1M0
<b>Stade IV</b>	Tout T	Tout N M1

\* dans l'estomac seulement

\*\* dans le côlon, Ia et Ib correspondent respectivement aux tumeurs T1a et T1b, voir tableau ci-dessus.

*Tableau V : Classification TNM des TNE digestives selon l'UICC 2009 [2].*

<b>T</b>	<b>Estomac</b>	<b>Intestin grêle</b>	<b>Pancréas</b>	<b>Appendice</b>	<b>Côlon-rectum</b>
<b>TX</b>	Tumeur non évaluable				
<b>T0</b>	Pas de tumeur identifiable				
<b>Tis</b>	T < 0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA
<b>T1</b>	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T ≤ 1cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T ≤ 1cm	T limitée au pancréas et T ≤ 2cm	T ≤ 2cm (T1a : ≤ 1 cm, T1b : > 1 – 2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a : < 1cm, T1b : 1-2 cm)
<b>T2</b>	T envahit musculéuse ou sous-séreuse ou T > 1 cm	T envahit musculéuse ou T > 1 cm	T limitée au pancréas et T > 2 cm	T envahit le caecum ou T > 2-4 cm	T envahit musculéuse ou T > 2cm
<b>T3</b>	T envahit séreuse	T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule) – T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum)	T dépassant le pancréas mais n'envahit pas axe coeliaque ni artère mésentérique supérieure	T envahit l'iléon ou T > 4 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
<b>T4</b>	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit l'axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

N et M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive.

N – Ganglions lymphatiques régionaux : les deux classifications sont identiques :

<b>NX</b>	Statut non évaluable
<b>N0</b>	Absence de métastase ganglionnaire
<b>N1</b>	Présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance : les deux classifications sont identiques :

<b>MX</b>	statut non évaluable
<b>M0</b>	absence de métastase à distance
<b>M1</b>	présence de métastases à distance

Stades :

<b>Stade 0*</b>	Tis	N0 M0
<b>Stade I</b>	T1**	N0M0
<b>Stade IIa</b>	T2	N0M0
<b>Stade IIb</b>	T3	N0M0
<b>Stade IIIa</b>	T4	N0M0
<b>Stade IIIb</b>	Tout T	N1M0
<b>Stade IV</b>	Tout T	Tout N M1

\* dans l'estomac seulement

\*\* dans le côlon, Ia et Ib correspondent respectivement aux tumeurs T1a et T1b, voir tableau ci-dessus.

**Stades (appendice)**

Stade I	T1	N0M0
Stade II	T2, T3	N0M0
Stade III	T4	N0M0
	Tout T	N1M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

**Stades (tumeurs pancréatiques)**

Stade 0	Tis	N0 M0
Stade Ia	T1	N0M0
Stade Ib	T2	N0M0
Stade IIa	T3	N0M0
Stade IIb	T1, T2, T3	N1 M0
Stade III	T4	Tout N M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

**d)-Recommandations TENpath sur la rédaction du compte-rendu anatomopathologique – Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte-rendu [2]:**

- **Localisation anatomique**
- **Type de prélèvement**
- **Caractères macroscopiques**
- **Arguments diagnostiques :**
  - histologiques : tumeur bien ou peu différenciée
  - immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine
- **Grade histologique :**
  - index mitotique : valeur absolue (à évaluer dans 2 mm<sup>2</sup>)
  - index Ki 67 : valeur absolue (indiquer la technique d'immunodétection et le mode de lecture, évaluer dans 500 à 2000 cellules selon les recommandations de l'OMS)
  - Grade G1, G2, ou G3
- **Classification OMS :**
  - Tumeur neuroendocrine G1
  - Tumeur neuroendocrine G2
  - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
  - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
  - Carcinome adéno-neuroendocrine
- **Extension de la tumeur :**
  - Invasion locale (en profondeur dans la paroi digestive, du tissu adipeux péri-pancréatique, envahissement d'organes voisins)
  - Etat des limites, mesure des marges

- **Stade TNM :**

- pT/pN : indiquer clairement la classification utilisée
- Nombre de ganglions métastatiques/ examinés

- **Autres informations :**

- Autres facteurs histopronostiques (embols vasculaires, engainements périnerveux ; si appendice : extension au mésoappendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base)
- Lésions associées du tissu péri-tumoral.

### **III- TRAITEMENT :**

Le traitement des TNE nécessite une approche multidisciplinaire coordonnée. Les traitements proposés ont un double objectif : réséquer la tumeur ou limiter son extension et contrôler les sécrétions hormonales. Ces traitements peuvent être prescrits seuls ou le plus souvent associés pour plus d'efficacité et pour minimiser les chances de résistance à l'un des traitements. Il convient de distinguer d'emblée le traitement des TNE bien différenciées des CNE peu différenciées qui sont des entités complètement distinctes sur le plan thérapeutique et évolutif.

#### **1. Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (G1, G2) :**

##### **1.1. Moyens :**

###### **a- La stratégie de surveillance sans traitement :**

Elle peut être proposée lors de la prise en charge initiale ou après une ou plusieurs séquences de traitements. Cependant, cette stratégie de surveillance « active » ne doit pas être interprétée comme liée à l'absence de solution thérapeutique ou à un échec thérapeutique.

### **b- La chirurgie :**

La résection chirurgicale est le seul traitement curatif des tumeurs neuroendocrines.

L'attitude thérapeutique dépend de beaucoup de paramètres :

- La localisation de la tumeur primitive, car le traitement diffère d'un site à l'autre.
- De la taille, du grade de différenciation, de l'envahissement en profondeur et ganglionnaire, en cas de tumeur localisée.
- Le type et le volume de l'extension tumorale (ganglionnaire, hépatique ou extra-hépatique).

La chirurgie doit systématiquement être discutée en comité pluridisciplinaire comprenant des spécialistes de ces tumeurs ainsi que des anesthésistes. L'avis de ces derniers est important avant l'acte chirurgical, car les hypersécrétions hormonales des tumeurs fonctionnelles doivent être connues et contrôlées, leurs conséquences lors de la manipulation de la TE peuvent engager le pronostic vital [1].

### **c- Traitement médical :**

#### **❖ Les analogues de la somatostatine :**

L'objectif des analogues de la somatostatine est de permettre le contrôle du syndrome carcinoïde : la disparition des diarrhées, la diminution en durée et en fréquence des épisodes de flush, ainsi que la diminution du risque de survenue de crises carcinoïdes en peropératoire. Ils ont également une action anti-tumorale.

L'octréotide est le premier analogue de somatostatine synthétisé dans les années 1980. Il a une durée de vie plus longue que la somatostatine naturelle. Il existe sous deux formulations [13] :

- L'octréotide de *courte durée d'action* qu'on peut administrer de façon continue en infusion ou par voie sous-cutanée (SC).
- L'octréotide LP, de *longue durée d'action*, administré une fois par mois en intramusculaire (IM) 20 à 30 mg par injection.

Le Lanréotide a la même affinité aux récepteurs de la somatostatine que l'octréotide. Il existe aussi sous deux formulations :

- Le Lanréotide à libération prolongée (LP), administré en injection intramusculaire (IM) une fois toutes les deux semaines.
- Le Lanréotide autogel, administré en injection sous-cutanée (SC) profonde une fois toutes les quatre semaines.

Une étude en « cross-over » (tableau VI) comparant l'efficacité de l'Octréotide SC et le lanréotide LP avait montré qu'il n'existait pas de différence entre les deux traitements en termes de réponse clinique et biochimique [1, 13].

**Tableau VI : Etude de « cross-over » évaluant l'octréotide et le lanréotide dans le traitement des malades ayant un syndrome carcinoïde (n = 28) [70].**

	<b>Octréotide 400-600 µg/ j</b>	<b>Lanréotide 30 mg/ 10j</b>
<b>Amélioration des symptômes (%) :</b>		
- diarrhée	50	45
- flushes	68	54
<b>Réduction du marqueur (%)</b>	50	58
<b>Préférence des malades (%)</b>	32	68

Une étude ultérieure a comparé l'octréotide SC pluriquotidien à l'octréotide LP administré tous les 28 jours ; il n'existait pas de différence non plus en terme de réponse clinique, justifiant ainsi l'utilisation de la forme retard, beaucoup appréciée par les patients pour le confort important qu'elle leur apporte, de part son coût moins onéreux, sa simplicité d'administration à intervalle espacé [1].

L'essai de phase III PROMID randomisé comparant l'octreotide LAR (30mg) au placebo dans le traitement de TNE du moyen intestin, a montré un net bénéfice en survie (14,3 mois vs 6 mois)[105]. L'essai phase III CLARINET a comparé le lanreotide autogel (120mg) vs placebo chez des patients avec TNE entéro-pancréatiques avec un Ki 67 <10% ; la médiane de survie sans progression a été nettement améliorée et a été estimée à 24 mois chez respectivement 65,1% vs 33% des cas [104].

Les analogues de la somatostatine sont généralement bien tolérés. Cependant, ils peuvent causer quelques troubles digestifs transitoires au début du traitement. Les calculs vésiculaires sont fréquemment constatés au cours d'un traitement prolongé en raison d'une stase vésiculaire par diminution de la motricité biliaire.

#### **❖ L'Interférons- $\alpha$ :**

L'interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) a été introduit dans le début des années 1980, comme traitement antiprolifératif et antisécrétoire des TNE GEP et pourrait avoir des effets antiangiogéniques. Sur une étude étalée sur 4ans, les réponses cliniques et biochimiques ont été notées chez environ 50% des patients avec une stabilisation de la maladie dans 60 – 80% des cas. Cependant, une réduction tumorale significative n'apparaît que dans 10-15% des cas [14].

Les effets secondaires de l'IFN- $\alpha$  aux doses habituellement utilisées ne sont pas négligeables. On peut assister à une asthénie chronique, des céphalées, un

syndrome pseudo-grippal, une dépression, des troubles de l'humeur, une dysthyroïdie, une pancytopénie...

Le contrôle des symptômes, même s'il est tardif, est comparable à celui des analogues de la somatostatine, mais la tolérance est moins bonne vu la toxicité que celui-ci engendre [1].

❖ **Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :**

L'oméprazole a été le premier inhibiteur de la pompe à protons, suivi du lansoprazole et du pantoprazole. Ce sont des inhibiteurs irréversibles de la pompe à protons. Ils permettent ainsi d'inhiber la sécrétion d'acide gastrique avec une efficacité quasi absolue vu qu'ils la réduisent de 95% sans modification du volume de sécrétion, ni de la motricité gastrique [15]. Cette efficacité est supérieure à celles des autres anti-ulcéreux (Antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2 : anti-H2). À fortes doses, ils peuvent abolir complètement la sécrétion gastrique. Leur durée d'action est prolongée (> 24 heures).

Les IPP offrent ainsi un avantage notable en termes de facilité d'utilisation, donc d'observance, d'efficacité et de tolérance. Les IPP sont principalement utilisés dans le Syndrome de Zollinger-Ellison.

❖ **La chimiothérapie systémique :**

La chimiothérapie est utile dans certaines TNE, surtout quand il existe des métastases. Plusieurs produits sont utilisés et sont le plus souvent associés entre eux.

Les premiers résultats qui ont démontrés l'efficacité de la chimiothérapie sur les tumeurs neuroendocrines étaient sur les TNE du pancréas en 1968. Murray-Lyon rapporta l'efficacité de la streptozotocine (STZ) dans un cas d'insulinome [1]. Ultérieurement, une compilation de plusieurs études confirmait cette efficacité

avec un taux de réponses tumorales de 42% qui était probablement surestimé puisque les évaluations des réponses n'étaient pas faites à l'époque selon les critères de l'OMS [1]. D'autres molécules sont également actives : l'adriamycine, le 5-fluorouracile, son analogue oral la capécitabine, la dacarbazine, son analogue par voie orale le témozolomide.

Pour la polychimiothérapie, plusieurs combinaisons peuvent être utilisées: 5-Fluorouracile (5-FU) + STZ, adriamycine + STZ, adriamycine + 5FU, dacarbazine + 5FU, Temozolomide + Capécitabine, FOLFOX (5FU + Oxaliplatine).

L'indication de la chimiothérapie et de ses modalités dépend de la localisation de la tumeur primitive mais également de la ligne de traitement.

❖ **La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH):**

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique est une forme de traitement des métastases hépatiques, qui repose essentiellement sur la vascularisation tumorale de ces métastases qui est principalement artérielle. Elle consiste à administrer des agents chimiothérapeutiques via un cathéter à chambre implantable (Port-a-Cath) placé temporairement dans l'artère hépatique. Ce dernier peut être positionné lors d'une intervention chirurgicale ou bien lors d'une artériographie. Le but de ce type de traitement est de pouvoir administrer à la tumeur une dose nettement plus élevée de chimiothérapie que celle administrée par voie systémique. Ce traitement peut se faire lors d'une hospitalisation de jour, il est répété, souvent à raison de deux fois par mois.

Cette technique a moins d'effets secondaires comparativement à une chimiothérapie standard, la dose délivrée dans l'artère hépatique cible directement les cellules tumorales hépatiques, évitant la majeure partie des cellules hépatiques saines, et le reste du corps n'est que peu exposé aux médicaments administrés.

Ce traitement n'est qu'exceptionnellement proposé à l'heure actuelle. En effet l'expérience de l'Institut Gustave Roussy est peu encourageante [1]: 19 patients ont été traités de 1984 à 1995, ils présentaient dans 15 cas une TNE du tube digestif, les 4 autres cas étaient un insulinoïdome, un somatostatinoïdome, une TNE non sécrétante du pancréas et une forme métastatique au foie sans primitif connu. La CIAH n'a pu être entamée convenablement que chez 9 patients avec 16 cures en moyenne, trois de ces 9 patients ont eu une réponse objective, et 3 une stabilisation.

❖ **La chimioembolisation hépatique :**

A le même principe que la chimiothérapie intra-artérielle hépatique. Des agents injectés par voie artérielle, suivent le flux artériel pour se concentrer dans les cellules métastatiques du foie.

Une embolisation avec des gélamines résorbables est effectuée pour stopper le flux sanguin artériel, après l'administration d'agent(s) chimiothérapeutique(s), pendant une durée limitée d'environ 48 h. Ainsi, le relargage progressif de fortes concentrations de l'agent de chimiothérapie crée une nécrose ischémique. L'effet de cette ischémie de l'artère hépatique est majeur, mais la revascularisation rapide par des artères autres que l'artère hépatique limite la durée d'efficacité.

La nécrose tumorale est à l'origine du syndrome inflammatoire post-embolisation, qui est du probablement au relargage intense des cytokines 1 à 4 jours après la chimioembolisation [1].

Cette technique est utilisée dans le but de réduire la masse tumorale et de contrôler la sécrétion hormonale afin d'améliorer la qualité de vie et prolonger la survie. Elle peut être efficace comme traitement antiprolifératif aussi bien que dans le contrôle des symptômes.

L'immense majorité des équipes utilise la doxorubicine à des doses aux alentours de 1mg/kg, mais quelques études Nord Américaines ont utilisé le CAM (cisplatine+ doxorubicine+ mitomycine C) qui est d'une toxicité très importante [1]. La streptozotocine à été utilisé dans une courte série de 15 patients, son pH acide avait causé des douleurs lors de l'injection intra-artérielle hépatique ce qui oblige à recourir à une anesthésie générale pour une efficacité équivalente à la doxorubicine d'emploi plus aisé [1].

Les taux de réponse symptomatique varient entre 40 et 80%, et entre 50 et 60% pour la réponse biochimique avec une survie globale de 5 ans [72, 73, 74].

Il faut cependant prendre en compte les contre- indications formelles à l'embolisation ; l'insuffisance hépatique, la thrombose complète de la veine porte et l'ictère rétionnel [14].

#### **❖ Les thérapies moléculaires ciblées :**

Des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des différents mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse et le développement des TNE digestives. Ceci a permis l'avènement de thérapeutiques ciblées dirigées contre les anomalies moléculaires qui contribuent à la croissance et au développement de ces tumeurs. En effet, les TNE sont des tumeurs très vascularisées, elles expriment fortement un grand nombre de facteurs de croissances pro-angiogéniques ainsi que leurs récepteurs, comme le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) dont le degré d'expression est corrélé à une plus grande agressivité de la tumeur. Ainsi, l'utilisation d'agents anti-angiogéniques, a permis de disposer de nouvelles options thérapeutiques efficaces dans les TNE.

Le *sunitinib* (inhibiteur de tyrosine-kinase à large spectre), est un agent anti-angiogénique actuellement validé dans le traitement des TNE bien différenciées.

L'essai de RADIANT-3 a permis à la FDA (Food and Drug Administration) d'approuver le sunitinib dans les TNE pancréatiques avancées en 2011 [13].

L'autre classe thérapeutique indiquée dans les TNE bien différenciées est celle ciblant des inhibiteurs de mTOR, appartenant à la voie de signalisation intracellulaire PI3K/AKT/mTOR, avec en chef de fil l'*everolimus*. L'essai de phase III Radiant 4 (Everolimus vs placebo) dans le traitement des TNE avancées gastro-intestinales et pulmonaires, a montré une augmentation significative de la survie sans progression avec l'*everolimus* pour les TNE avancées bien différenciées G1 [13].

Le *bévacizumab*, un anticorps monoclonal ciblant VEGF, a également montré des résultats prometteurs en association avec des molécules cytotoxiques comme la capécitabine, l'oxaliplatine, la streptozocine et le témozolomide dans des études de phase II [17] chez des patients atteints de TNE métastatiques et non résécables. Globalement, une stabilité tumorale était obtenue chez la majeure partie des patients et une réponse partielle dans 15 à 30 % des cas selon les travaux.

Un essai de phase II récemment randomisé comparant la combinaison everolimus et bévacizumab versus everolimus monothérapie dans les TNE pancréatiques localement avancées ou métastatiques, a montré des différences significatives en terme de taux de réponse (31% vs 12%,  $p = 0.005$ ), mais pas en terme de survie globale (36.7 mois vs 35 mois) [71].

❖ **La radiothérapie métabolique (RTM) ou radiothérapie vectorisée interne (RVI):**

La radiothérapie « interne » est une modalité de traitement systémique ou général. Elle est fondée sur la fixation d'une molécule radiomarquée (radionucléide) par des cellules tumorales disséminées dans divers endroits de l'organisme, dans le but de

délivrer localement une dose de radiations à visée thérapeutique. Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés : l'Yttrium 90, le Lutétium 177 ou l'Indium 111.

Les analogues radiomarqués de la somatostatine ont longtemps étaient initialement utilisés à visée diagnostique grâce à leur grande affinité aux récepteurs de la somatostatine exprimés au niveau des TNE digestives. Leur ciblage tumoral direct a conduit à développer des applications thérapeutiques. Ainsi, l'utilisation des analogues radiomarqués de la somatostatine comme vecteur de la RVI a apporté de grands espoirs thérapeutiques.

L'essai de phase III randomisé NETTER-1 récemment présenté au congrès de l'American society of clinical oncology (ASCO), a démontré la supériorité de la RVI au Lutétium 177 en association aux analogues de la somatostatine versus analogues de la somatostatine seuls à fortes doses dans les TNE inopérables, SSTR-positives, métastatiques de l'intestin moyen [13].

Le but de la radiothérapie interne est d'augmenter la dose d'irradiation délivrée à la tumeur tout en diminuant les effets secondaires en limitant le plus possible l'irradiation des tissus sains. Cependant, quelques effets secondaires sont inévitables comme l'atteinte de la moelle osseuse qui est hautement radiosensible avec risque d'hémopathie maligne ultérieure. Dans le cas des RTM par analogues de la somatostatine, un risque d'irradiation splénique et rénale est possible et doit être pris en compte car ces deux organes fixent intensément la molécule radiomarquée.

#### **❖ La radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe permet un traitement locorégional. Elle n'a pas de place dans le traitement des TNE GEP localement avancées, ou métastatiques sauf pour

les métastases osseuses ou cérébrales comme traitement palliatif.

❖ **La radiofréquence (RF) :**

La radiofréquence est une technique de destruction locale des tumeurs hépatiques qui a actuellement supplanté les autres techniques que sont la cryothérapie, le laser ou l'injection intra-métastatique d'alcool absolu, en raison de son efficacité et de ses effets secondaires moindres. Elle a pour but d'exploser les cellules tumorales à une température supérieure à 60°C grâce à un courant sinusoïdal de 400 à 500 KHz provoquant ainsi une dénaturation cellulaire irréversible. La RF hépatique percutanée est le plus souvent pratiquée sous anesthésie générale pour permettre une balistique précise par l'opérateur et offrir un confort au patient.

L'efficacité de la radiofréquence ne dépend pas du type histologique, seule la taille de la tumeur influence l'efficacité du traitement. Sa population cible est proche de celle de la chirurgie qui reste aujourd'hui le meilleur traitement démontré pour les métastases hépatiques résécables [1].

Le taux de complications majeures après RF est de l'ordre de 5% [75].

**1.2. Indications :**

La majorité des recommandations émanent de celles du thésaurus de la fédération française de cancérologie digestive, récemment actualisé en 2016, et de plusieurs revues récentes de la littérature.

**a)- Stratégie de surveillance :**

Une stratégie de surveillance est justifiée pour les tumeurs à évolution lente, ou quand l'organisme nécessite une période de récupération suite à la toxicité des traitements. Les indications de la stratégie de surveillance sont les suivantes :

Métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique <25-50 %, absence de métastases osseuses, Ki67 < 10%

**b)- Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales :**

L'hypersécrétion hormonale d'origine tumorale, nécessite souvent un traitement urgent. Ce syndrome hormonal se voit le plus souvent en cas de TNE digestive du bloc duodéno-pancréatique ou de l'intestin moyen qui comprend l'intestin grêle, la valvule iléocæcale et une partie du côlon droit. Il doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué (sauf syndrome de Zollinger-Ellison : IPP immédiatement).

**❖ Le contrôle du syndrome carcinoïde :**

Le traitement par les analogues de la somatostatine (Lanréotide ou Octréotide) est impératif en présence d'un syndrome carcinoïde clinique.

Le traitement du syndrome carcinoïde simple non compliqué peut se faire en ambulatoire. Le traitement initial est débuté par l'octréotide à courte durée d'action en SC (Sandostatine\*), à raison de 100-200 µg 3 fois/ jour selon l'intensité des symptômes. La dose doit être titrée en l'augmentant jusqu'au contrôle des symptômes[1] pendant 10 à 15 jours avant de se convertir à la thérapie de longue durée d'action qui représente la traitement de fond des TNE [14]. La forme retard peut être débutée alors après la rémission symptomatique. Cependant, il est recommandé de continuer le traitement initial pendant 2 à 3 semaines jusqu'à atteindre un niveau stable de la forme retard (octréotide LP ou lanréotide autogel) [13].

La dose de départ du lanréotide est de 90 mg, elle peut augmenter à 120 mg. Celle-ci peut être diminué jusqu'à 60 mg/ mois si absence de symptômes ou de cas

d'urgences nécessitant l'injection « de secours » de l'octréotide. Pour l'octréotide LP, les dosages disponibles sont de 10, 20 ou 30 mg.

En cas de persistance des symptômes, on peut augmenter la dose de l'analogue retard ou diminuer l'intervalle entre les injections de 28 à 21 jours. Un autre moyen est possible celui d'administrer des interdoses d'octréotide SC, cette option d'administration est appelé traitement de « secours ». Par ailleurs, en cas de diarrhée persistante, il faut chercher d'autres causes qui peuvent être liées à une malabsorption des sels biliaires après résection de l'intestin grêle.

Si le syndrome carcinoïde persiste malgré l'optimisation du traitement antisécrétoire et en l'absence de d'autres causes de diarrhée, l'association des analogues de la somatostatine à d'autres traitements (cytotoxiques, chirurgie ou Chimio-embolisation) peut être envisagée.

L'interféron  $\alpha$  peut être utilisé à la place des analogues de la somatostatine pour son effet antisécrétoire à l'exception du syndrome carcinoïde aigu. La dose habituelle utilisée est de 3 à 5 millions d'unités en sous-cutanée, trois à cinq fois par semaine [14].

En cas de manipulation chirurgicale ou locorégionale (chimio-embolisation) d'une tumeur sécrétante, une libération hormonale (sérotonine, tachykinine ou bradykinine) massive peut survenir et entraîner un syndrome carcinoïde aigu avec une instabilité hémodynamique sévère, une insuffisance cardiaque aiguë ou un bronchospasme. Ces conséquences peuvent être évitées avec un traitement aux analogues préventif.

❖ **Traitement antisécrétoire des autres syndromes sécrétoires :**

- Pour le SZE : IPP à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et si possible sécrétoire (débit acide basal résiduel < 10 mmol H<sup>+</sup>/h). Débuter à la

dose de 60 mg/j (équivalent oméprazole) [76]. Les IPP ont aujourd'hui une place quasi exclusive dans le traitement antisécrétoire des gastrinomes, tandis que la gastrectomie totale est devenue exceptionnelle et que la résection du gastrinome lui-même est le traitement de référence.

- Diarrhée par VIPome, glucagonome symptomatique : analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) à doses adaptées aux symptômes [76].
- Insulinome : apports suffisants de sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine en cas d'échec sous surveillance initiale en milieu hospitalier (risque d'hypoglycémie paradoxale). Everolimus en cas d'insulinome métastatique et d'hypoglycémies persistantes malgré les autres traitements [77, 78].
- Traitement antitumoral en cas d'échec du traitement symptomatique, notamment embolisation/chimioembolisation hépatique, radiothérapie interne vectorisée, chirurgie de réduction tumorale [76].

***c)- Traitement antitumoral des TNE bien différenciées non métastatiques :***

**❖ TNE bien différenciées duodéno-pancréatiques :**

Avant tout geste thérapeutique, on doit s'assurer de l'existence ou non des NEM1, à rechercher systématiquement devant une tumeur neuroendocrine duodéno-pancréatique.

- En l'absence de NEM1, généralement le traitement chirurgical est proposé après quelques mois de surveillance ou directement après le diagnostic. Toute exérèse doit être associée à un curage ganglionnaire, à l'exception des TNE énucléables et des insulinomes [76].

Pour les petites tumeurs G1 < 2cm (T1) non énucléables de la tête du pancréas, une stratégie de surveillance peut-être envisagée [76].

- En présence de NEM1, le traitement chirurgical sera proposé dans des situations particulières [76]:

- les tumeurs > 2cm, les tumeurs qui augmentent de taille, ou présence d'adénopathies, tumeurs fonctionnelles type insulinome, glucagonome ou Vipome. Dans ce cas là, une pancréatectomie distale et une énucléation des tumeurs de la tête du pancréas seront proposés par les experts afin d'être le plus conservateur possible. Il doit être défini en RCP avec un chirurgien ayant une expertise dans la NEM 1.

Aucun traitement adjuvant n'est nécessaire.

#### **❖ TNE bien différenciées du grêle :**

La chirurgie reste le traitement de référence pour les tumeurs neuroendocrines du grêle bien différenciées non métastatiques. La résection chirurgicale doit être accompagnée d'une exploration de toute la cavité abdominale et de l'ensemble du grêle car ces tumeurs peuvent être multiples dans 20-30% des cas [76]. Un curage ganglionnaire doit être effectué, remontant jusqu'à l'origine des vaisseaux mésentériques supérieurs dans leur portion rétropancréatique. La chirurgie doit alors être la plus conservatrice afin de prévenir le risque de grêle court.

En cas de mésentérite rétractile, la chirurgie est systématique en raison des complications que celle ci peut engendrer ultérieurement.

Il n'existe aucune indication à un traitement adjuvant.

❖ TNE bien différenciées du rectum [79] :

*Tableau VII : Stratégies thérapeutiques [2].*

Taille tumeur	Facteurs pronostiques	Traitements recommandés
<10 mm	. Pas d'envahissement vasculaire .Pas d'envahissement de la musculuse . ET grade G1	. Exérèse endoscopique (EMR-C, ESMR-L, ESD)
	. Envahissement vasculaire . Ou envahissement de la musculuse . Ou grade G2	. Résection radicale avec curage ganglionnaire . Ou exérèse endoscopique si G2 « faible » . Ou résection transanale, TEM
10 – 19 mm	. Pas d'extension ganglionnaire . Pas d'envahissement vasculaire . Pas d'envahissement de la musculuse . ET grade G1	. Résection transanale, TEM . Ou exérèse endoscopique si taille < 15 mm
	. Extension ganglionnaire . Ou envahissement vasculaire . Ou envahissement de la musculuse . Ou grade G2	. Résection radicale avec curage ganglionnaire . Ou exérèse locale si comorbidités contre-indiquant un curage
≥ 20 mm	. Absence de métastases à distance	. Résection radicale avec curage ganglionnaire . Ou exérèse locale si comorbidités contre-indiquant un curage

EMR : mucosectomie endoscopique ; EMR-C : mucosectomie endoscopique avec aspiration au moyen d'un capuchon ; ESMR-L : résection sous-muqueuse endoscopique avec ligature élastique ; ESD : dissection sous- muqueuse endoscopique ; TEM : microchirurgie transanale endoscopique.

Il n'y a aucune indication à un traitement adjuvant.

❖ **TNE bien différenciées du colon :**

Chirurgie carcinologique type adénocarcinome.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

❖ **TNE bien différenciées de l'appendice :**

- $\leq 1$  cm : appendicectomie, sans traitement ni exploration complémentaires si G1 et résection R0 (tumeurs bénignes).
- 2 cm : colectomie droite avec curage ganglionnaire après recherche de métastases.
- Entre 1 et 2 cm : discussion d'une chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage) si : tumeur localisée à la base appendiculaire, G2, métastases ganglionnaires, extension dans le mésoappendice  $> 3$  mm (pT3 selon l'ENETS), embolies veineux ou lymphatiques. Cependant, l'intérêt de cette chirurgie complémentaire n'a pas encore été évalué correctement.

Il n'y a pas de recommandation pour les tumeurs G2  $< 1$  cm : simple appendicectomie ou colectomie droite.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

❖ **TNE gastriques bien différenciées :**

Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 :

- $\leq 1$ cm et G1 : c'est des tumeurs très nombreuses et bénignes, il faut faire une résection endoscopique ou surveillance simple de la muqueuse atrophique.
- $> 1$ cm sans invasion de la musculature (échoendoscopie) ni métastase ganglionnaire et G1 : résection endoscopique par mucosectomie.

- > 1cm, invasion musculuse (échoendoscopie) ou métastase ganglionnaire ou G2 : discussion de la résection chirurgicale de la tumeur ou des tumeurs ayant ces caractéristiques ou antrectomie en fonction du terrain, de la localisation et du nombre des tumeurs. Très exceptionnellement gastrectomie totale (essentiellement en cas de SZE/NEM 1).

TNE gastrique sporadique (en dehors du cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1) : chirurgie carcinoïde de type adénocarcinome.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

#### **d)- Traitement antitumoral des TNE bien différenciées**

##### **métastatiques (essentiellement métastases hépatiques) :**

Les métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE bien différenciées ne sont résécables que si toutes les tumeurs visibles (métastases et tumeur primitive) sont résécables en totalité, de croissance « lente » (après un temps d'évaluation), avec un  $Ki67 \leq 10\%$ , et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables, une résection de ces métastases et de la tumeur primitive sera indiquée.

##### **\* Métastases hépatiques bien différenciées macroscopiquement résécables ou destructibles en totalité, peu évolutives :**

Si ces métastases sont résécables, la résection chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases sera complétée par d'autres techniques de destruction tumorale (radiofréquence, micro-ondes...). Cette résection peut être réalisée en plusieurs temps en fonction de la lourdeur du geste chirurgical.

D'autres traitements optionnels sont proposés pour ces métastases hépatiques résécables comme la radiofréquence percutanée ou encore la chimioembolisation [81].

**\* Métastases hépatiques bien différenciées non résécables :**

**❖ TNE duodéno-pancréatique bien différenciées métastatiques non résécables (essentiellement métastases hépatiques) :**

En cas d'existence de métastases hépatiques non résécables, la prise en charge de la tumeur primitive sera différente ; une stratégie de surveillance de quelques mois ou un traitement systémique seront proposés avant tout geste chirurgical afin de vérifier l'absence de progression rapide des métastases. Le traitement chirurgical concernera alors les tumeurs bien différenciées avec un indice de prolifération  $Ki67 < 10\%$  (seuil non formellement défini), à vitesse de croissance métastatique « lente », plutôt localisées à gauche (chirurgie moins lourde, ne contre-indiquant pas les futurs traitements locorégionaux hépatiques type radiofréquence ou chimioembolisation).

- Métastases non progressives et non symptomatiques, avec un envahissement hépatique  $< 25-50\%$ , un  $Ki67 < 10\%$ , et absence de métastases osseuses : surveillance ou traitement par analogues de la somatostatines à dose anti-tumorale (lanréotide Autogel 120mg ou octréotide LP 30 mg/ 28 jours) [82, 83, 84].

- Métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique, et/ou envahissement hépatique  $> 50\%$  et/ou métastases osseuses et/ou  $Ki67 > 10\%$  :

**❖ Première ligne :**

- **La CT** est le traitement de référence si l'objectif thérapeutique principal est de réduire la masse tumorale, notamment si celle-ci permettrait un geste chirurgical secondaire. Le schéma de référence est une association : streptozotocine – 5FU ou streptozotocine – adriamycine [85, 86, 87]. Cependant, vu la toxicité cardiaque de l'adriamycine et la toxicité rénale de la streptozotocine, d'autres chimiothérapies

dont l'efficacité a été moins bien validées sont recommandées en première intention :

- dacarbazine [88] associée préférentiellement au 5FU (LV5FU2-dacarbazine) [89].
  - ou son analogue oral, le témozolomide [90] associé à la capécitabine (TEM-CAP) [91].
  - ou oxaliplatine (FOLFOX ou GEMOX) [92].
- **Les thérapies ciblées (everolimus, sunitinib)** [93, 94] sont indiquées quand la chimiothérapie ne l'est pas ou est contre-indiquée. L'évérolimus est indiquée en première ligne afin de contrôler les hypoglycémies dans le cas des insulinomes métastatiques résistants aux autres traitements [77, 78].

L'ENEST recommande la chimiothérapie en première intention et les thérapies ciblées en seconde intention sauf contre-indication à la CT ou insulinome malin [95].

❖ **Seconde ligne :**

- **CT**

-**Sunitinib** (37,5 mg /j) [94].

- Ou **everolimus** (10 mg/j) [93].

- Ou chimioembolisation dans centre spécialisé si la maladie est prépondérante au niveau du foie [81, 99].

- **XELOX** [102].

❖ **Autres TNE bien différenciées métastatiques du tube digestif (notamment du grêle) :**

La tumeur primitive intestinale doit être réséquée avec son extension mésentérique

sauf si l'état général ne le permet pas ou s'il y a risque de grêle court [96, 97].

En ce qui concerne le traitement des métastases hépatiques, les indications dépendent des caractéristiques des métastases :

- Métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique < 25- 50%, absence de métastases osseuses, Ki67 < 10% : même traitement que pour les TNE D-P bien différenciées métastatiques.

- Métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou envahissement hépatique > 50% et/ou métastases osseuses et /ou Ki67 > 10% :

- Embolisation ou chimioembolisation dans un centre spécialisé [81, 98, 99]. Un traitement systémique peut être préféré en cas de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, mais ce n'est pas une contre-indication absolue pour la chimioembolisation.
- La radiothérapie vectorisée interne avec un analogue radioactif de la somatostatine si fixation à l'Octréoscan.
- Everolimus

## **2. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3) :**

### **2.1. Moyens :**

Le traitement des CNE peu différenciés (G3) repose sur :

- La chirurgie curative si possible,
- La chimiothérapie : le protocole standard étant l'association étoposide et cisplatine.
- Radiothérapie externe.

## **2.2. Indications :**

### **a)- Sans métastases :**

- ❖ **Chirurgie** si la tumeur paraît curative (ce qui est rarement le cas), sans métastases ganglionnaires au PET scan FDG, sans risque majeur pour le patient et si très bon état général.
- ❖ **CT d'emblée par CDDP-étoposide**, Si la chirurgie n'est pas curative et ne permet pas la résection complète ou est contre-indiquée ou est considérée à risque. Peut être associée à une radiothérapie (notamment œsophage, rectum).
- ❖ **CT adjuvante par CDDP-étoposide** (4 cycles) si chirurgie paraissant curative, par analogie aux tumeurs bronchiques à petites cellules.

### **b)- Avec métastases :**

- ❖ **CT (CDDP-étoposide) immédiate**, urgente [100, 101] avec évaluation de l'effet tous les 2-3 cycles jusqu'à un total de 6 cycles. En cas de progression au-delà de 6 mois, reprise du même schéma. En cas de progression plus précoce, notamment < 3 mois, CT de seconde ligne.

Pas de résection chirurgicale des métastases et de la tumeur primitive.

Si contre-indication au cisplatine (CDDP) : carboplatine-étoposide.

**MATERIELS ET  
METHODES :**

## **I- LIEU ET SCHEMA D'ETUDE :**

C'est une étude rétrospective menée à l'Institut Nationale d'Oncologie à Rabat incluant tous les patients présentant une TNE digestive histologiquement confirmée entre Janvier 2010 et Décembre 2015. Toutes les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives ont été relevées dans la fiche d'exploitation. Les patients avec dossiers incomplets ont été exclus de l'étude.

## **II- POPULATION ETUDIEE :**

Ce travail porte sur 53 patients présentant une tumeur neuroendocrine digestive, colligés à l'Institut Nationale d'Oncologie à Rabat, Maroc.

### **1. Critères d'inclusion :**

Dans cette étude, ont été inclus tous les patients ayant une tumeur neuroendocrine digestive avec un diagnostic histologique.

### **2. Critères d'exclusion:**

Dans cette étude, tous les patients ayant une tumeur neuroendocrine siégeant autre que dans l'appareil digestif, ou ayant un dossier incomplet ont été exclus.

### **3. Collecte des données:**

Le recueil des caractéristiques des patients a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients admis à l'Institut Nationale d'Oncologie à Rabat et ont été analysés à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1) comprenant les différentes données cliniques, para cliniques et thérapeutiques. Le suivi des patients perdus de

vue s'est fait par entretien téléphonique.

Pour chaque patient, nous avons donc recueilli les paramètres suivants :

- ❖ **Socio-démographiques** : âge, sexe, milieu de vie.
- ❖ **Cliniques** : Antécédent de NEM, indice de performance de l'OMS (annexe 2), mode de découverte (découverte fortuite, manifestations digestives, syndrome carcinoïde, ou autres), localisation de la tumeur primitive, localisation des métastases, taille des métastases hépatiques, autres localisations secondaires.
- ❖ **Biologiques** : hémogramme, bilan hépatique, rénal, et marqueurs tumoraux.
- ❖ **Radiologiques** : échographie abdominale, TDM abdominale, TDM TAP, endoscopie (colonoscopie, FOGD, bronchoscopie), échoendoscopie, scintigraphie osseuse, PET scan, ETT, autres imageries.
- ❖ **Histologie** : type histologique et grade de différenciation (selon la classification de l'OMS 2010), Immunohistochimie (CgA, synaptophysine, CD56, CK7, CK20, AE1/3, TTF1...), indice mitotique, Ki67, stade, classification pTNM (pour les patients opérés).
- ❖ **Thérapeutiques** : stratégie de surveillance, chirurgie (TM Ive, palliative, des MH), radiothérapie, chimioembolisation, analogues de la somatostatine, chimiothérapie, thérapie ciblée.
- ❖ **Evolution des malades** : date des dernières nouvelles, recul (mois) depuis la date du diagnostic, décès.

#### **4. Analyse statistique :**

Nous avons réalisé une analyse descriptive de notre population d'étude, les variables qualitatives ont été présentées en effectif et en pourcentage, et les variables quantitatives ont été présentées en moyenne plus ou moins écart-type.

Nous avons estimé la survie globale de notre population d'étude à partir de la méthode de Kaplan-Meier. La survie des TNE bien différenciées a été comparée à celle des carcinomes neuroendocrines peu différenciés par le test de Log Rank.

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS version 13.0 au niveau du laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

# RESULTATS

## **I- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES :**

### **5. Nombre de nouveaux cas entre 2010-2015 :**

Au cours de l'année 2010, 5 cas ont été pris en charge à l'INO.

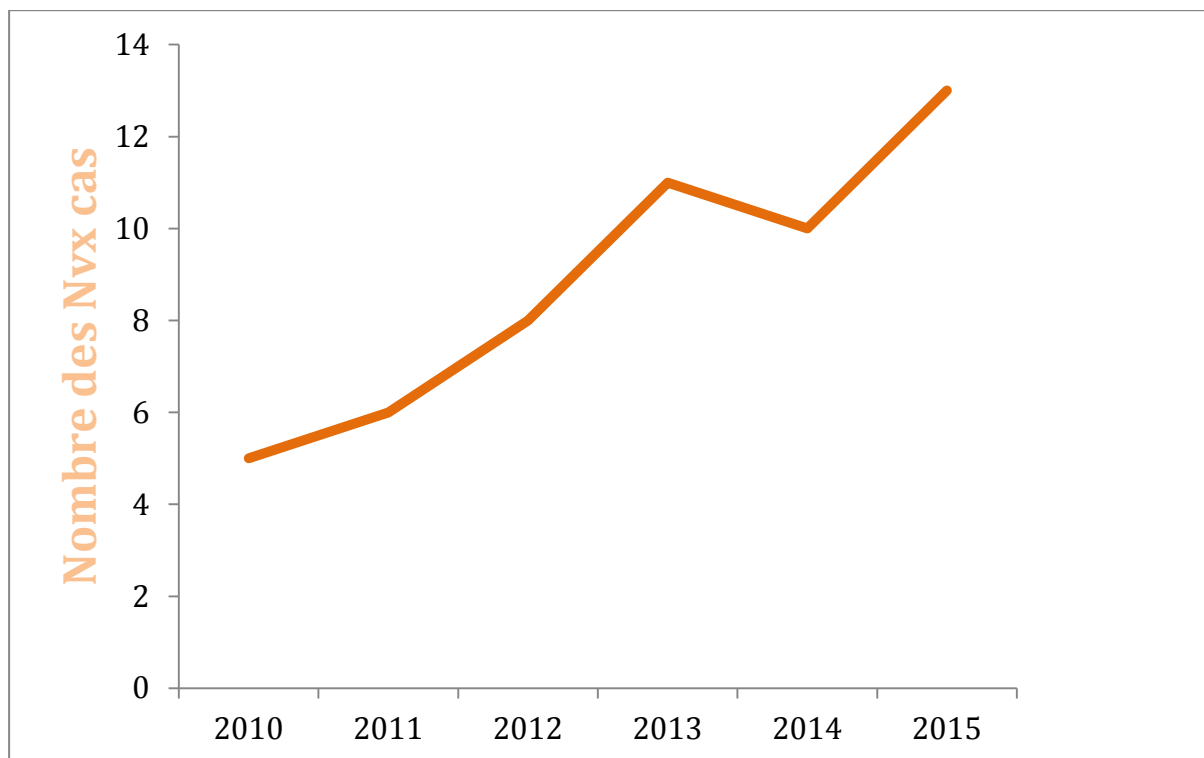
Au cours de l'année 2011, 6 cas ont été pris en charge.

Au cours de l'année 2012, 8 cas ont été pris en charge.

Au cours de l'année 2013, 11 cas ont été pris en charge.

Au cours de l'année 2014, 10 cas ont été pris en charge.

Et au cours de l'année 2015, 13 cas ont été pris en charge.



*Figure 3 : Répartition du nombre de nouveaux cas entre 2010-2015*

### **2. L'âge :**

L'âge des patients au moment du diagnostic était compris entre 20 ans et 75 ans.

La moyenne d'âge était de 56 ans, avec un écart-type de 10,82 (ans).

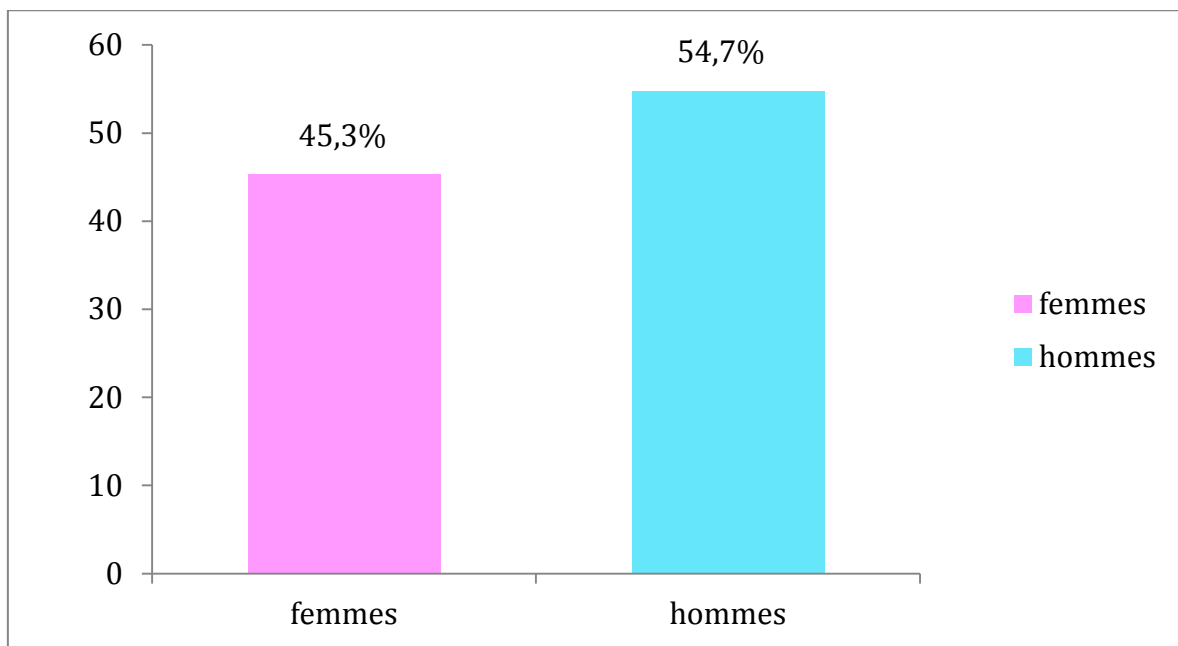
L'âge moyen du diagnostic chez les femmes était autour de 55,3 ans.

L'âge moyen du diagnostic chez les hommes était autour de 56,6 ans.

### **3. Le sexe:**

La série de distribution démontre une légère prédominance masculine, avec :

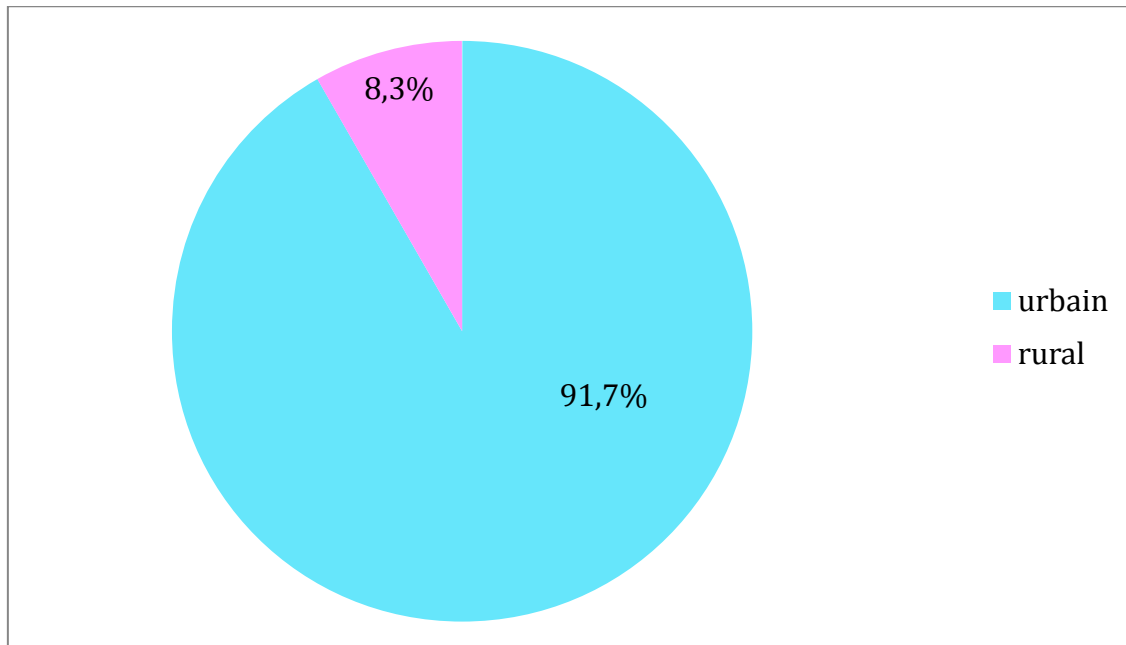
- Sexe masculin : 54,7 % (29/53 patients).
- Sexe féminin : 45,3 % (24/53 patients).
- Sexe ratio H/F : 1,20.



***Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe***

### **4- Milieu :**

Dans notre analyse, on constate que la majorité des cas provenaient du milieu urbain.



***Figure 5 : Répartition des patients selon le milieu de vie***

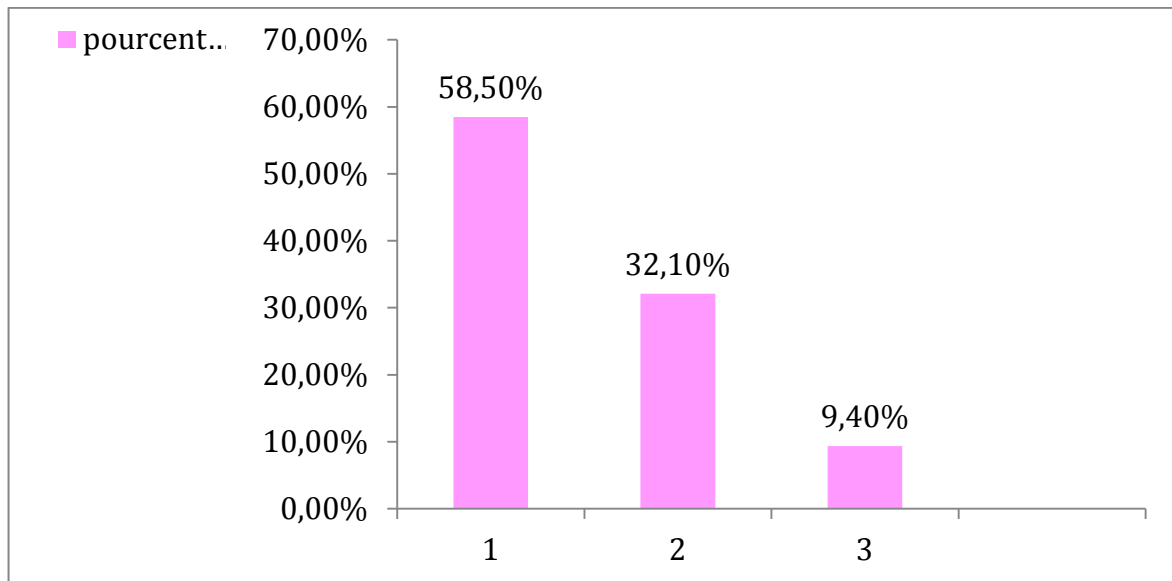
## **II- BILANS CLINIQUES :**

### **4- ATCD de NEM :**

Sur les 53 cas étudiés, aucun antécédent de NEM n'a été rapporté dans les dossiers.

### **2- L'indice de performance de l'OMS :**

Dans notre série, 31 patients se sont présentés le jour d'admission avec un indice de performance de 1 (soit 58,5%), 17 avec un indice de 2 (soit 32,1%), et 5 avec un indice de 3 (soit 9,4%).

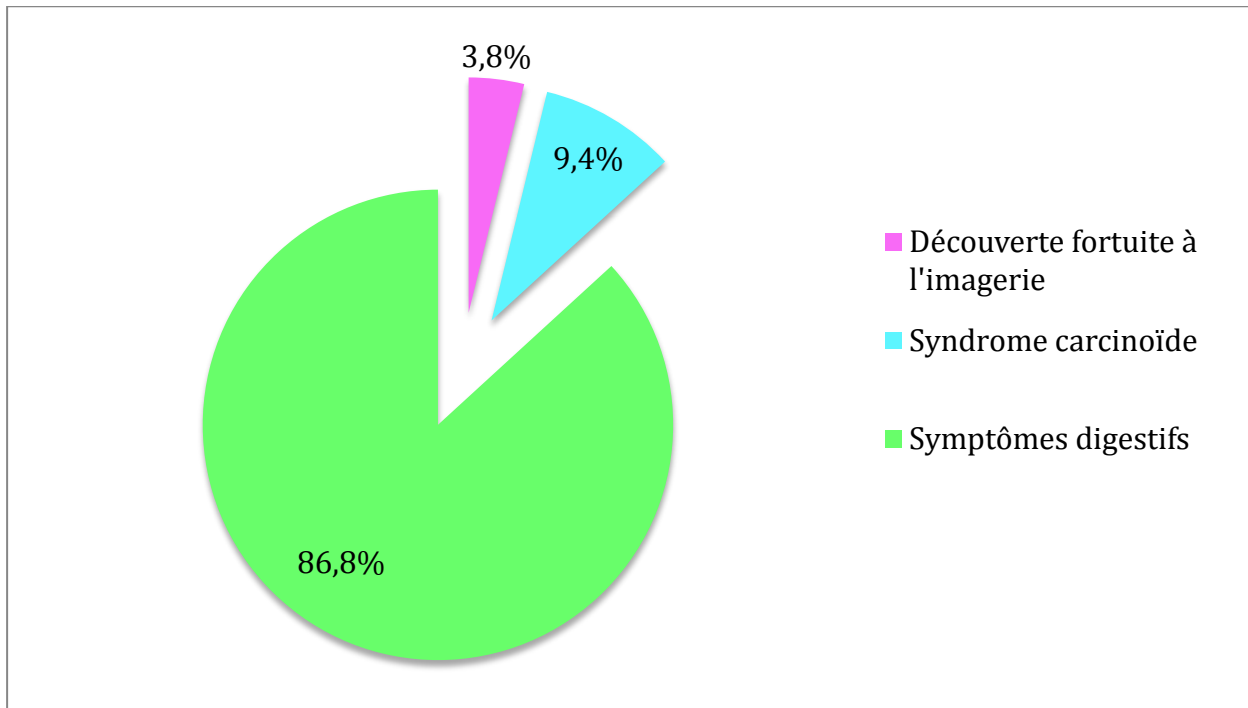


**Figure 6 : Répartition des patients selon leur indice de performance de l'OMS**

### **3- Mode de découverte :**

Dans notre série, seuls 2 cas ont été découverts fortuitement à l'imagerie (soit 3,8%), 5 cas ont présenté un syndrome carcinoïde (soit 9,4%), et 46 cas ont présenté des symptômes digestifs (soit 86,8%),

A noter qu'aucun cas de découverte fortuite chirurgicale n'a été rapporté.



*Figure 7 : Répartition des modes de découverte*

### **III- BILANS PARACLINIQUES :**

#### **1-Biologie :**

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan biologique standard : NFS, bilan hépatique et rénal.

L'acide 5-hydroxy-indole acétique urinaire (U-5HIAA) a été dosé chez 2 cas (soit 3,8%) :

- Le premier cas pour une TNE de l'intestin grêle avec syndrome carcinoïde, sa valeur est revenue normale.
- Le deuxième cas pour une TNE du pancréas sans notion de syndrome carcinoïde, le résultat n'a pas été rapporté sur le dossier.

Le résultat du dosage était normal chez le premier cas, et non précisé sur le dossier

du deuxième cas.

La CgA plasmatique a été dosée chez 3 cas (soit 5,7%):

- Le premier cas pour une TNE rectale pour le suivi thérapeutique avec un dosage fait à plusieurs reprises (deux valeurs ont été rapportées : 334 ng/ml et 417 ng/ml).
- Le deuxième cas pour une TNE de l'intestin grêle (aucune valeur n'a été rapportée sur le dossier).
- Le troisième cas pour un primitif inconnu (aucune valeur n'a été rapportée sur le dossier).

Le marqueur tumoral CA 19,9 a été dosé chez 6 cas.

Le marqueur tumoral ACE a été dosé chez 3 cas.

Le marqueur  $\alpha$ FP a été dosé chez 2 cas.

Le marqueur CA 125 a été dosé chez 1 cas.

La sérotonine et la gastrine ont été dosées chez 1 cas.

## **2- Imagerie :**

### **❖ Echographie abdominale :**

L'échographie a été réalisée chez 28 patients soit 52,8% des cas de notre série.

### **❖ TDM abdominale :**

La TDM abdominale a été réalisée chez 10 patients soit 18,9% des cas.

### **❖ TDM TAP :**

Dans notre série, la TDM TAP a été réalisée chez 46 patients, soit 86,8% des cas étudiés.

### **❖ Endoscopie :**

Réalisée chez 21 patients, soit 39,6% des cas.

❖ **Echoendoscopie :**

Réalisée uniquement chez 2 patients, soit 3,8% des cas.

❖ **Echographie trans-thoracique :**

ETT a été réalisée chez 15 patients, soit chez 28,3% des cas.

❖ **Scintigraphie osseuse :**

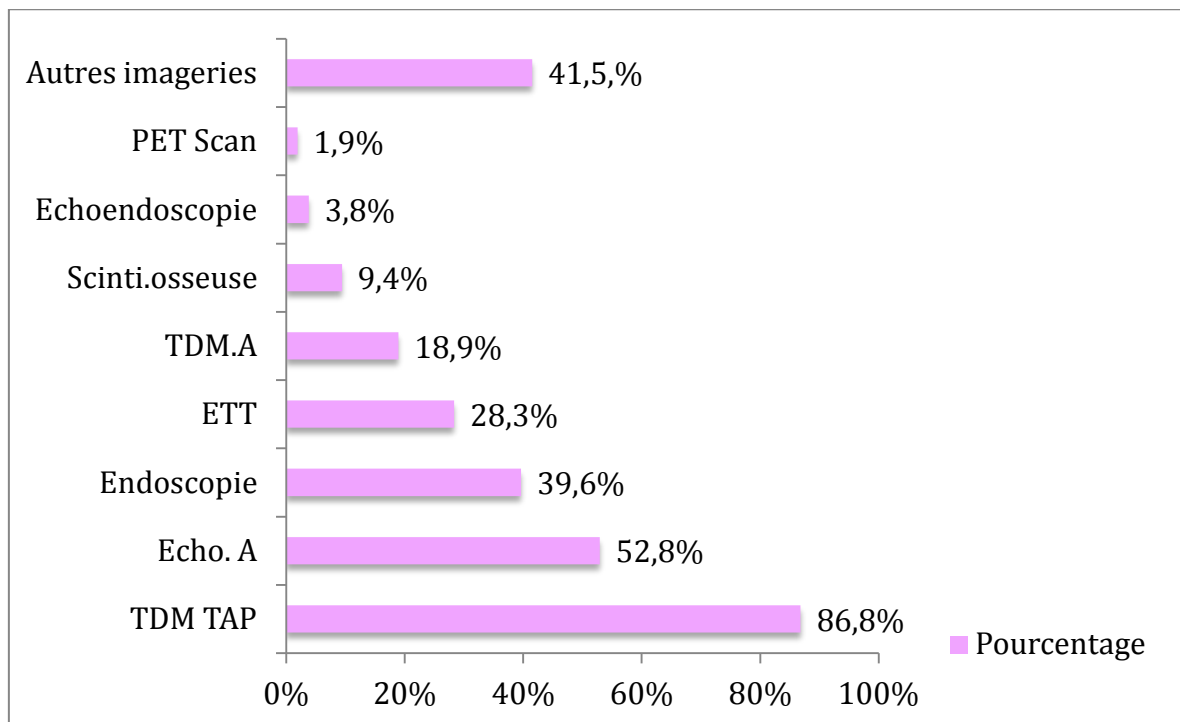
Réalisée chez 5 patients soit 9,4% des cas.

❖ **PET Scanner :**

Il a été réalisé uniquement chez un seul patient, soit 1,9% des cas.

❖ **Autres imageries :**

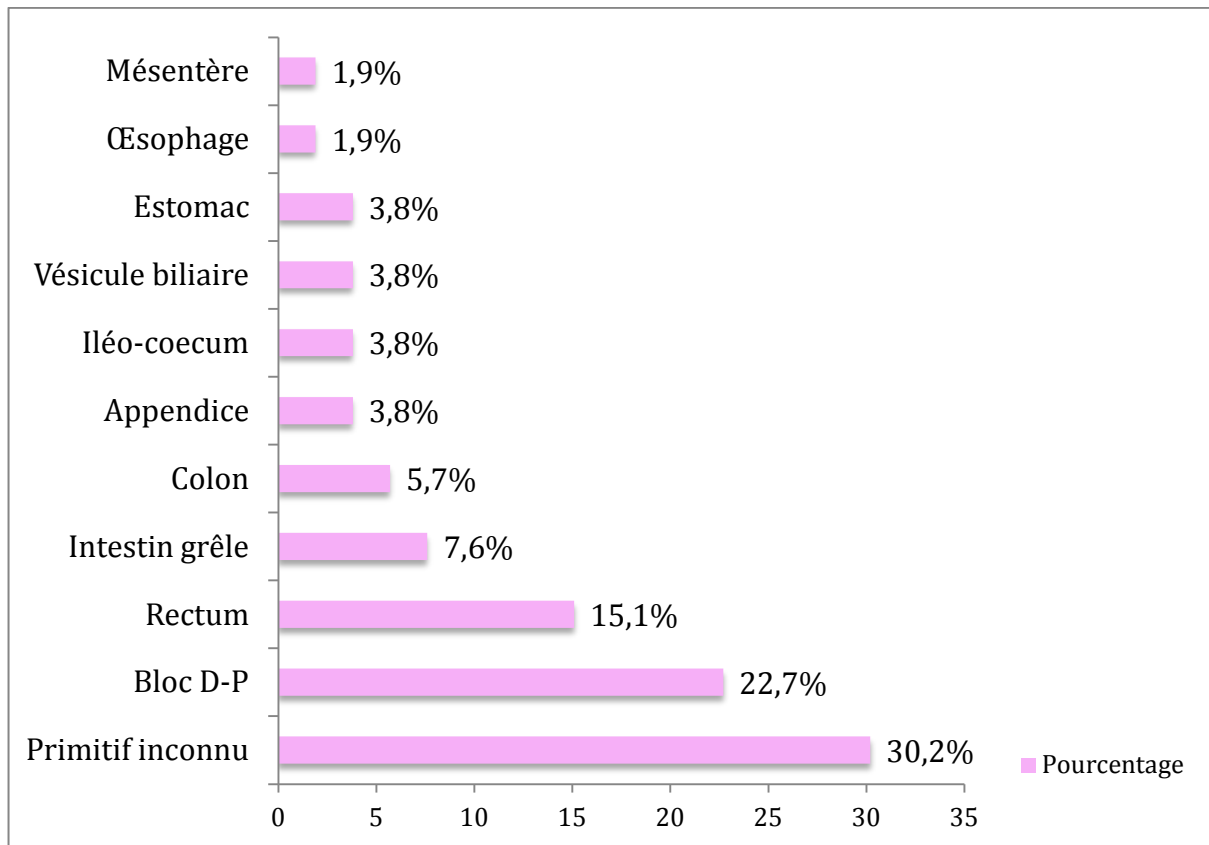
Réalisées chez 22 patients, soit 41,5% des cas.



**Figure 8 : Répartition des bilans radiologiques**

### **3- Localisation de la tumeur primitive :**

Dans notre série, 16 patients avaient un primitif inconnu de métastases ganglionnaires (abdominales) et/ou hépatiques mais fortement suspect d'origine digestive (l'origine pulmonaire avait été éliminée par imagerie et par étude anatomopathologique) (soit 30,2%), 12 cas avaient une tumeur du bloc duodéno-pancréatique (D-P) (soit 22,7%), 8 cas avaient une tumeur rectale (soit 15,1%), 4 cas présentaient une tumeur de l'intestin grêle (soit 7,6%), 3 cas avaient une tumeur au niveau du colon (soit 5,7%), 2 cas présentaient une tumeur iléo-caecale (soit 3,8%), 2 cas avaient une localisation au niveau de l'appendice (soit 3,8%), 2 cas au niveau de la vésicule biliaire (soit 3,8%), 2 cas au niveau de l'estomac (soit 3,8%). Les deux derniers cas étaient localisés au niveau de l'oesophage et du mésentère soit 1,9% pour chaque cas.

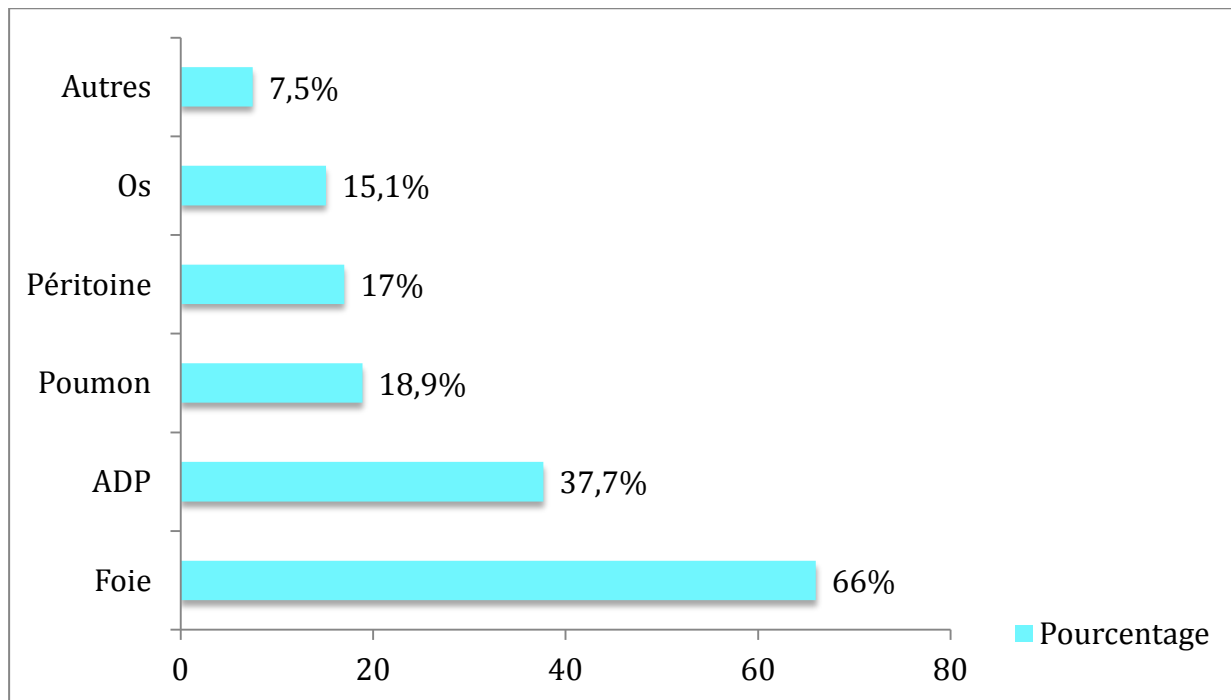


**Figure 9 : Répartition des localisations des TNE primitives**

#### **4- Localisation des métastases :**

Les métastases hépatiques étaient présentes chez 35 patients soit un pourcentage de 66%. Les adénopathies étaient présentes chez 20 patients soit 37,7% des cas. Les métastases pulmonaires présentes chez 10 patients soit 18,9% des cas, et les métastases péritonéales et osseuses étaient respectivement présentes chez 9 et 8 patients soit 17% et 15,1% des cas.

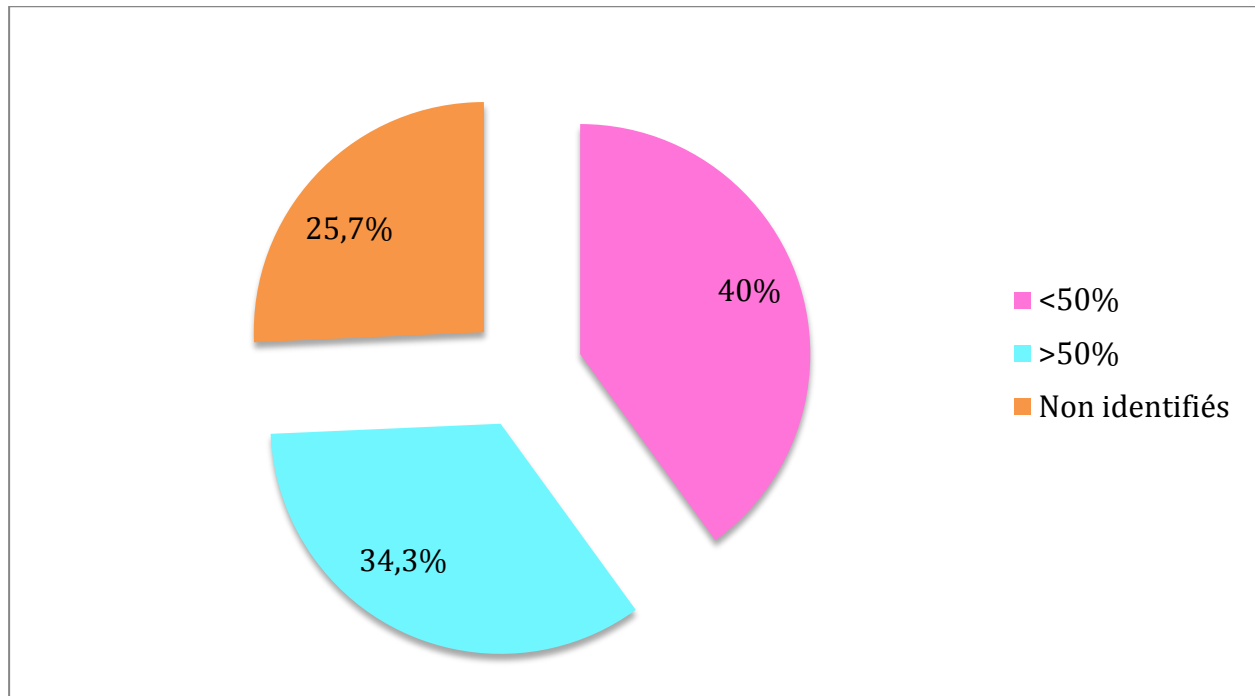
D'autres localisations métastatiques ont été rapportées chez 4 patients soit chez 7,5% des cas.



**Figure 10 : Répartition des localisations des métastases**

**5- Pourcentage du foie envahi par les métastases:**

Parmi les 35 patients ayant des métastases hépatiques, 14 patients avaient des métastases hépatiques envahissant moins 50% du volume global du foie (soit 40%) et 12 patients avaient des métastases hépatiques envahissant plus de 50% du volume global du foie (soit 34,3%). 9 cas n'ont pas été précisés (soit 25,7%).



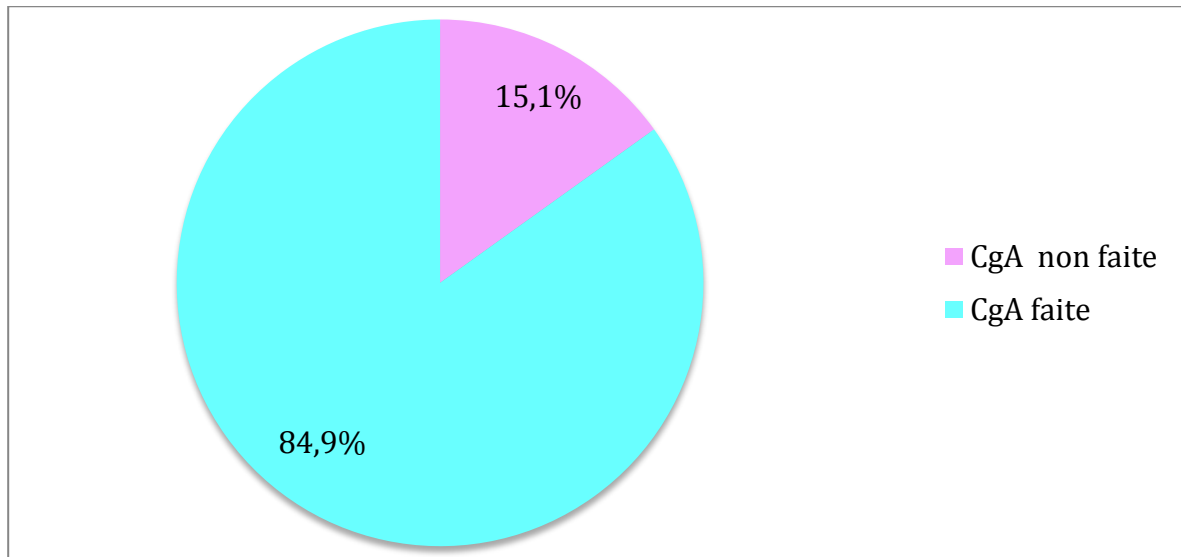
*Figure 11 : Pourcentage du foie envahi par les métastases hépatiques*

#### **IV- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

##### **1)- Immunohistochimie (IHC) :**

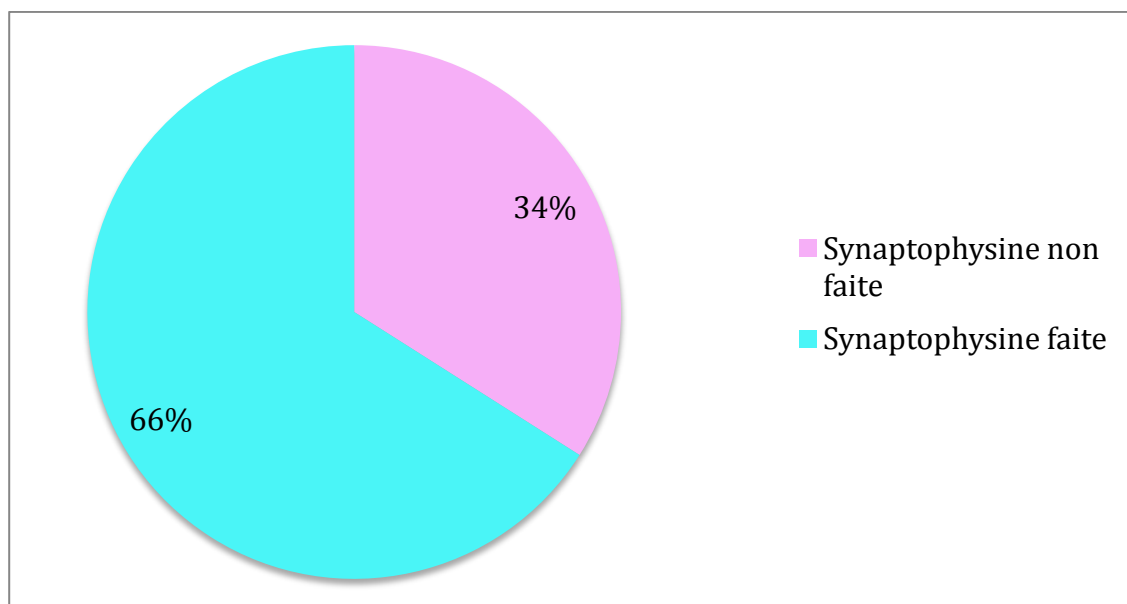
Dans notre série, les anticorps (AC) ont été recherchés chez tous les patients :

- La CgA a été recherchée chez 45 patients soit 84,9% avec un taux de positivité de 100%.



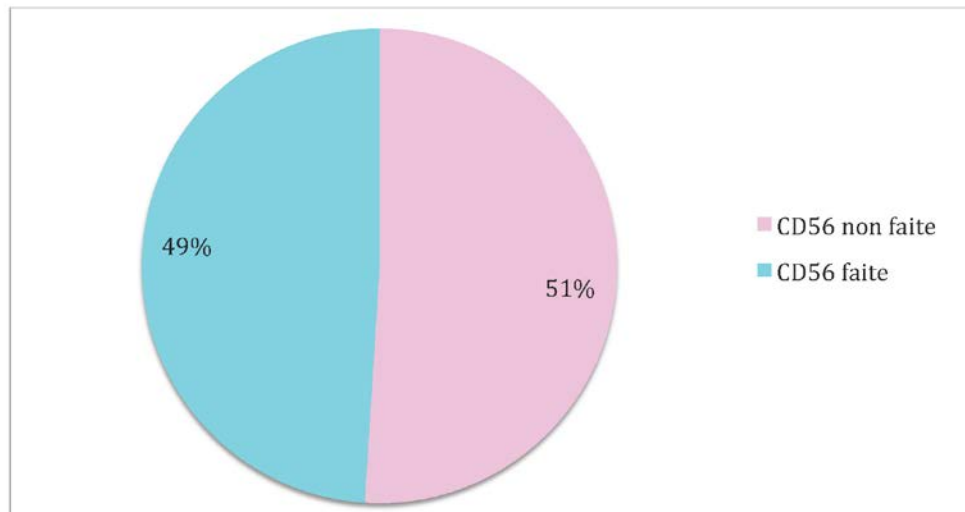
**Figure 12 : Pourcentage de la CgA recherchée**

- La synaptophysine a été recherchée chez 35 patients (soit 66,1%), elle a été positive chez 34 patients (soit 97,1%) et négative chez 1 patient (soit 2,9%).



**Figure 13 : Pourcentage de la synaptophysine recherchée**

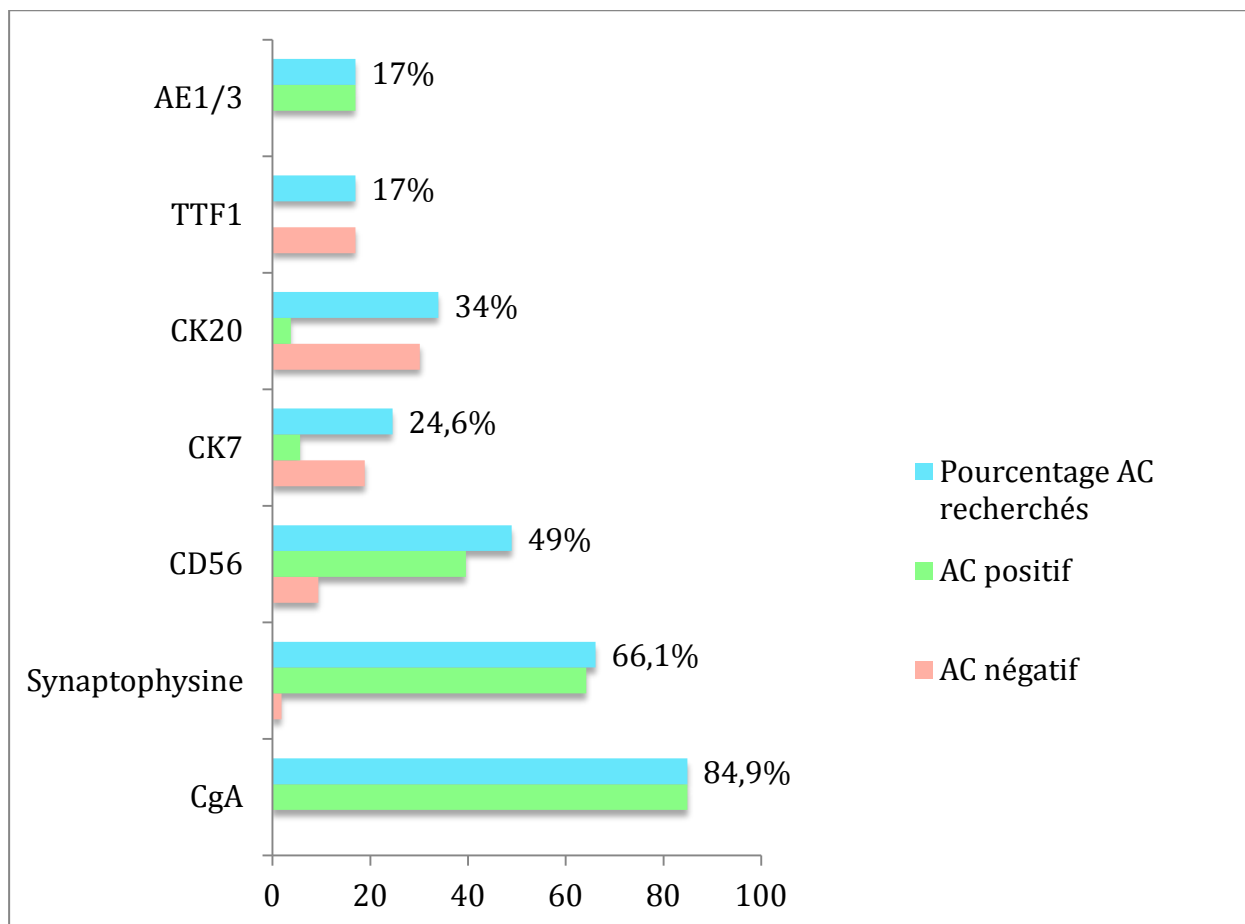
- La CD56 a été recherchée chez 26 des patients (soit 49%), elle a été positive chez 21 cas (soit 80,8%) et négative chez 5 cas (soit 19,2%).



***Figure 14: Pourcentage de la CD56 recherchée***

D'autres anticorps ont été recherchés :

- Les cytokératines CK7 et CK20 ont été recherchées respectivement dans 24,6% et 34% des cas avec un faible taux de positivité ; 23% pour la CK7 et 11,1% pour la CK20.
- Toutes les recherches de TTF1 faites (soit 17% des cas) ont été négatives.
- Toutes les recherches de AE1/3 faites (soit 17% des cas) ont été positives.
- L'enolase neurospécifique (NSE) a été recherchée chez 2 patients (soit 3,8%), un cas était positif et le deuxième indéfini.



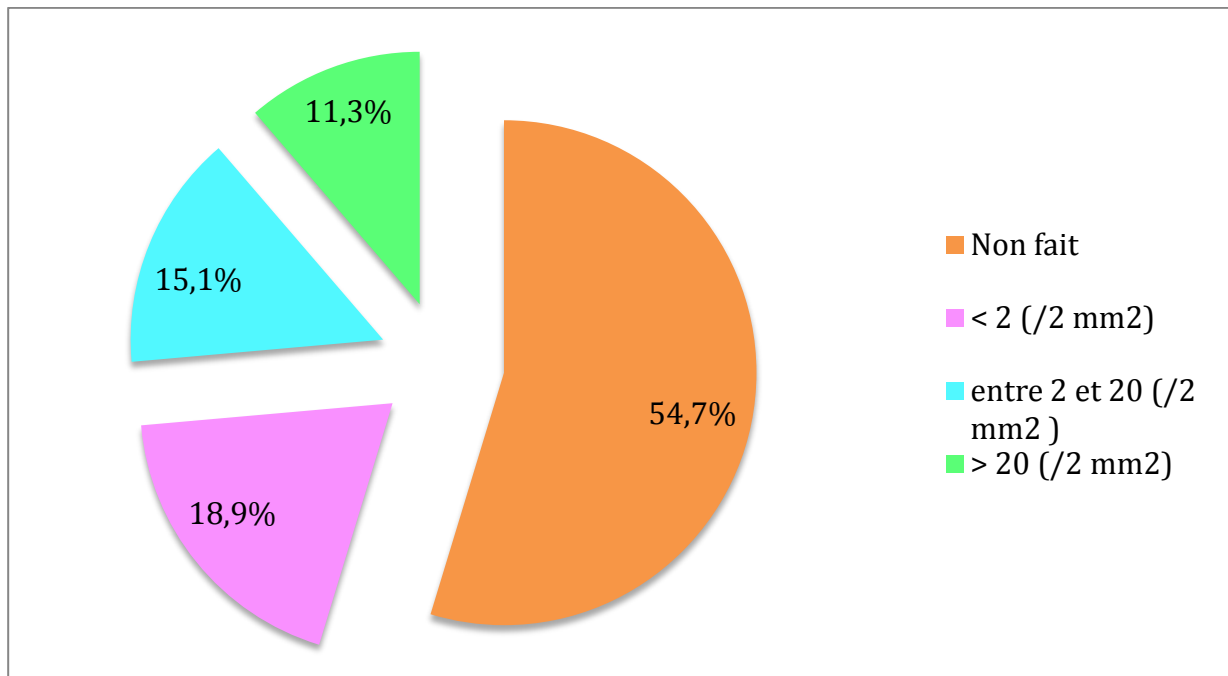
**Figure 15 : Répartition des dosages des autres anticorps**

## 2- L'index mitotique :

L'index mitotique a été calculé chez 24 patients, soit chez 45,3% des cas.

**Tableau VIII : Répartition du nombre de patients selon l'index mitotique.**

Index mitotique	< 2 (/2 mm <sup>2</sup> )	entre 2 et 20 (/2 mm <sup>2</sup> )	> 20 (/2 mm <sup>2</sup> )
Nombre de patients	10	8	6



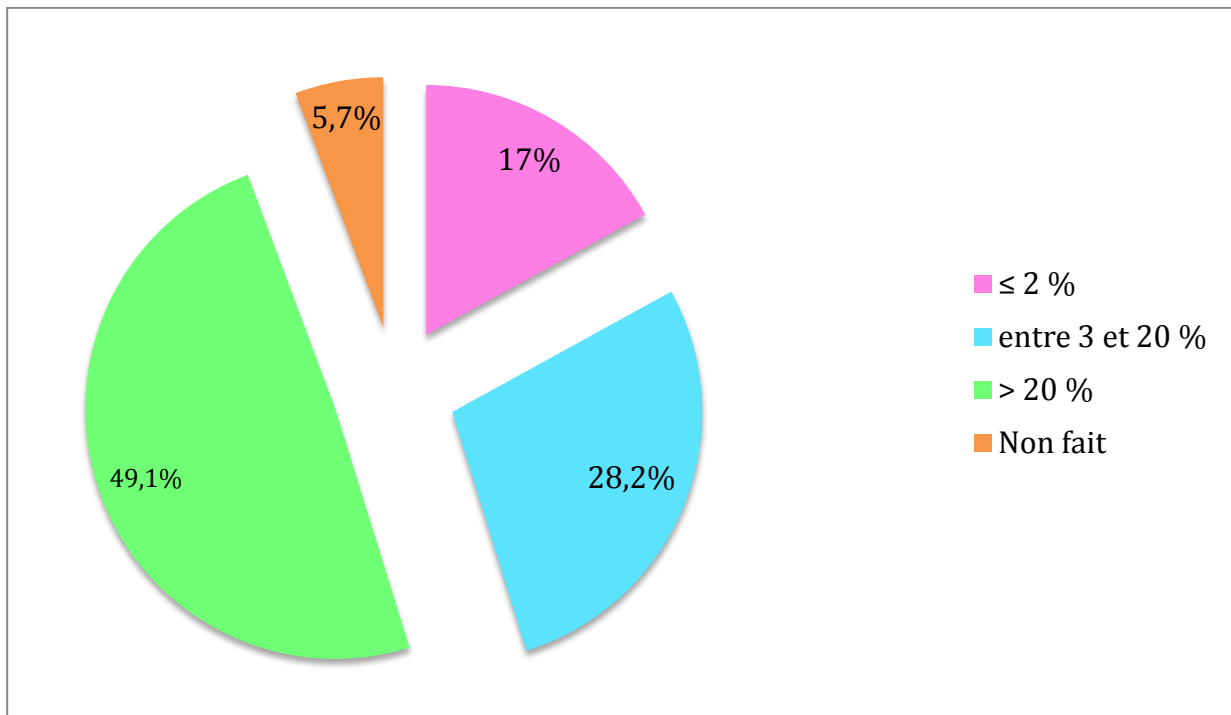
**Figure 16 : Répartition des taux de l'index mitotique**

**3- L'indice Ki67 :**

L'indice de prolifération Ki67 a été rapporté chez 50 patients (soit 94,3%).

**Tableau IX : Répartition du nombre de patients selon l'indice de prolifération Ki67.**

L'indice Ki67	≤ 2 %	entre 3 et 20 %	> 20 %
Nombre de patients	9	15	26



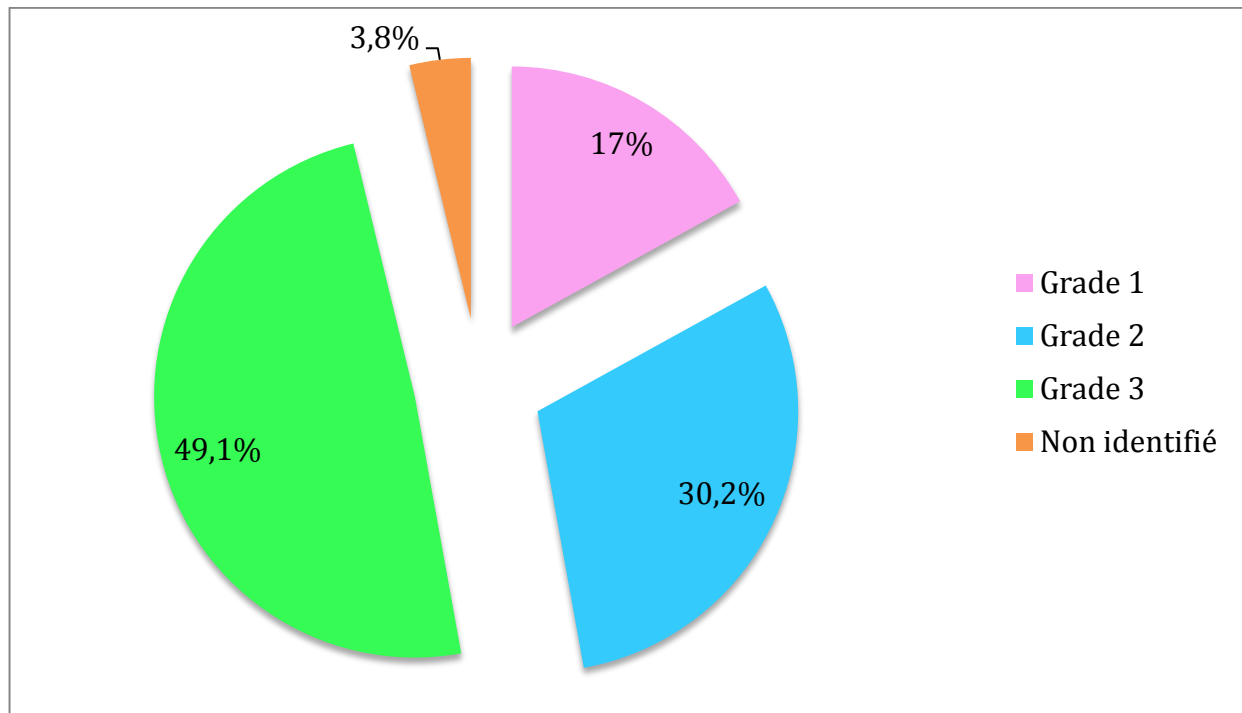
**Figure 17 : Répartition des taux de l'indice de prolifération Ki67**

#### **4- Le grade histologique (classification OMS 2010) :**

Le grade histologique a été établi pour 51 cas.

- 2 cas n'ont pas été rapportés sur le dossier (soit 3,8%).
- Les TNE bien différenciées grade 1 ont été identifiées chez 9 cas (soit 17%). Parmi elles, 1 cas de TNE mixte appendiculaire a été rapporté (soit 1,9%).
- Les TNE bien différenciées grade 2 ont été identifiées chez 16 cas (soit 30,2%).
- Les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés grade 3 ont été identifiés chez 26 cas (soit 49,1%). Parmi eux, un carcinome mixte adénoneuroendocrine gastrique a été rapporté (soit 1,9%).

Ainsi nous avons eu 25 cas de TNE bien différenciées (soit 47,2%) et 26 cas de CNE peu différenciés (soit 49,1%).



**Figure 18: Répartition des grades histologiques selon la classification OMS 2010**

**5- pTNM :**

Sur les 53 cas étudiés, 18 cas ont subi une chirurgie sur la tumeur primitive (soit 34%). Nous avons ainsi obtenu 18 classifications pTNM à partir des pièces de résection.

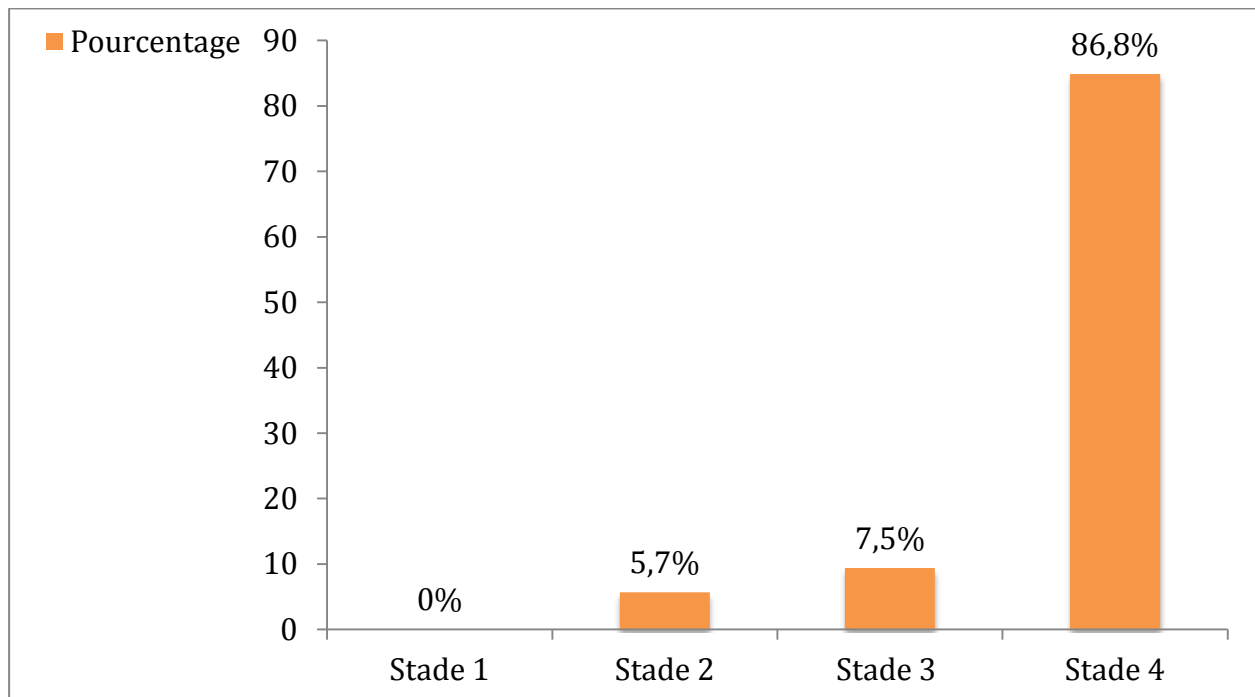
**Tableau X : Classification pTNM des patients opérés.**

pTNM	Nombre de cas
T2N0M0	3
T4N0M0	2
TanyNanyM1	13

## **6- Stade histologique (classification TNM de l'UICC 2009) :**

Dans notre série :

- 46 patients avaient un stade 4 (soit 86,8%).
- 4 patients avaient un stade 3 (soit 7,5%), dont deux n'ont pas été opérés (perdus de vue) et les deux autres ont pu bénéficier d'une intervention chirurgicale.
- 3 patients avaient un stade 2 (soit 5,7%). C'était des TNE bien différenciées, 2 au niveau de l'appendice et 1 au niveau du colon. Toutes ont été opérées.



**Figure 19 : Répartition des stades selon la classification TNM de l'UICC 2009**

## **V- TRAITEMENTS :**

### **1- Surveillance active :**

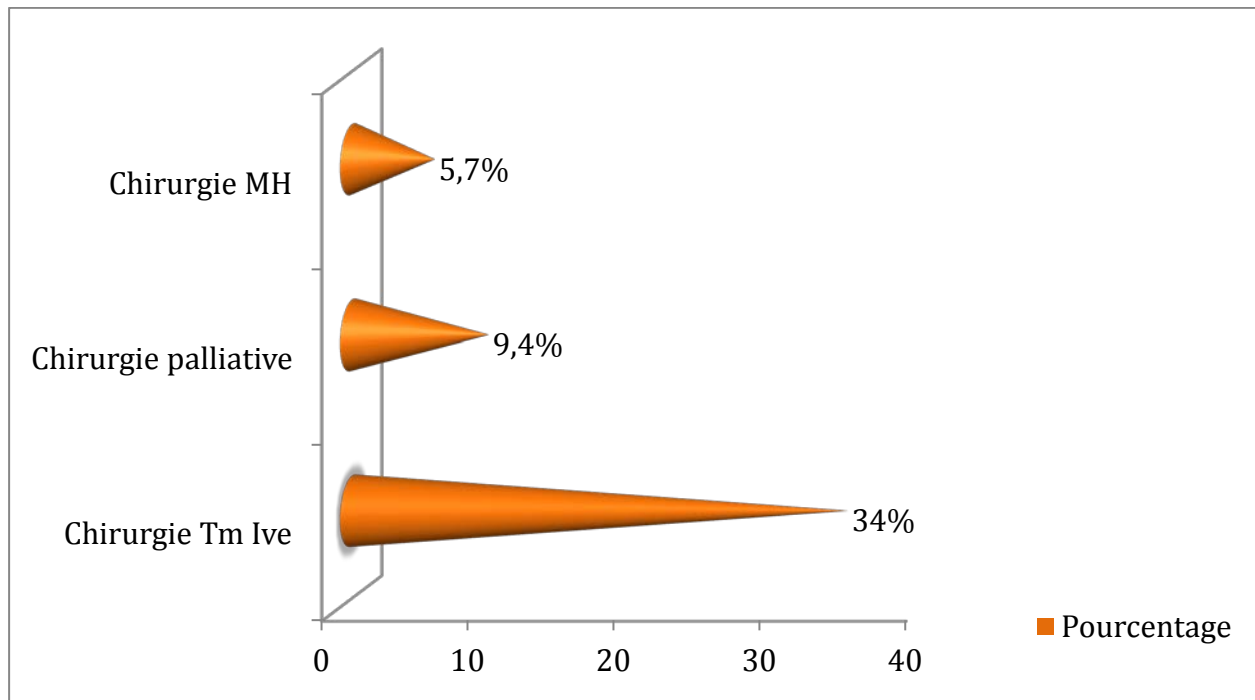
Selon notre étude, la stratégie de surveillance a été proposée chez 1 patient (soit 1,9%) :

- Une surveillance de 2 mois chez un patient avec TNE iléo-caecale grade 2 avec métastases hépatiques de taille < 50% du volume total du foie.

### **2- Chirurgie :**

Sur les 53 cas étudiés, 26 patients ont subi une chirurgie soit 49,1% :

- 18 cas ont subi une chirurgie de la tumeur primitive (soit 34%), avec un curage ganglionnaire chez 8 cas d'entre eux (soit 44,4%).
- 5 cas ont subi une chirurgie palliative (soit 9,4%) :
  - 3 cas de dérivation bilio-digestive, dont un cas associé à une cholécystectomie et un autre à une gastro-jéjunostomie.
  - 1 cas de drainage endoscopique (cathétérisme rétrograde biliaire endoscopique).
  - 1 cas de colostomie.
- 3 cas ont bénéficié d'une chirurgie sur les métastases hépatiques (soit 5,7%).



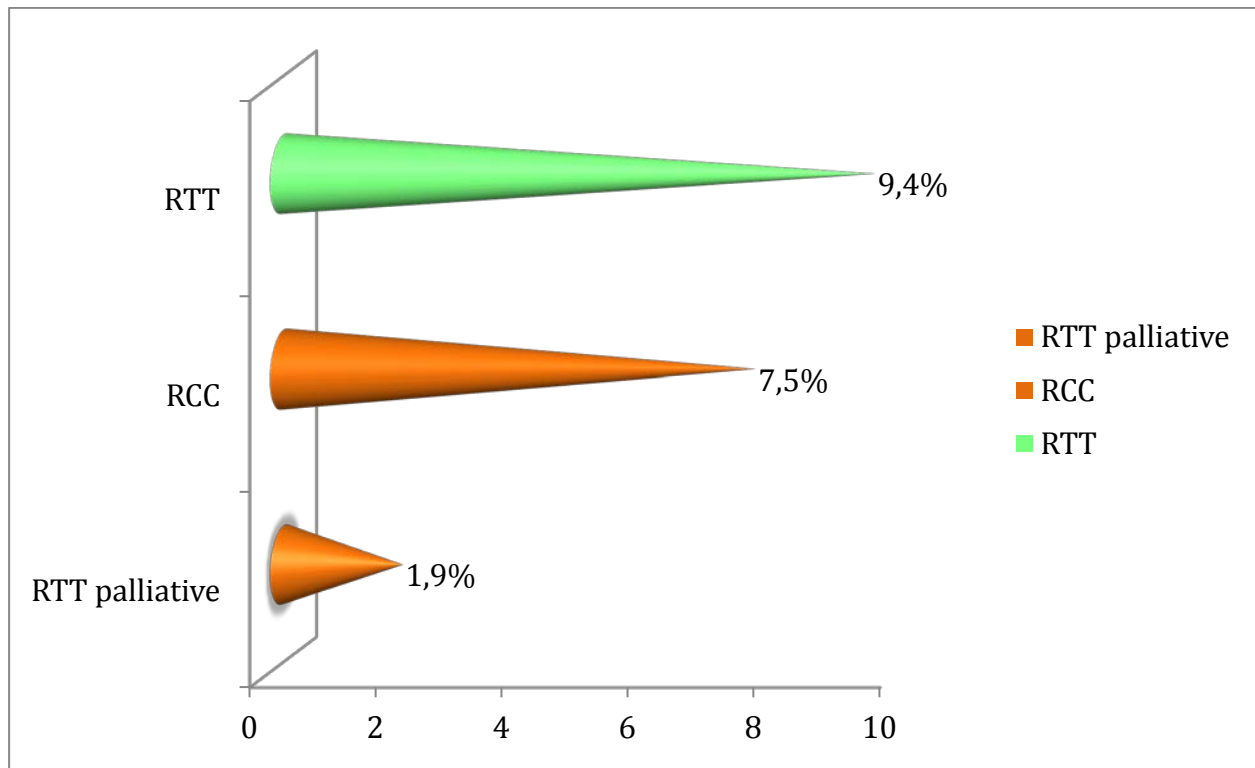
**Figure 20 : Pourcentage des différents traitements chirurgicaux**

### **3- Radiothérapie :**

La radiothérapie a été indiquée chez 5 patients (soit 9,4%). Parmi ces 5 cas, un patient avec primitif inconnu grade 3 (1,9%) a bénéficié d'une RTT à visée palliative pour des métastases osseuses au niveau de L4 et du bassin avec une dose totale de 20 Gys et une dose par fraction de 4 Gys. Les 4 autres ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante (RCC) (soit 7,5%), il s'agissait de :

- 3 CNE peu différenciés du rectum, et une TNE bien différenciée du rectum ayant reçu ce traitement en pré-opératoire.

Aucun traitement par RTT adjuvante n'a été rapporté.



*Figure 21 : Pourcentage de la RTT et de ses indications*

#### **4- Chimio-embolisation :**

Dans notre série de 53 cas, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par chimio-embolisation.

#### **5- Analogues de la somatostatine :**

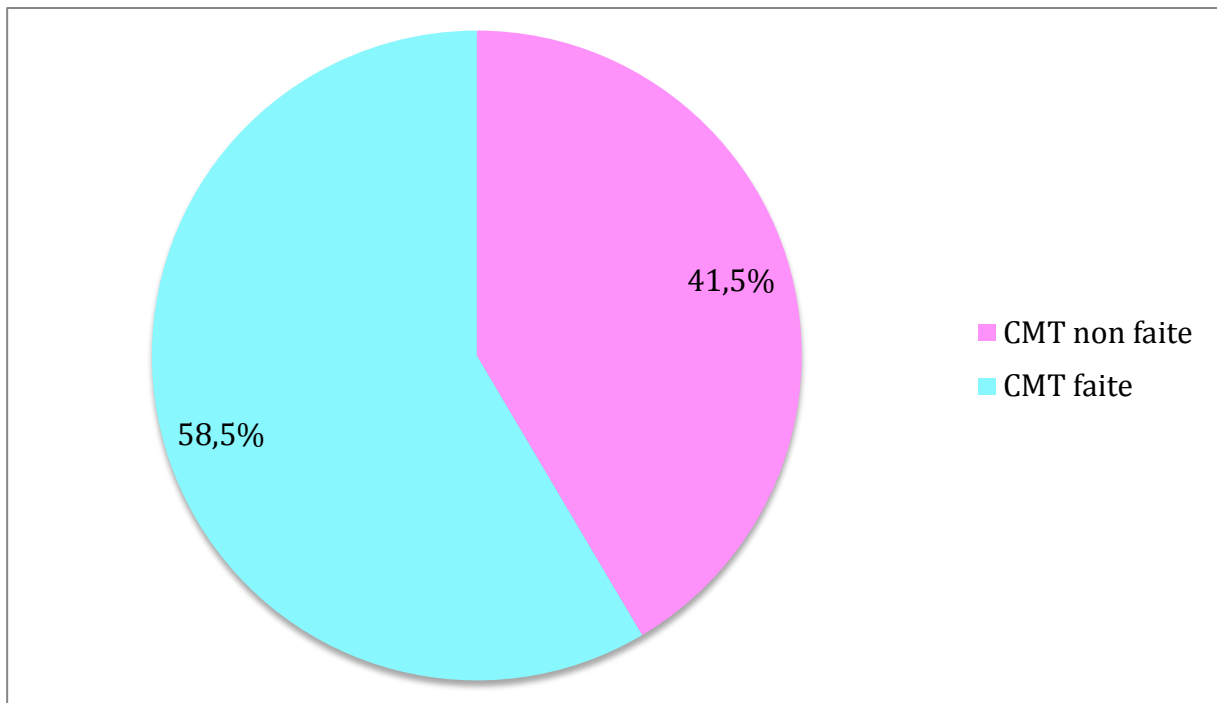
Dans notre série de 53 cas, seuls 3 cas ont été traités par les analogues de la somatostatine (soit 5,7%), avec une réponse au traitement pour les 3 cas (soit 100%).

- Un cas avec l'octréotide LP pour une TNE bien différenciée symptomatique de l'intestin grêle.

- 2 cas avec le Lanréotide LP pour deux cas de TNE bien différenciées symptomatiques du rectum.

### **6- Chimiothérapie :**

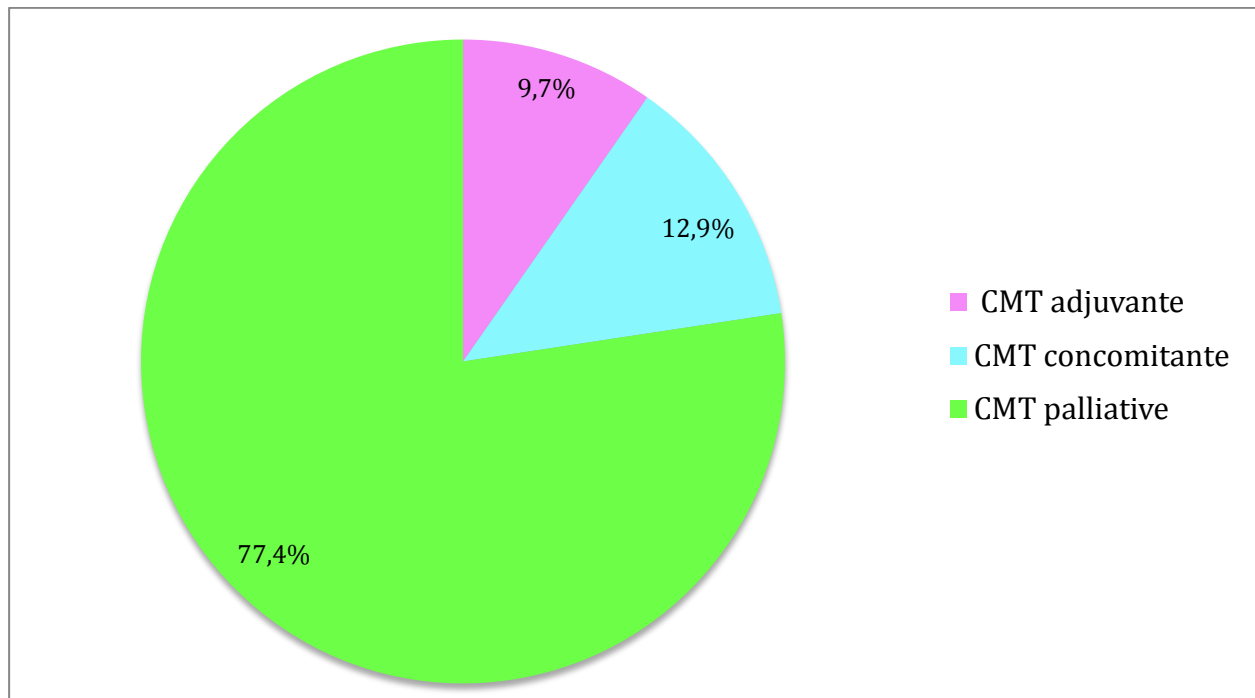
Dans notre étude, 31 patients ont reçu une chimiothérapie (soit 58,5%) :



***Figure 22 : Pourcentage de CMT reçue***

L'indication de la chimiothérapie était :

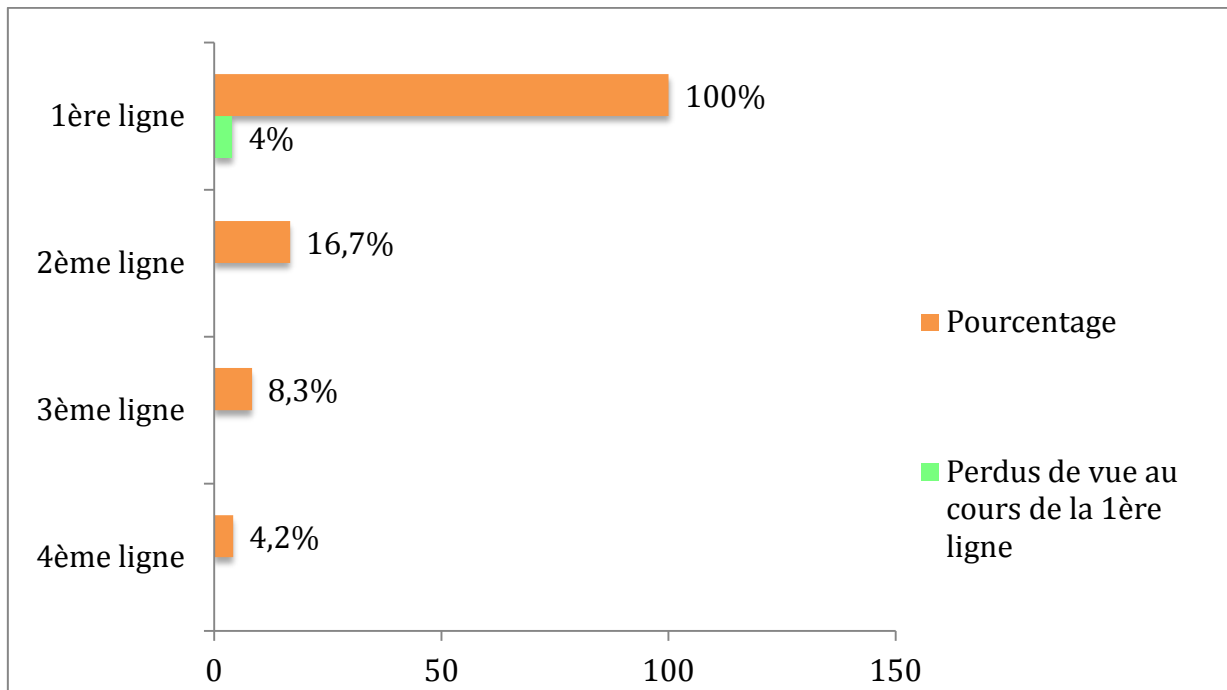
- adjuvante chez 3 patients (9,7%),
- concomitante chez 4 patients (12,9%),
- et palliative chez 24 patients (77,4%).



**Figure 23 : Répartition des indications de la CMT**

Au cours du traitement par CT palliative :

- Tous les patients ont reçu une CMT de 1<sup>ère</sup> ligne (soit 100%), 4 patients ont été perdus de vue au cours de traitement (soit 4%).
- 4 patients ont reçu une CMT de 2<sup>ème</sup> ligne (soit 16,7%).
- 2 patients ont reçu une CMT de 3<sup>ème</sup> ligne (soit 8,3%).
- 1 patient a reçu une CMT de 4<sup>ème</sup> ligne (soit 4,2%).



**Figure 24 : Pourcentage des quatre lignes de CMT palliative**

- 37,5% des patients recevant la CT palliative (n = 9) présentaient des TNE bien différenciées :

- Adriamycine – 5FU chez 7 patients en première ligne et en deuxième ligne chez 2 patients d’entre eux. Après un nombre moyen de 6 cycles, une évaluation a été faite ; une stabilité a été rapportée chez 2 patients, une progression chez 3 cas. La réponse au traitement n’a pas été rapportée chez 2 patients.
- CDDP – étoposide chez 1 seul patient (site : rectum avec métastases osseuses, testiculaire, et mésentérique) en première ligne avec stabilité à la fin des 6 cycles.
- Dacarbazine – 5FU chez un seul patient en première ligne avec une réponse non encore évaluée car le traitement était en cours lors de

notre étude.

- Capécitabine – Bevacizumab chez un patient, en deuxième ligne. Une stabilité a été rapportée durant 2 années. Il faut noter que la capécitabine a été arrêtée au bout de 6 mois de le Bevacizumab a été poursuivi seul en entretien.
- Capécitabine chez un seul patient en troisième ligne avec une réponse partielle notée après 6 cycles de traitement.
- Folfox chez un seul patient en troisième ligne, une progression a été notée après 10 cycles de traitement.
- Temozolomide chez un seul patient en quatrième ligne avec décès du patient au cours du traitement.

- 62,5% des patients recevant la CT palliative (n = 15) présentaient des CNE peu différenciés. Le protocole utilisé chez tous ces patients était le CDDP – étoposide. Une stabilité a été obtenue chez 3 patients après 6 cycles de traitement, une progression de la maladie chez 7 patients (le nombre de cycle n'a pas été défini). La réponse au traitement n'a pas été rapportée chez 5 patients.

**Tableau XI: Répartition des protocoles et des réponses de chaque ligne de la CMT palliative pour les TNE bien différenciées :**

<b>Lignes</b>	<b>Protocoles : (effectif)</b>	<b>Réponses : (effectif)</b>
<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ CDDP – Etoposide : 1</li> <li>○ Adriamycine – 5FU : 7</li> <li>○ Dacarbazine (Dacin) – 5FU : 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stabilité : 1</li> <li>○ Stabilité : 2</li> <li>○ Progression : 3</li> <li>○ Non évaluée : 2</li> <li>○ TRT en cours : 1</li> </ul>
<b>2<sup>ème</sup> ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adriamycine – 5FU : 2</li> <li>○ Capécitabine – Bevacizumab : 1</li> <li>○ Capécitabine : 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progression : 2</li> <li>○ Stabilité : 1</li> <li>○ Partielle : 1</li> </ul>
<b>3<sup>ème</sup> ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Folfox : 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progression : 1</li> </ul>
<b>4<sup>ème</sup> ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Temozolomide : 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Décès : 1</li> </ul>

**Tableau XII : Répartition des protocoles et des réponses de la CMT palliative pour les CNE peu différenciés :**

<b>Lignes</b>	<b>Protocoles : (effectif)</b>	<b>Réponses : (effectif)</b>
<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ CDDP – Etoposide : 15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stabilité : 3</li> <li>○ Progression : 7</li> <li>○ Non évaluée : 5</li> </ul>

Au cours du traitement par CT adjuvante (n = 3), les protocoles suivant ont été administrés:

- CDDP – Etoposide avec un nombre de cycle non défini pour le premier cas (CNE peu différencié), le patient est décédé 4 mois après.
- CDDP- Etoposide avec 6 cycles pour les deux autres cas. Le premier cas (TNE grade 1) est vivant sans maladie, le deuxième (CNE peu différencié) vivant avec la maladie.

Au cours du traitement par CT concomitante à la radiothérapie (n = 4), les protocoles suivants ont été administrés :

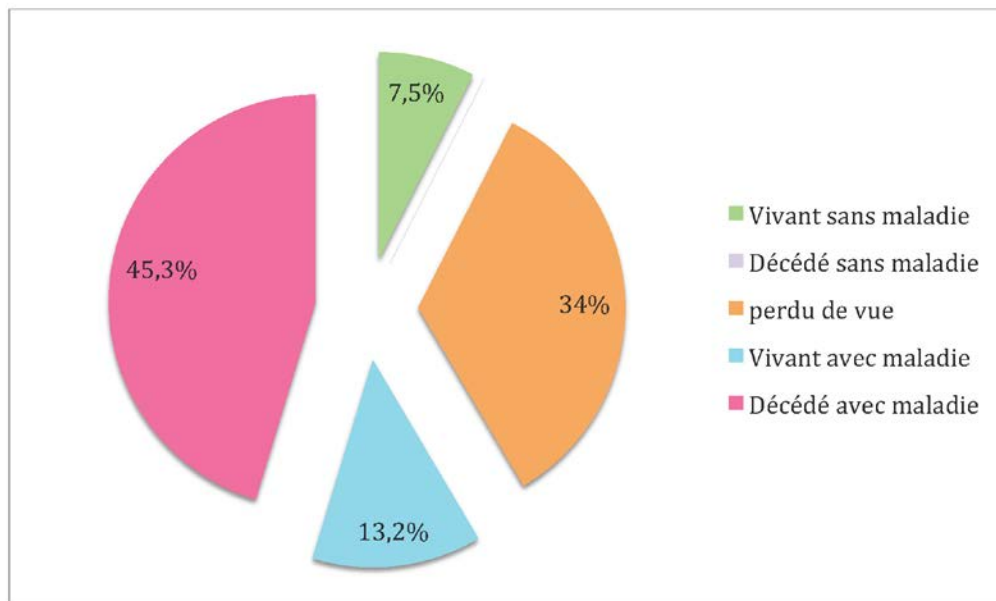
- CDDP- Etoposide chez 3 cas de CNE rectaux, 2 cycles pour le premier cas, 5 cycles pour le deuxième et 6 cycles pour le troisième. La réponse au traitement n'a pas été rapportée sur les dossiers.
- CDDP- 5FU avec 3 cycles chez 1 seul cas de TNE bien différenciée rectale. Il a été noté une progression de la maladie.

## **V- SURVIE :**

### **1- Dernières nouvelles :**

Dans notre série d'étude de 53 cas :

- 4 cas sont vivants sans maladie (soit 7,5%)
- 7 cas sont vivants avec maladie (soit 13,2%)
- 18 cas sont perdus de vue (soit 34%)
- 24 cas sont décédés de leur maladie (soit 45,3%)
- Aucun cas de décès sans maladie n'a été rapporté.



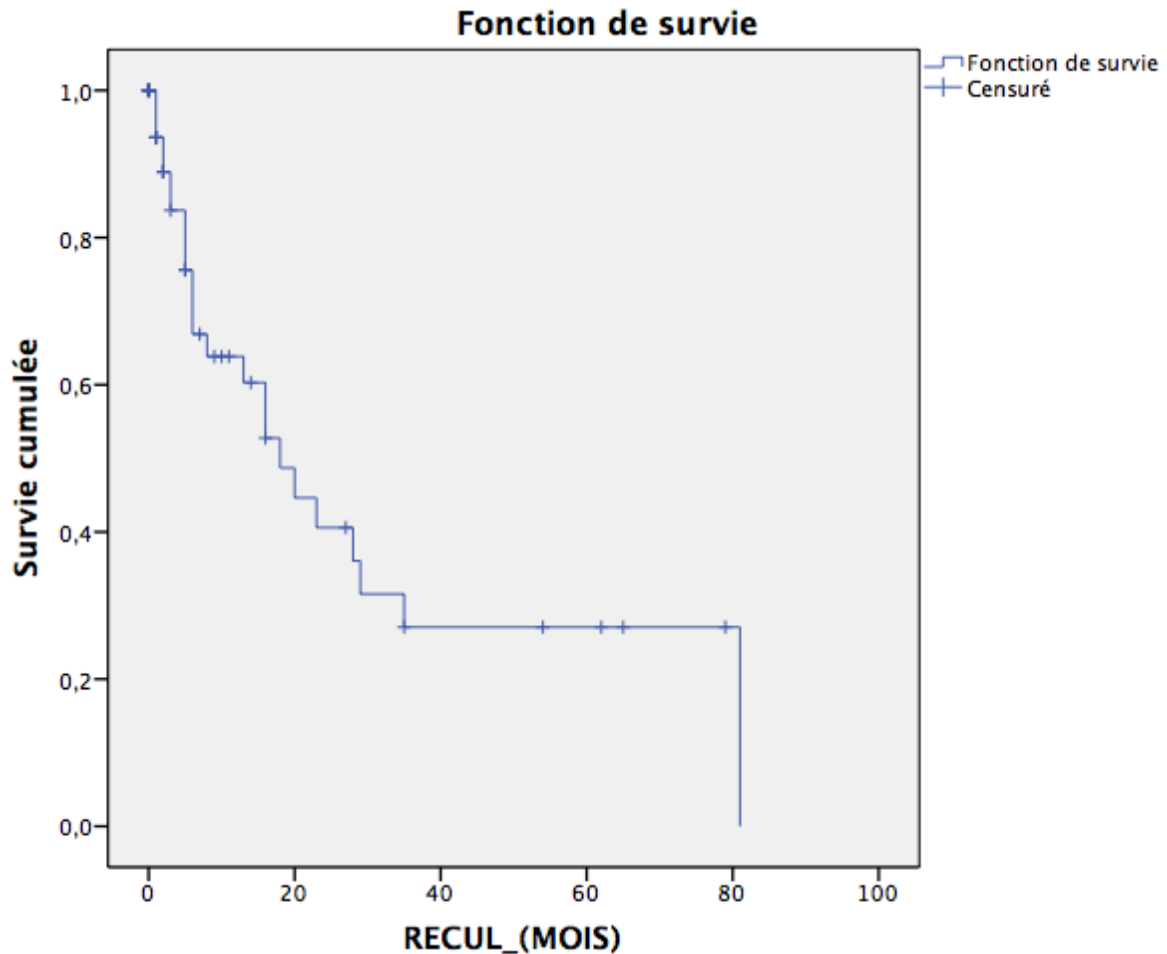
**Figure 25 : Pourcentage des dernières nouvelles**

## **2- Survie globale :**

Dans notre étude :

- La survie à 1 an est estimée à 63,8%.
- La survie à 2 ans est estimée à 40,6%.
- La survie à 3 ans est estimée à 27,1%.
- La survie à 5ans est estimée à 27,1%.

La médiane de survie était de 18 mois.



*Figure 26 : Survie globale chez les patients avec TNED*

### **3- Survie globale selon le grade histologique (Gr1 et Gr2 Vs Gr3) :**

L'espérance de vie des tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées (Grade 1 et Grade 2) est nettement plus élevée à celle des TNED peu différenciées (Grade 3) :

- La médiane de survie des TNED bien différenciées était de 28 mois.
- La médiane de survie des TNED peu différenciées était de 13mois.

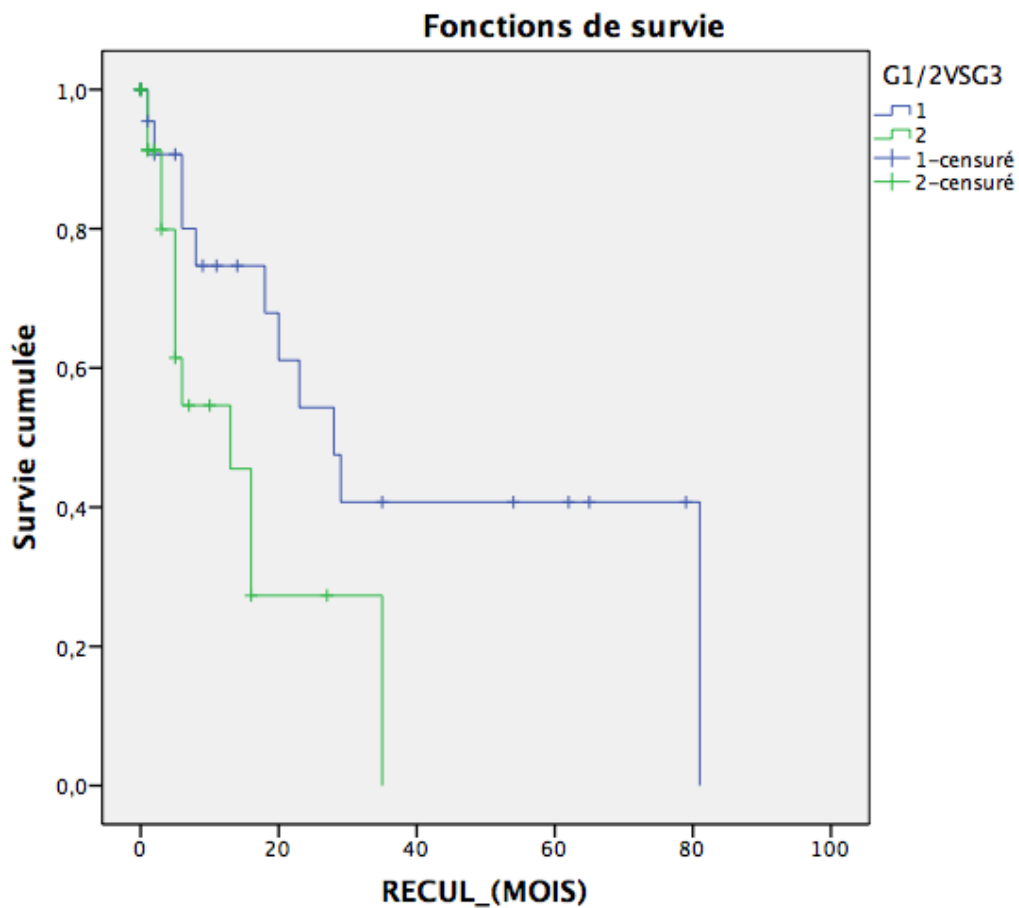
Pour les TNED bien différenciées :

- La survie à 1 an était de 74,7%.

- La survie à 2 ans était de 54,3%.
- La survie à 3 ans était de 40,7%.
- La survie à 5 ans était de 40,7%.

Pour les TNED peu différenciées :

- La survie à 1 an était de 54,6%.
- La survie à 2 ans était de 27,3%.
- La survie à 3 ans était de 0%.
- La survie à 5 ans était de 0%.



**Figure 27 : Survie globale selon le grade histologique (Gr1, Gr2 Vs Gr3)**

	<b>Survie à 1an (%)</b>	<b>Survie à 2ans (%)</b>	<b>Survie à 3ans (%)</b>	<b>Survie à 5 ans (%)</b>	<b>p de Log Rank</b>
<b>Survie globale</b>	63,8	40,6	27,1	27,1	
<b>type histologique</b>					0,02
<b>Gr1 et Gr 2</b>	74,7	54,3	40,7	40,7	
<b>Grade 3</b>	54,6	27,3	0	0	

**DISCUSSION ET  
ANALYSE**

Dans la littérature, l'incidence des TNE GEP obtenue par une étude Norvégienne a été classée parmi les plus élevées [36], elle a continué à augmenter de manière significative durant l'intervalle de l'étude. Cette augmentation d'incidence a été rapportée également par d'autres études Américaines et Européennes [37, 38, 39]. Le taux de l'incidence annuelle de la population Norvégienne dans cette étude [20] était de 6,62 par 100 000 habitants.

**Tableau XIII:**

**Incidence (par 100 000 habitants par an) [20]**

Norvège	OMS	Monde	USA 2000	Europe 2013	Japon 2005
6,62	4,86	4,43	5,68	7,64	1,27

Cette augmentation de l'incidence des TNE peut avoir plusieurs explications. La présentation clinique des TNE est souvent non spécifique, les patients restent ainsi non diagnostiqués, de ce fait, le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic semble être entre 5 et 7 ans [40, 41]. Cependant, l'amélioration des connaissances des cliniciens, radiologues et pathologistes et la généralisation de l'utilisation des moyens de diagnostic avancés (tel que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, la TDM, l'endoscopie et les marqueurs spécifiques en IHC), ont augmenté le nombre de patients diagnostiqués fortuitement [42]. Par ailleurs, l'amélioration de la classification histologique (une grande partie des carcinomes peu différenciés sont aujourd'hui reconnus comme carcinomes neuroendocrines) a aussi contribué à cette augmentation [43].

De plus, les changements démographiques, l'accroissement de la population des sujets âgés a contribué à cette augmentation car la fréquence des TNE augmente avec l'âge, comme ce qui a été retrouvé dans l'étude Norvégienne, [20].

Finalement, cette augmentation d'incidence a aussi été attribuée dans une étude effectuée en Chine à l'utilisation systématique de la colonoscopie après l'âge de 50 ans, ce qui a pour effet d'augmenter le diagnostic précoce [18].

Au Maroc, nous ne disposons pas de données concernant les TNE digestives dans les deux registres régionaux marocains, que ce soit celui de Rabat ou celui du Grand Casablanca. D'où l'intérêt de réaliser notre étude au sein du plus grand centre d'oncologie au Maroc ; l'Institut National d'Oncologie de Rabat qui recrute 5000 nouveaux cas de cancers par an.

Dans notre étude, nous avons observé une augmentation du recrutement des TNE entre l'année 2010 et 2015, avec 5 cas recrutés en 2010 comparés à 13 cas en 2015. Cette augmentation est liée à une meilleure connaissance de cette pathologie, un meilleur diagnostic anatomopathologique et une meilleure prise en charge.

## **I. L'ÂGE :**

Dans notre série, nous avons relevé que l'âge moyen chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines était de 56 ans, avec un écart-type de 10,82 ans. L'âge de nos patients était compris entre 20 et 70 ans.

Plusieurs rapports dans la littérature ont rapporté un âge moyen autour de 55 ans [24, 25].

Nos résultats restent proches de ceux des études de Zhang, Sandvik, Amarapurkar, Niederle et Ito [18,20,21, 22, 23] contrairement à celle réalisée par Lepage qui avait trouvé un âge moyen situé autour de 67 ans chez les hommes et de 65 ans chez les femmes[19].

<b>Tableau XIV :</b>			
<b>Âge moyen ± écart type selon les différentes études</b>			
Auteurs/ Pays	Age moyen des patients	Âge moyen chez les hommes	Âge moyen chez les femmes
Lepage 2004 [19] (France)	70,5 ± 12	67 ± 3,1	64,8 ± 2,3
Sandvik 2016 [20] (Norvège)	61	61,5	60,5
Zhang 2014 [18] (Chine)	51,83 ± 14,03	52.91 ± 13.65	50.15 ± 14.56
Amarapurkar 2007 [21] (Inde)	53.01 ± 15.13	NE	NE
Niederle 2005 [22] (Autriche)	NE	63	59
Ito 2010 [23] (Japan)	57,6	56,4	57,7
<b>Notre série</b>	56 ± 10,82	56,6	55,3

NE : non évalué

## **II. SEXE-RATIO :**

Dans notre étude, le sexe-ratio était de 1,20 avec une prédominance masculine. Ce résultat est proche de celui retrouvé dans les études de Lepage, Sandvik, Zhang, et Amarapurkar [19, 20,18,21], contrairement à d'autres études [23, 26], qui ont montré une prédominance féminine.

<b>Tableau XV :</b>	
<b>Sexe-ratio des patients selon la littérature</b>	
Lepage 2004 [19] (France)	1,5:1
Sandvik 2016 [20] (Norvège)	1,3:1
Zhang 2014 [18] (Chine)	1,5:1
Amarapurkar 2007 [21] (Inde)	2,5:1
Niederle 2005 [22] (Autriche)	1,1:1
Ito 2010 [23] (Japan)	1:1,6
Shebani 1999 [26] (Massachusetts)	1:1,1
<b>Notre série</b>	<b>1,2:1</b>

### **III. MODE DE DECOUVERTE :**

3,8% des TNE ont été découvertes fortuitement à l'imagerie dans notre série. En Chine, d'après l'étude de Zhang [18], 4,76% des cas ont été fortuitement découverts pendant des examens de routine, ces patients étaient asymptomatiques.

Des études effectuées au Japon et aux USA (Massachusetts) [23, 26, 27], ont rapporté que le syndrome carcinoïde était présent uniquement chez 4,1% des patients. L'association des flushs, diarrhée, douleur abdominale, asthme occasionnel ou valvulopathie carcinoïde n'est pas commun, moins de 10% des tumeurs carcinoïdes avaient exprimées quelque uns de ces symptômes dans une étude publiée en 2007 [21]. Ce qui concorde avec notre série ; seulement 9,4% des patients se sont présentés avec un syndrome carcinoïde (diarrhée, flushes).

Les TNE non fonctionnelles peuvent être diagnostiquées devant des symptômes non spécifiques, dont le plus commun est la douleur abdominale, suivi des nausées

et vomissements, de la perte de poids et des hémorragies digestives [26]. D'autres symptômes peuvent être présents incluant les picotements, les engourdissements, les tremblements, le prurit, l'anémie, l'hypoglycémie, l'asthénie [21]. Dans cette étude [21], 9,5% des patients avaient un syndrome de Zollinger-Ellison, parmi eux, 5,4% porteurs de NEM I et 1,3% porteur de NEM II [21].

Dans notre série, 86,8% avaient présenté des symptômes digestifs, principalement les douleurs abdominales qui constituaient le symptôme le plus fréquent (63%), suivi de l'ictère cholestatique (17,4%), les masses abdominales (17,4%), les hémorragies digestives (10,9%), les proctalgies (6,5%), les syndromes dyspeptique (4,3%) et un cas d'hypoglycémie (2,2%). Nous avons noté un seul cas (2,2%) présentant le syndrome de Zollinger-Ellison.

On a conclu ainsi, que dans notre étude la plupart des TNE GEP étaient des tumeurs non fonctionnelles. En effet, Zhang [18] vient appuyer notre étude ; aucun patient dans sa série n'avait présenté des symptômes typiques de tumeur fonctionnelle, ce qui pouvait être dû à deux raisons : 1) ces symptômes ont peut être été négligés par les cliniciens ; ou 2) ces tumeurs ont pu être diagnostiquées avant l'apparition des symptômes.

La majorité des patients rapportés dans cette étude avaient un stade IV ce qui explique la fréquence des symptômes digestifs retrouvés à l'examen.

#### **IV. LA LOCALISATION DE LA TUMEUR PRIMITIVE :**

Durant ces dernières années l'appendice, l'iléon et le rectum étaient considérés comme les sites les plus communs des TNE du tube digestif [28,29]. Dans une étude effectuée au Massachusetts (USA) en 1990 [26], la distribution des tumeurs était de 37% pour l'intestin grêle, 31% pour l'appendice, 13% pour le colon, 12% pour le rectum, 4% pour l'estomac, 1,3% pour le duodénum. En effet d'après une

étude française faite en 2004, l'intestin grêle est le site le plus fréquent pour les TNE du tube digestif [19]. Cette prédominance a déjà été notée par d'autres [30, 53].

L'étude de Zhang [18] effectuée en Chine, a démontré que la fréquence la plus élevée des TNE GEP était au niveau du rectum, suivie de l'intestin grêle, le colon, le pancréas, l'estomac et l'appendice, et que cette incidence augmente avec les années dans tous ces sites, spécialement au niveau du rectum et de l'intestin grêle. Cette distribution des sites dans l'étude chinoise est similaire à celle de la population Coréenne et Japonaise [23, 35], ce qui peut suggérer que la distribution des sites primaires des TNE GEP peut être différent entre les populations Asiatiques et Américaines [18].

Notre étude a également montré des résultats plus ou moins proches, en effet, 26,4% de nos patients avaient un primitif inconnu de métastases ganglionnaires ou hépatiques mais fortement suspects d'origine digestive. On peut suggérer que cela est dû à une faible utilisation des nouvelles techniques d'imageries fonctionnelles isotopiques. Ainsi dans notre série, le bloc duodéno-pancréatique était le site le plus fréquent (22,7%), suivi du rectum (15,1%) et de l'intestin grêle (7,8%). Les autres sites comme le colon, l'iléocecum, l'appendice, la vésicule biliaire et l'estomac étaient moins fréquents (3,8% pour chaque site). D'autres sites étaient rares (l'œsophage et le mésentère) avec seulement 1,9% des cas. 1 cas (soit 1,9%) avait un syndrome de Zollinger Ellison. Aucun cas de néoplasie endocrine multiple (NEM) n'a été retrouvé probablement en rapport avec l'absence de diagnostic systématique ou de report sur le dossier du patient.

Contrairement aux études précédentes, une étude effectuée en Inde [19] a démontré que l'estomac était le site le plus commun au TNE GEP suivi du pancréas et du duodénum, ce qui a été appuyé par d'autres études épidémiologiques qui suggèrent

que l'incidence des tumeurs gastriques avait augmenté durant ces 3 dernières décennies [31, 32, 33]. Modlin et al [34] avait montré une augmentation significative de l'incidence des carcinomes gastriques de 2,4% à 8,7%. Cette augmentation peut être le résultat de l'utilisation excessive des IPP ou de la surveillance par endoscopie [21].

Dans notre série nous avons obtenu des résultats proches par rapport aux précédentes études de Lepage, Bouhier et Newton [19, 30, 48] ; la localisation la plus fréquente des TNE bien différenciées était l'appendice (100%), l'intestin grêle (83,3%), le colon (66,7%), et le bloc D-P (50%).

## **V. METASTASES :**

Notre étude indique que la plupart des TNE étaient déjà à un stade tardif au moment du diagnostic, ce qui peut s'expliquer par l'existence d'un biais de recrutement à l'INO, puisqu'il s'agit d'un centre anticancéreux qui recrute principalement les cas de cancers avancés, les stades précoces étant pris en charge dans des services de chirurgie générale ; ou alors les patients ne consultent que tardivement devant des symptômes non spécifiques de la maladie. Seulement 9,4% de ces tumeurs étaient isolées et n'avaient donc pas de métastases ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, parmi elles, 2 cas d'appendice, 1 cas de colon et 1 cas au niveau du bloc duodéno-pancréatique. 37,7% avaient des métastases ganglionnaires, 66% avaient des métastases hépatiques. Les autres principaux sites de métastases étaient le poumon (18,9% des cas), le péritoine (17%), l'os (15,1%) et autres sites (7,5%).

Notre étude rejoint celle de Lepage sur les TNE malignes [19], où la majorité de ces tumeurs étaient découvertes à un stade tardif, avec 26,6% de tumeurs localisées, 20,1% de métastases ganglionnaires et 53,3% de métastases extra-

ganglionnaires dont 59,7% étaient des métastases hépatiques, 23,2% étaient des carcinomes péritonéaux. D'autres sites de métastases ont été rapportés comme le poumon (3,7%), la peau (2,4%), l'os (1,2%), et autres sites (9,7%). En moyenne, 55% des patients avaient des métastases extra-ganglionnaires ou des tumeurs non résecables au moment du diagnostic [19]. En effet, Le foie reste le premier site de métastases dans les TNE digestives [18, 21, 44].

Par ailleurs, les études de Zhang et de Wang faites en Chine [18, 44], rapportent des résultats opposés à ceux de notre série. 23% des patients ont présenté des métastases au moment du diagnostic, cette valeur s'est élevée à 28,1% durant le suivi [44]. Pour Zhang, seulement 8,33% ont présenté des métastases au diagnostic, 14,29% avaient une extension loco-régionale et 64,29% étaient au stade local. Cet écart avec les autres études peut s'expliquer par la différence des sites des tumeurs primitives trouvées dans chaque étude. En effet, l'incidence des métastases diffère d'un site à l'autre, elle est plus élevée au niveau de l'iléon (66,7%) et du jéjunum (33%), mais basse au niveau du rectum (6%) et du colon (0%) [21].

## **VI. BILANS PARACLINIQUES :**

Le U-5HIAA est fréquemment recherché pour effectuer le suivi thérapeutique des CNE de l'intestin moyen, puisqu'il y'a une forte corrélation entre les symptômes du syndrome carcinoïde et le taux élevé du U-5HIAA [45].

D'après une étude suédoise, le taux de la CgA plasmatique était élevé chez 87% des patients avec tumeur carcinoïde siégeant au niveau de l'intestin moyen, alors que la U-5HIAA était élevée chez 76% des patients. La combinaison de ces deux marqueurs tumoraux serait une bonne option pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des CNE du moyen intestin [45].

Les taux de CgA plasmatique étaient nettement élevés chez les patients avec de multiples ( $\geq 5$ ) métastases hépatiques (médiane : 8374 ug/I), comparés à ceux avec moins de métastases hépatiques (médiane : 959 ug/I) ou avec des métastases ganglionnaires (451 ug/I) [45].

Dans une étude faite [50], plus de 80% des carcinomes jéjuno-iléaux avaient exprimé la sérotonine en contraste avec les carcinomes de l'estomac, du duodénum et du rectum chez qui l'activité de la sérotonine n'a été détectée que dans 35-45% des cas. Plusieurs études sur les carcinomes de l'intestin grêle ont démontré une fréquence élevée de la positivité de la sérotonine.

Dans notre étude, la CgA plasmatique a été dosée uniquement chez 3 patients, et la 5-HIAA urinaire chez 2 patients. Avec dosage d'autres marqueurs tumoraux ( $\alpha$ FP, CA 125, ACE, CA 19,9). La sérotonine et la gastrine ont été dosées seulement chez un cas de TNE de l'intestin grêle et sont revenues normales. Ces données ne peuvent être comparées avec d'autres études car elles sont peu significatives. Le manque de réalisation de ces dosages peut être expliqué par la non disponibilité de ces marqueurs à l'hôpital et leur coût très élevé à l'extérieur.

## **VII. IMAGERIES :**

Les imageries nécessaires pour détecter les TNE sont diverses ; les modalités d'imagerie basiques utilisées pour les TNE sont la TDM ou l'IRM en combinaison avec la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine au  $^{111}\text{In}$ -octréotide (Octréoscan) ou plus récemment avec la tomographie par émission de positrons (PET Scan) [46].

Une étude Française comparant l'efficacité de la TDM, l'IRM et SRS à détecter les métastases hépatiques a rapporté une nette supériorité de l'IRM par rapport à la TDM et la SRS, l'IRM avait détecté 190 cas de métastases hépatiques passées

inaperçues avec la SRS et 69 cas passés inaperçus avec la TDM [47].

Dans l'étude de Zhang [18], plusieurs techniques d'imagerie ont été utilisées au moins une fois pendant le diagnostic et le suivi de ces tumeurs : l'endoscopie dans 79,17%, l'échographie (48,81%), la TDM (57,14%), et l'IRM (10,12%). L'endoscopie avait le taux positif le plus élevé (97,74%), suivi de l'échoendoscopie (90%), l'IRM (70,59%), l'échographie (58,54%) et la TDM (54,17%). La tomographie par émission de positrons marquée au fluor (18F-FDG-PET) a été réalisée chez 4 patients, les lésions ont été détectées chez trois d'entre eux, avec ainsi un taux de détection de 75%.

Dans notre étude, la TDM TAP était l'imagerie la plus réalisée chez les patients avec un taux de 86,8%, suivi de l'échographie abdominale (52,8%), l'endoscopie (39,6%), l'échoendoscopie (3,8%), le PET Scan a été réalisé chez un seul patients (1,9%). L'ETT et la scintigraphie osseuse ont été réalisées respectivement chez 28,3% et 9,4%. L'Octréoscan et l'IRM abdominale n'ont été réalisés chez aucun patient.

L'Octréoscan et le PET Scan ne sont pas disponibles au sein de l'hôpital, et sont très coûteux et peu disponibles à l'extérieur, de plus ils ne sont pas pris en charge par l'assurance. Tous ces facteurs peuvent expliquer les environ 30% de TNE GEP de site primitif inconnu. La fédération française de cancérologie digestive recommande au sein de son thésaurus pour la prise en charge des TNE digestives qu'en cas de métastases hépatiques neuroendocrines avec primitif inconnu : si appendicectomie antérieure, vérifier l'absence de TNE appendiculaire sur le compte rendu anatomopathologique ; échoendoscopie de la région duodéno-pancréatique, gastroscopie avec examen attentif du duodénum et de la papille, coloscopie avec iléoscopie (les TNE iléales peuvent être détectées à l'iléoscopie), entéroscanner; l'existence d'un paquet ganglionnaire mésentérique est très en

faveur d'une TNE du grêle ; penser à un primitif non digestif (TDM thoracique, calcitonine sérique et ACE [carcinome médullaire de la thyroïde]) ; éliminer un paragangliome ou un phéochromocytome (tumeurs habituellement négatives pour la cytokératine). Les patients considérés comme primitif inconnu d'origine digestive dans notre série avaient des métastases hépatiques et/ou des adénopathies métastatiques abdominales, la TDM thoracique était sans anomalie, le TTF1 était négatif et l'examen cervical était sans anomalie.

## **VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :**

La CgA, la synaptophysine, la CD56, et le NSE (neurospecific enolase) sont des marqueurs immunohistochimiques attestant de la différenciation neuroendocrine [49].

Dans l'étude de Zhang [18], les marqueurs immunohistochimiques étaient positifs dans 72,62% pour la CgA, 76,19% pour la synaptophysine et 32,74% pour le NSE. Les études de Allen P. et Lundqvist M. [50, 51] ont démontré une fréquence élevée de la positivité du NSE pour les carcinomes jéjuno-iléaux. Avec une forte positivité pour la CgA (92%) et le NSE (95%) [50].

Par ailleurs, dans l'étude berlinoise de Ulrich-Frank Pape, toutes les TNE étaient positives pour la synaptophysine, cependant, seulement 90,8% de ces TNE étaient positives pour la CgA. Ainsi, toute nature neuroendocrine d'une tumeur qui reste suspecte peut être confirmée par la recherche de synaptophysine quand la CgA est négative. Les résultats de cette étude avaient concordé avec la littérature (Wiedenmann et al. 1986, Klöppel et al. 1996, 2004, Van Eeden et al. 2002, Soga 2005). Il a été également rapporté que 50% des cas de CgA négatives étaient classés comme étant des tumeurs malignes de haut grade par la classification de Capella et al. (1995) et par ce biais qu'elles étaient des CNE peu différenciés [52].

En général il est recommandé d'avoir au moins deux marqueurs immunohistochimiques positifs pour confirmer la nature neuroendocrine de la tumeur.

Les mêmes marqueurs immunohistochimiques ont été recherchés dans notre étude et ont été fortement positifs sauf pour le NSE qui n'a été réalisée que chez deux patients (3,8%). La CgA a été recherchée dans 84,9% des tumeurs avec un taux de positivité de 100%. La synaptophysine (66,1%) a été positive dans 97,1%, la CD56 (49%) a été positive dans 80,8% des cas. D'autres anticorps ont été recherchés (CK7, CK20, TTF1, AE1/3).

Dans notre étude, le grade histologique n'a pas été défini chez 2 cas (3,8%) ; l'index mitotique a été calculé chez 45,3% des patients alors que l'index Ki67 a été calculé chez 94,3%. Nous avons ainsi obtenu 47,2% de TNE bien différenciées et 49,1% de CNE peu différenciés.

Cependant pour Zhang, Sandvik et Ulrich-Frank Pape [18, 20, 52], d'après la classification de l'OMS 2010, les TNE bien différenciées étaient nettement prédominantes sur les CNE peu différenciés. Cet écart de résultat avec notre étude peut être du au fait que l'index Ki67 n'a pas été calculé dans 68,5% des cas dans l'étude de Zhang, dans 35,1% dans l'étude de Ulrich-Frank Pape. De plus, les index mitotiques ne figuraient pas sur les dossiers de la série de Zhang [18].

<b>Tableau XVI: Répartition des grades histologiques selon la classification de L'OMS 2010 (%)</b>				
<b>Auteurs</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Ki67 non fait</b>
Zhang 2014 [18]	20,2	4,2	7,1	68,5
Sandvik 2016 [20] (Norvège)	53,4	24	19,6	3
Ulrich-Frank Pape [52]	51,4	25,9	22,7	35,1
<i>Notre série</i>	17	30,2	49,1	3,8

L'extension des tumeurs au moment du diagnostic dans notre série a été classée selon la classification TNM de l'UICC. 86,8% étaient déjà au stade 4, ce qui reste proche de l'étude de Lepage qui a rapporté qu'en moyenne, 55% des patients, au moment du diagnostic, avaient soit des métastases extra-ganglionnaires ou des tumeurs non résécables [19].

Ces résultats contrastent avec la littérature [18, 20, 56] qui a trouvé un pourcentage plus bas. Comme on avait expliqué auparavant, nos résultats peuvent être liés à l'existence d'un biais de recrutement au sein de l'INO.

Aucun patient au stade I n'avait de CNE grade 3, le grade avancé de la tumeur augmente avec le stade [20].

**Tableau XVII: Répartition des stades selon la classification TNM de l'UICC (%)**

<b>Auteurs</b>	<b>Stade 1</b>	<b>Stade 2</b>	<b>Stade 3</b>	<b>Stade 4</b>	<b>Non défini</b>
Sandvik 2016 [20] (Norvège)	37,7	8,3	18,1	34,3	1,6
Zhang 2014 [18] (Chine)	32,7	27,3	18,4	7,74	13,7
Lepage 2004 [19] (France)	--	--	--	55	--
Martin B 2010 [56] (Autriche)	40,9	23,8	11	23,8	--
<i>Notre série</i>	0	5,7	9	84,9	0

## **IX. TRAITEMENT :**

Comme pour les autres tumeurs, la chirurgie reste un traitement essentiel pour plusieurs TNE GEP et c'est souvent le seul traitement curatif pour les patients. L'extension de la résection chirurgicale dépend de l'extension de la maladie (locale, régionale ou métastases à distance) [18]. La chirurgie cytoréductrice est recommandée comme traitement palliatif afin d'augmenter la survie des patients avec stade avancé [57]. Dans l'étude de Zhang, la plupart des patients (86,9%) ont subi une chirurgie [18]. Pareil pour l'étude de Ito au Japon sur les tumeurs endocrines pancréatiques où 84% des ces tumeurs ont subi une chirurgie [23].

Dans notre série, seulement 49,1% des patients ont subi une chirurgie, elle était curative dans 34%, palliative dans 9,4% ce qui concorde avec les résultats de Lepage où légèrement plus que la moitié des cas avaient bénéficié d'une résection curative (54,5%), ce qui reste relativement bas par rapport à d'autres études dont le pourcentage variait entre 80% et 90% [18, 23, 54, 55, 62, 63, 64], la résection palliative a été réalisée chez 19,6% des cas. Seulement 12,5% des cas n'ont pas bénéficié de la chirurgie [19]. Nos résultats peuvent être dus au fait que la plus part de nos patients étaient au stade 4 au moment du diagnostic et nécessitaient alors un traitement médical.

Dans notre série, la métastasectomie hépatique a été effectuée chez 5,7% des patients, aucune autre technique locale n'a été réalisée pour traiter les métastases hépatiques. Dans l'étude de Zhang, la chimioembolisation intra-hépatique artérielle a été réalisée uniquement chez 1,79% (n=3) [18].

Dans notre série, 6 patients (soit 11,3%) ont subi une RTT, parmi eux, un seul cas a bénéficié d'une RTT palliative et le reste d'une radio-chimiothérapie concomitante dans des CNE du rectum. Aucune RTT curative n'a été réalisée. Pareil dans l'étude de Lepage, la RTT a été réalisée seulement chez 12 cas [19]. Il n'existe pas beaucoup de données sur la place de la RTT dans les TNE GEP dans la littérature. Celle-ci n'étant recommandée qu'en situation palliative pour le traitement palliatif des métastases osseuses ou cérébrales.

Les analogues de la somatostatine peuvent réduire les symptômes liés aux sécrétions hormonales dans les TNE fonctionnelles mais ont également une action anti-tumorale [58], ils représentent la première option thérapeutique dans le traitement des TNE bien différenciées. Leur utilisation était très limitée dans notre étude car les analogues de la somatostatine n'ont que très récemment obtenu l'AMM dans cette indication au Maroc et sont également coûteux et par

conséquent non accessibles pour la majorité des patients.

La chimiothérapie est la deuxième option de traitement utilisée pour les tumeurs neuroendocrines inopérables ou métastatiques [19]. Cependant, l'utilisation de la CT reste relativement limitée ; la CT adjuvante a été effectuée dans 21,9% des cas, dans 58,5% après la chirurgie palliative, et seule sans traitement chirurgical dans 19,5% des cas dans l'étude de Lepage [19]. De même en Chine, selon l'étude de Zhang, seulement 18 patients (soit 10,71%) ont reçu une CT. Elle a été palliative chez 5 cas et adjuvante postopératoire chez les 13 cas restants [18].

Il convient d'emblée de distinguer les TNE bien différenciées qui sont peu chimiosensibles avec un taux de réponse objective qui ne dépasse pas 10 à 20% des CNE peu différenciés, certes de pronostic beaucoup plus sombre, mais plus chimiosensibles.

Nos résultats rejoignent ceux de Lepage. En effet, la CT au sein de notre établissement a été réalisée chez 58,5% des patients (n = 31) ; 77,4% avaient reçu une CT palliative, seulement 9,7% avaient reçu une CT adjuvante et 12,9% une CT concomitante. Le protocole cisplatine – étoposide était le seul utilisé (n = 15) pour les CNE peu différenciés et l'adriamycine – 5FU (n = 7) dans la plupart des TNE bien différenciées (n = 7). En effet, la combinaison cisplatine – étoposide est le protocole de chimiothérapie standard dans les CNE peu différenciés [66]. Pour les TNE bien différenciées, la streptozotocine était remplacée dans notre contexte par l'adriamycine étant donné sa non disponibilité au Maroc, d'autant plus qu'il s'agit d'une drogue assez toxique qui n'est pas largement utilisée de part le monde. Dans la série rapportée, d'autres protocoles thérapeutiques ont été administrés dans les cas récemment recrutés à l'INO tels que la capécitabine associée au Bévacicumab, dacarbazine et 5fluorouracile, FOLFOX4. Tous ces protocoles ont récemment été introduits dans l'arsenal thérapeutique des TNE bien différenciées

suite à des études de phase II ou des séries de cas avec des résultats prometteurs. Dans l'étude de Zhang le protocole FOLFOX4 (oxaliplatine, leucovorine et 5-fluorouracile) était le plus utilisé [19].

Les thérapies moléculaires ciblées ont également enrichi l'arsenal thérapeutique des TNE bien différenciées [19]. Le sunitinib et l'everolimus sont actuellement validés dans les TNE bien différenciées inopérables, localement avancées ou métastatiques, progressives [59, 60, 61]. Aucun patient n'a été traité par ces molécules dans la série rapportée. Ceci est en rapport avec un manque de moyens des patients et au coût élevé de ce genre de thérapeutiques. La seule thérapeutique ciblée utilisée était le Bevacizumab (en association à la capécitabine) car disponible dans les centres d'oncologie publiques, gratuitement pour les patients disposant du RAMED.

## **X. PRONOSTIC :**

Globalement, les taux de survie à 5 ans et 10 ans sont similaires dans les différentes études, autour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans pour les TNE bien différenciées [19, 108]. Les taux de survie relative à 5 ans sont de 55% pour les TNED bien différenciées avec une survie médiane de 5 ans voire 8 ans pour les séries suédoises qui sont les plus performantes, versus 4,5% pour les CNE peu différenciés [108].

Cependant, notre étude montre des pourcentages plus bas par rapport à ces études ; la survie à 5 ans était estimée à 27,1% pour les TNE bien différenciées, alors que tous les cas de CNE peu différenciés étaient déjà décédés au bout de 5 ans ( $p < 0,02$ ).

Les pourcentages élevés des stades avancés et des CNE peu différenciés dans notre étude, expliquent ces taux de survie bas chez nos patients. Pour les TNE bien

différenciées, la non accessibilité aux analogues de la somatostatine, aux thérapies moléculaires ciblées, et à certaines techniques telles que la chimioembolisation intra-artérielle hépatique, la radiothérapie métabolique explique également les taux de survie plus faibles. On constate néanmoins ces dernières années une meilleure prise en charge de ces tumeurs grâce à l'obtention de l'AMM pour les analogues de la somatostatine, une plus fréquente indication d'une chirurgie des métastases hépatiques et surtout grâce à une prise en charge collégiale au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie digestive.

# CONCLUSION

Au total, l'augmentation du recrutement des TNE GEP témoigne d'une meilleure reconnaissance de ces tumeurs et l'utilisation de moyens de diagnostic plus performants, notamment l'utilisation plus fréquente de l'immunohistochimie et de l'index de prolifération Ki 67 qui est actuellement indispensable pour distinguer les TNE bien différenciées et les CNE peu différenciés, qui sont des entités complètement distinctes sur le plan thérapeutique et évolutif. Le bloc duodéno-pancréatique, le rectum et l'intestin grêle étaient les sites les plus fréquents des TNE, cependant, il y avait plusieurs primitifs de site inconnu d'origine digestive très probable, en rapport avec le manque d'utilisation des moyens d'imagerie avancés à savoir le PET scan et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. La plupart des patients étaient déjà au stade 4 au moment du diagnostic ce qui est probablement dû à l'existence d'un biais de recrutement au sein de l'INO et à la consultation tardive des patients. Concernant le traitement : la chirurgie a été réalisée chez environ la moitié des patients et seulement 3 cas ont bénéficié d'une chirurgie hépatique, ce qui nous incite à élargir nos indications opératoires même dans la maladie métastatique, l'utilisation des analogues de la somatostatine et des thérapies moléculaires ciblées reste très limitée. Tous ces résultats doivent être interprétés avec beaucoup de précaution étant donné le caractère rétrospectif de notre étude qui peut se heurter à pas mal de biais et surtout à des données manquantes dans les dossiers mais celle-ci peut avoir le mérite de faire un état des lieux de la prise en charge de ces tumeurs dans notre contexte et nous inciter à réfléchir à une meilleure prise en charge afin d'améliorer le survie des TNE bien différenciées qui n'était que de 28 mois. Ce processus ayant déjà commencé par une prise en charge collégiale au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie digestive du CHU de Rabat.

# RESUMES

## RESUME

**Titre :** Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience de l'Institut National d'Oncologie à Rabat.

**Auteur :** MOUTAA Ibtissam

**Mots clés :** Tumeurs neuroendocrines, carcinomes, chimiothérapie, thérapeutiques ciblées, chirurgie.

Les TNE de l'appareil digestif représentent 1% de toutes les tumeurs digestives. Ce sont un groupe de néoplasmes cliniquement et biologiquement hétérogènes. L'objectif de cette thèse est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques, et évolutives des TNE digestives dans notre contexte.

C'est étude rétrospective menée à l'INO incluant tous les patients présentant une TNED histologiquement confirmée entre Janvier 2010 et Décembre 2015. Tous les paramètres socio-démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillis. Les variables qualitatives ont été présentées en effectif et en pourcentage, et les variables quantitatives ont été présentées en moyenne  $\pm$  écart-type. La survie globale et la survie selon le grade histologique ont été analysées à partir de la méthode de Kaplan-Meier et le test du Log Rank.

53 cas de TNE GEP ont été colligés. L'âge moyen était de  $56 \pm 10,82$  et le sex-ratio (H : F) était de 1,2 :1. La plus grande fréquence de ces tumeurs était observée au niveau du bloc D-P (22,7%), suivi du : rectum (15,1%), intestin grêle (7,6%), colon (5,7%), ileo-cecum (3,8%), appendice (3,8%), vésicule biliaire (3,8%), 30,2% des patients avaient un primitif inconnu d'origine digestive. Selon la classification OMS 2010 : 47,2% des patients présentaient des TNE bien différenciées versus 49,1% de CNE peu différenciés, 3,7% sont restés indéfinis. 84,9% des patients étaient de stade 4 au moment du diagnostic et 58,5% des patients ont reçu une chimiothérapie. La survie médiane était de 18 mois.

L'amélioration des connaissances sur les TNE et la généralisation de l'utilisation des moyens de diagnostic standard expliquent l'augmentation de l'incidence des TNE digestives. Les résultats retrouvés seront discutés en comparaison avec les données de la littérature.

## Abstract

**Title :** Digestive neuroendocrine tumors: experience of the National Institut of Oncology in Rabat.

**Author :** MOUTAA Ibtissam.

**Keywords :** Neuroendocrine tumors, carcinoma, digestive, chemotherapy, targeted therapies, surgery.

Gastro-intestinal Neuroendocrine tumors (NET) represent 1% of all digestive tumors. They remain rare tumors. They represent a group of clinically and biologically heterogenous neoplasms. The objective of this study is to report epidemiological, clinical, paraclinical, histological, therapeutic, and evolutive characteristics of digestive NET in our context.

It is a retrospective study conducted at the NIO in Rabat including all patients with a histologically confirmed digestive neuroendocrine tumor, treated between January 2010 and December 2015. All socio-demographic, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutive parameters were collected. In the descriptive analysis, qualitative variables were presented by numbers and percentage, and the quantitative variables were presented by mean more or less standard deviation. Overall survival, and survival according to histological grade were analysed with Kaplan-Meier method and Log Rank test.

53 cases of GEP-NET were collected. Mean age was  $56 \pm 10,82$  and the male-to-female ratio was 1,2 : 1. The highest frequency have been observed in duodeno-pancreatic bloc (22,7%), followed by : rectum (15,1%), small intestine (7,6%), colon (5,7%), ileo-cecum (3,8%), appendix (3,8%), gallbladder (3,8%) and finally esophagus (1,9%). 30,2% of patients had unknown primary site with digestive origin. Based on 2010 World Health Organization (WHO) classification: 47,2% of patients were diagnosed with well- differentiated NET (G1: 17% and G2: 30,2%) versus 49,1% of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC), 3,7% were unknown. 84,9% of patients were at stage 4 at the time of diagnosis and 58,5% of patients received chemotherapy. The median survival was 18 months (28 months for well-differentiated NET and 13 months for poorly differentiated NEC).

The improvement of knowledge about NET and the widespread use of standard diagnostic options explain the increase of digestive NET incidence. All our results will be discussed in comparison with literature data.

## ملخص

**العنوان :** الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي : تجربة المعهد الوطني للأنكولوجيا بالرباط.  
**من طرف :** مطاع ابتسام  
**الكلمات الأساسية :** الأورام الهرمونية العصبية، الأمراض السرطانية، الجهاز الهضمي، العلاج الكيماوي، العلاجات المستهدفة، الجراحة

**المقدمة :** الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي تمثل 1% من كافة أورام الجهاز الهضمي. إنها تظل أوراما نادرة. وهي تمثل مجموعة من الأورام الخبيثة غير متجانسة كلينكيا وبيولوجيا. الهدف من هذه الأطروحة هو التوصل إلى معرفة المواصفات الوبائية، السريرية، الباراسرييرية، النسيجية، العلاجية، والسلوكية لهذه الأورام داخل سياقنا.

**المعدات والطرق :** إنها دراسة إستيعادية أجريت بالمعهد الوطني للأنكولوجيا بالرباط وتشمل جميع المرضى المصابين بمرض الأورام الهرمونية للجهاز الهضمي المؤكد بالتشريح المرضي ما بين فترة يناير 2010 وديسمبر 2015. جميع البارامترات السوسيو ديموغرافية، السريرية، الباراسرييرية، العلاجية والسلوكية تم حصدها. في التحليل الوصفي، المتغيرات النوعية تم تقديمها بالعدد والنسبة المئوية، والمتغيرات الكمية تم تقديمها حسب المعدل المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري. معدل البقاء الإجمالي ومعدل البقاء حسب الرتبة الاستولوجيكية تم تحليلهم بواسطة طريقة « Kaplan-Meier » واختبار « Log Rank »

**النتائج :** لقد رصدنا 53 حالة. السن المتوسط كان هو 56 عاما  $\pm$  10,82 ونسبة الرجال المصابين كانت مرتفعة نسبيا بالمقارنة مع النساء (2:1). لوحظ أكبر تردد لهذه الأورام على مستوى الكتلة التي تضم البنكرياس والمعوي الأثنا عشر 22,7%، متبوع ب : المستقيم 15,1%، المعوي الدقيق 7,6%، الكلون 5,7%، المعوي الأعور 3,8%، الملحق 3,8%، وأخيرا بنسبة قليلة المرئ 1,9%. لكن موع الورم لم يتم العثور عليه في 30,2% من الحالات غير أن الأصل الهضمي تم إثباته. وبناءا على تصنيف المنظمة العالمية للصحة 2010، قد تمكنا من التمييز بين الأورام المتباينة بشكل جيد 47,2% والسرطان المتباين بشكل سيئ 49,1%، 3,7% لم يتم تعيينها. 84,9% من المرضى كانوا في مرحلة متأخرة وقت التشخيص. 58,5% خضعوا للعلاج الكيماوي. معدل البقاء المتوسط كان 18 شهرا (28 شهرا بالنسبة للأورام للسرطان المتباين بشكل جيد و13 شهرا بالنسبة للسرطان المتباين بشكل سيئ).

**المناقشة :** تحسن المعرفة بهذه الأورام والاستعمال المتزايد لوسائل التشخيص المعيارية هو وراء تزايد عدد تشخيص هذه الأورام. كل البيانات المتوصل إليها سيتم مناقشتها مقارنة مع الدراسات الأجنبية.

# ANNEXES

# Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience de l'Institut National d'Oncologie

## TUMEURS NEURO ENDOCRINES

### 1. Données démographiques

Numéro dossier			
Nom, Prénom			
Age		Sexe	Femme homme
Profession			
Statut marital		Célibataire marié veuf divorcé	
N° Tel: /			
Ville		Urbain Rural	
Couverture sociale			
Date d'ouverture de dossier à l'INO		Payant RAMED CNOPS CNSS As privé Autre	

### 2. Diagnostic

Antécédent de NEM	
Forme clinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
PS - OMS	<input type="checkbox"/>
LOCALISATION	<input type="checkbox"/> COLON <input type="checkbox"/> RECTUM <input type="checkbox"/> ESTOMAC <input type="checkbox"/> INTESTIN GRELE <input type="checkbox"/> APPENDICITE <input type="checkbox"/> PANCRÉAS <input type="checkbox"/> PRIMITIF INCONNU <input type="checkbox"/> POUMON <input type="checkbox"/> Autre : .....
MODE DE DECOUVERTE SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	<input type="checkbox"/> Découverte fortuite à l'imagerie <input type="checkbox"/> Découverte fortuite chirurgicale <input type="checkbox"/> Syndrome carcinoïde <input type="checkbox"/> Autre :
Imagerie	<input type="checkbox"/> Colonoscopie <input type="checkbox"/> FOGD <input type="checkbox"/> Echo endoscopie <input type="checkbox"/> Bronchoscopie <input type="checkbox"/> Echographie abdominale <input type="checkbox"/> TDM TAP <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> IRM hépatique <input type="checkbox"/> Scintigraphie osseuse <input type="checkbox"/> Echocoeur <input type="checkbox"/> Autre : .....
Marqueurs biologique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> chromogranine A <input type="checkbox"/> Autre : .....
Date 1 <sup>ère</sup> radio suspecte	_ _ _ _
Date 1 <sup>er</sup> Dg histologique	_ _ _ _
cTNM	_  T  _  N  _  M
Stade	_
Localisation métastases	DD:  _ _ _ _  <input type="checkbox"/> Foie ( <input type="checkbox"/> < 50% <input type="checkbox"/> > 50%) <input type="checkbox"/> ADP <input type="checkbox"/> Os <input type="checkbox"/> Poumon <input type="checkbox"/> Péritoine <input type="checkbox"/> Autre : .....

### 3. Anatomie pathologie

	Résultats
IHC	<input type="checkbox"/> chromogranine A <input type="checkbox"/> Synaptophysine <input type="checkbox"/> CD56 <input type="checkbox"/> Autre : .....
Type histologique (classification OMS 2010)	<input type="checkbox"/> TNE GR 1 <input type="checkbox"/> TNE GR 2 <input type="checkbox"/> CNE (gr 3)= peu différenciée
pTNM	_  T  _  N  _  M
Indice mitotique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> < 2 <input type="checkbox"/> 2 – 20 <input type="checkbox"/> > 20
KI 67	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ≤ 2% <input type="checkbox"/> 3 – 20 % <input type="checkbox"/> > 20 %
Limite la plus proche	<input type="checkbox"/> Envahie <input type="checkbox"/> Non envahie
Autre (selon localisation)	.....

### 4. Stratégie thérapeutique

# Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience de l'Institut National d'Oncologie

Décidée suite à une RCP :

Oui

Non

Non précisé

<b>Stratégie de Surveillance</b>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Durée : .....
<b>Chirurgie TM IVE</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date :                     <input type="checkbox"/> Non précisée Curage gg <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Type : .....
<b>Chirurgie palliative</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date :                     <input type="checkbox"/> Non précisée Type : .....
<b>Chirurgie des MH</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date :                     <input type="checkbox"/> Non précisée Type : .....

<b>Radiothérapie</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Indication <input type="checkbox"/> <u>Adjuvante</u> <input type="checkbox"/> <u>Palliative</u> <input type="checkbox"/> <u>Concomitante</u> Cible : .....
	Dose totale :           Gys Dose/fraction :           Gys Date début :                     Date de fin :
<b>Chimioembolisation</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date : .....

<b>Analogues somatostatine</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Molécule : .....
	Date début : .....
	Réponse :                     <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

<b>Chimiothérapie ou thérapeutique ciblée</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Indication <input type="checkbox"/> <u>Adjuvante</u> <input type="checkbox"/> <u>Palliative</u> <input type="checkbox"/> <u>Concomitante</u>
<b><u>Adjuvante / Concomitante</u></b>	Protocole : .....
	Nb de cycles :
	Date début :
	Date de fin :
<b><u>Palliative</u></b>	
<b><u>1<sup>ère</sup> ligne</u></b>	Protocole : .....
	Nb de cycles :
	Réponse <input type="checkbox"/> Partielle <input type="checkbox"/> Complète <input type="checkbox"/> Stabilité <input type="checkbox"/>
	Progression
	Date début :
	Date de fin :
<b><u>2<sup>ème</sup> ligne</u></b>	Protocole : .....
	Nb de cycles :
	Réponse <input type="checkbox"/> Partielle <input type="checkbox"/> Complète <input type="checkbox"/> Stabilité <input type="checkbox"/>
	Progression
	Date début :
	Date de fin :
<b><u>3<sup>ème</sup> ligne</u></b>	Protocole : .....
	Nb de cycles :
	Réponse <input type="checkbox"/> Partielle <input type="checkbox"/> Complète <input type="checkbox"/> Stabilité <input type="checkbox"/>
	Progression
	Date début :
	Date de fin :

# Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience de l'Institut National d'Oncologie

4 <sup>ème</sup> ligne	
Protocole	.....
Nb de cycles	_ _
Réponse	<input type="checkbox"/> Partielle <input type="checkbox"/> Complète <input type="checkbox"/> Stabilité <input type="checkbox"/>
Progression	
Date début	_ _ _ _ _
Date de fin	_ _ _ _ _
Autre	.....

## 5. Dernières nouvelles

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|

Vivant sans maladie     Vivant avec maladie  
 Décédé sans maladie     Décédé avec maladie  
 Perdu de vue

Recul : |\_|\_|\_| mois (depuis date diagnostic)

**Annexes (2) : Indice de performance de Zubrod ECOG/OMS**

<b>Indice</b>	<b>Description</b>
<b>0</b>	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
<b>1</b>	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
<b>2</b>	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
<b>3</b>	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
<b>4</b>	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
<b>5</b>	Mort.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Eric Baudin, Michel Ducreux. Tumeurs endocrines thoraciques et digestives 2008
  
- [2] Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 11. TNE digestives. 30 juin 2014
  
- [3] Introduction aux TNE. Eric Baudin pour le RCP Paris- Sud. Institut Gustave Roussy, Villejuif. France.
  
- [4] Jean-Yves Scoazec, Anne Couvelard, pour le réseau tenpath. TNE du tube digestif : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. Annales de pathologie (2014)
  
- [5] M.Mathonnet, TED : stratégie diagnostiques service de chirurgie digestive et endocrinienne CHU Dupuytren- Limoges.
  
- [6] Manifestations cliniques et diagnostic échoendoscopique des tumeurs endocrines digestives 2009. Service d'hépto-gastro entérologie et assistance nutritive, CHU de Poitiers.
  
- [7] L. de Mestiera, S. Deguelte-Lardièreb, H. Brixia, R. Kianmaneshb, G. Cadiota. TNED. La revue de médecine interne. 2016.
  
- [8]R. Lebtahi, M. Calzada, B.O. Helal, G. Cadiot, E. Mitry, P. Ruzniwski. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Société Française de Medecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire. 2009
  
- [9] Marie-Hélène Bouin-Pineau. Tumeur endocrine, imagerie scintigraphique, actualités et perspectives. Service de Médecine nucléaire et biophysique. CHU Poitiers.
  
- [10] Camille LHOTE. TNE : épidémiologie. Séminaire DES de gastro-entérologie. 2013.
  
- [11] M.Ramerez, J.Sellier, S.Velasco, A.Ferru, P.Levillain, JP. Tasu. Ce que le radiologue doit savoir en 2009 sur les tumeurs endocrines digestives.

- [12] Nouveau thésaurus des tumeurs endocrines pancréatiques. Association Française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. 2015.
- [13] Pamela L. Kunz. Journal Of Clinical Oncology. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors : Building on success. 2015.
- [14] Mohid S Khan and Martyn E Caplin. Therapeutic management of patients with gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine tumors. 2011.
- [15] M. Grima. Les médicaments des pathologies digestives : « Les inhibiteurs de la pompe à protons » chapitre 12. Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de pharmacologie clinique. 2005
- [16] Rinke A. *et al.* — Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol*, 2009, 27(28), p.4656-63.
- [17] T. Boussaha, P. Rougier, J. Taïeb. Tumeurs endocrines digestives : l'ère des thérapies ciblées. *La Lettre du Cancérologue* • Vol. XX - n° 3 - mars 2011
- [18] Xianbin Zhang, Li Ma, Haidong Bao, Jing Zhang, Zhongyu Wang, and Peng Gong. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study. Zhang et al. *BMC Endocrine Disorders* 2014.
- [19] Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53(4):549-53
- [20] O. M. Sandvik, K. Søreide, E. Gudlaugsson, J. T. Kvaløy and J. A. Søreide. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *BJS* 2016; 103: 226–232

- [21] Amarapurkar DN, Juneja MP, Patel ND, Amarapurkar AD, Amarapurkar PD. A retrospective clinico-pathological analysis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Department of Gastroenterology & Hepatology, Bombay Hospital. Medical Research centre Department of Pathology, BYL Nair Ch Hospital, Mumbai (2007).
- [22] Martin B Niederle, Monika Hackl, Klaus Kaserer and Bruno Niederle. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Austria. 2010 Society for Endocrinology.
- [23] T etsuhide Ito • Hironobu Sasano • Masao Tanaka • R. Yoshiyuki Osamura • Iwao Sasaki • Wataru Kimura • Koji Takano • Takao Obara • Miyuki Ishibashi • Kazuwa Nakao • Ryuichiro Doi • Akira Shimatsu • Toshirou Nishida • Izumi Komoto • Yukio Hirata • Kazuhiko Nakamura • Hisato Igarashi • Robert T. Jensen • Bertram Wiedenmann • Masayuki Imamura. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* (2010) 45:234–243
- [24] Bhaduri AS, Prayaga AS, Patel DD, Balar DB. Carcinoid tumours: a collective review of the last twelve years. *Indian J Pathol Microbiol.* 1986;29:414–21.
- [25] Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg.* 2004;28:387–92.
- [26] Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, Stark PC, Elgadi KM, Tanabe KK, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg.* 1999;229:815–21; discussion 822–3.
- [27] Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999;18:133–41.
- [28] Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer.* 1975;36:560–9.

- [29] Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44 year experience. *South Med J*. 1989;82:1501–5.
- [30] Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 1994;70:939–42.
- [31] Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumors of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:659–73.
- [32] Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:1305–20.
- [33] Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005;19:1610–2.
- [34] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:23–32.
- [35] Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of P, Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park do Y, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ: Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000–2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012, 44(3):157–165.
- [36] Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD, Knowledge N. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R153 – R163.
- [37] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1 – 18, vii.

- [38] Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1975 – 1983.
- [39] Van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R *et al.* Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2565 – 2578.
- [40] Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; **396**: 273 – 298.
- [41] Öberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011; **30**(Suppl 1): 3 – 7.
- [42] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 803 – 818.
- [43] Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1975 – 1983.
- [44] Wang YH, Lin Y, Xue L, Wang JH, Chen MH, Chen J: Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995–2012) in South China. *BMC Endocr Disord* 2012, 12:30.
- [45] E. T. Janson, L. Holmberg, M. Stridsberg, B. Eriksson, E. Theodorsson, E. Wilander & K. Öberg. Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Annals of Oncology* 8: 685-690, 1997.

- [46] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 803 – 818.
- [47] Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23:70–8.
- [48] Bouhier K, Leporrier J, Arsene D, Maurel J, Bara S, Launoy G. Épidémiologie des tumeurs endocrines digestives dans le département du Calvados : diagnostic, modalités thérapeutiques, et pronostic de 1978 à 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 203.
- [49] Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L: Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2008, 2(3):113–125.
- [50] Allen P, Burke M.D, Rebecca M, Thomas M.D, Al M, Elsayed M.D, and Leslie H. Sobin M.D. Carcinoids of the jejunum and ileum : An immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases.
- [51] Lundqvist M, Wilander E, Esscher T, Pahlman S. Neuron-specific enolase in mucosal endocrine cells and carcinoid tumours of the small intestine: a comparative study with neuron-specific enolase immunocytochemistry and silver stains. *Histochem J* 1985; 17: 323-31.
- [52] Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15:3–97.
- [53] Helland SK, Prosch AM & Viste A 2006 Carcinoid tumours in the gastrointestinal tract – a population-based study from Western Norway. *Scandinavian Journal of Surgery* 95 158–161.

- [54] Corleto VD, Panzuto F, Falconi M, et al. Digestive neuroendocrine tumours: diagnosis and treatment in Italy. A survey by the Oncology Study Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2001;33:217–21.
- [55] Madeira I, Terris B, Voss M, et al. Prognostic factors in patients with endocrinetumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998;43:422–7.
- [56] Martin B, Niederle, Monika Hackl, Klaus Kaserer and Bruno Niederle. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 909–918
- [57] Garcia-Carbonero R, Salazar R, Sevilla I, Isla D: SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETS). *Clin Transl Oncol* 2011, 13(8):545–551.
- [58] Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Blaker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R, Group PS: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009, 27(28):4656–4663.
- [59] Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB: One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008, 26(18):3063–3072.
- [60] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Horsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniwski P: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011, 364(6):501–513.

- [61] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Oberg K, Rad001 in Advanced Neuroendocrine Tumors TTSG: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011, 364(6):514–523.
- [62] Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901-12.
- [63] Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1503-22.
- [64] Hajdu SI, Winawer SJ, Myers WPL. Carcinoid tumors. A study of 204 cases. *Am J Clin Pathol* 1974; 61: 521-8.
- [65] Contessa JN1, Griffith KA, Wolff E, Ensminger W, Zalupski M, Lawrence TS, Ben-Josef E. Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. 2009 Nov 15; 75(4):1196-200.
- [66] Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, Eastern Cooperative Oncology G: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005, 23(22):4897–4904.
- [67] Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:4656-4663.
- [68] Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17:600-606.

- [69] Vinik A, Wolin EM, Audry H, et al. ELECT: A phase 3 study of efficacy and safety of lanreotide autogel/depot (LAN) treatment for carcinoid syndrome in patients with neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol* 2014; 32:suppl 3; abstr 268.
- [70] O'Toole D, Ducreux M, Boummelaer G et al. (2000) Treatment of carcinoid syndrome : a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 88 : 770 – 6
- [71] Kulke, M.H., Niedzwiecki, D., Foster, N.R., Fruth, F., Kunz, P.L., Kennecke, H.F., et al. (2015). Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PanNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol* 33, (suppl; abstr 4005)
- [72] Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, Lofberg AM, Lorelius LE& Oberg KE 1998 Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 83 2293-2301.
- [73] Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El AY, Couvelard A, O'Toole D, Mitry E, Hentic O, Hammel P, Levy P et al. 2007 Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumors. *British Journal of Cancer* 96 49-55.
- [74] Sward C, Johanson V, Nieveen van DE, Jansson S, Nilsson O, Wangberg B, Ahlman H& Kolby L 2009 Prolonged survival after hepatic artery embolization in patients with midgut carcinoid syndrome. *British Journal of Surgery* 96 517-521.
- [75] de Baere T, Risse O, Kuoch V et al 2003 Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR* 181 : 695-700
- [76] Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, Poncet G, Ruszniewski P, Smith D. «Tumeurs neuro-endocrines». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 03-2016

- [77] Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D, Scoazec JY, Cadiot G, Borson-Chazot F, Do Cao C; Société française d'endocrinologie; Groupe d'étude des tumeurs endocrines. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Dec; 74(5- 6):523-33.
- [78] Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruzniewski P, Niccoli P, Guimbaud R, Chougnet CN, Goichot B, Rohmer V, Borson-Chazot F, Baudin E; French Group of Endocrine Tumors. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2013 Apr 15; 168(5):665-74.
- [79] de Mestier L, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2013 Dec; 45(12):1039-46.
- [80] Elias D, Goéré D, Leroux G, Dromain C, Leboulleux S, de Baere T, et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Oct; 35(10):1092-7.
- [81] Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme MP, Ruzniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol*. 2012 Jun;7(2):107-16.
- [82] Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15; 31(2):169-88.
- [83] Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, Matysiak-Budnik T, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Hentic O, Ruzniewski P. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25:232-8.

- [84] Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17; 371(3):224-33.
- [85] Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:519-23.
- [86] Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin JC, Duvillard P, Schlumberger M, de Baere T, Rougier P, Ruffie P, Elias D, Lasser P, Baudin E. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer*. 2004 Mar; 40(4):515-20.
- [87] Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-FU for the treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology*. 2015 Aug 7.
- [88] Altimari A, Badrinath K, Reisel H, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987; 102:1009-17.
- [89] E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002; 13:614-21.
- [90] Ekeblad et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2986-91.
- [91] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011 Jan 15; 117(2):268-75.

- [92] Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec JY, Lombard-Bohas C, Walter T. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer*. 2015; 121(19):3428- 34.
- [93] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10; 364(6):514-23.
- [94] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364:501-13
- [95] Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):157-76.
- [96] Lardièrre-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme MP, Zappa M, Hoeffel C, Noaves M, Brix H, Hentic O, Ruszniewski P, Cadiot G, Panis Y, Kianmanesh R. Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology*. 2015 Oct 8. [Epub ahead of print]
- [97] Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec JY, Lombard-Bohas C, Poncet G. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2015 May 27. [Epub ahead of print]

- [98] Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme MP, Rebours V, Couvelard A, Pelletier AL, Zappa M, Pilleul F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*. 2012; 96(4):294-300.
- [99] de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, Berdelou A, Leboulleux S, Elias D, Baudin E. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr; 172(4):R151-66.
- [100] Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68:227-32.
- [101] Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81:1351-5.
- [102] Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr; 59(5):637-42
- [103] de Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brixii H, O'Toole D, Ruszniewski P, Cadiot G, Kianmanesh R. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2015 b; 101(2):105-11.
- [104] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371:224-233.

- [105] Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo Controlled, Double Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results on Long Term Survival. *Neuroendocrinology* 2016
- [106] Lepage C, Rachet B, Coleman MP (2007) Survival from malignant digestive neuroendocrine tumors in England and Wales : a population-based study. *Gastroenterology* 132 : 899-904
- [107] Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-160.
- [108] Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* 2001;12:1295–300.

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 287

سنة : 2016

الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي :  
تجربة المعهد الوطني للأنكلوجيا بالرباط  
بصدد 53 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة ابتسام مطاع

المزداة في : 10 أبريل 1990 ببركان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : الأورام الهرمونية العصبية، الأمراض السرطانية، الجهاز الهضمي، العلاج الكيماوي، العلاجات المستهدفة، الجراحة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد : حسن الريحاني

أستاذ في طب الأورام الطبية

السيدة : هند لمرابطي

أستاذة مبرزة في طب الأورام الطبية

السيدة : ليلى عمراني

أستاذة مبرزة في طب الجهاز الهضمي

السيد : أمين بن كبو

أستاذ في طب الجراحة