

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 28

TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES :
EXPERIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HOPITAL AVICENNE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Yousra AJHOUN

Née le 16 Janvier 1991 à Ksar El Kebir

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeurs neuroendocrines digestives – Classification OMS 2010 –
Aspects anatomopathologiques – Grade histologique – Pronostic.

JURY

Mme. N. MAHASSINI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

Mme. K. ZNATI

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

Mme. N. KABBAJ

Professeur d'Hépto-gastroentérologie

Mr. H. O. EL MALKI

Professeur Agrégé de Chirurgie Générale

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. 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 – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
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. YAHYAOUI Mohamed

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI 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. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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. BENSOUA 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*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

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

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie

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*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. 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 – **Doyen Abulcassis**

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

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

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

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
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 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*
 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*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie

Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibteissam

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie

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 Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*

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
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ezzohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMIHachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
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	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A

Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A MA TENDRE MERE

"الجنة تحت أقدام الأمهات"

*Qui a toujours été un exemple pour ses enfants,
qui m'a toujours poussé à me surpasser
dans tout ce que j'entreprends. Qui m'a transmis
cette rage de vaincre et la faim de savoir. Qui m'a appris
que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour
son écoute permanente et son soutien inconditionnel.*

*Ma mère, qui a toujours été là dans les moments
les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protégé.
J'espère être la fille que tu as toujours voulu que je sois.*

*Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer
toute ma gratitude et je te dis tout simplement :
je t'aime maman, Merci*



A mon Père

*Celui qui a été ma source de motivation,
le moteur de mes ambitions,
je te serai cher père reconnaissante, toute ma vie,
pour tout le mal que tu t'es donné.
Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement
et je te le dédie tout particulièrement.*



A Mon mari.

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

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

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté,
et mon déclencheur de fou rire*

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

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

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

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

« Une fleur et un cœur »

A ma sœur jumelle Intissar

A travers ce travail, je t'exprime tout mon amour et mon affection. Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te souhaite beaucoup de réussite dans tes études mais aussi dans tout le reste. T'avoir à mes côtés est le baume de mon existence.. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.

Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour toi .

A ma sœur Hajar et mes frères Anas et Ayoub

Vous avez toujours été tendres, généreux, tolérants, formidables...

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

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.



A mes tantes, oncles, cousins et cousines,

Votre présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

*Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes
que nous avons partagé, que dieu vous procure santé et joie*

*A tous mes maîtres d'enseignement primaire,
secondaire et supérieur,*

En témoignage de mon affection et respect

A MES AMIES:

*El Mesnaoui Rim, El Filali Nour El Houda, El Mesbahi Kaoutar,
El Alji Meryem, Oulja Mouna, El Bejnouni Manal, Debagh Zineb,*

Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours.

*Vous étiez plus que des frères et sœurs, toujours présents pour me
soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidée, je vous
en serai toujours reconnaissante, je vous dédie ce modeste travail.*

A L'AMIR,

*tout particulièrement aux internes de la promotion 2013
et tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail*

*Aux Services de chirurgie A,
de pédiatrie 4 et de médecine A d'Avicenne,*

en témoignage de mon respect





Remerciements

*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Najat MAHASSINI
Professeur d'anatomie pathologique*

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



A notre maître et Rapporteur de thèse :

Professeur Kaoutar ZNATI

Professeur d'anatomie pathologique

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension. Flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignement complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.



*A notre maître et juge de thèse :
Professeur Naoual KABBAL
Professeur d'hépatogastroentérologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Nous avons apprécié, vos qualités d'enseignant et de médecin,
votre dynamisme et votre extrême sympathie.
Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive
reconnaissance et notre gratitude.*



A notre maître et juge de thèse :
Professeur Hadj Omar. EL MALKI

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés
que vous avez bien accepté de juger notre thèse.
Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité,
la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.
Permettez-nous de vous exprimer notre profond respect
et vive reconnaissance.*





Sommaire

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODE	4
RESULTATS	9
I. EPIDEMIOLOGIE	10
II. ETUDE CLINIQUE	12
III. ETUDE PARACLINIQUE.....	17
IV. TRAITEMENT	24
V. EVOLUTION	26
ETUDE THEORIQUE ET DISCUSSION	27
I.HISTORIQUE :	28
II. RAPPELS : CELLULE NEUROENDOCRINE.	30
A. Définition :	30
B. Origine embryologique	30
C. Organisation anatomique	32
D. Fonction	33
III. EPIDEMIOLOGIE.....	37
A. Données statistiques	37
B. Syndromes génétiques	43
C. Voies de carcinogenèse	46
D. Etiologies des TNED	49
IV. CLASSIFICATION OMS 2010	50
A. Historique.....	50
B. Classification OMS 2010.....	51

C. Correspondance entre la classification OMS 2000 et OMS 2010 des TNED	57
D. Insuffisances de la classification OMS 2010	59
V. ETUDE CLINIQUE	62
A. Circonstances de découverte :	62
B. Signes fonctionnels.....	62
C-Signes physiques.....	65
D. Signes généraux.....	66
E. Complications	67
VI. ETUDE BIOLOGIQUE.....	69
A. Marqueurs généraux	69
B. Marqueurs dépendant du siège de la tumeur primitive	72
VII .ETUDE ENDOSCOPIQUE ET ECHO-ENDOSCOPIQUE.....	76
A. Endoscopie.....	76
B.Echo-endoscopie	79
VIII. ETUDE RADIOLOGIQUE.....	84
A. Echographie	84
B. TDM	84
C.IRM	86
IX.AUTRES EXAMENS PARA-CLINIQUES.....	88
A. Octréoscan	88
B.PET-SCAN.....	91
V.ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	94
A. Moyens d'étude	94
B. Etude analytique	111

XI.TRAITEMENT	140
A .Outils du traitement	140
B. Indications thérapeutiques	149
XII FACTEURS PRONOSTIQUES	163
CONCLUSION	170
RESUMES	173
BIBLIOGRAPHIE	177

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HIAA	: Acide 5-hydroxy-indole-acétique.
ABD	: Abdominale.
AC	: Anticorps.
ACTH	: Hormone corticotrope hypophysaire.
AJCC	: American Joint Committee on Cancer.
APUD	: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation.
ATCD	: Antécédents.
Cg	: Chromogranine.
CNED	: Carcinome neuroendocrine digestif.
DLR	: Douleur.
ECL	: Enterochromaffin like.
ENETS	: European Neuroendocrine Tumor Society.
F	: Femme.
FDG	: Fluorodésoxyglucose
FOGD	: Fibroscopie œsogastroduodénale.
GNRH	: Gonadotropin Releasing Hormone.
H	: Homme.
HP	: helicobacter pylori

HVB	: Hépatite virale B.
HVC	: Hépatite virale C.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
MI	: millilitre.
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple.
NES	: Neuron Specific Enolase.
Ng	: nanogramme.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PEC	: Prise en charge.
PET	: tomодensitométrie par émission de positrons
PP	: Polypeptide pancréatique.
PTH-rp	: Parathyroid Hormone Related Protein.
RGO	: Reflux gastro-oesophagien.
SZE	: Syndrome de Zollinger Ellison.
TDM	: Tomодensitométrie.
TNE	: Tumeur neuroendocrine.
TNED	: Tumeur neuroendocrine digestive.
UICC	: Union for International Cancer Control.
VEGF	: vascular endothelial growth factor.
VIP	: Vasoactif intestinal peptide.



Introduction

Les TNE constituent un groupe hétérogène de néoplasmes qui dérivent de cellules neuroendocrines de comportements variables.

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

Ces tumeurs peuvent survenir de façon sporadique ou être une composante d'un syndrome héréditaire.

Le diagnostic des TNE a longtemps été réputé facile : le problème principal était posé par l'évaluation de leur risque de malignité et de leur évolutivité, mais, faute d'impact clinique, cette discussion restait ésotérique. La situation a évolué de façon spectaculaire en un laps de temps particulièrement court, de l'ordre d'une décennie. Le diagnostic de plus en plus fréquent de ces lésions à un stade de plus en plus précoce grâce aux progrès de l'imagerie et de l'endoscopie, l'homogénéisation de la prise en charge clinique, l'apparition de traitements efficaces pour les formes métastatiques, le recours de plus en plus systématique à des réunions de concertation multidisciplinaires spécialisées, tous ces facteurs ont exercé une forte pression pour l'amélioration et la standardisation du diagnostic anatomopathologique des TNE gastroentéropancréatiques. Cette pression s'est traduite par la modification, parfois profonde, des classifications histologiques en usage, l'introduction de nouveaux concepts comme le grade histologique et l'apparition, pour la première fois, de classifications TNM spécifiques [2]

Les signes cliniques dépendent de trois facteurs : la localisation, la présence de métastases et l'activité sécrétoire et la prise en charge thérapeutique dépend du type de la tumeur et des caractéristiques du patient. Elle est basée sur le traitement chirurgical associé ou non à un traitement médical.

Le but de notre étude est de déterminer les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques de ces tumeurs ainsi que d'évaluer le pronostic et les modalités thérapeutiques en comparaison avec les données de la littérature existante.



Matériel et méthode

L'objectif de notre travail est :

- L'étude des différents aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques des TNED.
- un reclassement et grading de ces tumeurs selon la dernière classification de l'OMS 2010.

I. MATERIEL :

A. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les prélèvements colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de RABAT sur une période de 7 ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2014. Il a donc été inclus dans l'étude 45 patients atteints de TNE gastroentéropancréatiques confirmées histologiquement.

B. Données individuelles des patients :

Le matériel d'étude est constitué de toutes les biopsies digestives réalisées sous endoscopie, échographie ou scanner, ainsi que de toutes les pièces de résection chirurgicale adressées au laboratoire d'anatomie pathologique.

Une fiche d'exploitation a été établie et remplie selon les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements. Elle a été complétée par des informations tirées du dossier clinique des patients provenant des deux services de gastroentérologie B et C, du service des explorations fonctionnelles digestives, du service de radiologie centrale, du service de chirurgie générale A, du service de chirurgie générale B et du service de chirurgie générale C de l'hôpital Avicenne.

15 dossiers relevant des services sus-cités ainsi que 7 dossiers de malades externes n'étaient pas disponibles.

Pour chaque patient ont été relevés les renseignements suivants :

- Epidémiologiques : L'âge, le sexe et le siège.
- Cliniques :
 - Les antécédents personnels et familiaux.
 - Les signes généraux.
 - Les signes fonctionnels.
 - Les signes physiques.
 - Les complications.
- Paracliniques : Les explorations digestives (endoscopie, échographie, la radiologie (échographie, scanner et IRM).
- Anatomopathologiques :

La description macroscopique.

La description microscopique surtout :

- la taille des cellules.
- L'agencement architectural.
- Le nombre de mitose
- la présence ou non d'emboles vasculaires et d'engainements perinerveux.

Les résultats d'immunomarquage :

- chromogranine A.
- Synaptophysine.
- AC anti CD 56.
- le Ki 67.

Le grade selon l'OMS 2010.

- Le traitement et l'évolution des patients.

*Nom, Prénom :.....	*Age :.....		
*Sexe :.....			
*ATCD :			
Personnels :			
Médicaux :.....	Chirurgicaux :.....		
Familiaux :			
*Clinique :			
-Hypoglycémie :	-Diarrhée :.....	-RGO :	
- DLR abdominale :.....	-Flushs cutanés :	-Valvulopathies	
Tri /Pulm :.....			
-Hypotension art :.....	-Bronchoconstriction :...	-autres :.....	
*Les Explorations Digestives :			
-Endoscopies : (FOGD, entéro, colo) :.....	-		
Echo-endoscopie :.....			
*Radiologie :			
-Echographie :.....	TDM ABD:.....		
-IRM ABD :.....			
*Etude Anatomopathologique :			
Pièce :	Biopsie :.....		
-Macro :			
Organe :	Aspect :.....		
-Micro :			
Petite cellule :.....	Grande cellule :.....		
Architecture :	Travées :.....	Cordons :.....	
	Glandes :.....	Massifs :.....	
Emboles vasculaires :.....	Engainement		
perinerveux :.....			
-IHC :			
Chromogranine :...	Synaptophysine :...	Ac anti CD 56 :...	KI 67 :.....
Diagnostic anatomo-pathologique final :	bien/peu différencié...		Grade
OMS 2010.....			
*Traitement :			
-Médical :.....	-Chirurgical :.....		
*Evolution :			

Figure 1 : Fiche d'exploitation

II. METHODES :

Les prélèvements sur lesquels a porté l'étude étaient soit des biopsies ou des pièces de résection chirurgicale.

Les moyens d'étude anatomopathologique étaient :

- La macroscopie.
- L'histologie en utilisant les techniques d'imprégnation argentique.
- L'immunohistochimie ; les marqueurs utilisés étaient la Chromogranine A, la synaptophysine, le CD 56 et le Ki 67.

L'index de prolifération, évalué par le ki67, a été réalisé pour tous les patients ce qui a permis de grader et de classer les tumeurs selon la nouvelle classification de l'OMS 2010.



Résultats

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Sexe :

Parmi les 45 cas explorés, il y avait 18 hommes et 27 femmes et le sexe ratio H/F était de 0,43H/1F.

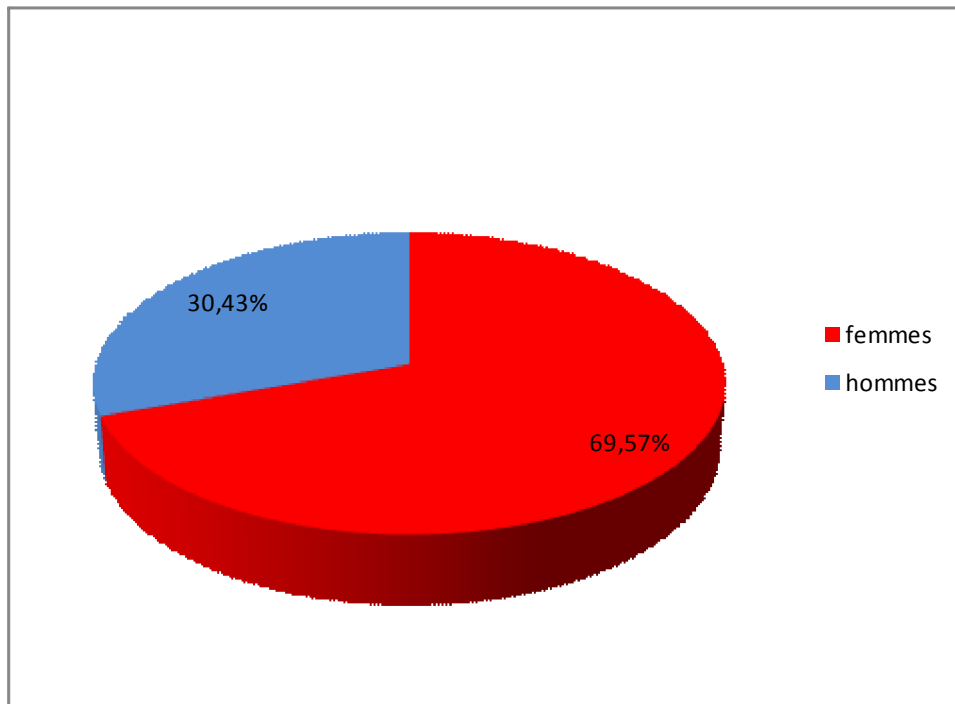


Figure 2 : Répartition des malades selon le sexe.

B. Age :

L'âge des patients de notre série variait entre 20 ans et 76 ans, avec un âge moyen de 45,35 ans et un âge médian de 48 ans.

C. Siège :

La plus part des TNED étaient de siège gastrique et grêlique. Les localisations rectales et caecales étaient les moins fréquentes.

Trois patients avaient une TNE hépatique. Ces tumeurs étaient considérées primitives devant la confirmation du siège hépatique unique par un scanner TAP, une IRM-TAP, ainsi qu'une endoscopie gastro-intestinale.

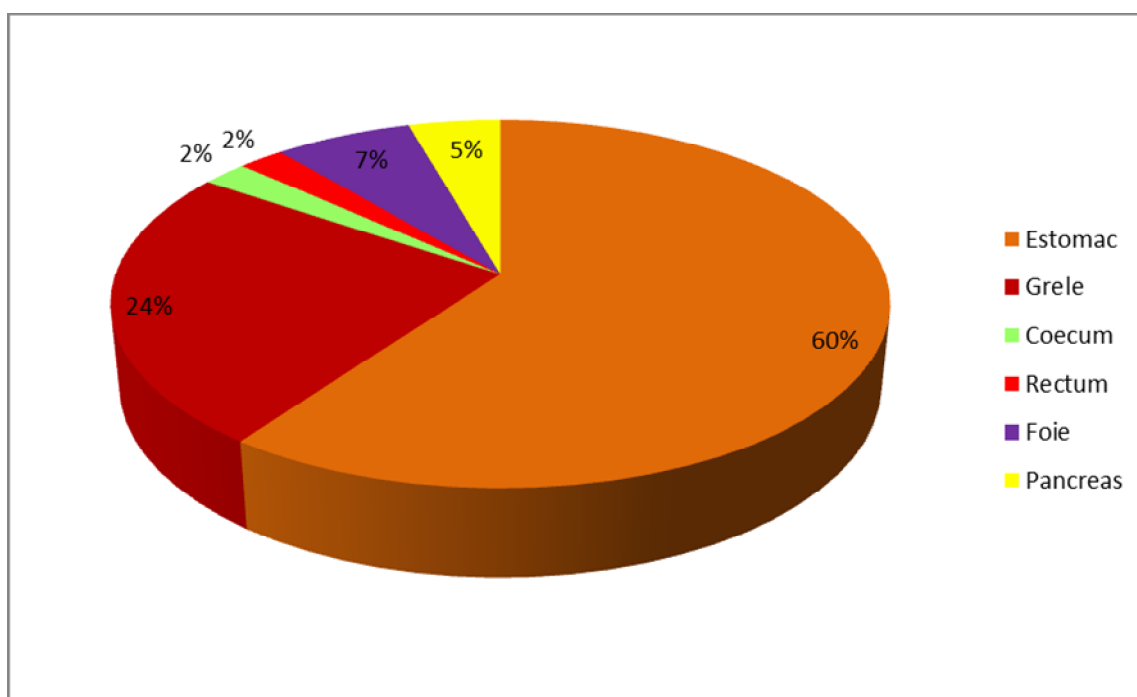


Figure 3 : Distribution des TNE en fonction de la localisation.

II. ETUDE CLINIQUE :

L'étude clinique n'a porté que sur 23 dossiers qui étaient exploitables.

A. Antécédents :

Dans notre série 52% des patients présentaient des antécédents personnels, tandis que 48% étaient sans antécédents particuliers.

A-1. Antécédents personnels :

- Le tabagisme chronique était retrouvé chez 4 patients, dont 3 présentaient une TNE de l'estomac et un cas présentait une TNE du mésentère et du grêle avec des métastases hépatiques.
- L'ulcère gastrique perforé était retrouvé chez un seul patient qui présentait une TNE de l'estomac.
- Une hépatite virale chronique était retrouvée chez 2 patients ; le 1^{er} avait une HVC au stade de cirrhose associée à une TNE de l'estomac tandis que le 2eme avait une HVB et une TNE hépatique primitive.
- Dans notre série un seul patient était suivi pour un SZE qui, après 25 ans d'évolution, a présenté une TNE gastrique avec des métastases hépatiques.
- Dans notre série six patients étaient suivi pour une anémie de Biermer, tous ont présenté une TNE gastrique.

A-2. Antécédents familiaux :

Aucun antécédent familial n'a été retrouvé chez nos patients.

B. Symptomatologie :

B-1 Signes fonctionnels :

- Les douleurs abdominales étaient retrouvées chez 78% de nos patients ; 56% d'entre eux souffraient de douleurs de l'hypochondre droit, tandis que 44% avaient des épigastralgies.
- Les diarrhées étaient présentes chez 26% des patients.
- le syndrome de Koenig a été rapporté chez 2 patients. L'un d'eux avait une TNE du coecum et l'autre une TNE du grêle associée à des métastases hépatiques.
- Le SZE fait des épigastralgies, des diarrhées et d'un amaigrissement non chiffré était retrouvé chez un seul patient.

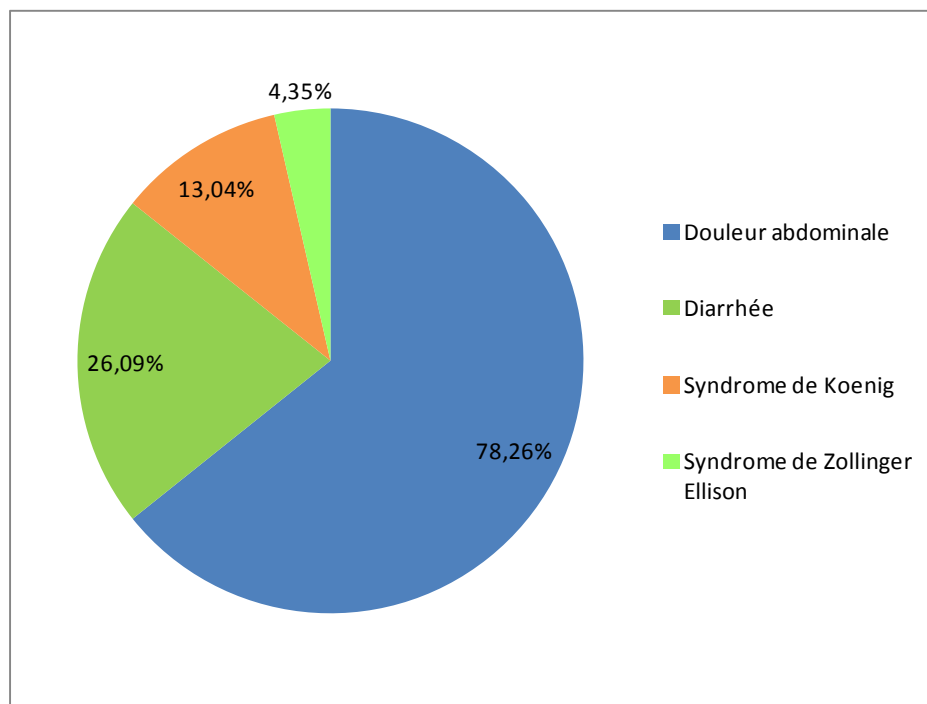


Figure 4 : Signes fonctionnels

B-2 Signes physiques :

- L'ictère cholestatique était noté chez une seule patiente qui avait une TNE du bulbe duodénal envahissant la tête du pancréas.
- Une hépatomégalie a été retrouvée chez 4 patients; le premier avait une tumeur mésentéro-grêlique avec métastases hépatiques, le second avait une tumeur caecale avec métastases hépatiques. Les deux autres patients avaient une tumeur gastrique associée à des métastases hépatiques.
- Une sensibilité épigastrique a été retrouvée chez deux patients qui avaient une tumeur gastrique.
- Un ganglion de troisier a été retrouvé chez un seul patient qui avait une tumeur de la tête du pancréas envahissant le tronc spléno-mésaraïque.
- Une splénomégalie a été retrouvée chez un seul patient qui avait une TNE gastrique.
- Une masse épigastrique était palpée chez une patiente avec une tumeur de la grande courbure gastrique.

B-3 Signes généraux :

L'altération de l'état général, faite d'anorexie, d'asthénie et d'amaigrissement, touchait 61% des patients.

C. Complications :

- Le syndrome carcinoïde fait de diarrhées, de flushs cutanés, de céphalées, de palpitations et d'amaigrissement était présent chez 22% des patients.
- L'hémorragie digestive haute et/ou basse a été rapportée chez 39% des patients ; Les hématomèses étaient les plus fréquentes avec un pourcentage de 22% suivies de mélénas dans 13% des cas et de rectorragies dans 4% des cas. Presque la totalité des patients avait une TNE de l'estomac, un seul cas avait une localisation rectale.
- Un syndrome sub-occlusif a été noté chez un seul patient qui avait une TNE de l'iléon proximal.
- Les métastases : 18 patients avaient des métastases au moment du diagnostic. Toutes les métastases étaient exclusivement hépatiques sauf chez 4 patients :
 - Un patient avait en plus des métastases surrenaliennes, osseuses et spléniques.
 - Un patient avait uniquement des métastases pulmonaires et surrenaliennes.
 - Deux patients avaient un ganglion métastatique.

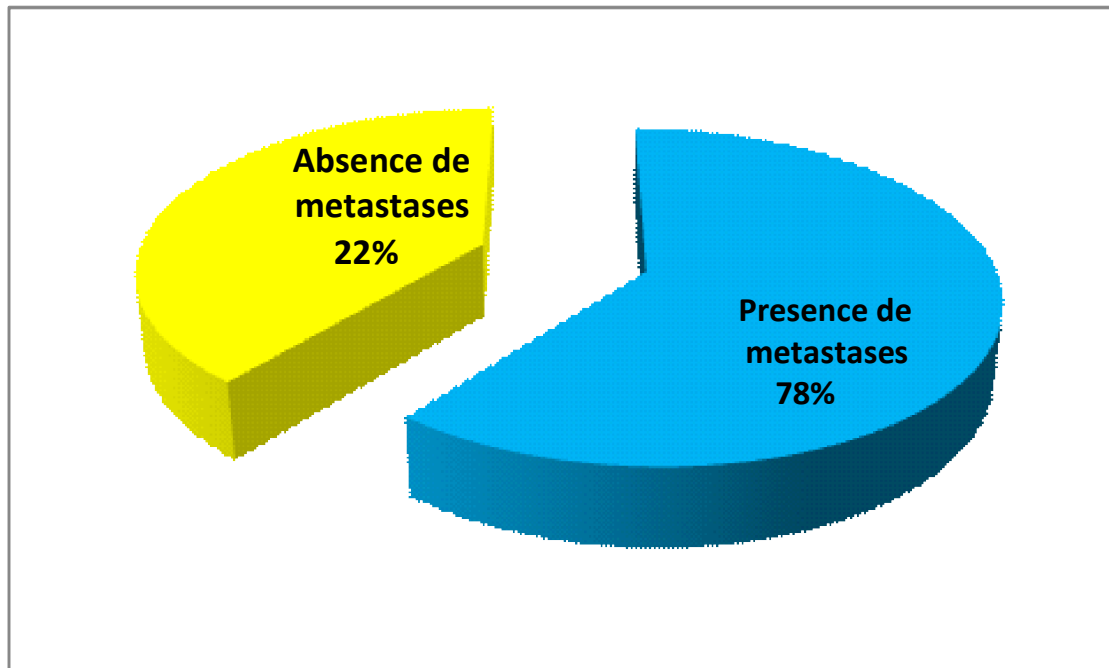


Figure 5 : Distribution des patients avec et sans métastases

III. ETUDE PARACLINIQUE :

A. Endoscopie et Echo-endoscopie :

15 patients ont bénéficié d'une endoscopie haute ou basse, et uniquement 4 patients ont bénéficié d'une écho-endoscopie.

A-1.Endoscopie.

Les aspects retrouvés étaient :

- Des bourgeons tumoraux, des lésions ulcéro-bourgeonnantes, des polypes sessiles et ombiliqués. Le fond des ulcères était de couleur blanc nacré ou jaune avec ou sans stigmates de saignement. La taille des lésions était variable de quelques mm jusqu'à plus de 2 cm.
- D'autres lésions étaient associées :
 - Les varices œsophagiennes étaient notées dans deux cas.
 - Un patient avait une hypertrophie de la muqueuse du cardia avec des gros plis fundiques.
 - Un patient avait une pangastrite.

A-2.Echo-endoscopie :

A l'écho-endoscopie, les tumeurs avaient un aspect hyperéchogène avec dans tous les cas un envahissement de la muqueuse et de la sous muqueuse digestive.

Il n'a pas été noté un envahissement vasculaire ni d'adénopathies péri tumorales.

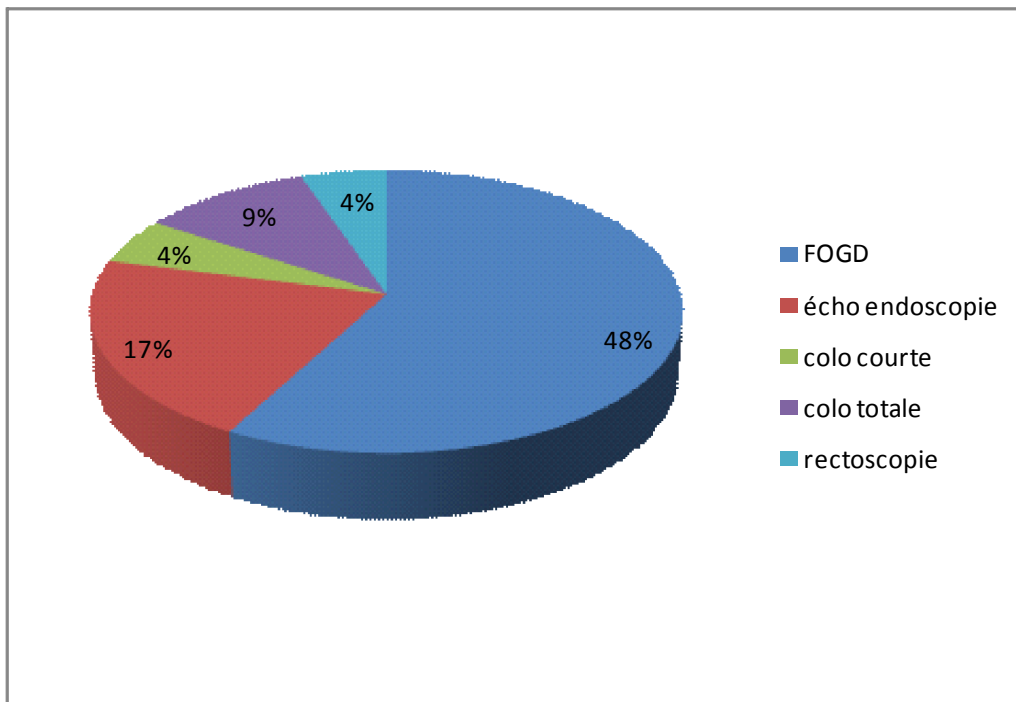


Figure 6 : Pourcentage des patients ayant bénéficié d'endoscopie et d'écho-endoscopie.

B. Radiologie

Les patients ont bénéficié d'une échographie abdominale, un scanner et une IRM avec des pourcentages variables.

- L'échographie abdominale réalisée chez 70% des patients avaient objectivé :
 - Des métastases hépatiques sous forme de nodules hyperéchogènes du foie avec parfois des zones de nécrose.
 - Un épaissement tissulaire du colon droit du grêle et de l'estomac.

- La TDM abdominale réalisée chez 74% de nos patients avait objectivé :
 - Des lésions isodenses qui se rehaussaient fortement après injection du produit de contraste.
 - Chez un patient qui avait une tumeur de la tête du pancréas mesurant 3,0mm x 2,2mm l'aspect avant l'injection était hypodense avec présence de calcifications.
 - En plus des TNED la TDM avait objectivé des métastases hépatiques et extra-hépatiques.
- L'IRM abdominale réalisée chez 4% de nos patients avait objectivé :
 - Des tumeurs hépatiques hypodenses en T1 et hyperdenses en T2.

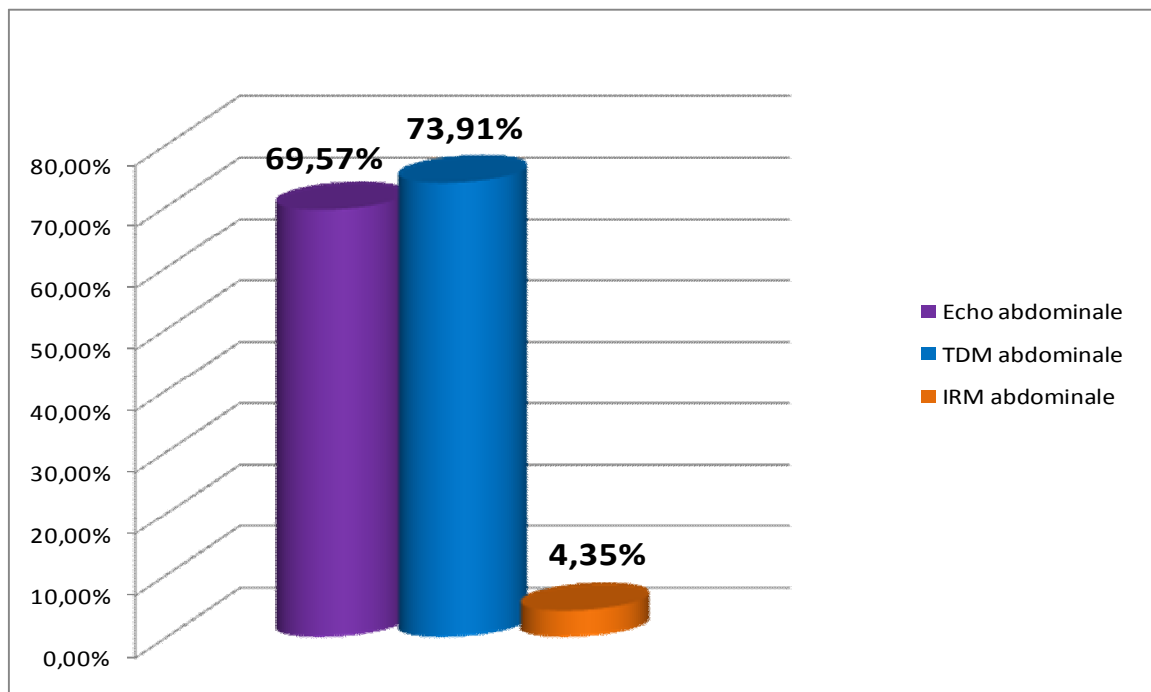


Figure 7 : Distribution des explorations radiologiques.

C. Etude Histologique :

L'étude histologique a porté sur 37 patients.

C-1 Types de prélèvement :

L'examen anatomopathologique a porté sur 31 biopsies et 6 pièces opératoires.

C-2 Etude macroscopique :

- On a noté les aspects ulcérés, bourgeonnants et sténosants.
- La plus part des tumeurs étaient bien limitées et de contours polycyclique.

C-3 Etude microscopique :

- Taille cellulaire : 25 patients (67%) avaient des TNED dont la taille cellulaire était moyenne, 12 patients (33%) avaient des TNED avec des cellules de grande taille. Aucun cas de carcinome à petites cellules n'a été rapporté.
- Architecture cellulaire :

L'architecture glandulaire était la plus fréquente; elle était retrouvée dans 62% des cas, suivie de l'organisation en travée 30%. Le restant des cas était fait de massifs tumoraux indifférenciés.

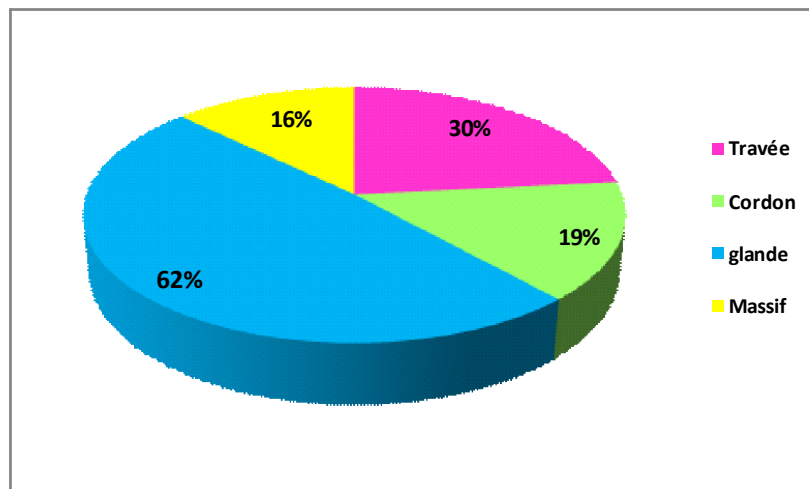


Figure 8 : Types d'architecture cellulaire.

- Nombre de mitoses :
 - 21 patients avaient un nombre de mitoses < 2 /10 champs au fort grossissement.
 - 12 patients avaient un nombre de mitoses entre 3 et 20/10 champs.
 - 4 patients avaient un nombre de mitoses supérieur à 20/10 champs.
- Différenciation tumorale :
 - La différenciation tumorale a été étudiée chez 32 patients ; 30 cas avaient une TNED bien différenciée et chez seulement deux patients la tumeur était peu différenciée.
 - Toutes les tumeurs peu différenciées étaient de grade III. 29 tumeurs bien différenciées étaient soit de grade I ou de grade II, tandis qu'une seule tumeur bien différenciée était de grade III.
- Emboles vasculaires et engainement périnerveux:

Seuls trois patients présentaient des emboles vasculaires, et deux patients un engainement périnerveux.

C-4. Immunohistochimie :

- **Marqueurs neuroendocrines :**

Trois anticorps spécifiques de la lignée neuroendocrine et disponibles au laboratoire ont été utilisés pour tous les cas. Ils sont représentés par la Chromogranine A, la synaptophysine et le CD 56.

Toutes les tumeurs exprimaient la CgA alors que la synaptophysine et le CD56 étaient négatifs chez deux patients.

- **Ki67 :**

Après avoir complété les prélèvements où le marquage au Ki67 manquait on a pu recueillir les résultats de 32 patients. Les 5 autres prélèvements n'étaient pas disponibles.

- 59% des patients avaient un Ki 67<3%
- 31% des patients avaient <3% Ki 67<20%
- 9% des patients avaient un Ki67>20%

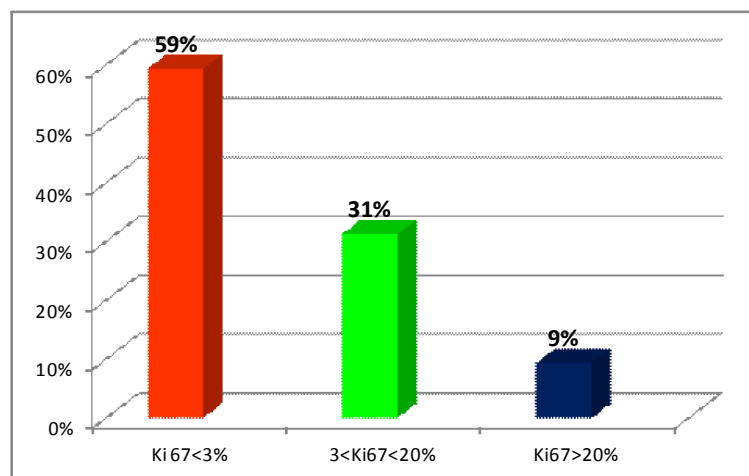


Figure 9 : Pourcentage du Ki 67.

C-5 Grade histologique selon la classification OMS 2010 :

59% de nos patients avaient une TNED de grade I, 31% étaient de grade II, et 9% étaient de grade III.

Le grade histologique variait en fonction de la localisation tumorale :

- **Estomac et duodénum**: toutes les tumeurs gastroduodénales étaient de grade I.
- **Intestin grêle** : 50% des tumeurs étaient de grade I et l'autre moitié étaient grade II.
- **Rectum** : toutes les tumeurs étaient de grade I.
- **Métastases hépatiques des TNED** : toutes les métastases hépatiques des TNED étaient de grade II sauf une seule qui était de grade III
- **Primitif hépatique** : Deux tumeurs étaient de grade II, une seule était de grade III.

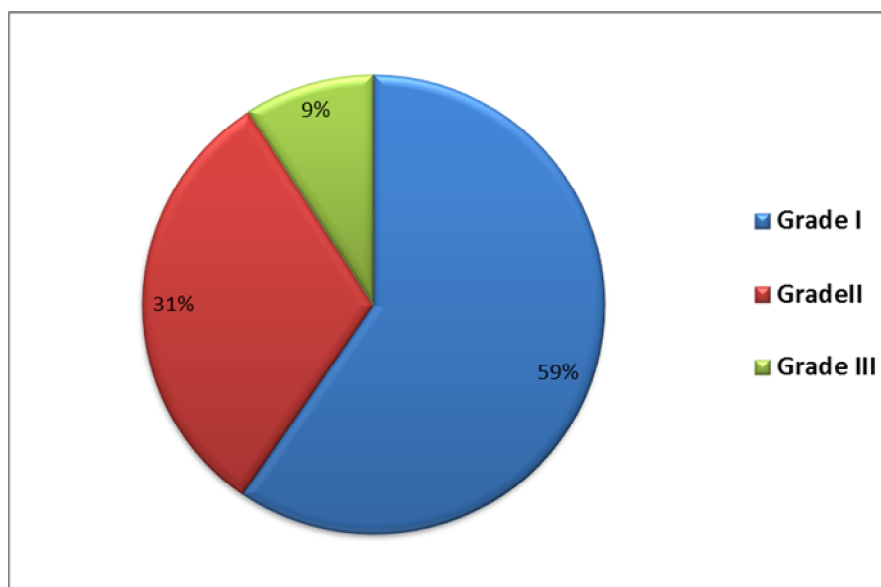


Figure 10 : Distribution des grades histologiques.

IV. TRAITEMENT :

L'étude de la prise en charge thérapeutique n'a intéressé que 23 patients suite au manque de dossiers.

- 4 patients ont subi un traitement chirurgical seul :
 - Hépatectomie droite pour TNE du foie droit.
 - Résection atypique de l'estomac pour TNE de la grande courbure.
 - Résection d'une tumeur mésentérique et grêlique avec anastomose grêlo –grêlique termino-terminale associée à une métastasectomie de 2 métastases du foie gauche.
 - Gastrectomie totale d'hémostase avec anastomose oeso-jéjunale pour une TNE gastrique saignante au stade de métastase pulmonaire et surrénalienne.
 - 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie suivie d'une chimiothérapie.
 - Le premier avait une TNE iléale avec métastases hépatiques et péritonéales. Il a bénéficié d'une résection de la tumeur grêlique avec anastomose termino-terminale, sans aucun geste sur le foie. Puis le malade fut adressé en chimiothérapie.
 - Le 2eme patient a bénéficié d'une résection grêlique suivie d'une chimiothérapie.
- Une chimiothérapie seule était indiquée chez 6 patients. Tous avaient une TNED avec soit un envahissement local, loco-régional, ou à distance (hépatique, surrénalien, osseux, pulmonaire ou ganglionnaire).

- Le traitement symptomatique a été instauré chez une seule patiente âgée de 51 ans et qui avait une TNE gastrique isolée.
- Une patiente ayant une TNE rectale a été adressée au CHP Sidi Lahcen suite à sa demande.
- Une surveillance seule, a été indiquée chez une patiente âgée de 32 ans et présentant une TNE gastrique avec cirrhose hépatique.
- 8 patients sont perdus de vue.

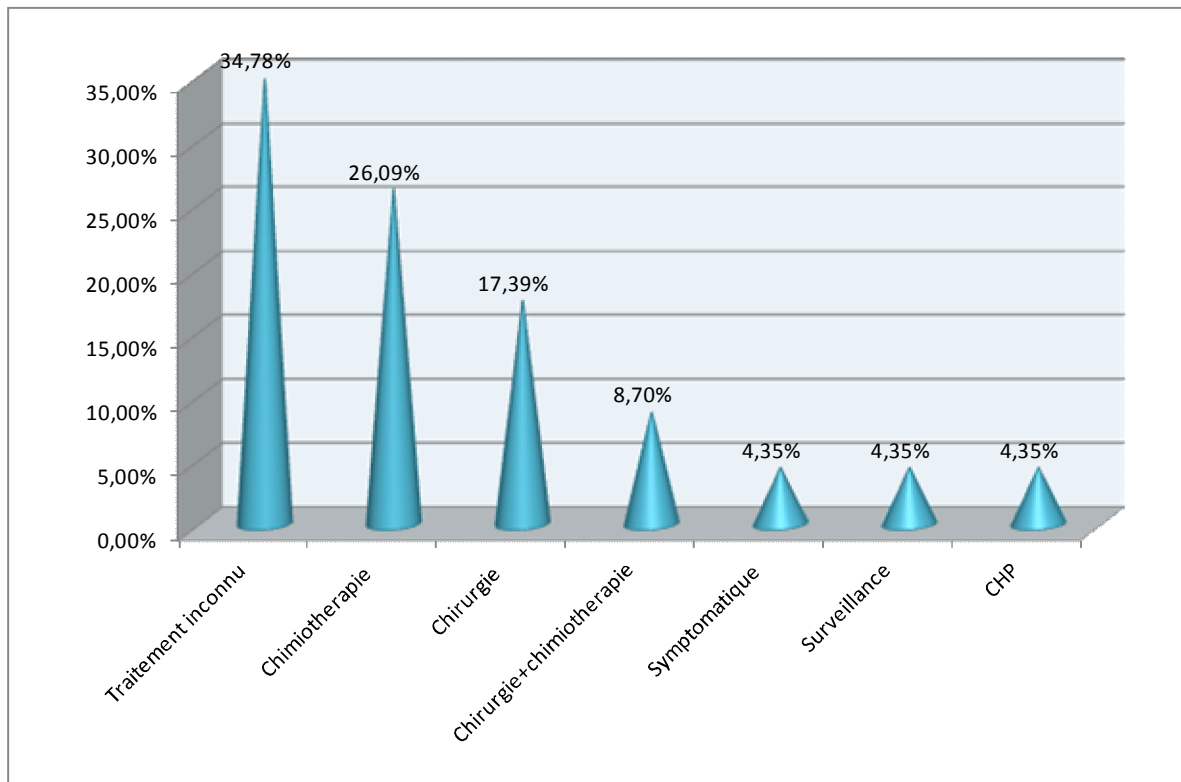



Figure 11 : Différents traitements instaurés.

V. EVOLUTION :

- Un patient a présenté 6 mois plus tard une récurrence locale (foie) pour laquelle il a subi 2 séances de chimio-embolisations puis une reprise chirurgicale .Le patient est décédé quelques mois plus tard.
- 3 Patients sont toujours en vie sans récurrence locale ou régionale.
- Pour le reste des patients leur évolution est inconnue.



*Etude théorique
et discussion*

I.HISTORIQUE :

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

En 1864 fut par Langhans la première description de la TC [3].

En 1882, Berger décrivit la TC de l'appendice pour la première fois l'appelant argentaffinoma, une tumeur très rare de l'enfant [4].

En 1907 Le terme de TC fut introduit par Oberndorfer, qui considérait cette tumeur comme de nature bénigne [5]. Il résumait ses caractéristiques comme suit :

- petite taille et souvent multiple.
- histologiquement, non différenciée mais suggestive de formation glandulaire.
- bien définie sans aucune tendance d'infiltration de voisinage.
- absence de métastases.
- multiplication apparente lente n'atteignant pas de gros volume et semblant inoffensive.

En 1920, Masson démontra la faculté des cellules tumorales à réduire les sels d'argent, qui justifiait l'appellation « argentaffinoma » donnée par Berger en 1882, et leurs attribua une nature endocrine [6].

25 années plus tard, en 1954, Thorson décrit le syndrome carcinoïde [7]. On pensait alors que l'histoire naturelle des TC variait selon leur topographie, celles de l'appendice étaient considérées comme bénignes et celles du grêle comme malignes.

En 1938, Friedrich Feyrter, le père de la neuroendocrinologie, décrit un système de cellules dispersées dans les intestins et autres parties du corps qui constituaient un organe neuroendocrine diffus, produisant la sérotonine [8] [9].

En 1968, Pearse émis l'hypothèse d'une origine commune dans la crête neurale, ce qui permettait d'expliquer les similitudes histochimiques et ultra-structurales de ces tumeurs neuroendocrines (TNE) [10]. Depuis, ce point de vue reste très discuté et la classification des TNED ne cessent d'être modifiée.

II. RAPPELS : CELLULE NEUROENDOCRINE.

A. Définition :

La notion de cellule neuroendocrine, ou neuroendocrinocyte, englobe de nombreuses cellules possédant des caractéristiques communes avec les neurones.

Toutes les cellules neuroendocrines, présentent ces caractéristiques générales :

- production et sécrétion régulée de monoamines et ou de peptides aussi fabriqués dans le système nerveux où ils servent de neurotransmetteurs ou de neuromodulateurs.
- expression de certaines protéines (CgA, synaptophysine, etc.) présentent également dans les neurones.

Ces critères permettent aussi de rattacher au système neuroendocrinien plusieurs organes endocriniens : c'est le cas entre autre du lobe antérieur de l'hypophyse et des parathyroïdes.

B. Origine embryologique :

L'origine embryonnaire des cellules endocrines a longtemps été discutée. Durant de nombreuses décennies, la conception dominante prétendait que les cellules du système endocrinien diffus dérivait de précurseurs issus de la crête neurale qui migraient vers leur localisation définitive.

Les cellules endocrines des tissus périphériques étaient alors regroupées dans un système commun, appelé APUD. Cette ancienne conception est désormais abandonnée et l'essor de l'embryologie et de la biologie a permis de préciser l'origine embryonnaire des cellules endocrines.

En réalité, même si certaines cellules endocrines dérivent effectivement de la crête neurale (cellules de la médullo-surrénale ou cellules para-folliculaires de la thyroïde par exemple), la plupart se forment sur place et proviennent des mêmes précurseurs que les cellules épithéliales environnantes [11]. Dans le pancréas, la même cellule souche est à l'origine des cellules acinaires, canalaire, centro-acinaire et endocrine. Dans le tube digestif, la situation est plus complexe [12]. L'intestin embryonnaire est divisé en trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur) qui possèdent chacun un compartiment spécifique de précurseurs d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales du segment considéré (Tableau 1). Les cellules endocrines digestives dérivent d'un précurseur spécifique de chacun des trois segments, mais commun aux cellules endocrines et autres cellules exocrines de l'environnement.

La différenciation endocrine à partir des précurseurs souches va impliquer différents facteurs selon l'organe considéré mais le schéma général reste identique et suit trois grandes étapes successives :

- l'émergence du précurseur commun à l'ensemble des cellules endocrines de l'organe en réponse à l'induction d'un facteur de transcription spécifique tel que la neurogénine 3 pour le tube digestif et le pancréas endocrine [13][14].
- l'émergence des précurseurs des différentes lignées endocrines présentes au sein de l'organe, cette étape dépend de l'activation séquentielle de plusieurs facteurs de transcription.
- la différenciation terminale des cellules endocrines en cellules spécialisées, étape elle-même contrôlée par différents facteurs spécifiques.

Tableau 1 : Origine embryonnaire des organes du tractus digestif.

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

C. Organisation anatomique:

Les cellules neuroendocrines sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme

Elles forment :

- des organes ou des parties d'organes: c'est le cas de l'hypothalamus de l'antéhypophyse, de la médullosurrénale et des parathyroïdes.
- des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe : c'est le cas du pancréas endocrine.
- un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe : comme la thyroïde, le tube digestif, le poumon, le thymus, l'arbre urinaire et l'appareil génital.

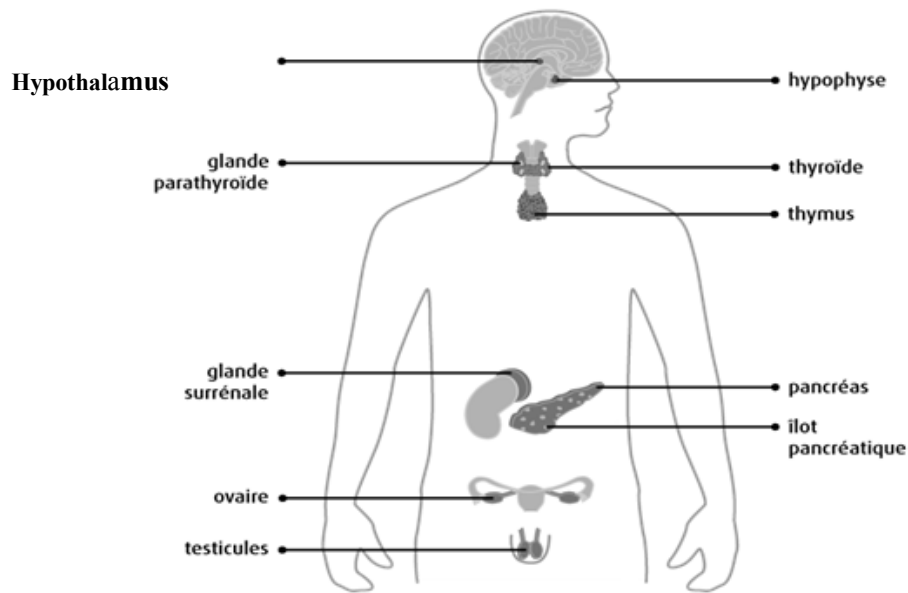


Figure12 : Glandes abritant les cellules neuroendocrines.

D. Fonction :

La propriété intrinsèque d'une cellule endocrine est de synthétiser, puis de sécréter une ou plusieurs hormones.

Une hormone est un médiateur chimique qui possède des propriétés fondamentales :

- Elle agit de manière sélective sur des cellules cibles spécifiques.
- Son effet est médié par sa fixation sur un ou des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules cibles.
- Sa fixation engendre la stimulation du récepteur qui va modifier l'activité biologique de la cible et induire un rétrocontrôle négatif sur la production de l'hormone

D-1 : Différents types d'hormones :

Les hormones sécrétées par les cellules neuroendocrines sont classées chimiquement en trois catégories :

- Les hormones stéroïdes de nature lipidique dont font partie les œstrogènes et la testostérone.
- Les hormones monoaminées de nature protidique et de solubilité variable comme l'adrénaline ou les hormones stéroïdiennes.
- Les hormones peptidiques de nature protidique, solubles dans le plasma.

D-2: Mode d'action des hormones :

Les cellules neuroendocrines peuvent libérer leurs produits de sécrétion selon un mode constitutif ou régulé. Le mode régulé est en cause dans la plupart des sécrétions hormonales normales. Les produits de sécrétion sont alors stockés dans des granules cytoplasmiques (dont la morphologie ultra structurale est plus ou moins caractéristique) avant d'être libérés. Elles ont trois modalités d'action : endocrine, paracrine et autocrine.

D-2-1. Mode d'action endocrine :

Dans le mode endocrine classique ; les peptides atteignent l'organe cible via la circulation sanguine systémique.

Dans le mode neuroendocrine, les peptides libérés par des neurones gagnent un système circulatoire local pour exercer leurs effets sur d'autres tissus endocrine (par exemple, hypothalamus et hypophyse).

D-2-2. Mode d'action paracrine :

C'est le cas des cellules du tractus gastrointestinal, les cellules neuroendocrines produisent des peptides qui exercent un effet local sur des cellules voisines grâce à leur diffusion dans les espaces extracellulaires.

D-2-3. Mode d'action autocrine :

Dans ce mode la cellule produit des peptides et facteurs de croissance qui la stimulent elle-même.

Il concerne essentiellement les cellules neuroendocrines néoplasiques [15].

D-3. Hormones sécrétées au niveau du tube digestif et du pancréas :

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

Le tableau suivant résume les différentes hormones sécrétées et la localisation de la sécrétion.

Tableau 2 : Siège et principaux produits de sécrétion des cellules neuroendocrines.

Siège	Principales sécrétions
Antéhypophyse	PRL,GH,ACTH,FSH,LH,TSH
Thyroïde	Calcitonine,somatostatine,CGRP
Parathyroïde	Parathormone
Thymus	Calcitonine
Poumons	Bombésine,calcitonine,somatostatine,leu-enképhaline
Pancréas	Insuline,glucagon,PP,somatostatine
Tube digestif	Sérotonine,ACTH,enképhalines,gastrine,somatostatine, cholécystokinine,VIP,PP,motiline,entéroglucagon, Neurotensine
Peau,prostate, ovaire,col utérin,autres sites	Somatostatine,ACTH,enképhalines,calcitonine,CGRP
Médullosurrénale et paraganglions	Amines,vasopressives,somatostatine,enképhalines, calcitonine,NPY,neurotensine

ACTH :hormone corticotrope ;CGRP :calcitonine gene-related peptide FSH:gonadotrophine A, LH:gonadotrophine B,GH:hormone somatotrope ,NPY:neuropéptide Y ,PP: plasminogène-proactivateur ,PRL :prolactine,TSH :thyroestimuline ,VIP :vasoactive intestinal polypeptide

III. EPIDEMIOLOGIE.

A. Données statistiques :

A-1. Fréquence :

Les TNE du tube digestif et du pancréas sont les plus fréquentes des TNE, dont elles représentent environ 70 % des cas [1].

Elles restent néanmoins des tumeurs rares ; elles représentent 1% des tumeurs digestives avec une incidence classiquement évaluée entre 1 et 2 cas par 100 000 habitants et par an [1].

Cependant, des données épidémiologiques récentes, provenant de plusieurs pays européens[16—20], des États-Unis [21—23], du Japon [24] et d'Australie[25], suggèrent que l'incidence réelle des TNE gastroentéropancréatiques a été sous-estimée et que de plus, elle est en augmentation rapide au cours des dernières décennies passant de 1,09/100 000 en 1973 à 5,25/100 000 en 2004 [22] (figure 13).

Les raisons de cette augmentation, au moins apparente, ne sont pas clairement établies : les progrès de l'imagerie, permettant la découverte fortuite de tumeurs de petite taille, sont sans doute en cause mais d'autres facteurs pourraient également être impliqués.

Même si l'incidence des TNE gastroentéropancréatiques est faible, leur prévalence est élevée, supérieure à celle de beaucoup d'autres cancers digestifs plus fréquents : cet apparent paradoxe est notamment dû à la survie prolongée de nombreux patients [1].

La fréquence des TNED par rapport aux autres tumeurs varie en fonction de leur localisation :

- Au niveau de l'œsophage, elle est de 0,05% à 7,6%.
- Au niveau de l'appendice, elle est de 50% à 77%.
- Au niveau de l'intestin grêle, elles sont localisées à l'iléon terminal ou au niveau de la valvule iléocœcale dans 80 % des cas et sont multiples dans plus d'un tiers des cas.
- Au niveau du colon, elle est de 0,3% et les TNE sont le plus souvent localisées au côlon droit et révélées à un stade tardif par un syndrome tumoral avec des métastases au moment du diagnostic dans 40 à 60 % des cas
- Au niveau du rectum, elle est de 0,7% à 1,3%.
- Au niveau du pancréas, elle est de 1% à 2%.
- Au niveau de l'estomac, elle est de 10%.

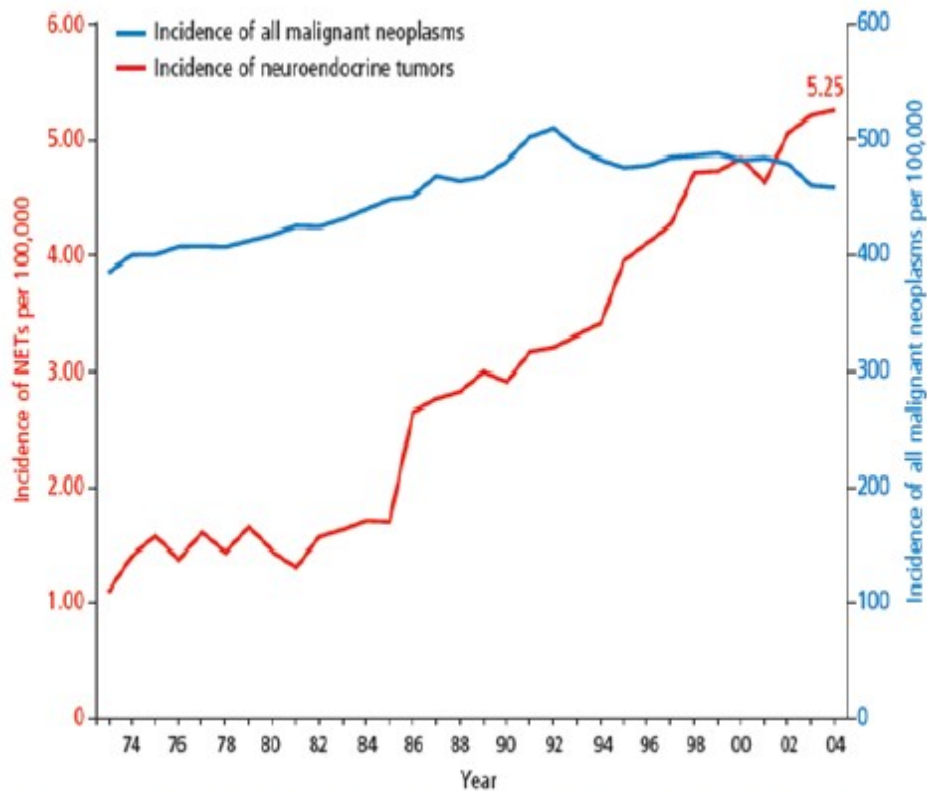


Figure 13 : Incidence des TNED aux Etats-Unis entre 1973 et 2004.

A-2. Répartition selon le sexe :

Les TNED semblent être plus fréquentes chez les hommes, avec en France une incidence de 1,15 pour 100 000, alors qu'elle est de 0,91 pour 100 000 chez les femmes.

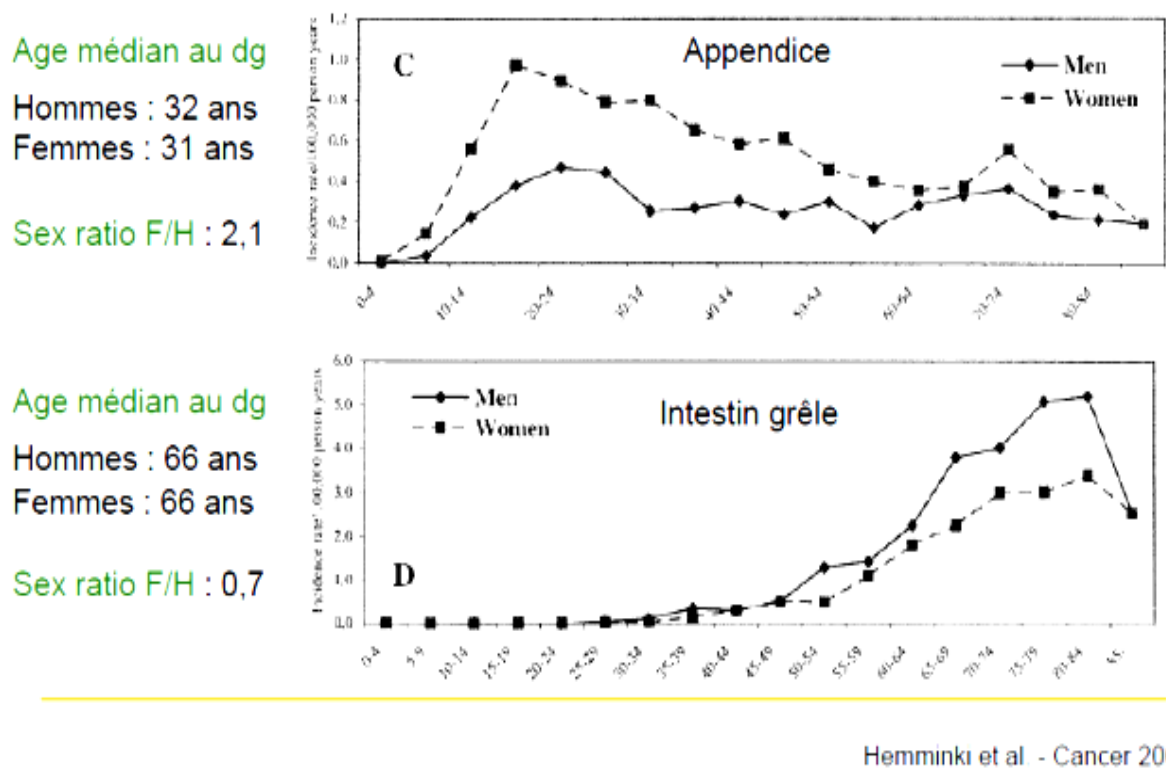
Le sex-ratio est de 1 à 1,5 ; pour les tumeurs bénignes il est égal à 1 et pour les tumeurs malignes il y'a une prédominance masculine [26].

Chez nos patients, contrairement à la littérature, les TNED étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes avec un sex- ratio qui était de 0,43H/1 F.

A-3. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen d'apparition des TNED est de 50-60 ans en fonction du sexe et de la localisation (figure 14) de la tumeur. La maladie peut cependant apparaître dans n'importe quel groupe d'âge, de l'enfance à un âge avancé.

Dans notre série l'âge des patients variait entre 20 ans et 76 ans, avec un âge moyen de 45,35 ans et un âge médian de 48 ans, ce qui rejoint les données de la littérature.



A-4. Distribution anatomique :

Les registres américains et français rapportent des distributions anatomiques des TNE gastroentéropancréatiques semblables. La principale étude française indique les incidences suivantes, par ordre d'importance et pour les principales localisations: l'intestin grêle (38,9%), la région colorectale (27,1%) et le pancréas (20,5%) [27]. Néanmoins, une étude plus récente des mêmes auteurs, rapporte des disparités importantes au sein même du continent européen : les tumeurs endocrines de l'intestin grêle représenteraient 19,4 % des TNE gastroentéropancréatiques en Europe de l'est, et 46,9% en Europe du nord [28].

Contrairement aux registres américains et français, dans notre série les TNE gastriques étaient les plus fréquentes représentant 60% des TNED (soit 27 cas), suivies de la localisation grêlique avec un pourcentage de 24% (soit 11 cas), alors que les TNE colorectales et pancréatiques étaient rares ; les localisations colorectales représentent 2 % des cas et pancréatiques 5% des cas.

Dans notre série 7% (soit 3 cas) des tumeurs étaient de localisation hépatique primitive, ce qui rejoint les résultats de l'étude de Mee-Yon Cho qui a porté sur 4951 cas de TNED et dont le pourcentage de la localisation hépatique était de 6,8%.

A noter que devant la non disponibilité de l'Octréoscan, on a considéré toute TNE de siège hépatique comme primitive si la TDM- TAP et l'IRM- TAP ne révélaient pas une autre localisation tumorale.

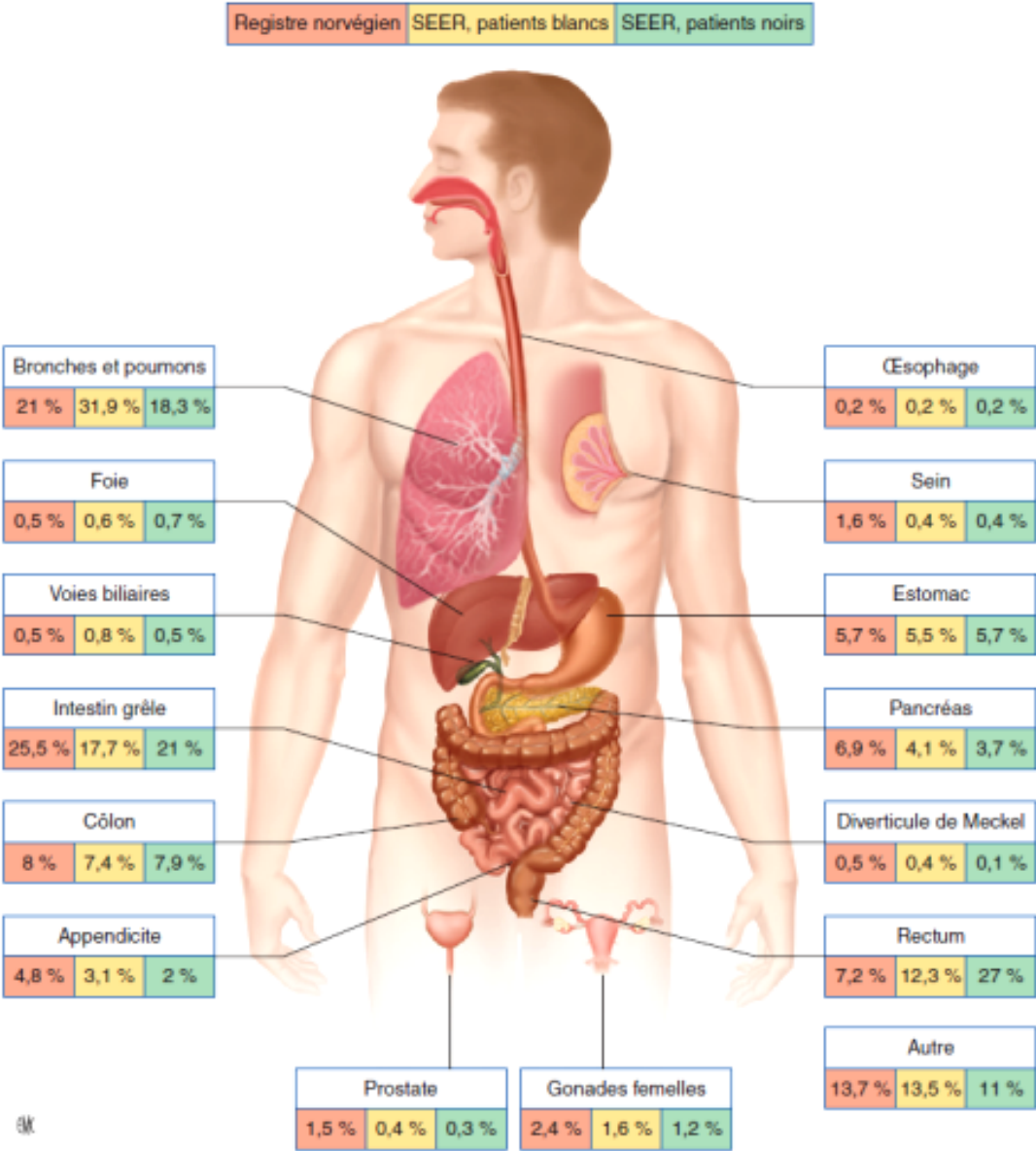


Figure 15 : Distribution des TNE selon le siège.

B. Syndromes génétiques :

Bien que la grande majorité des TNE gastroentéropancréatiques soit sporadique, néanmoins certaines TNED peuvent faire partie d'un syndrome familial prédisposant comme : La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1), le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

- Situations où la recherche d'une prédisposition génétique est inutile : TNE œsophagienne, appendiculaire, iléale et jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé)
- Situations où la recherche d'un syndrome de prédisposition (essentiellement NEM 1) est indispensable : TNE duodénale ou pancréatique (ainsi que thymique et bronchique) [29].

Tableau 3 : Principaux syndromes génétiques associés à des TNED.

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

B-1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1(NEM 1):

La NEM 1 est un syndrome génétique à transmission autosomique dominante du à la mutation du gène NEM 1 localisé sur le bras long du chromosome 11, il code pour la ménine, une protéine à effet anti-mitotique [30].

La mutation du gène NEM 1 est présente dans 15% à 78% des TNED sporadique [31] [32].

La NEM1 se manifeste cliniquement par le développement de :

- Tumeur gastroentéropancréatique présente chez 50 % des patients.
- Hyperplasie de la parathyroïde présente chez 90 % des patients.
- Adénome hypophysaire.

Les TNED font partie d'un syndrome NEM1 dans moins de 1 % à 25 % des cas, selon leur siège et leur statut sécrétoire, la plus haute probabilité étant observée pour les gastrinomes et les thymomes.

Dans le cas d'un gastrinome associé à une NEM1, des TE gastriques sont retrouvées dans 30 % des cas .

Les TE pancréatiques, le plus souvent non fonctionnelles, se retrouvent chez 30 à 80 % des patients NEM1 et peuvent révéler la maladie.

En revanche, les autres sites de TNED s'observent chez moins de 10 % des patients avec NEM1.

Les recommandations pour la recherche en routine de la mutation NEM1 dans des TNE gastroentéropancréatiques bien différenciées apparemment sporadiques s'appliquent aux gastrinomes, aux TE multiples du pancréas et aux cas associant au moins deux tumeurs appartenant au syndrome NEM1 (parathyroïdes et hypophyse en plus de la TNE gastroentéropancréatique).

B-2. Maladie de von hippel-lindau :

la maladie de von Hippel-Lindau est une phacomatose (ou hamartomatose) dont la manifestation caractéristique est la présence d'hémangioblastome du cervelet, de la moelle épinière ou d'angiome de la rétine.

Approximativement 65% des patients atteints de cette maladie développeront une TNE, essentiellement le phéochromocytome ou TNE du pancréas [33].

En effet Les TNE pancréatiques représentent environ 12 % des tumeurs du pancréas dans la maladie de von Hippel-Lindau, mais sont révélatrices dans moins de 1 % des cas sur les 772 cas du Groupe français sur la maladie de von Hippel-Lindau.

Les tumeurs pancréatiques sont généralement multiples, non fonctionnelles et associées à des kystes du pancréas.

B-3. Neurofibromatose de type I :

La neurofibromatose type 1 (NF1) est une maladie génétique neurocutanée cliniquement hétérogène caractérisée par des taches café au lait, des nodules de Lish, des lentigos sur les aisselles et sur la région inguinale, et de multiples neurofibromes.

Cette affection héréditaire se transmet selon le mode autosomique dominant, elle est due à la mutation du gène NF1 localisé sur le chromosome 17 en position 17q11.2 et qui code pour la protéine neurofibromine.

La NF1 est associé aux TNED essentiellement le somatostatineome duodénal.

B-4 Sclérose tubéreuse de bourneville :

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie neurocutanée caractérisée par des hamartomes multisystémiques et associée à des manifestations neuropsychiatriques. Elle est due à des mutations des gènes TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3)

Elle est associée aux insulinomes et aux TNE pancréatiques non fonctionnelles.

Dans notre série, aucun cas de TNED ne faisait partie d'un syndrome de prédisposition familiale.

C. Voies de carcinogénèse :

L'histoire naturelle des TNED peut être résumée par deux étapes se déroulant successivement :

C-1. Phase d'initiation :

Les mécanismes précoces qui régissent cette phase et l'émergence d'un clone néoplasique sont pratiquement inconnus, sauf pour les tumeurs endocrines gastriques à cellules ECL qui surviennent dans un contexte d'hypergastrinémie chronique.

Il est important de noter que ni les principaux oncogènes connus (*SRC*, *MYC*, *RAS*, *FOS*, *HER2*, *RET* ...), ni les principaux gènes suppresseurs de tumeurs (*p53*, *BRCA*, *RB* ...) ne semblent impliqués dans la tumorigénèse neuroendocrine gastroentéropancréatique (sauf cas très particulier descarcinomes pancréatiques de haut grade).

Des mutations ou altérations de ces gènes ont été retrouvées dans certaines formes très atypiques et agressives, représentant seulement 5 à 10% des cas [34].

Quelques gènes ou aberrations génétiques potentiellement impliqués dans la tumorigenèse neuroendocrine ont été suspectés, tels que *DPC/SMAD4*,

p14/p15, ainsi que des gènes suppresseurs de tumeurs localisés sur les chromosomes 18 et 3 sans que leurs implications soient réellement validées [35] [36] [37] [38].

C-1-1 : Oncogenèse des TNE pancréatiques :

Plus récemment, il a été mis en évidence que les gènes *DAXX* et *ATRXX*, deux sous-unités d'un complexe impliqué dans le remodelage de la chromatine, étaient mutés dans presque la moitié des TNE pancréatiques

[39]. Une autre étude rapporte que la mutation inactivatrice de ces deux gènes est retrouvée exclusivement dans les tumeurs pancréatiques G1 et G2, et pas dans les carcinomes pancréatiques.

Comme noté précédemment, la très grande majorité des carcinomes endocrines pancréatiques présente des mutations de *p53*, ainsi que de *Rb* [40].

A noter que toutes ces études concernent seulement les TNE pancréatiques, et qu'aucune mutation n'a été rapportée pour celles du tractus digestif, même si une étude de 2008 a suggéré l'implication du gène suppresseur de tumeurs *APC* dans les TNED non pancréatiques [41].

C-1-2 Oncogénèse des TNE de l'intestin grêle :

Le profil génomique d'une série de 48 TNE de l'intestin grêle a été publié récemment. Les auteurs montrent que des mutations de certains composants de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR sont fréquentes (33% des tumeurs), ainsi que les pertes du gène suppresseur de tumeur *SMAD4* (46%) même si aucune mutation de ce dernier n'a été mise en évidence.

De plus, l'étude montre que le gène *SRC* est fréquemment amplifié dans ces tumeurs de l'intestin grêle [42].

De façon intéressante, le rôle de la kinase Src a déjà été suggéré, via un rôle sur l'activation de mTOR dans les cellules neuroendocrines [43].

En 2013, une autre étude génomique d'une série de 180 TNE gastroentéropancréatiques de l'intestin grêle montre des délétions du gène *CDKN1B* (codant pour p27, régulateur négatif du cycle cellulaire) dans 8% des cas, suggérant ainsi un rôle potentiel des mécanismes de régulation du cycle cellulaire dans la tumorigénèse et la progression des TNE intestinales [44].

C-2. Phase d'invasion locale :

Elle est beaucoup mieux caractérisée car c'est à des stades tardifs de cette phase que la grande majorité des TNE sont diagnostiquées.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la progression tumorale des TNE sont toujours très mal connus à l'heure actuelle, même si des travaux ont mis en lumière l'implication de certains facteurs de croissance comme l'IGF, le VEGF, l'EGF, le TGF β ou encore le PDGF [45].

D. Etiologies des TNED :

Aucun facteur étiologique de TNE n'est clairement défini et la pathogénie de ces tumeurs reste encore inconnue.

- Il a été suggéré, en raison d'une plus grande incidence chez les femmes que chez les hommes avec une incidence maximale en période d'activité génitale, que des facteurs hormonaux pourraient intervenir [46].
- L'hypergastrinémie chronique joue un rôle essentiel dans la survenue des tumeurs neuroendocrines gastriques à cellules ECL (enterochromaffine-like).
- Les TNED peuvent être associées à des syndromes familiaux : NEM 1, Neurofibromatose type 1, maladie de von hippel lindeau et la sclérose tubéreuse de bourneville.

Il avait été suggéré que les patients ayant une TNE présentaient un risque plus élevé de développer un autre cancer [47], mais ceci n'a pas été confirmé par une étude du Registre danois des cancers [48].

IV. CLASSIFICATION OMS 2010 :

A. Historique :

Presque chaque année, la classification des tumeurs neuroendocrines digestives s'enrichit ou se modifie. En 2006 et 2007, il s'agissait de l'apparition de la notion de grade histologique et des propositions de classification TNM faites par l'ENETS [49] [50] . En 2009, il s'agissait de la première classification TNM pour ce type de tumeurs officiellement proposée par l'UICC [51] [52].

2010 ne déroge pas à la règle, et cette fois, la nouveauté est d'importance puisqu'il s'agit de la réactualisation de la classification de L'OMS [53]. La précédente classification OMS des TNED datait de 2000 [54]. De minimes précisions avaient été apportées en 2004, et ce, uniquement pour les tumeurs endocrines pancréatiques [55].

Largement utilisée en Europe, la classification « OMS 2000 » était devenue peu à peu la pierre de touche de la prise en charge des TNED et les cliniciens avaient pris l'habitude de l'utiliser pour décider certaines de leurs indications thérapeutiques.

La classification OMS 2000 était cependant peu populaire et peu employée dans le reste du monde, où il lui était reproché ses terminologies, sa complexité, son mélange des genres (mélange de classification histologique et de stadification, mélange de critères histologiques et cliniques) et son manque de précision (notamment dans la définition des critères de différenciation) [56].

La publication d'une nouvelle classification OMS des tumeurs digestives [57] était donc l'occasion d'actualiser la classification des TNED et d'y incorporer les évolutions récentes. Le produit final n'est cependant pas un toilettage, mais une véritable refonte de la classification précédente et cette refonte est amenée à bouleverser les habitudes acquises par les pathologistes et les cliniciens.

B. Classification OMS 2010 :

La classification OMS 2010 des TNED a adopté des concepts très différents de celle de 2000. Toute TNED est désormais considérée comme susceptible d'être maligne : la distinction entre tumeur bénigne et maligne n'est donc plus l'objectif primordial de la classification.

Les critères utilisés pour la classification d'une tumeur sont désormais strictement histologiques. Ils se basent sur la **différenciation** morphologique et les capacités prolifératives ou le **grade histologique**. Les critères cliniques sont abandonnés.

Le stade de la maladie n'est plus incorporé à la classification histopronostique mais doit désormais être exprimé par la classification TNM qui complète la classification histopronostique.

B-1. Différenciation morphologique :

Pour les TNED bien différenciées l'aspect morphologique est typique, il se caractérise par des cellules tumorales, monomorphes, de taille moyenne, à cytoplasme abondant et à limites nettes. Un noyau, ovoïde ou arrondi, à chromatine fine, « poivre et sel », comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles et un stroma, typiquement hypervasculaire.

Pour les TNED peu différenciées le diagnostic morphologique reste difficile.

B-2. Grade histologique :

La notion de grade histologique a été introduite par l'ENETS en 2006 [58] avec un objectif initialement limité : identifier les carcinomes endocrines bien différenciés, c'est-à-dire des TNE bien différenciées présentant des critères objectifs de malignité (tels que l'invasion locale ou la présence de métastases).

Les tumeurs ainsi définies présentent un profil évolutif très variable :

- certaines lésions sont de très bas grade de malignité et évoluent de manière lente.
- d'autres évoluent rapidement de manière défavorable.
- d'autres enfin, après une phase initiale de stabilité apparente, progressent secondairement de manière rapide.

Pour tenter de mieux prédire le risque évolutif, l'ENETS a proposé de prendre en compte les capacités prolifératives de la lésion et de les exprimer par un paramètre nouveau en matière de TNE, celui de grade histologique. Tel que défini par l'ENETS, le grade histologique résulte de la combinaison de deux paramètres l'index mitotique et l'index Ki67 [58].

Des recommandations sommaires ont été faites pour l'évaluation de ces deux paramètres :

- **pour l'index mitotique**, compter les mitoses dans 40 champs à fort grossissement ($\times 40$) les plus riches en mitoses et faire la moyenne sur 10 champs.
- **pour l'index Ki67**, compter le nombre de cellules marquées par l'anticorps monoclonal MIB-1 (dirigé contre l'antigène Ki67), dans un échantillon de 2000 cellules, choisies dans les zones de plus forte densité de cellules positives, et l'exprimer sous forme d'un pourcentage.

Trois grades ont été définis (Tableau 4) :

- G1, pour les tumeurs peu proliférantes.
- G2, pour les tumeurs de capacités intermédiaires.
- G3, pour les tumeurs fortement proliférantes [58].

Des seuils ont été fixés pour définir chaque grade, en fonction des études préalables [59] et de l'expérience des experts.

Conformément aux attentes, la plupart des tumeurs bien différenciées sont G1 ou G2 alors que toutes les tumeurs peu différenciées sont G3 ; quelques tumeurs bien différenciées se sont révélées être G3.

Dans notre série toutes les tumeurs bien différenciées étaient soit G1 ou G2, tandis qu'une seule tumeur bien différenciée était G3 .Les autres tumeurs peu différenciées étaient G3, ce qui rejoint les données de la littérature.

Conformément aux espoirs, le grade histologique a démontré son intérêt pronostique, à la fois pour la prédiction de la survie sans progression [60—62] et de la survie après récidive en cas de chirurgie première [63].

Ce facteur peut-être aussi d'intérêt prédictif, notamment pour le choix de la stratégie thérapeutique .

La détermination du grade histologique est devenue, en quelques années, un élément incontournable du compte rendu anatomopathologique d'une TNED, et au-delà, un élément clé pour une prise en charge efficace et adaptée du patient.

Tableau 4 : Classification des TNE selon le grade histologique.

Grades	Caractéristiques histologiques	Désignation
Bas	<2 mitoses/10 champs et <3% Ki67+	TNE de grade I (G1)
Intermédiaire	2-20 mitoses /10 champs et 3-20% Ki67+	TNE de grade 2 (G2)
Haut	>20 mitoses/10 champs et >20% Ki67+	TNE de grade 3 (G3) <ul style="list-style-type: none">- Carcinomes à petites cellules.- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

B-3. Résumé :

La classification OMS 2010 des TNE gastroentéropancréatiques utilise trois catégories (Tableau 5) auxquelles s'ajoute celle des tumeurs mixtes, rebaptisées carcinomes mixtes adénoneuroendocrines :

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

Notre étude rejoint les données de la littérature vu que 94% de nos patients avaient des TNED bien différenciées et seulement 6% des cas correspondaient à des carcinomes neuroendocrines peu différenciés et tous étaient à grandes cellules.

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

Un point très important en pratique est qu'il est désormais possible de classer de manière complète une TNE gastroentéropancréatique même à partir d'une biopsie, d'une résection endoscopique, voire d'une aspiration à l'aiguille fine, puisque tous les critères de classification utiles peuvent être obtenus sur la plupart de ces échantillons. Ce n'était pas le cas de la classification précédente. Ce progrès est particulièrement important puisque le diagnostic de TNE gastroentéropancréatique est porté de plus en plus souvent sur un échantillon biopsique ou cytologique

Tableau 5 : Classification OMS des TNED

Tumeur neuroendocrine, G1 Morphologie bien différenciée Index mitotique (IM) <2 (/2mm²) et index Ki67 ≤2%
Tumeur neuroendocrine, G2 Morphologie bien différenciée IM : 2-20 (/2mm²) et/ou index Ki67 :3-20%
Carcinome neuroendocrine Morphologie peu différenciée, type petites cellules Morphologie peu différenciée, type grandes cellules

C. Correspondance entre la classification OMS 2000 et OMS 2010 des TNED :

Les TNE G1 dans la classification OMS 2010 correspondent dans la classification OMS 2000 aux ; TNE bien différenciée de comportement bénin, ou bien des TNE bien différenciées de comportement incertain à index mitotique < 2 et un $Ki67 \leq 2\%$, ou bien un carcinome endocrine bien différencié à index mitotique < 2 et un $Ki67 \geq 2\%$.

Les TNE G2 dans la classification OMS 2010 correspondent dans la classification OMS 2000 à des TE bien différenciées de comportement incertain avec un index mitotique compris entre 2 et 20 et /ou index Ki67 compris entre 3 et 20%, ou bien un carcinome endocrine bien différencié à index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou un Ki67 compris entre 3 et 20%.

Le carcinome neuroendocrine à petites cellules correspond dans la classification OMS 2000 au carcinome peu différencié à petites cellules.

Le carcinome neuroendocrine à grande cellules n'a pas de correspondance dans la classification OMS 2000.

Le carcinome mixte adénoneuroendocrine correspond à la tumeur mixte.

Le tableau suivant résume la correspondance entre les deux classifications.

Tableau 6 : Correspondance entre la classification OMS 2000
et la classification OMS 2010 des TED.

OMS 2010	OMS 2000
-Tumeur neuroendocrine G1 avec morphologie bien différenciée, index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 %	-Tumeur endocrine bien différenciée de comportement bénin. -Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2%. -Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique < 2 et à index Ki67 ≤ 2%.
-Tumeur neuroendocrine G2 avec morphologie bien différenciée, index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2 %	-Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2%. -Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2%
-Carcinome neuroendocrine à petites cellules	-Carcinome peu différencié à petites cellules
-Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	<i>Pas de catégorie correspondante</i>
-Carcinome adéno-neuroendocrine	-Tumeur mixte

D. Insuffisances de la classification OMS 2010 :

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

- pour **compter les mitoses** :

- il est recommandé de compter 40 à 50 champs à fort grossissement pour obtenir une moyenne représentative chose qui est difficile en pratique courante.
- il peut exister des fluctuations d'échantillonnage au sein de la tumeur.
- sur un petit échantillon comme une biopsie endoscopique, il n'y a pas toujours suffisamment de cellules. C'est dans ces cas que l'évaluation de l'index de prolifération est la plus intéressante.

- il existe **un problème de seuil** : le nombre des mitoses est bien corrélé avec le pronostic mais le seuil est mal défini, surtout entre les TNE G1 et les TNE G2. Il en est de même pour l'évaluation de l'index de prolifération (Ki-67);

- pour **évaluer l'index de prolifération** (Ki-67), les recommandations conseillent de compter 2000 cellules avant de donner un pourcentage chose qui est difficile en pratique courante.

Une méthode de comptage automatisé pourrait dans l'avenir faciliter ce travail.

- les TNE bien différenciées avec un index mitotique supérieur à 20 mitoses/10 champs à fort grossissement et/ou un index de prolifération (Ki-67) supérieur à 20 % seront classées G3 malgré leur bonne différenciation.

Cette classification renferme aussi **plusieurs pièges** qu'il faut éviter:

- certaines TNE sont hétérogènes et il faut utiliser le site où le grade cellulaire est le plus élevé
- en cas de discordance entre le grade mesuré par l'index mitotique et celui évalué par l'index de prolifération, on choisit le grade le plus élevé pour classer la tumeur.

Il est certain que la nouvelle classification OMS des TNED bouleverse les habitudes des cliniciens. Ils regrettent en particulier l'abandon de la mise en évidence du caractère bien ou peu différencié dans la terminologie proposée. L'identification rapide du caractère « peu différencié » d'une TNE est particulièrement importante en raison de ses implications pratiques :

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

- La reclassification des cas anciens selon les nouvelles règles ne se fait pas de manière automatique, de catégorie à catégorie, mais au cas par cas : attention donc aux conséquences éventuelles sur la prise en charge des patients.
- Les cliniciens regrettent aussi souvent que la catégorie « TNE, G1 » regroupe un spectre étendu de tumeurs relevant de prises en charge très différentes, de l'incidentalome bénin de découverte fortuite jusqu'à la tumeur métastatique avancée. La réponse à cette critique est qu'il faut désormais s'habituer, comme pour tout autre type de tumeur, à intégrer le stade TNM dans les critères décisionnels. Cette intégration n'est cependant pas facilitée par l'existence de deux systèmes TNM potentiellement concurrents (celui de l'ENETS et celui de l'UICC) et par le manque de pertinence clinique de certains choix de l'UICC (notamment pour les TNE de l'appendice et du pancréas) [64].

V. ETUDE CLINIQUE :

A. Circonstances de découverte :

La symptomatologie en rapport avec les TNE digestives est fréquemment peu spécifique, pouvant ainsi expliquer le retard diagnostique. Les circonstances de découverte dépendent du caractère fonctionnel et donc sécrétoire de la tumeur, du type d'hormone sécrétée ainsi que de l'évolution et du siège tumoral. La plupart des TNED sont découvertes fortuitement lors d'une endoscopie, ou d'une imagerie conventionnelle demandée pour une autre raison.

Une TNED peut être découverte par un syndrome fonctionnel essentiellement un syndrome carcinoïde. Lorsque le diagnostic est tardif la découverte peut se faire par une symptomatologie atypique dépendant du siège et de la différenciation tumoral, ou d'emblée par une complication souvent à type d'hémorragie, ou d'occlusion intestinale aigüe.

Les autres circonstances de découverte sont : un examen histologique d'une pièce opératoire ou la recherche dans le cadre d'une prédisposition génétique.

B. Signes fonctionnels.

Dépendent du siège de la tumeur et de l'hormone sécrétée.

B-1. Signes fonctionnels les plus retrouvés :

- Episodes de reflux gastro-œsophagiens.
- Douleurs abdominales.
- Diarrhées ou constipation.
- Nausées et vomissements.

- Flushs cutanés.
- Episodes d'hypoglycémie.
- Dysphagies.

Dans notre série, Les douleurs abdominales étaient retrouvées chez 78% de nos patients ; 56% d'entre eux souffraient de douleurs de l'hypochondre droit, tandis que 44% avaient des épigastalgies. Les diarrhées étaient présentes chez 26% des patients. Un syndrome de Koenig a été rapporté chez 2 patients.

B-2. Signes fonctionnels des TNED en fonction du site du primitif :

B-2-1 .SZE :

Dans ce cas la tumeur est souvent de siège pancréatique et /ou duodéal .La symptomatologie est liée à l'hypersécrétion gastrique acide secondaire à la sécrétion tumorale de la gastrine. Classiquement il se caractérise par l'association de :

- Maladie ulcéreuse : Les ulcères sont situés surtout au niveau du duodénum ou du jéjunum et sont habituellement multiples
- Diarrhée.
- Œsophagite possible.

Un seul patient dans notre série souffrait d'un SZE qui était fait d'épigastalgies, de diarrhées et d'un amaigrissement non chiffré.

B-2-2. Insulinome :

C'est la plus fréquente des TE fonctionnelles du pancréas. Les signes cliniques sont dominés par les hypoglycémies, elles peuvent survenir à jeun et/ou à l'effort et régressent après une charge en glucose, elles peuvent s'accompagner de confusion de sueurs, de sensation de mal-être et parfois de perte de connaissance.

L'insulinome est longtemps méconnu car banal et assimilé à des manifestations fonctionnelles, il peut être parfois sévère allant jusqu'à des crises convulsives et au coma, ce qui en fait toute la gravité [65]. Une obésité est présente chez moins de 40 % des malades. Le diagnostic peut être tardif avant de rattacher ces signes à une hypoglycémie.

Nous ne rapportons aucun cas d'insulinome.

B-2-3. Glucagonome :

TNE originaire des cellules du pancréas (glucagonomes) sur le plan clinique elle est caractérisé par un diabète sucré, des manifestations cutanées notamment l'érythème nécrotique migrateur, des accidents thrombotiques, une altération de l'état général.

Aucun patient dans notre série n'avait un glucagonome.

B-2-4. Syndrome de Verner-Morrison

Dû à la sécrétion pathologique de VIP (Vipomes). Il associe :

- Une diarrhée sécrétoire.
- Une hypokaliémie.

- Une hypochlorhydrie.
- D'autres manifestations comme la déshydratation et l'altération de l'état général.

Nous ne rapportons aucun cas de syndrome de Verner-Morrison.

B-2-5.Somatostatinome

C'est une TNE sécrétant de la somatostatine (somatostatinome), localisée dans le pancréas, donne la triade : diabète, lithiase biliaire.

- Diarrhée avec stéatorrhée

Nous ne rapportons aucun cas de somatostatinome.

B-2-6.Autres signes fonctionnels

En plus des syndromes fonctionnels décrits ci-dessus, les TNE digestives peuvent sécréter de manière ectopique d'autres hormones comme l'ACTH, la PTH-rp, la GHRH, la calcitonine [66], etc. La présentation clinique dans ce cas est celle de l'hypersécrétion de l'hormone sécrétée.

C-Signes physiques.

L'examen physique au moment du diagnostic est souvent normal. L'examineur s'attachera à rechercher une sensibilité abdominale.

- Décoloration des conjonctives en rapport avec un syndrome anémique.
- Un ictère en rapport avec une compression ou un envahissement des voies biliaire surtout par un processus pancréatique
- Une Masse abdominale qui signe un cancer évolué.

- Hépatomégalie témoignant d'une localisation secondaire.
- Ascite évoquant une maladie évoluée avec carcinose péritonéale.
- Mise en évidence d'un ganglion de Troisier.
- Un toucher rectal à la recherche d'une tumeur ou d'hémorragie.

Dans notre série une seule patiente avait un ictère cholestatique dû à une TNE du bulbe duodénale envahissant la tête du pancréas. Une hépatomégalie a été retrouvée chez 4 patients ; un patient avait une tumeur mésentéro-grêlique avec des métastases hépatiques, Un autre patient, une tumeur caecale avec des métastases hépatiques. Les deux autres avaient une tumeur gastrique associée également à des métastases hépatiques. Une Sensibilité épigastrique a été retrouvée chez deux patients qui avaient une tumeur gastrique. Un Ganglion de troisier a été retrouvé chez un seul patient qui avait une tumeur de la tête du pancréas envahissant le tronc spléno-mesaraïque. On rapporte aussi une splénomégalie qui a été retrouvée chez un patient avec une TNE gastrique et une masse épigastrique palpée chez une patiente avec une tumeur de la grande courbure de l'estomac.

D. Signes généraux.

L'installation de signes généraux à type d'amaigrissement, d'anorexie ou d'asthénie représente un stade évolué et tardif de la progression tumorale.

Dans notre série l'altération de l'état général était présente chez 61% des patients.

E. Complications :

Les complications les plus fréquentes sont :

E-1 : Métastases :

Les principaux sites métastatiques sont : le foie (85 % au moment du diagnostic) [67], le péritoine, l'os, les poumons, le cerveau

Peuvent être responsable du syndrome carcinoïde qui ne survient qu'en présence de métastases hépatiques ou de carcinoïdes extra-intestinaux, les hormones étant inactivées par leur passage trans-hépatique.

Dans notre série 78% des patients avaient des métastases au moment du diagnostic. Toutes les métastases étaient uniquement hépatiques sauf chez 4 patients :

- Un patient avait en plus des métastases surrenaliennes, osseuses et spléniques.
- Un patient avait uniquement des métastases pulmonaires et surrenaliennes.
- Deux patients avaient un ganglion métastatique.

Le syndrome carcinoïde est observé chez 10% des patients, il comprend typiquement un flush cutané, des diarrhées sécrétoires aqueuses et non sanglantes un bronchospasme, une hypertension artérielle et des dysfonctions valvulaires droites.

La majorité des épisodes surviennent spontanément, mais la consommation d'alcool, l'alimentation, une émotion ou encore une anesthésie peuvent être des éléments déclencheurs.

Dans notre série 22 % des patients avaient un syndrome carcinoïde qui était fait de diarrhées, flushs cutanés, céphalées, palpitations et amaigrissement.

E-2. Hémorragie digestive haute ou basse.

Dans notre série une hémorragie digestive haute et/ou basse a été rapportée chez 39% des patients ; Les hématomèses étaient les plus fréquentes avec un pourcentage de 22% suivies de mélénas 13% et de rectorragies 4%. Presque la totalité de ces patients avaient une TNE de l'estomac, un seul cas avait une localisation rectale.

E-3. Occlusion intestinale aigue.

Dans notre série nous ne rapportons aucun cas d'occlusion intestinale aigue, par contre un seul patient avait un syndrome sub-occlusif sur TNE de l'iléon proximal.

E-4. Abdomen aigu.

Très rare, d'ailleurs aucun patient dans notre série n'avait un abdomen aigu

VI. ETUDE BIOLOGIQUE:

Le bilan biologique, non exploré dans notre étude, joue un rôle essentiel dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des TNED. On distingue deux types de marqueurs biologiques :

- Les marqueurs généraux.
- Les marqueurs dépendant du siège de la tumeur primitive.

A. Marqueurs généraux :

A-1. NSE (neuron specific enolase) :

C'est un marqueur peu sensible, non spécifique. Sa seule indication est les TNED peu différenciées où il est augmenté.

A-2. Chromogranine A :

La CgA est le seul marqueur sérique général qui doit être dosé systématiquement et auquel les futurs marqueurs seront comparés.

A-2-1 Biochimie :

La CgA fait partie des chromogranines et sécrétogranines, ces derniers forment une famille de protéines acides présentes dans les granules de sécrétion à cœur dense des cellules endocrines, neuroendocrines et des neurones.

On distingue 7 types :

- **CgA**,
- **CgB** (sécrétogranine I).
- **CgC** (sécrétogranine II).
- Sécrétogranines III, IV, V, VI.

La CgA est une prohormone dont dérive sept peptides actifs :

- Les pro et chromacines: effets bactériolytiques et antifongiques
- Les vasostatines I et II : vasoconstricteurs
- La parastatine: inhibe la sécrétion de la PTH
- La pancréastatine: inhibe la libération de l'insuline
- La catestatine: inhibe la libération des catécholamines (effet rétrocontrôle négatif)
- La chromostatine.

Tableau 7 : Distribution cellulaire des chromogranines.

Hormones et types cellulaires	CgA	CgB	CgC
Cell A (glucagon)	+	±	+
Cell B (insuline)	±	-	±
Cell G (gastrine)	+	+	-
Cell D (SMS)	-	-	-
Cell EC (sérotonine)	+	±	-
Cell ECL (histamine)	+	-	-

A-2-2 Dosage :

La Cg A est très stable in vitro, actuellement son dosage se base sur l'immunoradiométrie en utilisant deux Ac monoclonaux. Jusqu'à récemment, le dosage de la CgA sérique était réalisé par des techniques immunologiques par compétition avec une sensibilité variable selon la nature des Ac, reconnaissant la CgA entière et ses différents fragments.

En raison de la complexité de sa protéolyse et de sa maturation post-traductionnelle, son dosage suppose la prise en compte de la protéine intacte ainsi que des fragments majeurs de dégradation, rendant délicat l'emploi d'Ac monoclonaux.

Depuis peu, une technique sandwich a été développée, à deux Ac monoclonaux dirigés contre deux régions épitopiques de la partie médiane de la molécule moins touchée par les phénomènes de protéolyse.

Les valeurs usuelles indépendantes de l'âge et du sexe sont inférieures à 120ng /ml.

A-2-3 : Sensibilité et spécificité:

C'est le marqueur biologique le plus sensible des TNE digestives, avec une sensibilité globale allant de 60 à 100 % au stade métastatique, mais moins de 50 % au stade localisé [68] [69].

La sensibilité de la CgA est plus élevée chez les patients dont la tumeur est volumineuse ou hormono sécrétante [68] [70] [71]. Elle peut donc être considérée comme un marqueur des tumeurs fonctionnelles.

Il est important de rappeler que, chez les patients atteints de gastrinome, la CgA n'est pas un marqueur direct de la charge tumorale mais d'hyperplasie secondaire des cellules ECL gastriques [72].

La CgA est considérée comme le meilleur marqueur pour le suivi des TNE digestives même s'il n'a pas été démontré de corrélation parfaite entre le taux de la CgA et l'évolution du volume tumoral [69] [73] [71].

La sensibilité de la CgA dépend également du siège de la tumeur primitive, des sécrétions associées et de la différenciation ; celle-ci est de 90 % pour le gastrinome [74] [75].

La sensibilité est plus élevée avec les méthodes radio-immunologiques, mais la spécificité est meilleure avec les méthodes immuno-radiométriques [76].

Sa spécificité n'est que de 68% et sa valeur prédictive positive est faible.

B. Marqueurs dépendant du siège de la tumeur primitive :

B-1. 5-HIAA :

Le 5-HIAA est un métabolite de la sérotonine, il est généralement augmenté chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes. La concentration urinaire du 5-HIAA a une spécificité élevée, mais une faible sensibilité pour les TNE.

Il est utilisé d'une manière standard pour avoir une idée sur la sécrétion de sérotonine au cours du diagnostic, du suivi et du traitement du syndrome carcinoïde [73].

Le 5-HIAA a une sensibilité de 73 % et une spécificité de 100 % dans le diagnostic des TNE fonctionnelles et bien différenciées [77]. Cependant, le taux de 5-HIAA peut ne pas être élevé dans les tumeurs non fonctionnelles [78].

Ce dosage peut être d'une grande utilité dans le diagnostic des TNE jéjuno-iléale ainsi que les TNE gastrique type III et IV qui pourraient être associées à un syndrome carcinoïde.

Une élévation de ce marqueur semble corrélée à un pronostic médiocre en termes de survie [68].

B- 2: Polypeptide pancréatique :

Secrété par les cellules PP dans l'intestin et le pancréas, le taux de ce marqueur est élevé dans un grand nombre de TNED. Le dosage de cet peptide associé à celui de la Cg A positif est sensible (95 %) pour le diagnostic des TNE non fonctionnelles du pancréas [79].

B-3. Gastrine :

Synthétisée par les cellules antrales, elle a une action sur les cellules pariétales et ECL du fundus gastrique. Les tumeurs de types I sont presque toujours associées à une élévation du taux de gastrine, secondairement à une hypochlorydrie liée à la gastrite atrophique, et ce par la disparition des cellules pariétales par un mécanisme auto-immun.

La gastrine atteint souvent des taux très élevés (jusqu'à plus de 10 fois la valeur normale dans plus de la moitié des cas), Cependant, vu la fréquence de l'infection à l'HP, l'association des TNE gastriques et d'une gastrite chronique à HP avec hypergastrinémie est possible.

Le dosage de la gastrine permet de distinguer deux classes de TNE gastriques :

gastrine-dépendantes et gastrine-indépendantes.

B-4. Insuline, Pro-insuline et peptide C :

Le dosage de l'insuline est indiqué si suspicion d'insulinome mais doit être couplé au dosage de la pro-insuline peptide C et la glycémie, ces derniers ont une sensibilité et spécificité différente.

B-5. Glucagon, VIP et somatostatine :

Pour le glucagonome, le VIPome ou le somatostatinome avec leurs manifestations cliniques, les dosages de glucagon, VIP, et somatostatine confirment le diagnostic. Il en est de même pour les autres hormones : ACTH, etc.

Tableau 8 : TNE fonctionnelles du pancréas incidence annuelle et marqueurs biologiques diagnostiques.

	Incidence annuelle : cas/an	Marqueurs biologiques diagnostiques
Insulinome	75-100	Ins, Proins, peptide C
Gastrinome	50	Gast (base ou test), débit acide basal
Glucagonome	1-2	CgA, glucagon, diabète
Vipome	3-5	CgA, VIP, ionogramme
Somatostatine	0,1	CgA, SMS, CT

Tableau 9 :Bilan biologique conseillé en fonction de la localisation des TNED.

	Marqueur général	Marqueur spécifique
Duodénum	CgA	Gastrine
Iléon	CgA	5-HIAA
Appendice	CgA	
Côlon	CgA	
Rectum	CgA, CgB	

VII .ETUDE ENDOSCOPIQUE ET ECHO-ENDOSCOPIQUE.

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

L'endoscopie et l'écho-endoscopie digestive permet de mettre en évidence et de faire des prélèvements des TNE du tractus digestif haut et bas, et parfois de l'iléon terminal.

A. Endoscopie.

A-1.FOGD.

Elle permet d'identifier des lésions situées jusqu'au niveau du ligament de Treitz. Certaines tumeurs peuvent être reconnues macroscopiquement lors de cet examen :

- Les TNED ont une couleur jaune, tannée, gris-brunâtre qui peut être observée à travers la muqueuse intacte. Cette couleur jaune est le résultat de l'accumulation du cholestérol et de lipide dans la tumeur [80].
- la TNE duodénale apparaît comme un polype (75% sont <2 cm) [81], la localisation péri-ampullaire étant rare.

- Les gastrinomes duodénaux se présentent comme des polypes souvent multiples, de petite taille (77% mesurant <1 cm), localisés au niveau du bulbe, accompagnant une maladie peptique ou un reflux sévère ou récidivant.
- L'aspect des TNE gastrique diffère en fonction de son type :

Les tumeurs de type I (Figure 16) et II (Figure 17) sont pratiquement toujours multiples et les tumeurs de type III (Figure 18) pratiquement toujours uniques.

Les tumeurs de type I sont dispersées principalement dans le fundus, de couleur souvent rougeâtre (Figure 19). Elles sont de taille très variable chez un même patient. La majorité (78 %) des tumeurs de type I mesure moins de 1 cm et 97 % moins de 1,5 cm, alors que la majorité (> 70 %) des tumeurs de type III mesure plus de 1 cm et souvent plus de 2 cm (33 %) au moment du diagnostic [82].

Quand elles sont invasives, les tumeurs de type III peuvent être déprimées (Figure 18) et ne se soulèvent pas lors de l'injection du sérum salé.

Elles peuvent être ulcérées, ce qui n'est pas le cas des tumeurs de type I.

Dans notre série les TNED correspondaient généralement à des formations polypoïdes, ulcérées, ulcéro-bourgeonnantes et sessile. Le fond des ulcères était de couleur blanc-nacré ou jaune avec ou sans stigmates de saignement. La taille était variable de quelques mm à plus de 2 cm, ce qui rejoint les données de la littérature. Concernant les six cas de TNE gastriques survenues sur une gastrite auto-immune (anémie de Biermer) étaient de petite taille, polypoides et volontiers multiples.

A-2. Entéroscopie :

Les procédures d'entéroscopie, par fibre optique ou bien par capsule, sont efficaces mais possèdent des limites.

L'entéroscopie à double ballonnet prend du temps et est inconfortable.

L'utilisation de la vidéo-capsule n'a pas été suffisamment étudiée pour les TNED. Elle pourrait cependant être utile dans certaines circonstances.

Sa Sensibilité est de 42 % à 76 %, mais le risque d'incarcération (mésentérite rétractile) est considérable.

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'entéroscopie (pour des raisons économiques).

A-3. Colonoscopie :

La colonoscopie permet de détecter des TNE du rectum, du côlon et de l'iléon terminal.

- La TNE colique est habituellement située au niveau du côlon droit et est de grande taille (>5 cm).
- la tumeur rectale est souvent découverte fortuitement lors d'une coloscopie de dépistage sous forme de polype de petite taille (80% mesurent <1 cm et <5% plus de 2 cm).

Cette technique d'endoscopie a permis le diagnostic macroscopique chez 13% des patients dans notre étude.

B. Echo-endoscopie :

L'écho-endoscopie est un très bon outil pour la caractérisation et pour le staging local des TNE pancréatiques, œso-gastro-duodénales et rectales.

L'écho-endoscopie peut détecter des lésions de 2–3 mm dans des mains expertes. Les résultats sont différents d'une étude à l'autre (opérateur dépendant), mais en général la sensibilité est supérieure à 82 % et la spécificité est aux alentours de 95 %.

Sa sensibilité pour la détection des tumeurs pancréatiques varie de 75 % pour les tumeurs de moins de 2 cm à presque 100 % pour les tumeurs plus volumineuses [84]. Pour le cas des insulinomes qui sont classiquement de petite taille (82% <2 cm et 47% <1 cm), elle a une sensibilité de 70 à 95%. [83] Elle est de 63 % pour les adénopathies péri-pancréatique et de 50 % pour les gastrinomes duodénaux.

Néanmoins, l'écho-endoscopie est beaucoup moins performante pour les lésions situées dans la queue du pancréas.

La TNE pancréatique se présente comme une masse hypo-échogène, inhomogène, de taille variable.

Un des avantages majeurs de l'écho-endoscopie est la possibilité d'obtenir une biopsie des lésions. De plus, certaines équipes analysent directement l'index de prolifération (Ki-67) sur l'échantillon obtenu lors de l'écho-endoscopie avec une bonne corrélation entre les deux analyses cytologique et histologique définitive [85].

Enfin, l'écho-endoscopie peut faciliter le travail du chirurgien en tatouant à l'encre les lésions pour bien préciser leur localisation [86].

Dans notre étude l'écho-endoscopie a été réalisée chez 15% des malades seulement. L'aspect était hyperéchogène avec dans tous les cas un envahissement de la muqueuse et de la sous muqueuse.

Il n'a pas été noté un envahissement vasculaire ni d'adénopathies péri tumorales.

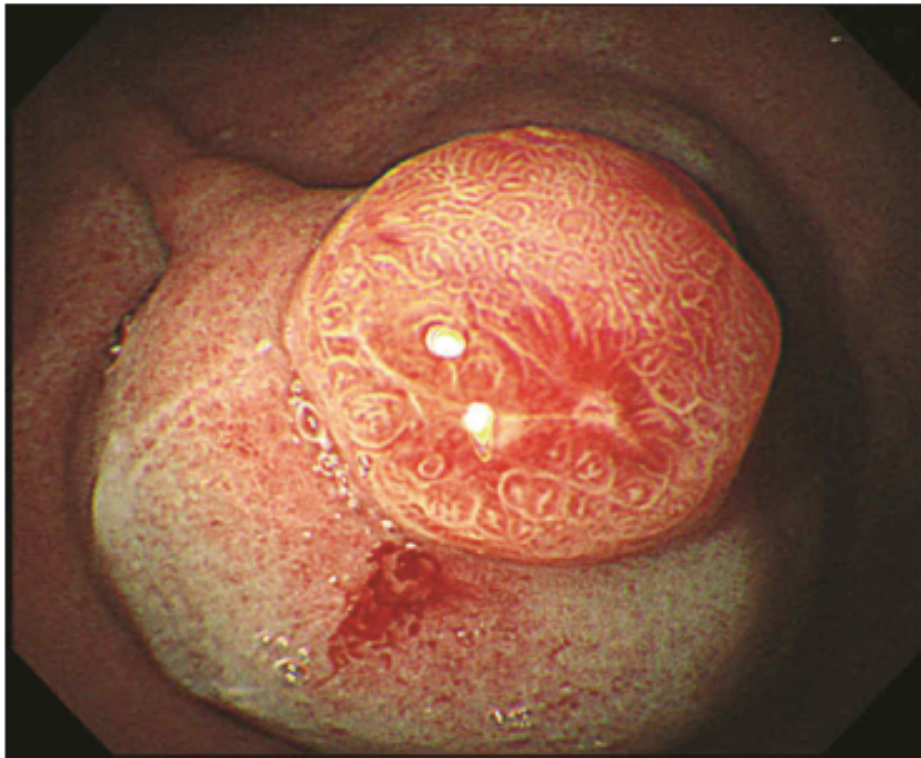


Figure 16 : TNE gastrique sur gastrite atrophique biernérienne ;
tumeurs multiples de petite taille (<10mm)

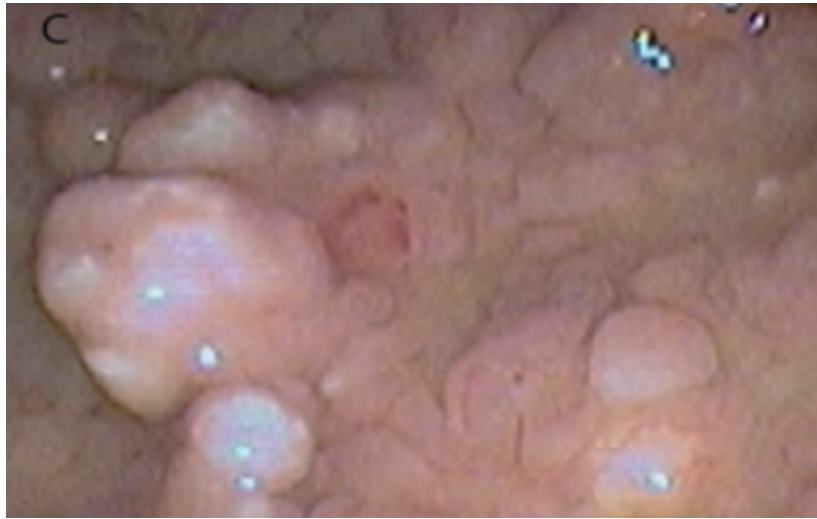


Figure 17 : TNE gastrique de type II dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison :
Tumeurs multiples, de taille variable (photo D Golfain)



Figure 18 : TNE gastrique type III sporadique ; noter le caractère unique et la dépression centrale indiquant l'infiltration au-delà de la musculuse.

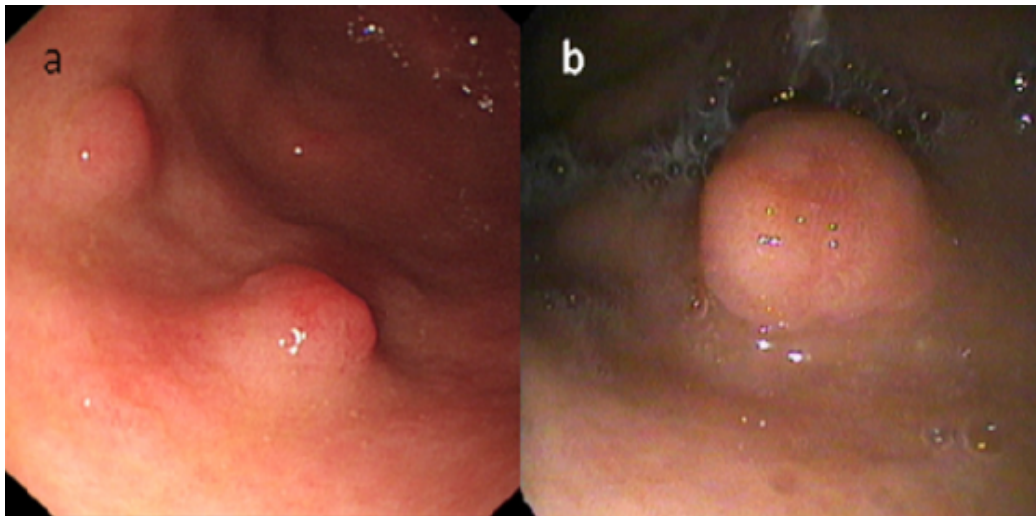


Figure 19 : Aspect typique de multiples TNE gastriques de type I de coloration érythémateuse.

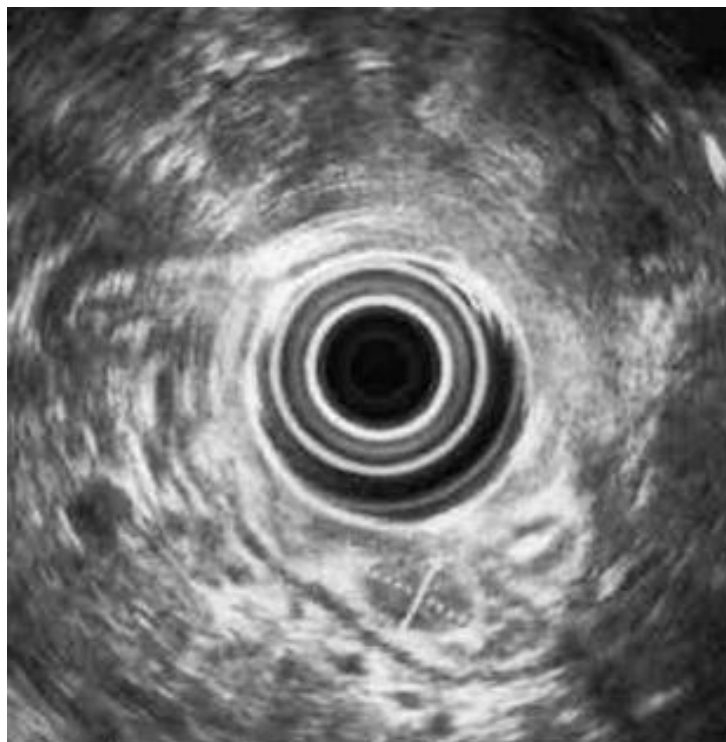


Figure 20 : TNE Fundique.

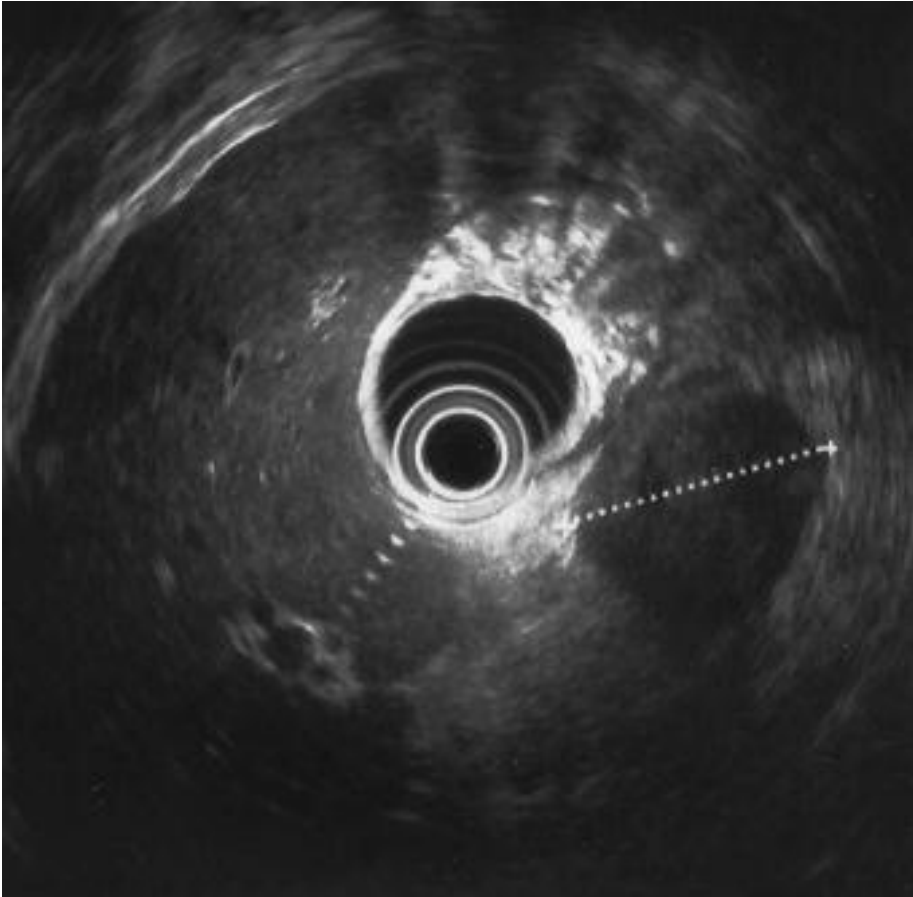


Figure 21 : TNE non fonctionnelle du corps du pancréas

VIII. ETUDE RADIOLOGIQUE

A. Echographie :

L'échographie n'a plus de place dans le diagnostic des TNED primitives, en effet sa sensibilité reste inférieure à 33% .Par contre elle garde toute sa place en per opératoire où elle constitue un examen sensible pour la détection de petites tumeurs pancréatiques, notamment des insulinomes.

B. TDM :

Le scanner est souvent l'examen de première intention mais reste parfois insuffisant pour les petites lésions (< 2 cm)

B-1. TNE de l'intestin :

Dans ce cas l'examen de référence est l'entéroscanner avec coupes fines et des clichés avant injection de produit de contraste puis des clichés au temps artériel, au temps portal, voire des clichés tardifs (5–7 minutes).

La performance d'un tel examen est bonne avec une sensibilité et spécificité pouvant atteindre 85 % et 97 % respectivement [87].

B-2. TNE pancréatiques :

L'examen de référence est le scanner multi barrette avec des coupes fines et des clichés avant injection de produit de contraste (recherche de calcifications retrouvées dans 20 % des cas) [88] puis des clichés au temps artériel, portal et tardif, et parfois des clichés au temps pancréatique (40–50 secondes).

La sensibilité de cet examen peut atteindre 94 % (pour les insulinomes) [89].

En TDM, sans injection de produit de contraste, les petites tumeurs sont généralement isodenses au parenchyme pancréatique sain. La présence de petites calcifications punctiformes est rare. Les tumeurs plus volumineuses sont plus souvent hétérogènes avec des zones de nécrose, hypodenses.

Le diagnostic de la tumeur repose sur la mise en évidence, après injection de produit de contraste, d'une franche prise de contraste les différenciant des adénocarcinomes. Parfois, la lésion se présente sous-forme d'une image hypodense, entourée d'un anneau hyperdense.

Sur des coupes plus tardives, la lésion peut devenir parfaitement isodense au parenchyme sain. Les petites tumeurs sont le plus souvent homogènes, alors que les lésions plus volumineuses peuvent être plus hétérogènes [90].



Figure 22 : TNE gastrique ; Epaissement avec aspect hypervasculaire de la paroi gastrique.

C.IRM :

Les techniques d'IRM sont comparables au scanner pour le diagnostic des TNED.

Elle est supérieure au scanner pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques des TNED [91] ainsi qu'une meilleure caractérisation des TNE pancréatiques, surtout en cas de dilatation de canal pancréatique.

Typiquement, elles sont hypodenses en T1 et hyperdenses en T2, et elles se rehaussent fortement après injection de gadolinium.

C-1. TNE de l'intestin.

L'acquisition des images en « suppression des graisses » améliore nettement la détection des TNED.

La sensibilité et la spécificité de l'entéro-IRM dans certaines études approchent celles du scanner (sensibilité à 86 % et spécificité à 98 % pour toutes tumeurs intestinales confondues) [92].

C-2. TNE du pancréas :

Les images en mode diffusion fusionnées avec les images en T2 ajoutent encore de la qualité pour la détection des TNE pancréatiques.

La sensibilité et la spécificité rapportées sont de 85 % et 100 % respectivement [93].

Dans notre étude les aspects retrouvés dans la TDM et l'IRM correspondaient parfaitement aux descriptions rapportées par la littérature, alors que L'échographie n'était utile que pour le diagnostic des métastases hépatiques.

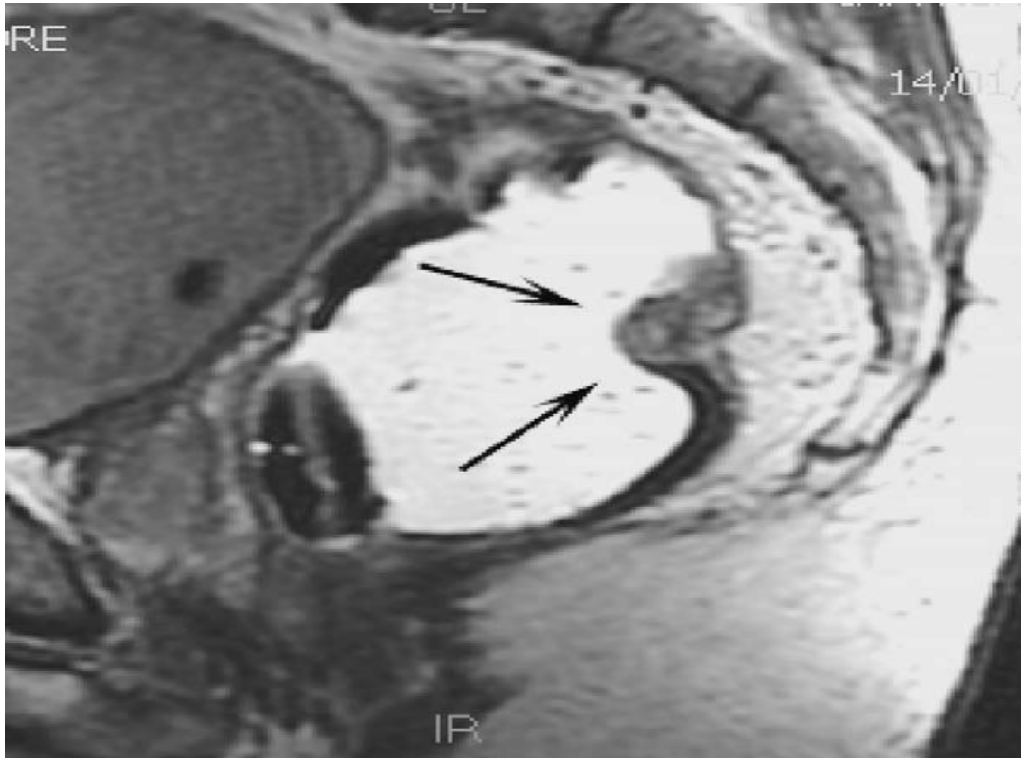


Figure 23 : TNE du rectum, bien différenciée (flèche noire). IRM en pondération T2, en coupe sagittale du rectum, après préparation rectale.

IX. AUTRES EXAMENS PARA-CLINIQUES :

Les autres examens para-cliniques qui peuvent être indispensables dans le diagnostic des TNED sont :

- L'Octréoscan.
- Le PET-Scan.

A. Octréoscan :

L'Octreoscan correspond à une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine à l'octréotide marqué à l'indium 111.

A-1. Récepteurs de la somatostatine :

Quelle que soit leur origine, les TNED peuvent avoir des récepteurs de la somatostatine (Sst).

Cinq récepteurs ont été découverts, membres de la famille de la protéine G, encodés par des gènes distincts sur les chromosomes 11, 14, 16, 17, et 20.

Ces récepteurs ont été numérotés par ordre chronologique de leur découverte, Sst1, Sst2, Sst3, Sst4 et Sst5 [94].

Tous ces récepteurs ont une forte affinité pour la somatostatine endogène, mais une affinité variable pour ses différents analogues. L'affinité pour l'octréotide est forte pour le sous-type 2, faible pour les sous types 3 et 5 et nulle pour les sous-types 1 et 4.

La majorité des TE et leurs métastases, à l'exception des insulinomes, expriment des récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 et peuvent être visualisées par l'octréotide marqué.

A-2. Indications et la sensibilité de l'Octréoscan® dans la PEC des TNED :

L'Octréoscan est indiqué dans le bilan topographique initial et constitue l'examen de référence pour la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases révélatrices isolées [95].

Le taux de détection de la tumeur primitive et des éventuelles métastases est d'environ 80 %. Sa sensibilité varie en fonction la tumeur :

- 100 % pour les glucagonomes.
- 88 % pour les vipomes.
- 87 % pour les tumeurs carcinoïdes.
- 73 % pour les gastrinomes et les tumeurs pancréatiques non fonctionnelles.
- 46% pour les insulinomes (l'expression sous-type 2 étant moins fréquente) [96].
- < 90 % pour la détection des métastases hépatiques
- ≤ 80% pour les métastases extra hépatiques.

Il s'agit d'un examen plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses.

Couplé à l'écho-endoscopie, il permet de détecter et de localiser plus de 90 % des TE pancréatiques [97].

Des faux négatifs sont possibles dans 10 à 20 % des cas en raison d'une absence de récepteurs de sous-type 2 (insulinome, tumeur moyennement à peu différenciée) ou d'une faible densité des récepteurs ou encore en cas de tumeurs de petite taille [98].

En dehors d'un contexte connu de TNE, cet examen ne doit pas être fait dans le but d'affirmer la nature endocrine des tumeurs.

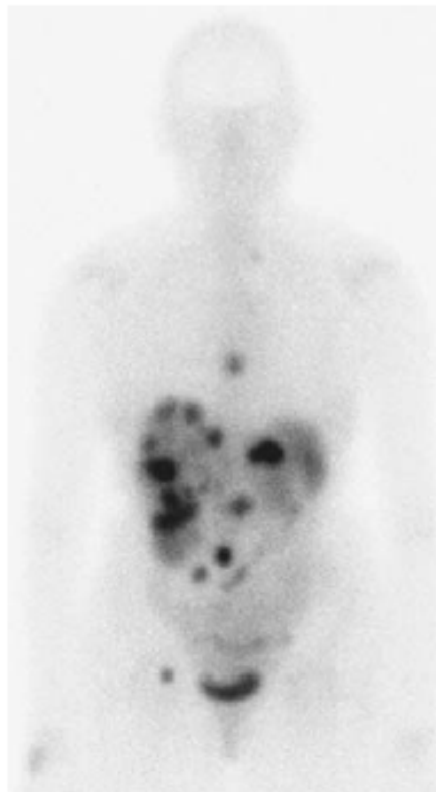


Figure 24 : Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (face antérieure) mettant en évidence une fixation abdominale qui se révélera être une tumeur neuroendocrine gastrique type III à la chirurgie. De plus, la scintigraphie met en évidence une extension abdominale, hépatique, médiastinale et osseuse (fémur)

A-3. Intérêt de l'Octréoscan® dans la stratégie thérapeutique des TNED:

L'Octréoscan® pourrait avoir un intérêt pour prédire l'efficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine. En effet, il existerait une corrélation entre la positivité de la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine et la survenue d'une réponse symptomatique après traitement par analogues de la somatostatine. Cette corrélation n'est cependant pas observée dans tous les cas, et il existe parfois une absence d'efficacité symptomatique des analogues de la somatostatine chez des patients ayant un Octréoscan® positif.

B.PET-SCAN :

Méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positrons issus d'un produit radioactif injecté au préalable. Dans les TNED le produit le plus utilisé est le 18 FDG.

B-1.PET-Scan au 18 FDG :

Pour les TNE bien différenciées, l'intérêt diagnostique du PET-Scan au 18-FDG est limité et cet examen n'est pas supérieur à l'Octréoscan® [99]. Pour les TNE peu différenciées, au contraire, le PET-Scan au 18-FDG semble supérieur à l'Octréoscan® et est l'examen à réaliser en première intention au moment du bilan d'extension initial [100].

Le caractère fixant au PET-Scan 18-FDG des tumeurs bien différenciées serait un marqueur d'agressivité et associé à un moins bon pronostic [101].

B-2. Autres types de PET-Scan :

Plusieurs traceurs peuvent être utilisés pour réaliser le PET-Scan, comme le 18F-fluorodihydroxyphenylalanine (fluorodopa), qui semble être une technique extrêmement prometteuse, probablement supérieure à l'Octréoscan®, pour le diagnostic topographique et l'évaluation thérapeutique des TNE bien différenciées du tube digestif [102].

Le PET-Scan au gallium-68 paraît également un examen très prometteur avec, selon les résultats d'une méta-analyse récente, une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic des TNE respectivement de 93 et 91 %[103].

B-3. Techniques de fusion :

Plusieurs méthodes sont à l'heure actuelle disponible afin de superposer les images de fixation scintigraphique aux données scanographiques, telles que l'addition rétrospective des images de deux examens faits indépendamment par informatique (*software fusion*) ou utilisation d'une c-caméra couplée au scanner avec une faible dose d'irradiation.

L'intérêt de ces techniques de fusion est de permettre d'améliorer la précision de détection tumorale et de la cartographie lésionnelle. (Figure 25)

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié de ces examens complémentaires.

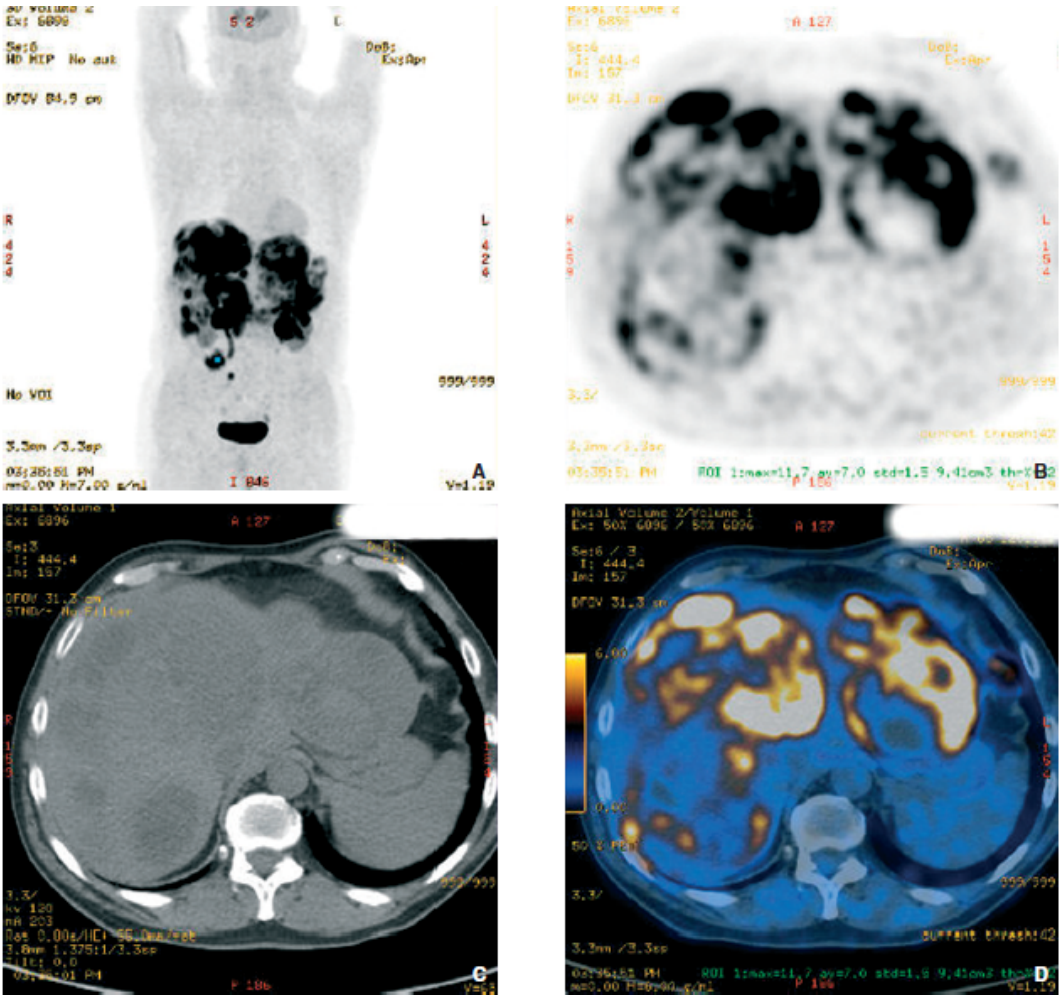


Figure 25 : TNE intestinale avec métastases hépatiques ; TEP au 18 DFG avec technique de fusion

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

A. Moyens d'étude :

A-1 .Prélèvements :

On distingue trois types de prélèvements :

- Prélèvement cytologique.
- Prélèvement biopsique.
- Prélèvement de la pièce de résection chirurgicale.

A-1-1 .Prélèvement cytologique :

La cytologie est l'examen microscopique de cellules isolées ou en petits amas, étalées ou en couche mince et colorées. Les cellules peuvent provenir de matériels variés.

Dans le cas des TNED le prélèvement est obtenu par une ponction à l'aiguille fine qui peut être radio guidée (écho-guidée ou scanno-guidée) ou au cours d'une écho-endoscopie.

A-1-1-1 Etalement :

Il existe trois types d'étalements :

Etalement manuel :

L'étalement manuel sur une lame se fait soit directement à partir du dispositif de prélèvement, soit à l'aide d'une deuxième lame.

En effet Une goutte est posée sur la première lame, une seconde lame est positionnée en formant un angle aigu par rapport à la première, légèrement en avant de la goutte, Les cellules sont tirées par cette deuxième .Lorsque le prélèvement contient des grumeaux on fait glisser la seconde lame par dessus les grumeaux, ce qui permet par une pression douce, entre les deux lames, de dissocier les amas de cellules.

Étalement de matériel centrifugé :

Il intéresse le liquide très fluide .La cytocentrifugeuse projette les cellules en suspension dans le liquide, sur une lame, perpendiculaire à l'axe de centrifugation. Les cellules sont étalées sur un disque de 0,5 cm de diamètre (« spin »). Le dispositif comporte des godets contenant le liquide, auxquels on fixe la lame, l'ensemble tournant dans une enceinte selon une vitesse pré-affichée (10 min. à 800 tours / min.).

Étalement en milieu liquide :

La cytologie en phase liquide est une technique récente d'une dizaine d'années.

Ayant pour objectif d'améliorer la qualité du prélèvement pour un meilleur dépistage. Les prélèvements, une fois réalisés, sont incorporés dans un fixateur liquide qui est associé à un mucolytique et un hémolytique. Ceci permet le recueil de l'ensemble des cellules prélevées, après une étape de centrifugation ou de dispersion dans le but d'éliminer le mucus et les cellules inflammatoires.

Enfin, elles sont transférées sur une lame, sur un spot de taille fixe.

La totalité du prélèvement n'est pas utilisé, offrant ainsi une réserve de cellules pour la réalisation d'investigations complémentaires.

A-1-1-2 Coloration :

Deux types de colorations sont communément pratiqués : la coloration de papanicolaou et celle de May Grünwald Giemsa (MGG)

Coloration de papanicolaou :

Cette technique nécessite **une fixation au préalable.**

Voici les différentes étapes :

1. les lames sont fixées dans un mélange d'alcool-éther, ou bien à l'aide d'une laque fixative.
2. plongées dans un bain d'alcool à 80°, puis dans plusieurs bains d'eau courante.
3. Colorées à l'Hématoxyline de Harris (5 min.)
4. Rinçage à l'eau courante jusqu'à bleuissement des frottis.
5. Passer rapidement dans des bains d'alcool à 70° et 95°.
6. Colorer les lames par la solution d'**Orange G** * (5 min.)
7. Passer rapidement (30 sec.) dans deux bains d'alcool à 95°.
8. Colorer les lames par la **solution polychrome EA50** * (5 min.)
9. Passer rapidement (30 sec.) dans deux bains d'alcool à 95°, puis dans deux bains successifs d'alcool absolu.
10. Passer dans deux bains successifs de Xylène.

Le résultat obtenu dépend de la structure cellulaire :

- Noyaux : *bleu-violet*.
- Cellules superficielles : *rose-orangé*.
- Cellules intermédiaires : *bleu-vert* .
- Cellules des couches plus profondes : *vert plus franc*

La coloration de papanicolaou est la coloration de référence en cytologie gynécologique et dans tous les examens cytologiques de cellules épithéliales.

Coloration au MGG :

Cette coloration ne nécessite pas de fixation au préalable un simple séchage à l'air suffit.

Voici les différentes étapes

1. Les lames doivent être séchées à l'air ou éventuellement fixées dans le méthanol (3 min.) .
2. Mettre le frottis dans une solution pure de **May Grünwald** (3 min.).
3. Puis dans une solution de **May Grünwald** diluée au ½ dans du tampon à pH 6,8 (3 min.).
4. Sans rincer mettre le frottis dans du **Giemsa** dilué au 1/10 dans le même tampon (20 min.).
5. Laver rapidement dans le tampon. Si la coloration est trop rose, faire bleuir en lavant à l'eau courante. Pour la faire rosir, remettre dans le tampon.
6. Sécher Xylènes ou Toluène (2 bains) .

Le résultat de coloration en Cytologie cancérologique :

- Noyau : *pourpre*.
- nucléole : *bleu*.
- Kératine : *bleu intense*.
- Mucus : *bleu pâle*.
- Stroma conjonctif : *rose fuchsia*

A-1-2 Prélèvement biopsique :

Il est réalisé sous contrôle endoscopique ou radiologique.

Il faut préciser le nombre et la topographie des prélèvements, leur diamètre et enfin les inclure en totalité sur leur face latérale pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion.

A-1-3 Prélèvement de la pièce de résection chirurgicale :

Dans la mesure du possible la pièce opératoire doit parvenir rapidement, fraîche et intacte, au pathologiste.

Le chirurgien s'abstiendra de toute incision dans la pièce.

Celle-ci doit être orientée et les différents plans anatomiques repérés.

Un schéma de la pièce annoté par le chirurgien est utile.

Les limites d'exérèse sont repérées en badigeonnant le pourtour de la pièce d'encre de chine ou de bleu de méthylène.

La pièce doit être pesée et mesurée selon ses trois dimensions en notant plus particulièrement son plus grand diamètre.

Il peut être utile de réaliser une photographie ou un schéma de la pièce opératoire fermée.

Des tranches de sections sont ensuite pratiquées, de préférence selon un plan axial.

C'est à ce stade que peuvent être prélevés et conditionnés par le pathologiste des échantillons destinés à des techniques spéciales:

- prélèvements de tissu frais mis dans un milieu de transport pour étude cytogénétique.
- dans des fixateurs adéquats pour étude en microscopie électronique.
- prélèvements congelés pour étude moléculaire
- stockage en tumorothèques.

La pièce peut ensuite être plongée dans un volume adéquat de liquide fixateur.

Dans notre série les prélèvements étaient soit des pièces de résection chirurgicale ou des biopsies réalisées sous endoscopie, échographie ou scanner.

A-2. Techniques d'étude :

A-2-1 Etude macroscopique :

Le recueil des données macroscopiques doit être méthodique et minutieux.

Il sera toujours difficile de reconstituer après coupe les paramètres manquants.

La pièce sera pesée et mesurée si cela n'a pas été fait à l'état frais. De nouvelles incisions sont pratiquées de façon à obtenir des tranches régulièrement parallèles d'un à deux millimètres d'épaisseur.

Il est nécessaire de préciser l'aspect des contours, la couleur, la consistance, le degré d'hétérogénéité de la tumeur. Doivent être repérés et quantifiés les territoires d'aspect kystique, les zones d'hémorragies et les zones de nécrose.

Les rapports avec les tissus avoisinants et les structures anatomiques normales doivent être notés. On évaluera la marge minimale de sécurité et sa topographie.

La tumeur doit être largement échantillonnée

Le nombre de prélèvements à effectuer pour l'examen microscopique varie suivant la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur. Lorsque la tumeur est hétérogène, les différents aspects macroscopiques doivent faire l'objet de prélèvement. Il convient, en outre, de prélever systématiquement les zones nécrotiques, l'interface entre la tumeur et les tissus adjacents et les limites d'exérèse.

A-2-2 Etude microscopique :

L'examen histologique permet d'arriver au diagnostic dans la majorité des cas. Il n'est réalisable qu'après plusieurs étapes.

A-2-2-1 : Technique :

La durée minimale de la technique est de deux à trois jours.

La fixation :

Fixation de tous les prélèvements au formol tamponné à 10%.

• La déshydratation:

Fixation de l'échantillon tissulaire puis déshydratation progressive par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

• L'inclusion en paraffine chauffée :

Immersion de l'échantillon dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion.

• Refroidissement :

Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine qui se solidifie.

• Réalisation de coupes :

En se refroidissant, le fragment imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues.

• La réhydratation :

Une fois les plans de coupe réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et la paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées.

Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées.

• La coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES) :

La coloration permet de mettre en évidence spécifiquement les différentes structures tissulaires et cellulaires.

La coloration usuelle associe toujours

- un colorant nucléaire (hématéine, hématoxyline) .
- un colorant cytoplasmique (éosine, érythrosine).
- Il s'y ajoute souvent un colorant du tissu conjonctif (safran).

ce qui réalise une coloration trichromique.

La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air.

A-2-2-2 : Examen proprement dit

- **L'examen au faible grossissement** est souvent le plus important.

Il permet de recueillir des informations sur la taille, le siège de la tumeur, ses rapports avec les tissus normaux, sa cellularité et ses contours.

• **L'examen au faible et au moyen grossissement** apportera des informations sur la tumeur notamment l'aspect des cellules, le type d'architecture, le type de stroma, l'aspect de la vascularisation et la présence ou non de nécrose.

- **L'examen au fort grossissement** apporte lui aussi des informations

Importantes. Il permet souvent de préciser le degré et le type de différenciation par l'examen attentif du cytoplasme et du noyau. Cet examen permettra également d'apprécier l'activité mitotique et la mise en évidence éventuelle de mitoses atypiques. Il est de bonne règle de compter les mitoses sur 10 champs consécutifs au fort grossissement dans la zone la plus mitotique.

Il permet également, un examen attentif des noyaux en s'attachant à leur taille, à leurs contours, à l'aspect de la chromatine et à la présence et à l'aspect de nucléoles.

A-2-3 .Histochimie :

Les techniques histochimiques sont basées sur des réactions biochimiques qui permettent de mettre en évidence *in situ*, dans les cellules ou dans les tissus, différents constituants (lipides, glucides, protéines, acides nucléiques, métaux, etc.).

Dans les TNED l'histochimie met en évidence la présence de peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines en utilisant les techniques d'imprégnation argentique.

A-2-4.Immunohistochimie :

L'immunohistochimie permet l'identification "in situ", sur coupe histologique, d'un antigène cellulaire ou tissulaire.

Cette technique est basée sur une réaction spécifique antigène-anticorps utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique en lumière blanche ou ultraviolette.

Ces techniques sont effectuées sur coupes en paraffine ou à congélation (au cryostat, à partir de prélèvements frais, non fixés, congelés par immersion dans l'azote liquide).

C'est actuellement la technique la plus couramment utilisée pour affirmer le diagnostic d'une TNE et pour en caractériser les sécrétions.

A-2-4-1 Technique :

Cette technique se fait sur les blocs de paraffine et passe par plusieurs étapes :

Déparaffinage :

- Le passage à l'étuve (37°) pendant 1 nuit.
- Toluène (2bains) ; 5-10 min chacun.
- Alcool absolu (3bains) ; 5-10 min chacun.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.

Technique :

- Egoutter les lames.
- Passage dans H₂O₂ à 0,4% ; 15 min.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Passage dans le Tampon citrate bouillant PH=6,5 ; 5 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Rinçage avec PBS (1bain) ; 5 min.
- Egoutter les lames et entourer les fragments par le PA, Mettre le bloquant sur le fragment ; 15 min.
- Disposer les lames dans une chambre stérile.
- Application de l'anticorps I et incubation dans une chambre humide et noire.
- Egoutter un peu les lames, les mettre dans un panier.
- Rinçage dans du PBS (2bains); 5 min chacun.
- Application de l'anticorps II ; 30 min.
- Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Application de la peroxydase.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Egoutter les lames.
- Application sur chaque lame de 2 gouttes de substrat chromogène ;
- 10-15 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Egoutter les lames.
- Application de l'hématoxyline ; 2 min

A-2-4-2 Marqueurs utilisés :

On distingue deux types de marqueurs :

- les marqueurs neuroendocrines généraux : qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de TNE.
- les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes) .

Marqueurs neuroendocrines généraux

Ils sont de plus en plus nombreux, de spécificité variable. Ils peuvent être regroupés en trois grandes catégories:

- les marqueurs cytosoliques.
- les marqueurs associés aux petites vésicules.
- les marqueurs associés aux granules à corps denses.

❖ Marqueurs cytosoliques :

- Le plus connu est la NSE.

Le dimère gg de l'enolase (enzyme glycolytique) est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines.

Il a pour avantage essentiel que la positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en granules neuro-sécrétoires.

L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuroendocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, et qu'il ne s'agit pas d'un manque de spécificité des anticorps ; en effet, la NSE est présente dans de nombreuses autres cellules normales et tumorales.

- Les autres marqueurs cytosoliques :

Ils ne sont pas utilisés en pratique courante :

On peut citer la PGP 9.5 (protein gene product 9.5.) qui est une protéase cytoplasmique dont la fonction est inconnue.

Elle est le plus souvent colocalisée avec la NSE ; elle n'est pas non plus très spécifique [104] [105].

❖ **Marqueurs associés aux petites vésicules**

- **Synaptophysine :**

C'est une glycoprotéine membranaire de 38 KD qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques.

Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines.

Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion.

- **D'autres constituants** des petites vésicules claires ont été récemment identifiés : synapsine, synaptotagmine, SV 2, synaptobrevine. Ils ne sont pas encore couramment utilisés [104] [105].

❖ **Marqueurs associés aux granules de sécrétion**

• **Chromogranines :**

A, B, C (ou sécrétogranine II) sont des protéines monomériques dont le poids moléculaire varie de 10 KD pour la chromogranine B à 86 KD pour la chromogranine C.

Il s'agit d'une famille de protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuroendocrines.

Le séquençage des protéines a montré que les chromogranines renfermaient de nombreux sites de clivage protéolytique et qu'elles étaient des protéines précurseurs de certains peptides.

Les anticorps anti-chromogranines sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuroendocrines normales et tumorales.

Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un certain manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées.

• **Anticorps anti-CD 57 :**

Ils reconnaissent un épitope présent sur la membrane cytoplasmique des cellules Natural Killer(NK).

Cet épitope est aussi présent sur la glycoprotéine associée à la myéline dans le système nerveux central et périphérique ainsi que sur des protéines associées aux granules de sécrétion de certaines cellules neuroendocrines.

C'est un marqueur peu sensible et assez peu spécifique des TNE [104] [105] [106].

❖ **Autres marqueurs généraux**

• **Neurofilaments :**

Des protéines du cytosquelette présentent dans tous les neurones. Ils sont également présents dans certaines TNE et en particulier dans les TNE rectales.

• **N-CAM (CD 56) :**

C'est une molécule d'adhésion (Neural Cell Adhesion Molecule) présente sur les cellules de la plupart des TNE, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs (sarcomes, adénocarcinomes)d'où un manque important de spécificité [104].

Marqueurs spécifiques

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les TNE peuvent actuellement être détectés par IHC grâce à des anticorps spécifiques utilisables sur des coupes effectuées après fixation et inclusion dans la paraffine.

Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseur.

Les TNE peuvent synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones.

L'IHC effectuée avec un seul anticorps dirigé contre la forme active d'un peptide peut donner des résultats négatifs; par exemple, dans une série de la littérature, 30 % des glucagonomes pancréatiques ne sont pas marqués par un anticorps anti-glucagon pancréatique, alors que toutes les tumeurs sont positives avec des anticorps dirigés contre l'ensemble des dérivés du pré-pro-glucagon.

De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides; cependant il existe le plus souvent une sécrétion prédominante, qui n'est pas toujours symptomatique.

Une même hormone peut être sécrétée par plusieurs types cellulaires. Une cellule peut produire plusieurs hormones codées par des gènes différents. C'est en particulier grâce aux méthodes d'IHC ultrastructurale utilisant comme système de révélation des billes d'or colloïdal qu'il a été montré qu'une même cellule pouvait produire plusieurs peptides et que ceux-ci pouvaient être localisés dans les mêmes grains de sécrétion.

L'IHC permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique. Les moins rares de ces sécrétions sont la production d'ACTH, de GH-RH ou de calcitonine par des tumeurs pancréatiques ou pulmonaires, ainsi que de VIP par des tumeurs pancréatiques [104] [105].

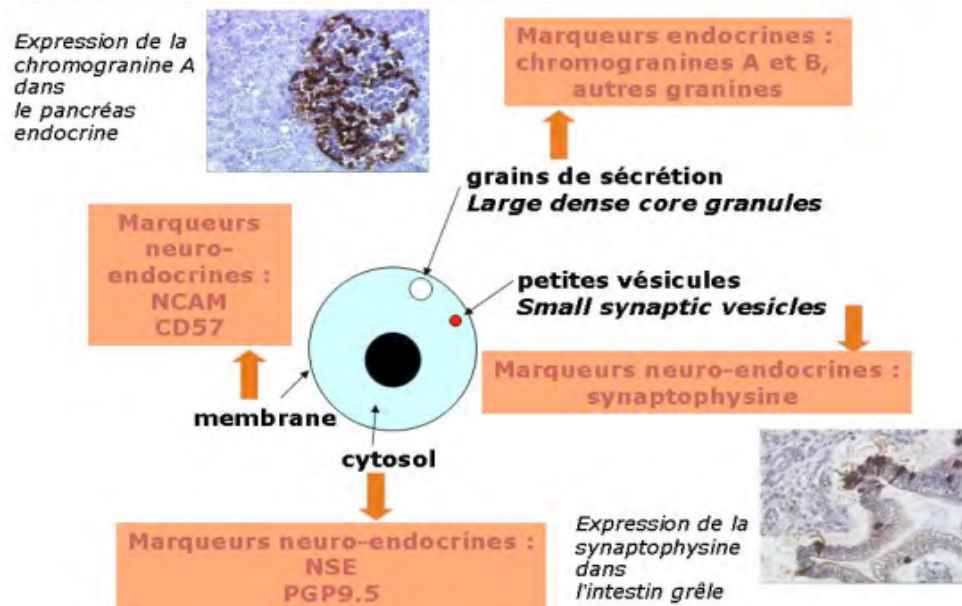


Figure 26 : Immunophénotype des cellules endocrines sécrétant des peptides.

A-2-5 Etude au microscope électronique :

Technique de moins en moins utilisée compte tenu de la lourdeur de la technique et du son cout.

Elle permet de caractériser les cellules neuroendocrines, de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuroendocrines.

A-2-6 Hybridation in situ :

Elle a des indications très limitées en pratique, dans le diagnostic des TNED. Dans un très petit nombre de cas de TNE peu différenciées, dont les cellules sont pauvres en grains de sécrétion, l'IHC est négative.

L'hybridation in situ peut alors permettre de confirmer le diagnostic en mettant en évidence l'ARN messenger de la chromogranine, ou de caractériser le produit de sécrétion de la TNE [107] [108].

B. Etude analytique :

B-1 Macroscopie :

L'aspect macroscopique varie en fonction du siège tumoral .

Dans notre étude on a noté les aspects ulcérés, bourgeonnants et sténosants. La plus part des tumeurs étaient bien limitée et de contours polycyclique.

B-1-1.TNE pancréatique :

Les localisations à la tête, au corps ou à la queue du pancréas sont en proportions globalement équivalentes.

Les glucagonomes, le vipomes et les insulinomes sont volontiers localisés au corps ou à la queue du pancréas, les gastrinomes (Figure 27) et les tumeurs non fonctionnelles sont plus souvent localisés à la tête alors que les somatostatинomes se situent en zone péri-ampullaire.

Les tumeurs endocrines pancréatiques sont en général uniques, sauf lorsqu'elles se développent dans le cadre d'une maladie génétique

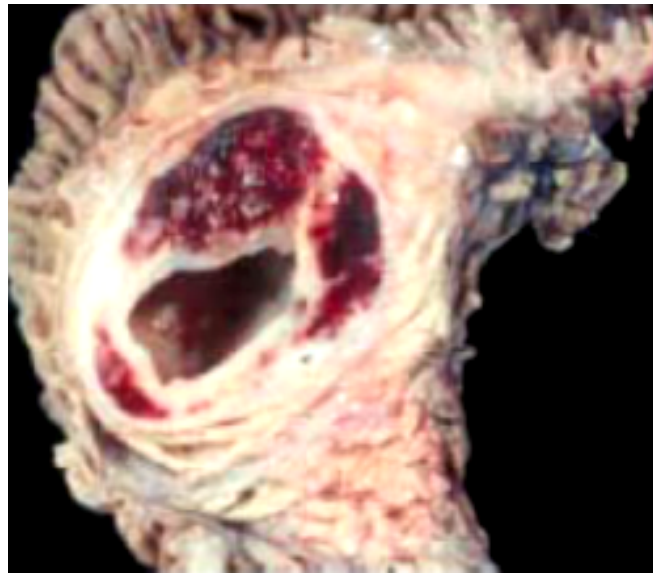


Figure 27 : Volumineux gastrinome de la tête du pancréas mesurant 6 cm de grand axe, bien limité, comportant des remaniements hémorragiques et kystiques.

Les TNE du pancréas ont un aspect le plus souvent de couleur blanchâtre, bien limitées en périphérie mais non encapsulées et de consistance ferme.

Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm de grand axe. La kystisation de ces tumeurs est classique. [109]

B-1-2 TNE du tube digestif :

B-1-2-1 TNE gastriques

Elles sont classées en quatre types :

•TNE à cellules ECL de type I:

Sont habituellement de petite taille polypoïdes multiples et multicentriques disséminées dans la partie haute de l'estomac.

•TNE à cellules ECL de type II:

Son aspect macroscopique est identique à celui de la TE gastrique de type I, la différence s'observe sur le plan histologique.

•TNE à cellules ECL de type III:

Il s'agit habituellement de lésions uniques, volumineuses et invasives.

•TNE non à cellules ECL:

L'aspect est comparable à celui des tumeurs à cellules ECL de type III : lésions uniques, volumineuses et invasives, mais, à la différence de ces dernières, pouvant survenir dans n'importe quel secteur de l'estomac.

B-1-2-2 La TE duodénale

Elle est souvent de petite taille, enchâssée dans la paroi, elle est de type variable, glandulaire ou mixte, de siège souvent ampullaire.

B-1-2-3 La TE du grêle

Elle est souvent petite, peu visible, repérable par la palpation de la pièce sous forme d'un nodule ferme enchâssé dans la paroi, dans 1/3 des cas, elle est multiple et peut comporter jusqu'à une centaine d'éléments.

Plus volumineuse, elle se présente comme une tumeur en bissac constituée d'un nodule jaune rosé de siège sous-muqueux et muqueux se prolongeant dans le mésentère, au-delà de la musculuse (figure 28).

Elle induit une induration fibreuse de l'anse grêle souvent visible sur coupes TDM, des adénopathies de voisinage s'observent fréquemment [110]

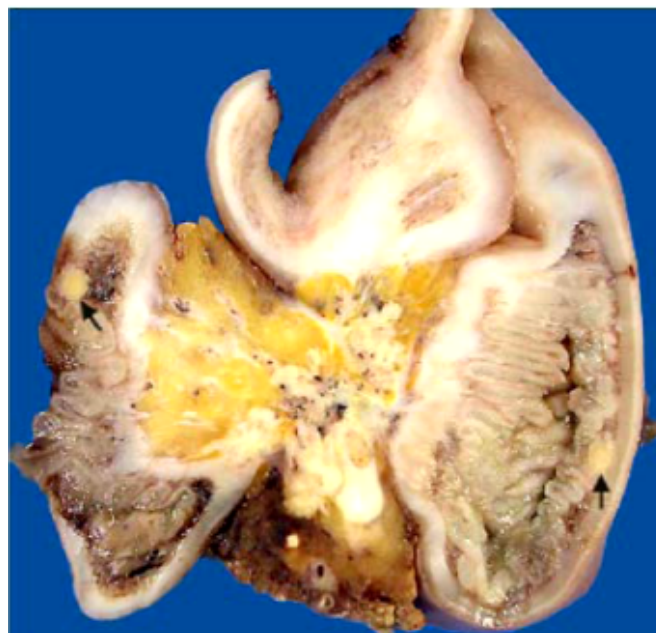


Figure 28 : Tumeur primitive sous-muqueuse (jaune chamois) localisée dans la paroi du grêle (flèche). Aspect rétracté du mésentère et des vaisseaux.

B-1-2-4 TE appendiculaire :

Elle est toujours petite, se traduit par un renflement de l'extrémité distale de l'appendice, plus rarement par une infiltration blanchâtre de la base.

Elle est souvent associée à des lésions d'appendicite aiguë ou d'appendicite chronique oblitérante.

B-1-2-5 TNE colique :

Elle peut se présenter sous la forme d'un volumineux polype, d'une tumeur infiltrant la paroi colique, d'une lésion annulaire obstructive ou d'une infiltration diffuse de la paroi colique [111].

B-1-2-6 TNE rectale :

Elle se présente comme des petites formations arrondies, parfois multiples. [110].

B-2 Microscopie :

B-2-1 Lésion précurseur :

Dans la majorité des TNE gastriques la lésion précurseur est une hyperplasie des cellules ECL. Cette hyperplasie est de degré variable. Plusieurs stades successifs ont été identifiés : leurs critères diagnostiques sont résumés dans le tableau suivant (Tableau10) [112] [113].

- **Hyperplasie :**

Simple ou linéaire : définies par l'augmentation du nombre de cellules ECL, qui conservent cependant leur localisation topographique normale, à la partie profonde des glandes fundiques

Hyperplasies nodulaires ou adénomatoïdes : les cellules ECL forment des nodules isolés dans le chorion de la muqueuse, voire dans la musculaire muqueuse ou même, la sous-muqueuse (Figure 29).

Tableau 10 : Critères de diagnostic des différents types d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique

Type d'hyperplasie	Critères	Distribution des cellules endocrines	Grade
<u>Simple</u>	Augmentation du nombre de cellules endocrines	Dispersées ou en amas de < 5 cellules	Léger à sévère
<u>Linéaire</u>	Au moins deux rangées linéaires de > 5 cellules/mm de muqueuse	Topographie intraglandulaire	Léger (< 10% des glandes) à sévère (> 50%)
<u>Micronodulaire</u>	Amas nodulaires de > 5 cellules	Topographie interglandulaire	Léger (1-2/mm) à sévère (> 5/mm)
<u>Adénomatoïde</u>	Juxtaposition de > 5 nodules adjacents		

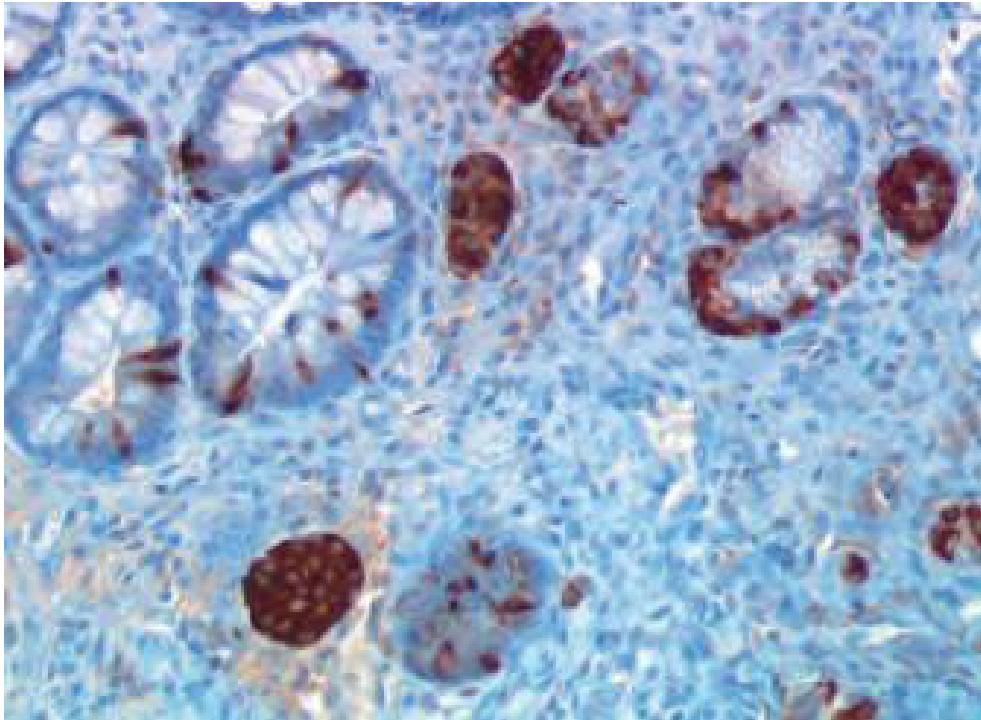


Figure 29 : Lésions d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique adjacente à une tumeur neuroendocrine type 1 : hyperplasie micronodulaire développée dans un contexte de gastrite chronique atrophique, bien mise en évidence par l'immunodétection de la chromogranine A.

• **Dysplasie neuroendocrine** : Il s'agit de lésions nodulaires de moins de 500 μm de diamètre, formées par des cellules endocrines monomorphes, à rapport nucléocytoplasmique élevé et caractérisées par l'existence d'un stroma propre qui est leur meilleur critère de diagnostic .

Ces lésions ne sont pas visibles en endoscopie et ne sont donc découvertes que de manière fortuite sur une biopsie. (Figure 31)

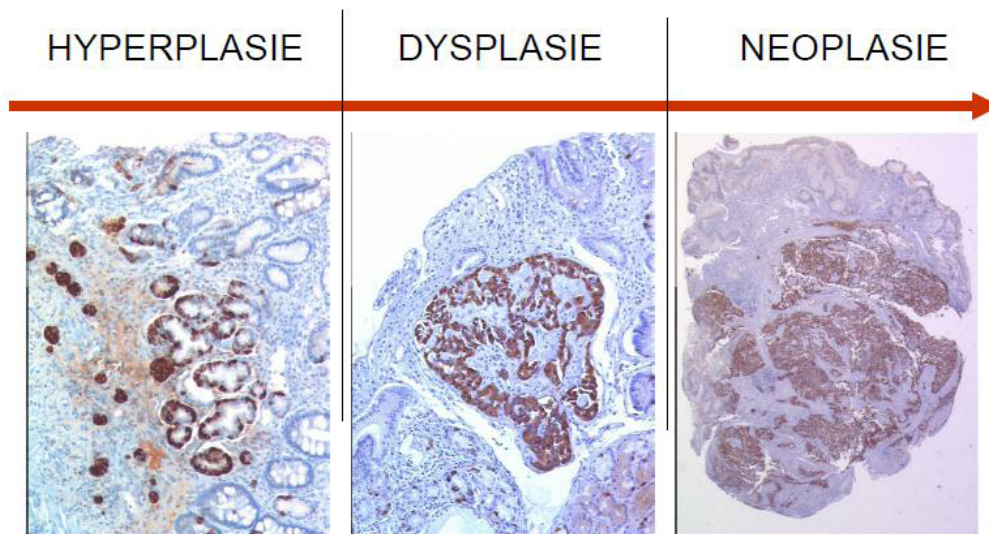


Figure 30 : Le processus séquentiel des lésions d'hyperplasie au cours des tumeurs neuroendocrines gastriques.

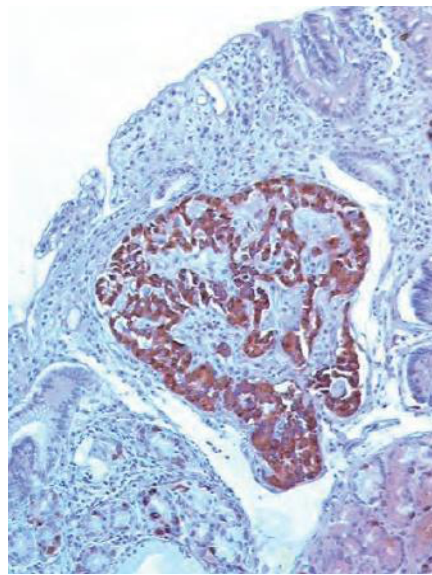


Figure 31 : Lésion neuroendocrine « dysplasique » en muqueuse fundique, lésion de 200 μm de diamètre, pourvue d'un stroma conjonctif, souligné par l'immunodétection de la chromogranine A

B-2-2 Tumeurs neuroendocrines bien différenciées :

- **Les cellules tumorales** sont monomorphe, de taille moyenne, le cytoplasme est abondant et les limites cytoplasmiques sont nettes.
- **les noyaux sont** ovoïdes ou arrondis, la chromatine est fine, « poivre et sel » et comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles.
- **le stroma est** typiquement hypervasculaire [53] [56].

Dans notre étude toutes les tumeurs bien différenciées avaient des aspects morphologiques semblables à ceux rapportés par la littérature :

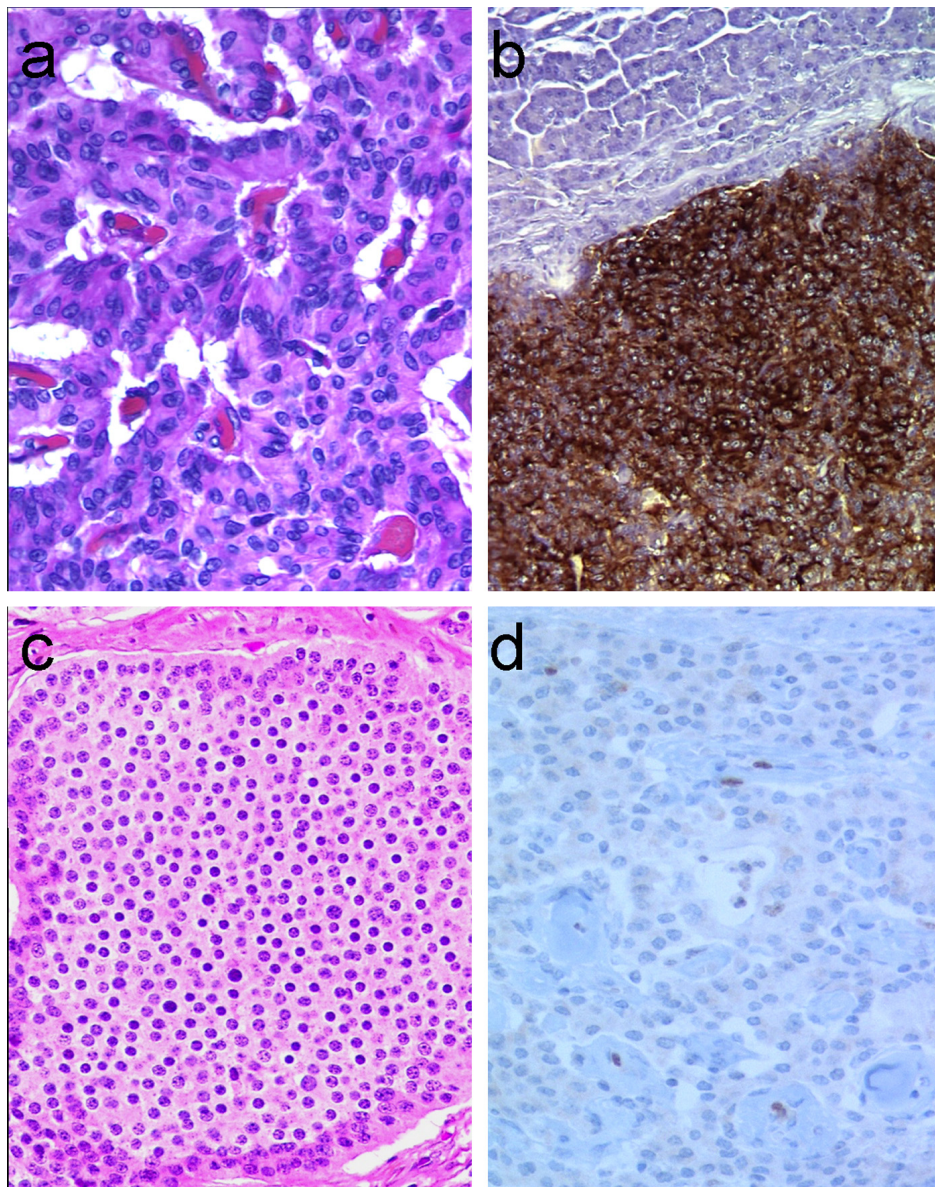


Figure 32. Aspects typiques de tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas (a) et de l'intestin grêle (c). Il existe une expression intense et homogène de la chromogranine A (b) et l'index Ki67 est bas, < 2 % (d ; noter les cellules endothéliales positives). a, c : hématoxylineéosine safran, grossissements originaux : $\times 350$; b, d : immunoperoxydase, grossissements originaux : b, $\times 150$, d, 380.

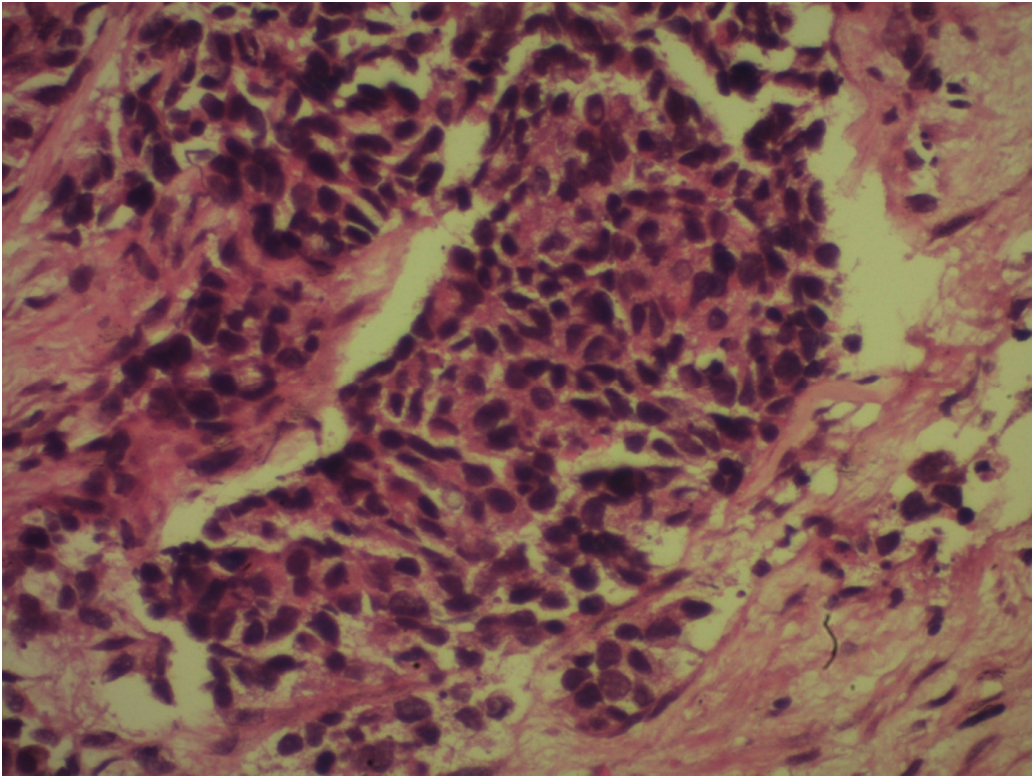


Figure 33: TNE bien différenciée au niveau du foie HEx40

B-2-3 Carcinome neuroendocrine à petites cellules :

Cette lésion est beaucoup plus rare dans le tube digestif et le pancréas que dans le poumon [53] [56].

Dans cette forme :

- les cellules sont petites, à cytoplasme peu abondant et basophile.
- les noyaux sont allongés, à chromatine très fine, sans nucléole visible.
- Il existe des signes non spécifiques d'agressivité tumorale tels les mitoses nombreuses, des foyers d'apoptose ainsi que des plages de nécrose tumorale parfois très étendue.

Aucun cas de carcinome neuroendocrine à petites cellules n'a été rapporté dans notre série.

B-2-4 Carcinome neuroendocrine a grandes cellules :

Ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes. Le cytoplasme est abondant et éosinophile. Le rapport nucléocytoplasmique est bas. La chromatine est grossièrement granuleuse, les nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents et le nombre de mitoses est toujours élevé

Cette variété de TNE est caractérisée par la présence constante de nécrose, souvent en larges foyers.

Dans notre étude deux patients avaient un carcinome neuroendocrine à grande cellule. Tous les deux présentaient un engainement périnerveux sans embolies vasculaires, mais contrairement à la littérature les foyers de nécrose tumorale n'ont pas été observés probablement en rapport avec le caractère biopsique du prélèvement qui n'est pas suffisamment représentatif de la tumeur.

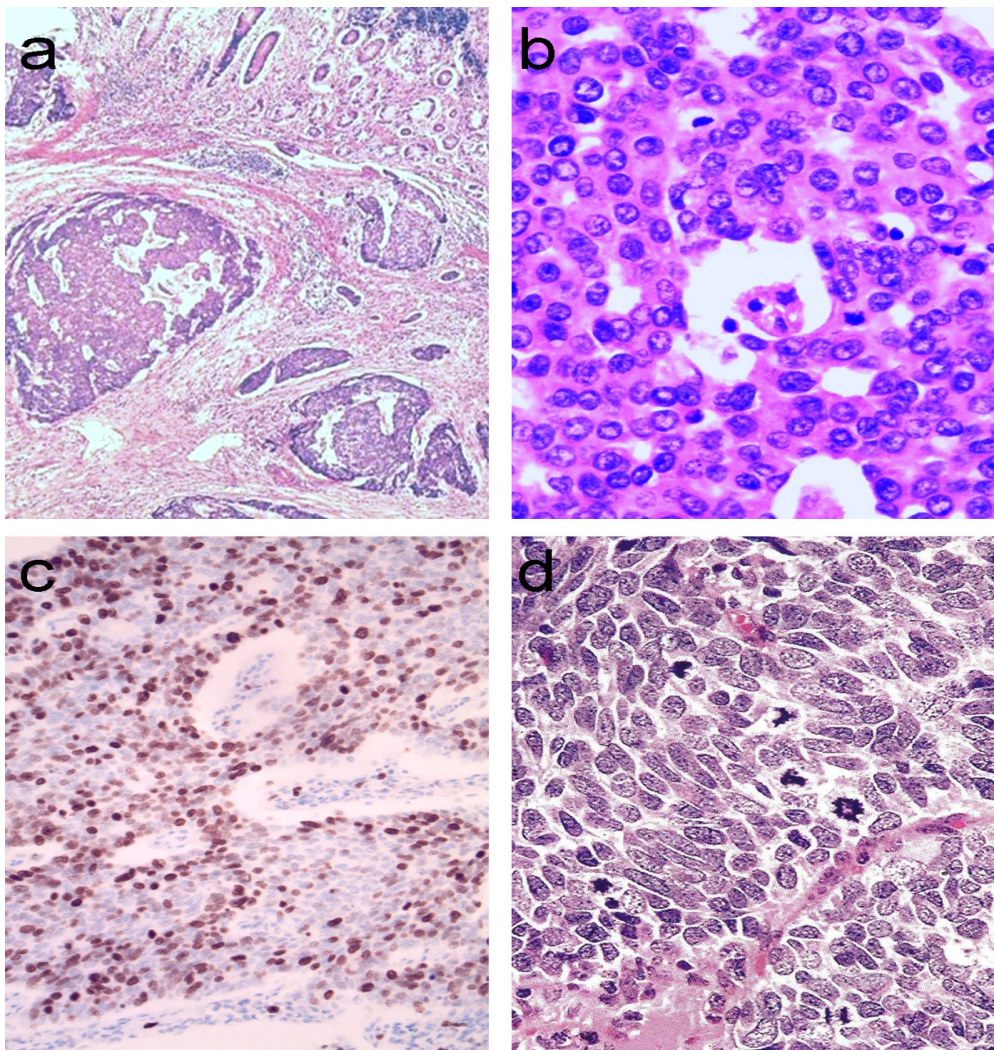


Figure 34. Carcinome neuroendocrine, type à grandes cellules, du côlon. Les cellules tumorales sont organisées en massifs volumineux et irréguliers, contenant des foyers de nécrose (a). À fort grossissement (b), elles sont grandes, à cytoplasme abondant; leurs noyaux sont ovoïdes et contiennent des nucléoles 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 : $\times 220$.

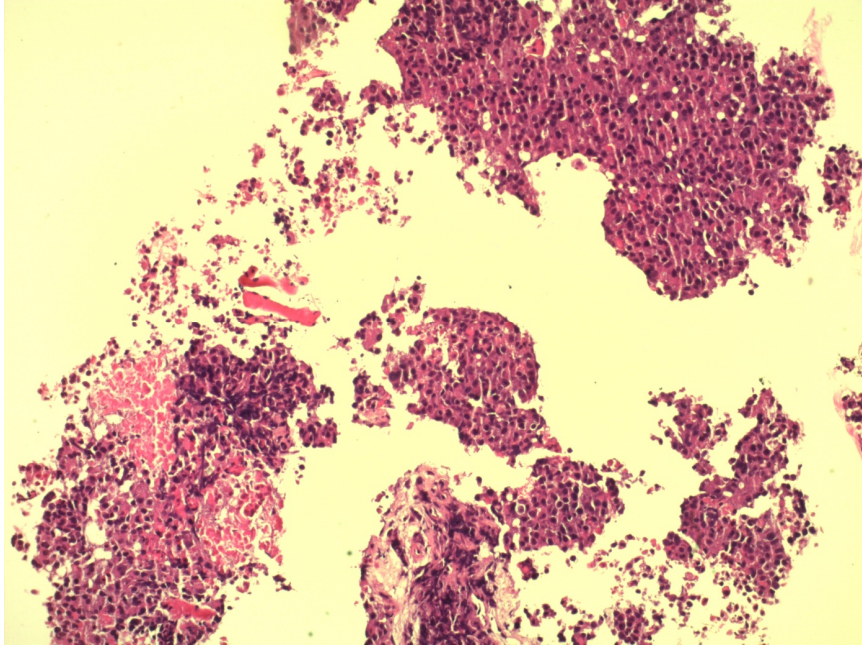


Figure 34 : TNET peu différenciée HEx10

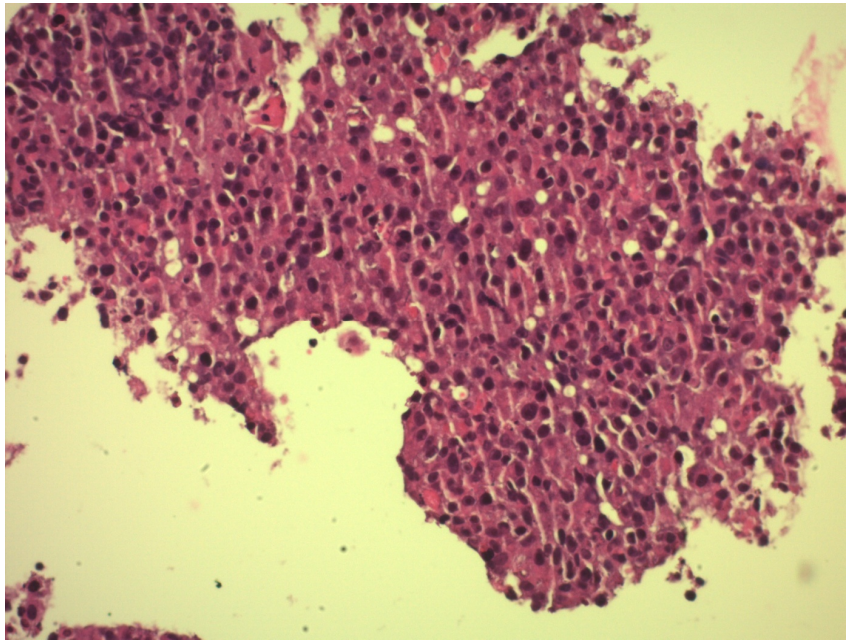


Figure 35 : TNET peu différenciée HEx20

B-2-5 Carcinome neuroendocrine mixte :

Les tumeurs mixtes sont définies par l'association d'au moins deux contingents tumoraux morphologiquement différents.

Dans le cas des tumeurs mixtes endocrines, l'un de ces contingents présente des signes de différenciation endocrine ou neuroendocrine.

On distingue trois grands types :

- Tumeurs de collision.
- Tumeurs composites.
- Tumeurs amphicrines.

❖ Œsophage :

L'œsophage est une localisation exceptionnelle.

Il a été décrit quelques cas de tumeurs mixtes, associant :

- un contingent endocrine, souvent peu différencié.
- un contingent épidermoïde [114] ou adénocarcinomateux [115] [116].

Des tumeurs peu différenciées, comportant des signes de différenciations multiples (épidermoïde, adénocarcinomateuse, neuroendocrine) peuvent être observées.

❖ Estomac :

L'estomac est un siège beaucoup moins exceptionnel de tumeurs mixtes endocrines[117].

La présence d'un contingent endocrine est en effet très fréquente dans les adénocarcinomes gastriques, quel que soit leur type et leur stade toutes les variétés peuvent être observées :

- tumeurs composites associant un contingent adénomateux ou adénocarcinomateux (de grade de différenciation et d'aspect variable) et un contingent endocrine (lui-même de différenciation variable selon les cas).
- tumeurs de collision avec deux contingents nettement séparés.
- tumeurs amphicrines, formées de cellules présentant une double différenciation fonctionnelle

❖ **Intestin grêle :**

L'intestin grêle est un site exceptionnel de tumeurs mixtes neuroendocrines, car seules de très rares observations ont été rapportées [118].

Cette rareté, au moins apparente, va de pair avec la rareté des adénocarcinomes de l'intestin grêle.

❖ **Appendice :**

C'est une des localisations les plus classiques, sans doute même la plus fréquente, des tumeurs mixtes endocrines et exocrines.

Elles associent un contingent endocrine bien différencié et un contingent exocrine d'aspect variable.

❖ **Colon et rectum :**

Constituent des localisations non exceptionnelles de tumeurs mixtes endocrines.

Plusieurs variétés ont été décrites :

- l'association d'un adénome à un foyer de tumeur endocrine, le plus souvent bien différenciée ; le contingent adénomateux peut être de bas ou de haut grade de dysplasie ; il peut même comporter un foyer de dégénérescence adénocarcinomateuse [119].
- l'association d'un contingent adénocarcinomateux, de type et de degré de différenciation variables, et d'un contingent endocrine de degré de différenciation également variable.
- de façon très exceptionnelle, l'association d'un contingent épidermoïde et d'un contingent endocrine, ont été rapportés au niveau du côlon gauche, le sigmoïde ou le rectum.

❖ **Pancréas :**

Une très grande variété de tumeurs mixtes endocrines a été décrite dans le pancréas.

Les moins rares sont les tumeurs mixtes canalaire et endocrines qui associent un contingent adénocarcinomateux d'origine canalaire et un contingent endocrine tumoral le plus souvent bien différencié.

D'autres types de tumeurs mixtes ont été décrits :

- tumeurs mixtes acinaires et endocrines.
- tumeurs mixtes acinaires, canalaire et endocrines [120]

B-2-6 Aspect microscopique en fonction de la localisation tumorale :

B-2-6-1 TNE du pancréas :

La très grande majorité des tumeurs endocrines pancréatiques est bien différenciée et leur aspect histologique caractéristique est généralement suffisant pour reconnaître leur nature endocrine.

Elles se caractérisent par :

- des cellules régulières présentant une faible anisocaryose ;
- une organisation insulaire, trabéculaire, acineuse ou massive ; l'architecture est indépendante du type cellulaire prépondérant, mises à part les tumeurs produisant de la somatostatine qui ont une disposition acineuse .
- un stroma particulier, généralement grêle, richement vascularisé, parfois fibrohyalin ; l'existence d'un stroma amyloïde est surtout le fait des tumeurs sécrétant de l'insuline.

Certaines caractéristiques cytologiques particulières peuvent prêter à confusion, comme un aspect microvacuolisé ou en bague à chaton, trompeur pour un adénocarcinome, ou encore un aspect oncocytaire (Figure 36). [109]

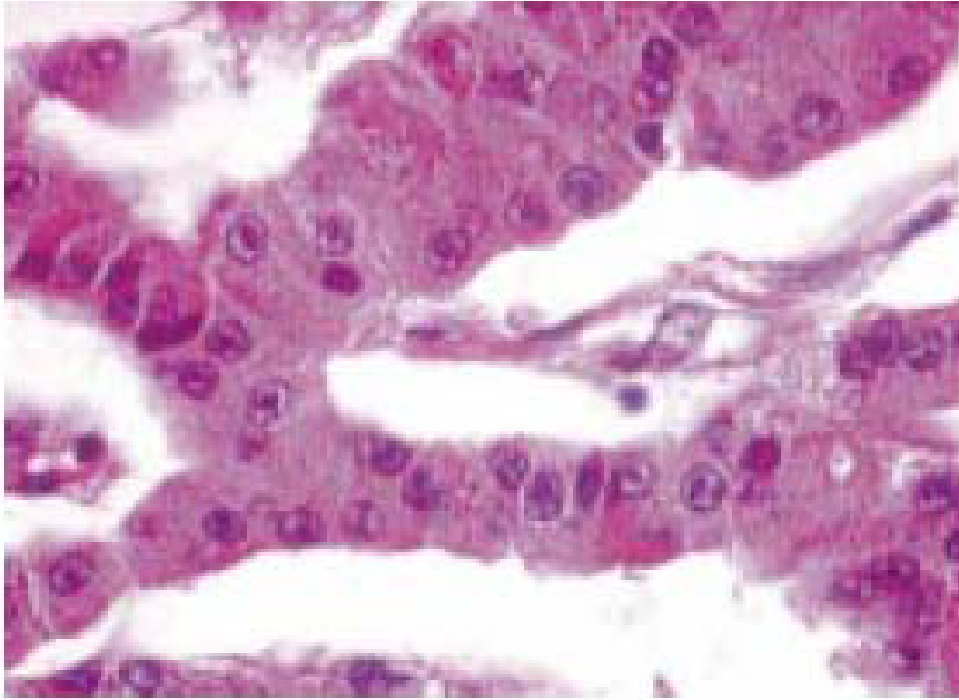


Figure 36 : TNE avec différenciation oncocyttaire. Les cellules possèdent un volumineux cytoplasme éosinophile et un noyau paracentral à chromatine dispersée avec un nucléole central (hématoxyline-éosine, $\times 500$).

B-2-6-2 TNE du tube digestif :

❖ TNE du grêle.

Représentent la forme type du carcinoïde.

- Sur le plan architectural, elles sont constituées de massifs cellulaires à contours irréguliers mais à limites nettes avec une fréquente orientation palissadique des cellules périphériques, parfois s'y associent des travées ou des lumières glandulaires.
- Le stroma entre les massifs est sclérohyalin, très rarement amyloïde,
- parfois siège d'une néoélastogénèse.
- Sur le plan cytologique, les cellules sont régulières, possédant un cytoplasme abondant finement granuleux.

❖ TE appendiculaire.

Ont un aspect histologique identique à celui du grêle.

❖ TE gastrique:

- TE type I:
 - La tumeur est le plus souvent localisée, Superficielle et non invasive.
 - Elle est formée de cellules ECL, sécrétant de l'histamine, exprimant les marqueurs endocrines et neuroendocrines habituels. La muqueuse non tumorale est remaniée par des lésions de gastrite chronique atrophique avec hyperplasie endocrinienne.

- TE type II:
 - La principale différence se trouve dans la muqueuse non tumorale; alors que dans les tumeurs endocrines de type I, celle-ci est remaniée par des lésions de gastrite chronique atrophique avec hyperplasie endocrinienne, elle est ici remaniée par des lésions de gastrite hypertrophique et hypersécrétante typique du syndrome de Zollinger-Ellison.
 - Une hyperplasie des cellules ECL est également présente.
- TE à cellules ECL de type III:
 - Les tumeurs sont le plus souvent des lésions bien différenciées, présentant parfois des atypies cytonucléaires ou un index mitotique élevé.
 - La muqueuse non tumorale ne présente pas de signe d'hyperplasie endocrinienne.
- TE non à cellules ECL:
 - Histologiquement, les lésions présentent des degrés de différenciation variables.
 - Elles sont habituellement morphologiquement bien différenciées mais comportent néanmoins souvent des atypies (pléiomorphisme, index mitotique élevé, foyers de nécrose).
 - Il est possible d'identifier plusieurs types d'hormones dans les cellules tumorales : sérotonine, gastrine, ACTH, selon les cas.

B-3 Histochimie :

Fondée sur les capacités des cellules endocrines à réduire les sels d'argent.

- La coloration de Grimélius (Figure 37) permet la mise en évidence de l'argyrophilie, c'est-à-dire la capacité des cellules endocrines à réduire les sels d'argent en présence d'un réducteur extérieur; elle est positive dans la plupart des cellules endocrines, normales et tumorales.
- La coloration de Fontana-Masson permet d'identifier les cellules argentaffines, c'est-à-dire capables de réduire les sels d'argent sans apport de réducteur extérieur ; elle n'est positive que dans certaines lignées de cellules endocrines, normales ou tumorales, notamment celles sécrétant de la sérotonine (comme les cellules entérochromaffines) ou de l'histamine (comme les cellules dites entérochromaffin-like) [121].

Ces techniques sont moins utilisées depuis l'avènement de l'immunohistochimie (IHC).

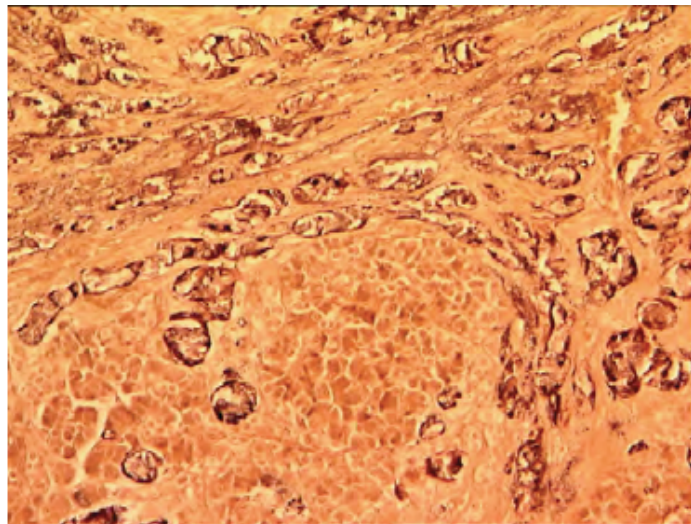


Figure 37 : Tumeur neuroendocrine gastrique fixant le Grimélius

B-4.Immunohistochimie :

B-4-1 Indications :

L'étude immunohistochimique prend tout son intérêt pour confirmer la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale lorsque le diagnostic morphologique est évocateur mais difficile.

En effet la réalisation de cette technique ne doit pas être faite sans une morphologie suggestive d'une nature neuroendocrine car la mise en évidence de quelques cellules neuroendocrines dans une prolifération tumorale exocrine est fréquente et se posera donc le problème du seuil au-delà duquel on peut affirmer la nature neuroendocrine.

Cette étude est cependant recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, pour apporter la preuve objective de la différenciation neuroendocrine de la lésion.

B-4-2 Marqueurs utilisés :

La plupart des recommandations récentes [122] [123] considèrent que deux marqueurs seulement sont nécessaires et suffisants, s'ils sont positifs, pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique :

la chromogranine A et la synaptophysine.

L'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention.

B-4-2-1 Chromogranine A :

C'est un marqueur tissulaire très spécifique de la différenciation neuroendocrine, mais sa sensibilité n'est pas parfaite.

Elle est excellente dans la grande majorité des TNE gastroentéropancréatiques bien différenciées, où elle est fortement exprimée, à l'exception de certains sous-groupes particuliers, comme certaines TNE de l'appendice et la plupart des TNE rectales, qui sont habituellement négatives pour la chromogranine A, alors qu'elles expriment une autre protéine de la même famille, la chromogranine B.

La sensibilité de la chromogranine A est mauvaise dans les tumeurs peu différenciées où elle est souvent indétectable.

Contrairement à la littérature, dans notre étude, la chromogranine A était toujours positive dans les TNE bien différenciées et peu différenciées.

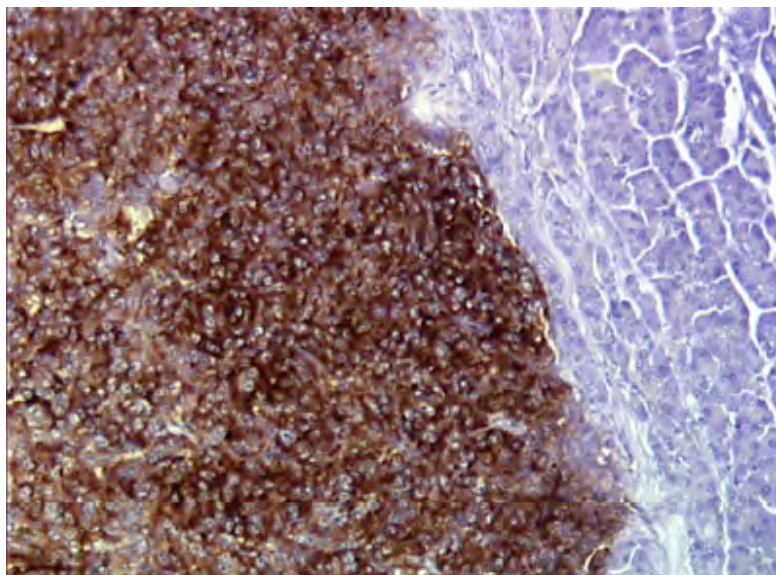


Figure 38 : Cellules fixant la chromogranine A.

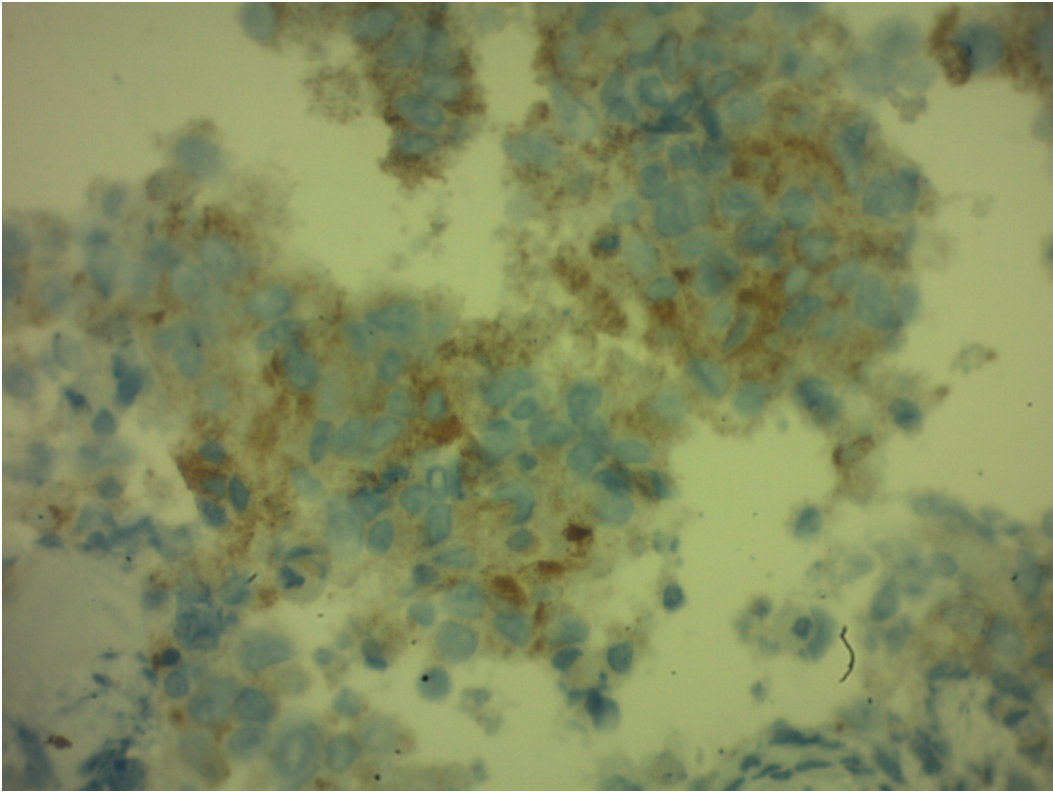


Figure 39 : TNE bien différenciée chromogranine A +

B-4-2-2 Synaptophysine :

La synaptophysine a l'intérêt d'être plus sensible que la chromogranine A.

C'est le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine.

Elle est en particulier habituellement exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées.

En revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A et peut être exprimée par :

- d'autres tumeurs endocrines, comme les tumeurs corticosurrénales et les tumeurs endocrines gonadiques.
- certaines tumeurs épithéliales comme les tumeurs pseudo papillaires et solides du pancréas.
- des tumeurs d'origine nerveuse.

Les anticorps anti-synaptophysine sont parfois mal maîtrisés, entraînant des réactivités non spécifiques interprétées à tort comme une expression spécifique (les cellules de la lignée hépatocytaire sont particulièrement exposées à ce risque).

Conformément à la littérature les deux TNED peu différenciées rapportées par notre étude exprimaient la synaptophysine.

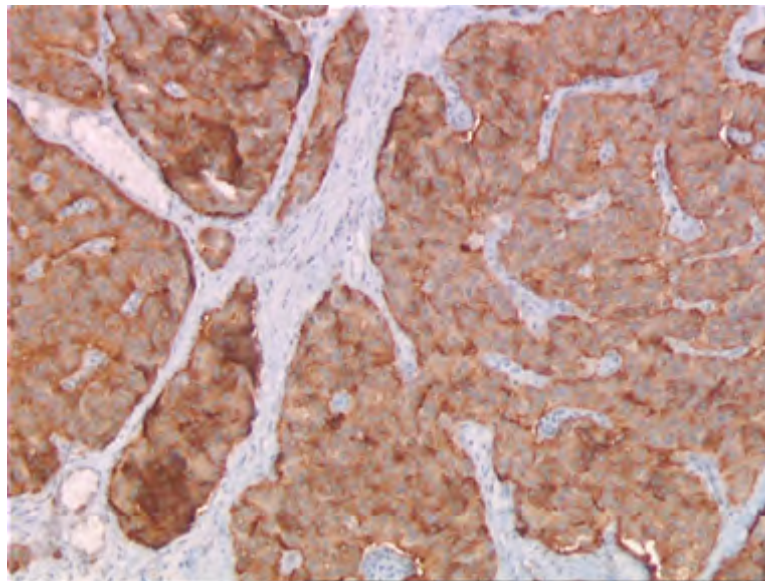


Figure 40 : Cellules fixant La synaptophysine.

B-4-3 L'interprétation des résultats de l'IHC :

Selon certaines recommandations internationales, la nature neuroendocrine de la prolifération tumorale, n'est affirmé qu'après mise en évidence d'au moins deux marqueurs.

Il faut distinguer deux cas de figure : celui des TNE bien différenciées et celui des TNE peu différenciées.

- S'il s'agit d'une suspicion de TNE bien différenciée, il est rare que seulement un des deux marqueurs de première intention soit exprimé.

Si c'est le cas, devant une expression isolée de la chromogranine A ou de la synaptophysine, le diagnostic de TNE peut être considéré comme très probable, voire formel, à condition qu'il n'y ait pas de doute sur le diagnostic morphologique.

Dans certains contextes cliniques particuliers (tumeur rectale, métastase révélatrice. . .), le recours à la chromogranine B pour compléter une expression isolée de la synaptophysine, ou à d'autres marqueurs neuroendocrines pour compléter celle de la chromogranine A peut se justifier.

Il faut rester prudent dans certaines localisations, notamment dans le pancréas, où certaines tumeurs non neuroendocrines, comme les tumeurs pseudo papillaires et solides et les carcinomes à cellules acineuses peuvent présenter une morphologie trompeuse et une expression de certains marqueurs neuroendocrines, soit par les cellules tumorales elles-mêmes, soit par des cellules endocrines normales emprisonnées dans la prolifération néoplasique.

Dans notre étude tous nos cas avec TNED bien différenciée exprimaient la CgA et la synaptophysine, sauf dans deux tumeurs dont le siège était hépatique et gastrique seule la Cg A était positif. Chez ces patients on a complété par le N-CAM qui était positif dans la localisation gastrique et négatif dans la localisation hépatique.

•Si suspicion de TNED peu différenciées : La plupart d'entre elles n'expriment pas la chromogranine A et la synaptophysine seule est détectable.

Dans ce contexte, tous les auteurs ne sont pas convaincus qu'une positivité isolée de la synaptophysine soit suffisante.

C'est dans cette situation que l'utilisation systématique d'autres marqueurs neuroendocrines doit être envisagée pour confirmer le diagnostic.

Cependant, ces marqueurs, dont les plus connus sont N-CAM, NSE, Leu7, n'ont ni la spécificité ni la sensibilité des deux marqueurs de première intention.

Le plus utilisé est la N-CAM. Ce marqueur doit cependant être interprété avec beaucoup de précaution vu que les anticorps anti-N-CAM reconnaissent en effet les membres d'une famille de protéines dont les formes normales sont typiques des cellules nerveuses et neuroendocrines, mais dont des formes anormales peuvent être exprimées par n'importe quel carcinome agressif.

Les recommandations européennes insistent donc sur le fait qu'un diagnostic de différenciation neuroendocrine ne doit pas être porté sur une expression membranaire isolée de N-CAM, ce marqueur étant insuffisamment spécifique [122].

L'utilisation de la N-CAM doit donc être limitée à confirmer la différenciation neuroendocrine d'une tumeur exprimant un seul des deux marqueurs de première intention, synaptophysine ou chromogranine A.

Dans notre étude les TNED peu différenciées exprimaient la Cg A ce qui ne rejoint pas la littérature. Elles exprimaient aussi la synaptophysine ce qui rejoint la littérature. Le N-CAM était toujours positif dans ces tumeurs.

XI.TRAITEMENT

Les moyens thérapeutiques sont nombreux et le choix du traitement dépend essentiellement du siège de la tumeur primitive, du stade d'extension et de l'évolutivité tumorale.

La stratégie thérapeutique est souvent complexe et devrait idéalement être décidée dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

A .Outils du traitement :

A-1.Traitement symptomatique :

La prise en charge d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale est une urgence thérapeutique qui doit être débutée immédiatement en raison du risque de complication pouvant menacer le pronostic vital.

Ce traitement peut être

- spécifique : IPP en cas de gastrinome, diazoxide en cas d'insulinome.
- non spécifique : analogues de la somatostatine essentiellement.

A-1-1 IPP :

L'utilisation des IPP a constitué une avancée majeure dans le traitement symptomatique des gastrinomes, avec une importante diminution de la mortalité liée à l'hypergastrinémie sévère.

Les IPP permettent de prévenir la survenue des complications ulcéreuses et de contrôler les symptômes ulcéreux et la diarrhée.

Les doses utilisées sont habituellement le double ou triple des doses habituelles.

A-1-2 Diazoxide :

Le traitement symptomatique de l'insulinome repose sur l'administration parentérale de sérum glucosé parfois associé au diazoxide, dont l'activité hyperglycémiant est liée à l'inhibition de la sécrétion d'insuline et à l'augmentation des catécholamines circulantes favorisant la glycogénolyse par inhibition de la phosphodiesterase.

En cas de persistance des hypoglycémies ou d'intolérance au diazoxide, on peut envisager l'utilisation des analogues de la somatostatine sous surveillance (risque d'hypoglycémie).

A-1-3 Analogues de la somatostatine :

Les analogues de la somatostatine ont démontré leur intérêt dans la prise en charge symptomatique des TNE pancréatiques fonctionnelles comme :

- les VIPomes avec diarrhée sévère.
- Lésions cutanées des glucagonomes.
- le traitement symptomatique des syndromes carcinoïdes.

Un échappement thérapeutique, ou tachyphylaxie, est relativement fréquent, survenant dans un délai de 18 mois en moyenne après le début du traitement et pouvant nécessiter une augmentation des doses pour maintenir l'effet symptomatique.

A-2 Le traitement anti tumoral:

A-2-1 La chirurgie :

La chirurgie est le seul traitement curatif pour les TNED et elle doit être réalisée selon les principes de chirurgie oncologique.

Parce que les TNED sont souvent dépistées au stade métastatique, l'indication chirurgicale a souvent pour but de contrôler la croissance tumorale, améliorer la survie et la qualité de vie et diminuer les symptômes.

Sauf exceptions, la chirurgie est indiquée comme traitement de première intention dans toutes les TNE. Les exceptions sont essentiellement les tumeurs évoluées et les patients porteurs de NEM-1, surtout les gastrinomes car ces patients ont beaucoup de petites tumeurs dispersées dans le pancréas et/ou le duodénum [124]. Dans ce contexte, la guérison est illusoire pour un risque opératoire important.

Parfois, la résection endoscopique peut être suffisante. C'est le cas des ECLomes de types 1 et 2, à condition que la tumeur soit inférieure à 2 cm et sans atteinte de la musculature ni métastases ganglionnaires. Il en est de même pour les TNE bien différenciées du rectum de 2 cm sans extension.

On peut schématiquement définir trois types de chirurgie pour TNED :

- l'exérèse à visée « curative ». Elle s'applique aussi bien à la tumeur primitive qu'à ses éventuelles métastases ganglionnaires et hépatiques
- l'exérèse à visée cytoréductrice ou « debulking » qui est plus rarement indiquée pour traiter un syndrome sécrétoire hormonal non contrôlé par le traitement médical. Cependant, pour être efficace sur les symptômes,

plus de 80 à 90 % de la masse tumorale, y compris les métastases ganglionnaires et hépatiques, doivent être réséqués [125] [126] [127].

- l'exérèse pour prévenir ou traiter d'éventuelles complications locales.

Cette dernière est souvent indiquée pour les TE iléales qui ont un taux de complications locales élevé (30 à 50 %). Il s'agit le plus souvent de complications hémorragiques ou occlusives.

A-2-1-1. Tumeurs localisées :

❖ TNE pancréatiques :

Le choix dépend essentiellement de la nature maligne de la lésion, de la taille, de la localisation, et des rapports de la tumeur avec le canal pancréatique principal, et enfin du terrain et du caractère sporadique ou non de la maladie (multiplicité des lésions).

On distingue trois types d'interventions :

- L'énucléation.
- La pancréatectomie médiane ou gauche.
- La duodeno pancréatectomie céphalique.

❖ TNE appendiculaires :

En fonction du grade de la tumeur plusieurs modalités opératoires peuvent être proposées

- Appendicectomie
- Hémi colectomie droite avec curage ganglionnaire du territoire de drainage lymphatique.

❖ **TNE du grêle :**

L'exérèse carcinologique consiste à une résection segmentaire avec curage ganglionnaire du territoire de drainage de la tumeur.

❖ **TNE du colon :**

Le traitement chirurgical consiste à réaliser une exérèse segmentaire avec curage ganglionnaire du territoire de drainage lymphatique

❖ **TNE gastrique :**

La résection tumorale peut se faire soit par chirurgie ou endoscopie.

A-2-1-2.Chirurgie des métastases :

En cas de tumeur métastatique, seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une exérèse à visée curative [128] ;

- En cas de métastases hépatiques localisées à un lobe ou en cas d'exceptionnelle métastase hépatique unique, une chirurgie doit être effectuée [129].
- Dans les autres cas, une chirurgie, parfois en plusieurs temps et/ou combinée à des techniques de destruction locale telle que la radiofréquence, peut-être discutée dans les centres spécialisés [130-133].

A-2-2 Analogues de la somatostatine:

L'action antitumorale des analogues de la somatostatine est démontrée in vitro avec une relation dose efficacité.

Plusieurs séries rétrospectives ont montré qu'une stabilité tumorale était observée chez environ 50 % des patients initialement progressifs [134].

L'étude prospective randomisée PROMID a montré que chez des patients porteurs d'une TNE bien différenciée, peu agressive, non fonctionnelle avec un envahissement hépatique inférieur à 10 %, le traitement par la forme retard de l'octréotide était significativement supérieur au placebo en termes de survie sans progression [135].

L'efficacité antitumorale des analogues de la somatostatine en cas de TNE du tube digestif plus agressive ou en cas de TNE pancréatique n'est pas démontrée de façon prospective.

A-2-3 Chimiothérapie :

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

• Pour les TNE bien différenciées, les médicaments de référence sont la streptozotocine, l'adriamycine, et le 5-fluoro-uracile (5-FU). Ces médicaments peuvent être utilisés en monothérapie ou le plus souvent en bithérapie.

Pour les TNE du pancréas, l'association adriamycine–streptozotocine donne un taux de réponse d'environ 36 % [136]. Un schéma avec trois médicaments (5-FU–streptozotocine–adriamycine) a été essayé avec un taux de réponse à 39 % [137].

Alors que pour les TNE de l'intestin les résultats sont moins bons avec l'association (5-FU–streptozotocine ou 5-FU–adriamycine) (taux de réponse : \approx 16 %, et survie sans progression : \approx 5 mois).

• Pour les TNE peu différenciées qui répondent mieux à la chimiothérapie, les schémas contenant du platine ont les meilleures réponses (cisplatine–étoposide) mais souvent transitoires [138].

A-2-4 Thérapie ciblée

Dans le cadre des TNE digestives, la thérapie ciblée va s'articuler autour de trois grandes caractéristiques de ces tumeurs : (1) la surexpression de certains récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs), (2) l'hypervascularisation et (3) la suractivation constitutionnelle de la voie mTOR.

Les études en cours et celles à venir permettront de mieux définir les modalités d'utilisation et la place de ces thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique des TNE.

D'autres études pourraient également démontrer l'intérêt d'autres thérapies ciblées, comme c'est le cas de récents travaux suggérant l'intérêt d'un blocage simultané de la voie VEGF et MET [139] ; d'ailleurs tout récemment, deux études publiées dans le *New England Journal of Medicine* ont démontré l'efficacité du sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase à large spectre anti-VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3) et de l'évérolimus (inhibiteur de la voie mTOR) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques avancées, avec un gain de PFS d'environ six mois. Ces deux médicaments seront très probablement enregistrés dans cette indication dans les mois à venir.

A-2-5 Embolisation et chimioembolisation hépatique :

Une chimioembolisation, associant l'injection intra-artérielle hépatique d'une drogue cytotoxique en émulsion dans du lipiodol et une embolisation artérielle, a permis d'obtenir des taux de réponses morphologiques de 30 à 80 % des cas de durées médianes variant de 6 mois à 42 mois selon les séries [140] [142].

Dans les TNE avec syndrome carcinoïde, une nette amélioration symptomatique a été décrite dans 60 à 100 % des cas avec baisse des 5-HIAA urinaires de plus de 50 % dans plus de 50 % des cas.

Le rôle de l'ischémie obtenue par l'embolisation artérielle semble majeur et il n'a pas été définitivement démontré que l'adjonction d'une chimiothérapie intra-artérielle en augmentait l'efficacité.

Un syndrome post embolisation (fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, cytolyse hépatique) est fréquent et nécessite un traitement symptomatique adapté.

La possibilité de survenue d'une crise carcinoïde aiguë justifie la prescription au préalable d'un traitement par analogues de la somatostatine.

Ces techniques sont contre-indiquées en cas d'anastomose biliodigestive ou de prothèse biliaire, en raison d'un risque majeur de complication infectieuse avec abcès hépatique. Une thrombose veineuse portale et une insuffisance hépatocellulaire sont également des contre indications.

A-2-6 Interféron.

L'effet anti sécrétoire et symptomatique de l'interféron alpha est bien démontré. Il permet d'obtenir une diminution des flushs dans 60 à 80 % des cas et de la diarrhée dans un peu plus de 50 % des cas.

L'effet antitumoral est moins important avec environ 15 % de réponses objectives et 40 % de stabilisation tumorale [143].

L'association d'interféron et d'une chimiothérapie n'améliore pas l'efficacité anti tumorale mais s'accompagne d'une augmentation de la toxicité [144].

Des études randomisées n'ont pas montré de différence d'efficacité entre un traitement par interféron, par analogues de la somatostatine ou par l'association des deux [145] ou par rapport à une chimiothérapie par 5FU/streptozotocine [146].

A-2-7 Radiothérapie métabolique.

Les analogues de la somatostatine couplés à des radionucléides peuvent être utilisés dans le traitement des TNED.

Des taux de réponse de l'ordre de 10 à 25 % ont été rapportés avec l'utilisation d'¹¹¹In-octréotide ou de ⁹⁰Y-octréotide [147].

D'autres modalités d'utilisation semblent efficaces et moins toxiques [148] [149].

Les études en cours permettront de préciser la place de la radiothérapie métabolique, qui reste contraignante dans ses modalités pratiques et non dénuée de toxicité, dans la stratégie de prise en charge des TNED.

B. Indications thérapeutiques :

B.1. Traitement des TNED bien différenciées G1 et G2 :

B.1.1. TNED non métastatiques

❖ TNE Pancréatique :

Les indications opératoires dépendent de l'existence ou non d'une NEM1, à rechercher impérativement avant tout geste chirurgical .

• **En l'absence de NEM 1** : indication de chirurgie, même en cas d'extension régionale, sauf risques opératoire ou de séquelles trop élevés.

Les tumeurs G1 < 2 cm situées dans la tête du pancréas, peuvent être surveillées, surtout si elles ne sont pas énucléables, à condition que :

- la preuve de la nature neuroendocrine bien différenciée G1 ait été apportée à partir d'un faisceau d'arguments (biopsie sous échocendoscopie, Octréoscan® positif, prise de contraste importante au temps artériel tardif en TDM ou IRM).
- Non symptomatiques
 - Le suivi est effectué soit par l'échocendoscopie, soit par l'IRM si elle est parfaitement visible avec cet examen, soit à défaut par TDM (tenir compte du risque d'irradiation à long terme).
 - Le rythme et la durée du suivi ne sont pas définis.

• **En cas de NEM 1** : indications chirurgicales limitées à des situations particulières :

- tumeurs de plus de 2 cm.
- Dont la taille augmente .
- présence d'adénopathies.
- tumeurs fonctionnelles de type insulinome, glucagonome ou VIPome.
- Le geste chirurgical habituellement proposé par les experts est la pancréatectomie distale et l'énucléation des tumeurs de la tête du pancréas plutôt que la duodéno-pancréatectomie céphalique avec énucléation ou résection des tumeurs du corps et de la queue.
- Pas d'indication de traitement adjuvant.

❖ **TNE du grêle:**

- Chirurgie systématique surtout en cas de mésentérite rétractile, en raison des risques de complications ultérieures, et même s'il existe de volumineuses adénopathies mésentériques et une carcinose péritonéale (sauf en cas d'altération de l'état général).
- Exploration de toute la cavité abdominale et de l'ensemble du grêle (multiplicité des tumeurs dans le grêle dans 20-30 % des cas) et curage ganglionnaire remontant jusqu'à l'origine des vaisseaux mésentériques supérieurs dans leur portion rétro pancréatique.
- La place de l'entérocopie per-opératoire, dont l'objectif est d'améliorer la détection de la totalité des tumeurs, n'est pas encore définie.
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

❖ **TNE du rectum:**

- Pas d'exploration complémentaire pour les TNE du rectum G1 < 1 cm (T1a) réséquées d'emblée en totalité sous endoscopie.
- La résection doit être suivie de la pose de clips ou d'un tatouage pour aider à retrouver la cicatrice si besoin.
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.
- Stratégies thérapeutiques : cf. tableau ci-dessous

Tableau 11: Stratégies thérapeutiques des TNE rectales bien différenciées.

Taille tumeur	Facteurs pronostiques	Traitements recommandés
< 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'envahissement vasculaire ○ Pas d'envahissement de la musculéuse ○ Et grade G1 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Exérèse endoscopique (EMR, EMR-C, ESMR-L, ESD)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Envahissement vasculaire ○ Ou envahissement de la musculéuse ○ Ou grade G2 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse endoscopique ○ Ou résection transanale, TEM
10 – 19 mm	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'extension ganglionnaire ○ Pas d'envahissement vasculaire ○ Pas d'envahissement de la musculéuse ○ Et grade G1 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection transanale, TEM ○ Ou exérèse endoscopique si taille < 15 mm
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Extension ganglionnaire ○ Ou envahissement vasculaire ○ Ou envahissement de la musculéuse ○ Ou grade G2 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse locale si comorbidités
≥ 20 mm	<ul style="list-style-type: none"> ○ Absence de métastase à distance 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse locale si comorbidités

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.

❖ **TNE appendiculaires :**

- ≤ 1 cm : pas de traitement complémentaire après appendicectomie ni d'exploration complémentaire si G1 et résection R0 (tumeurs bénignes)
- > 2 cm : colectomie droite avec curage ganglionnaire après recherche de métastases
- Entre 1 et 2 cm : discussion de chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage) si ;
- tumeur localisée à la base appendiculaire.
- métastases ganglionnaires.
- extension dans le mésoappendice > 3 mm (pT3 selon l'ENETS)
- embolies veineux ou lymphatiques.
- G2.

-Pas d'indication à un traitement adjuvant.

❖ **TNE gastriques :**

-Dans le cadre d'une TNE gastrique de type I ou de type II.

- ≤ 1 cm et G1: ce sont des tumeurs bénignes, même si elles sont très nombreuses. Résection endoscopique ou surveillance simple de la muqueuse atrophique.
- 1 cm sans invasion de la musculature ni métastase ganglionnaire et G1: résection endoscopique par mucosectomie
- > 1 cm et invasion de la musculature ou métastases ganglionnaires ou G2 : discussion d'une résection chirurgicale de la tumeur ou des

tumeurs ayant ces caractéristiques et résection endoscopique des autres tumeurs ou antrectomie en fonction du terrain, de la localisation des tumeurs et de leur nombre. Très exceptionnellement gastrectomie totale (essentiellement en cas de SZE)

- L'intérêt des analogues de la somatostatine à visée antitumorale n'est pas validé.

- Dans le cadre d'une TNE gastrique de type III :

- chirurgie carcinologique de type adénocarcinome car les TNE bien différenciées de type III ne partagent pas le bon pronostic des TNE de type I et II développées sur une hyperplasie des cellules neuroendocrines fundique.
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

❖ **TNE coliques :**

- Chirurgie carcinologique type adénocarcinome
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

B.1.2. TNED métastatiques (essentiellement métastases hépatiques) :

Un résumé de la prise en charge est présenté dans les algorithmes 1 et 2

- il est recommandé de réséquer les métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE bien différenciées si toutes les tumeurs visibles (métastases et tumeur primitive) sont résécables en totalité, de croissance « lente, un indice de prolifération Ki67 ≤ 10 % et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables .

-Le traitement antitumoral est indiqué dans les cas suivants :

- métastases non résécables évolutives
- persistance de symptômes sécrétoires ou tumoraux malgré le traitement symptomatique.
- métastases extra-hépatiques (notamment osseuses)
- envahissement hépatique > 50 %
- symptômes liés à la masse tumorale
- retentissement sur l'état général.

B.2. Particularités de la prise en charge des TNE métastatiques bien différenciées « G3 » :

La prise en charge doit avant tout se baser sur la clinique :

- Les patients en bon état général peu symptomatiques : prise en charge identique aux tumeurs G1-2, en débutant par une chimiothérapie
- Les patients symptomatiques ou avec une altération de l'état général, témoignant d'une tumeur plus agressive : prise en charge identique aux carcinomes neuroendocrines .

B.3 Traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3) :

B.3.1. Sans métastase :

- Chirurgie si :

- paraît curative (rarement le cas).
- sans métastase ganglionnaire au TEP Scan .
- sans risque majeur pour le patient.
- Très bon état général.

- Pas de chirurgie Si :

- ne permet pas la résection complète.
- Résection complète contre-indiquée .
- Résection complète considérée à risque (prendre en compte le risque très élevé de récurrence précoce)

Dans ce cas :chimiothérapie d'emblée par CDDP-étoposide, éventuellement associée à une radiothérapie (notamment œsophage, rectum).

B.3.2. Avec métastases :

- CT (CDDP-étoposide) immédiate, urgente avec évaluation de l'effet tous les 2-3 cycles jusqu'à un total de 6 cycles.

-En cas de reprise évolutive au-delà de 6 mois, reprise du même schéma.

-En cas de reprise plus précoce, notamment < 3 mois, CT de seconde ligne.

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

B.4. Surveillance post-thérapeutique :

B.4.1. Situations ne nécessitant pas de suivi :

- Le suivi est inutile dans les situations sans risque de métastase ou de récurrence locale :
 - TNE rectales bien différenciées G1 < 10 mm, n'atteignant pas la musculature, sans embolies veineuses ou lymphatiques, sans métastase ganglionnaire et réséquées en totalité.

- TNE appendiculaires bien différenciées G1 < 2 cm avec base non touchée par la tumeur, sans métastases ganglionnaires dans le méso-appendice , absence d'embolies veineux ou lymphatiques ,pas d' invasion du méso de plus de 3 mm et avec nature non adénocarcinoïdes.

B.4.2. En l'absence de métastases hépatiques

❖ TNE bien différenciées (G1, G2) :

- Un objectif essentiel du suivi est de pouvoir proposer un traitement efficace, essentiellement la chirurgie, en cas de récurrence métastatique, ganglionnaire, hépatique ou autre.
 - -Le risque de récurrence locale est très faible, sauf pour les TNE fundiques survenant dans un contexte de gastrite atrophique fundique ou SZE.
 - Il s'agit d'ailleurs plutôt de l'apparition de nouvelles tumeurs.
 - -Les métastases pouvant survenir très tardivement, le malade doit être informé de la nécessité d'une surveillance prolongée .
 - Le suivi proposé ci-dessous, notamment les intervalles, doivent être modulés selon les facteurs pronostiques .
- Après chirurgie R0, refaire dans les 3-6 mois une imagerie conventionnelle et l'Octréoscan® si positif initialement, puis une imagerie tous les 6-12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12-24 mois.

Type d'imagerie :

- L'échographie dans les situations à très faible risque de récurrence.
- Dans les autres situations, la TDM et l'IRM avec séquences de diffusion doivent être privilégiées, avec une préférence pour l'IRM car les TDM répétées augmentent les risques de cancers radio-induits et l'IRM a une sensibilité supérieure à celle de la TDM pour détecter des petites métastases hépatiques.
- Suivi clinique (même rythme que l'imagerie) .
- Aucun marqueur biologique n'est validé dans le suivi. Il est cependant recommandé de doser la chromogranine A et les marqueurs initialement anormaux au même rythme que le suivi clinique.

❖ **Carcinome neuroendocrine peu différencié (G3) :**

- Surveillance clinique rapprochée : 2 mois
- Imagerie (IRM ou TDM) tous les 2 mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois.
- -Dosage de la NSE au même rythme.
- L'intérêt du suivi par TEP-FDG n'est pas validé ; l'indication de l'examen est posée au cas par cas.

B.4.3. Métastases hépatiques :

B.4.3.1. TNE bien différenciées (G1, G2) :

- Après résection :
 - refaire à 3 mois TDM ou IRM et Octréoscan® (si l'examen était initialement contributif) .
 - TEP-scan si celui-ci a été fait et était positif.
 - puis IRM ou TDM tous les 3-6 mois ou plus précocement en cas de suspicion d'évolution tumorale, d'apparition de symptômes ou d'anomalies biologiques.
- Métastases hépatiques non réséquées :
 - imagerie à 3 mois .
 - puis tous les 3-6 mois pendant 2 ans .
 - puis tous les 6-12 mois si stable .

B.4.3.2. Carcinome neuroendocrine peu différencié (G3) :

- Imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvien) initialement tous les 2 mois puis selon l'évolutivité.
- L'intérêt du suivi par TEP-FDG n'est pas démontré [138].

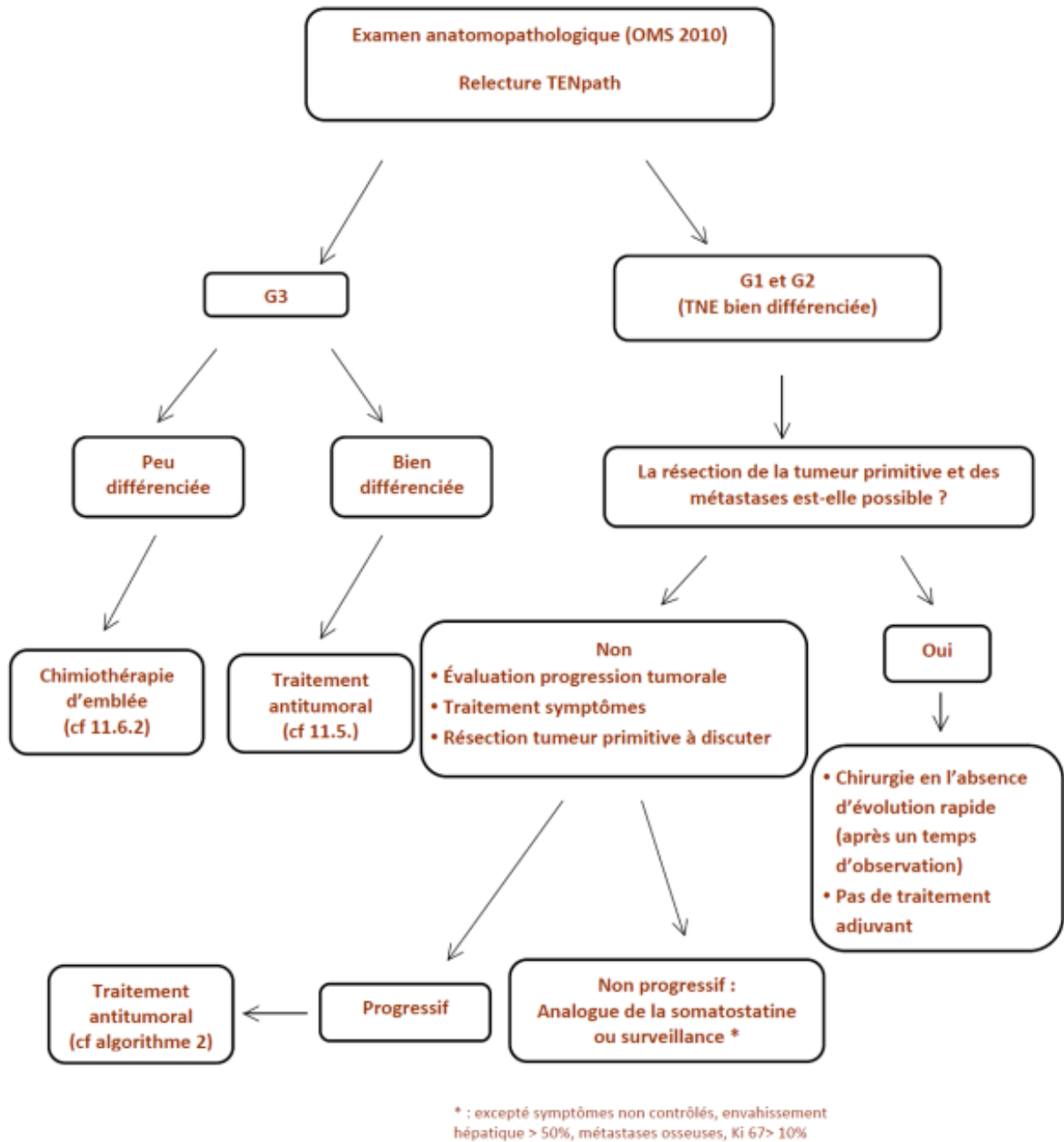


Figure 41 : Algorithme de la PEC d'une TNED métastatique quel que soit le siège de la tumeur primitive.

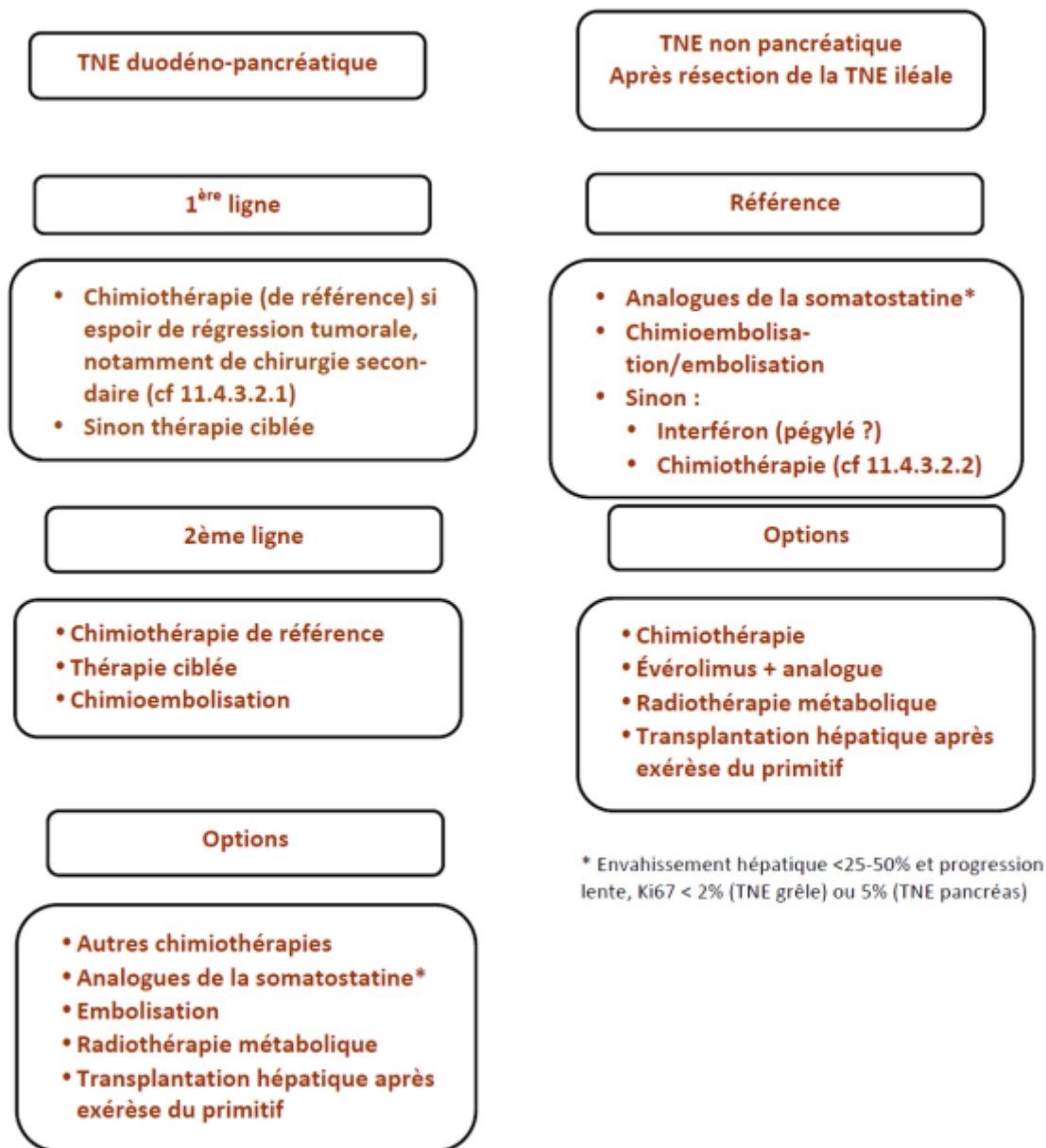


Figure 42 : Algorithme du traitement des TNED métastatiques bien différenciées (G1,G2),progressives, non résécables.

Tableau 12 : Résumé des schémas thérapeutiques de chimiothérapie.

5FU-streptozotocine [2,13]=	<p>5 FU 400 mg/m²/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5% + streptozotocine 500 mg/m²/j en perfusion de 2 h ds 250 ml de G 5% (en Y du 5 FU) de J1 à J5 tous les 42 j</p> <p>Attention au risque rénal lié à la streptozotocine</p>
Interféron alpha-2b [8]=	<p>IntronA 3 à 5 millions d'unités en SC trois fois par semaine</p>
Adriamycine-streptozotocine [2]=	<p>Adriamycine 50 mg/m²/j en iv stricte lente à J1 et J22 + streptozotocine 500 mg/m²/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5% tous les 42 jours de J1 à J5</p> <p>Attention au risque rénal lié à la streptozotocine</p>
Dacarbazine [9]=	<p>Dacarbazine 250 mg/m²/j en perfusion de 30 min dans 100 ml de G 5% de J1 à J5 tous les 28 j ou</p> <p>Dacarbazine 650 mg/m² en perfusion de 30 min dans 500 ml sérum physiologique à J1 tous les 28 j</p>
CDDP-étoposide [15,16]=	<p>Etoposide 100 mg/m²/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5% de J1 à J3 + CDDP 100 mg/m² en perfusion de 2 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1 tous les 21 jours [15]</p> <p><u>Ou</u> Etoposide 120 mg/m²/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5% de J1 à J3 + CDDP 100 mg/m² en perfusion de 1 h dans 250 ml sérum physiologique à J2 tous les 28 jours [16] (très hématotoxique)</p>
Irinotécan-CDDP [17]=	<p>Irinotécan 60 mg/m²/j en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% à J1, J8 et J15 + CDDP 60 mg/m² en perfusion de 1 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1 tous les 28 jours</p>
Chimioembolisation [18,19]=	<p>Contre-indications absolues : thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire sévère, ictère ; relatives : anastomose bilio-digestive ou prothèse biliaire</p> <p>Toutes les 8 à 12 semaines jusqu'à stabilisation (minimum 2 cures)</p> <p>Choix du produit de chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -adriamycine (50 mg/m²) - streptozotocine (1500 mg/m²) - adriamycine (50 mg) + cisplatine (150 mg) - 5-FU (350 mg) + STZ (1000-2000 mg)
	<p>Risque d'insuffisance hépatique : n'emboliser qu'un lobe à la fois (si envahissement hépatique > 60%)</p> <p>Hydratation suffisante</p> <p>En cas de syndrome carcinoïde, prévenir la crise carcinoïdienne par octréotide avant le geste et jusqu'à 48h</p>

Dans notre étude l'attitude thérapeutique était généralement, en fonction de l'indication. Les moyens utilisés étaient la chirurgie ou la chimiothérapie isolée ou bien l'association des deux.

Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement à base de thérapie ciblée, embolisation ou radiothérapie.

XII FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le pronostique des TNE se caractérise surtout par une grande hétérogénéité dépendant essentiellement de :

- grade histologique
- stade TNM au moment de la découverte.
- siège du primitif : néanmoins son impact pronostique reste discuté.

A. Grade histologique :

En fait, quelle que soit la tumeur primitive, les CNED peu différenciés se caractérisent par une survie inférieure à 1 an en l'absence de traitement et par un taux de survie à 5 ans de moins de 20 % lorsqu'ils sont traités [150] Pour les TNED bien différenciées, le taux moyen de survie à 5 ans varie de 44 % à 87 % [150] .

En résumé La survie à cinq ans est de :

- 95,7 % pour les TNE G1.
- 73,4 % pour les TNE G2.
- 27,7 % pour les TNE G3 [67].

B. Stade TNM au moment de la découverte :

Le pronostique dépend de :

- l'extension locale.
- l'extension régionale.
- la présence de métastases.

La Survie à 5 ans est de

- 100 % pour les TNE stade I.
- 89,5 % pour le stade II.
- 79,1 % pour le stade III.
- 55,4 % pour le stade IV .

Le stade est obtenu à partir de la classification TNM. Il existe deux systèmes pour le *staging*, l'un proposé par l'ENETS et l'autre par AJCC/UICC avec des différences entre les deux systèmes, surtout pour les TNE du pancréas et celles de l'appendice :

- Les propositions de l'ENETS concernent toutes les TNE gastroentéropancréatiques, bien ou peu différenciées, quel que soit leur siège anatomique.
- La classification TNM de l'UICC ne concerne que les TNE bien différenciées du tube digestif ; les tumeurs peu différenciées du tube digestif et les TNE pancréatiques, bien ou peu différenciées, sont à classer comme les carcinomes survenant dans les mêmes sites anatomiques.

B-1. Classification TNM selon l'ENETS :

Elle est résumée dans le tableau suivant [138].

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

Stade 0*	Tis	NO MO
Stade I	T1**	NO MO
Stade IIa	T2	NO MO
Stade IIb	T3	NO MO
Stade IIIa	T4	NO MO
Stade IIIb	Tout T	N1 MO
Stade IV	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.

T : tumeur ; N & M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive
N - Ganglions lymphatiques régionaux ; NX statut non évaluable ; N0 absence de métastases ganglionnaires ; N1 présence de métastases ganglionnaires ; **M – Métastases à distance**
 MX statut non évaluable ; M0 absence de métastases à distance ; M1 présence de métastases à distance

B-2. Classification TNM selon l'UICC

Elle est résumée dans le tableau suivant [138].

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis	T<0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T≤2 cm (T1a : ≤1 cm, T1b : >1-2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	T envahit musculuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas et T >2 cm	T envahit le caecum ou T >2-4 cm	T envahit musculuse ou T>2 cm
T3	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
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

T : tumeur.

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

N - Ganglions lymphatiques régionaux

NX statut non évaluable

N0 absence de métastases ganglionnaires

N1 présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance

MX statut non évaluable

M0 absence de métastases à distance

M1 présence de métastases à distance

Stades (toutes tumeurs sauf appendice et pancréas)

Stade 0*	Tis	N0 M0
Stade I	T1**	N0 M0
Stade IIa	T2	N0 M0
Stade IIb	T3	N0 M0
Stade IIIa	T4	N0 M0
Stade IIIb	Tout T	N1 M0
Stade IV	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	N0 M0
Stade II	T2, T3	N0 M0
Stade III	T4	N0 M0
	Tout T	N1 M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

Stades (tumeurs pancréatiques)

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

C. Siège primitif :

L'influence du site primitif sur le pronostic des TNED reste trompeuse car elle est fortement mêlée au stade et à la différenciation histologique. A noter que dans deux études, le site de la tumeur primitive a affecté le pronostic uniquement au stade métastatique [150].

C-1. TNE Pancréatique :

Pour les TNE bien différenciées du pancréas, les études récentes montrent que le nombre de mitoses prédit la survie mieux que l'angio-invasion, la nature fonctionnelle de la tumeur et même le stade [150].

C-2. Les TNE gastrique :

Dans les TNE gastriques, une influence majeure de l'angio-invasion, du nombre de mitoses et du sous-type clinico-pathologique a été rapportée [150].

D. Autres facteurs pronostiques :

D-1. Traitement chirurgical :

Dans certaines séries, l'exérèse de la tumeur primitive était significativement associée à une amélioration de la survie à cinq ans [151] [68]. Le rôle pronostic défavorable d'une chirurgie incomplète ou l'absence de geste chirurgical ont également été rapportés.

D-2.L'évolutivité de la tumeur :

Des études [152] [153] ont montré que L'évolutivité tumorale est également un facteur pronostique majeur.

Dans l'étude de Madeira et al. la survie à cinq ans était de 34 % en cas de tumeur progressive (progression supérieure à 25 % à trois mois d'intervalle), alors qu'elle était de 100 % en cas de tumeur non progressive [151].

D-3 L'âge et le sexe.

L'âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs de mauvais pronostique.



Conclusion

Les TNED sont des tumeurs rares de diagnostic essentiellement anatomopathologique, le pronostic dépend de leurs types et de la PEC qui doit se faire dans un service compétent et expérimenté, ce afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patients.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 45 cas de TNED colligées dans différents services sur une période de 7 ans , et nous a permis de ressortir essentiellement :

- La fréquence élevée des TNE gastriques et grêliques par rapport aux autres TNE digestives.
- La concordance avec les données de la littérature concernant la fréquence élevée des TNE bien différenciées G1 et G2 de l'OMS 2010.
- La concordance de la différenciation morphologique avec le grade histologique comme précisé par la classification OMS 2010.
- La faible utilisation de la batterie d'immunohistochimie pour le diagnostic de malignité de certaines TED, alors qu'elle serait d'une aide précieuse pour certains cas difficiles
- Sur le plan paraclinique, nous avons noté que l'endoscopie et l'écho-endoscopie n'ont pas permis le diagnostic à un stade précoce vu que la majorité de nos patients ont consulté à un stade évolué, avec des métastases au bilan d'extension initial. On a également noté le non recours à l'octreoscan et au bilan hormonal alors que toutes les études récentes s'accordent à souligner leur place incontournable dans la stratégie diagnostique devant une suspicion de TED.

- Sur le plan thérapeutique, nous avons noté l'absence d'utilisation (par manque de moyens) d'analogues de la somatostatine aussi bien pour le traitement symptomatique que pour le traitement anti-tumoral, alors que son bénéfice reste non négligeable.

Toujours sur le plan thérapeutique, nous attirons l'attention sur l'absence de pratique de différentes modalités de traitement des métastases hépatiques (embolisation et chimioembolisation) .

- Enfin nous soulignons avec regret le fort taux de perdu de vu parmi nos patients, essentiellement par manque de moyens, alors que les TED demeurent globalement de bon pronostic à condition d'assurer un traitement approprié et une surveillance prolongée.



Résumés

RESUME

Titre : Tumeurs neuroendocrines digestives : expérience du service d'anatomie pathologique de l'hôpital AVICENNE.

Auteur : AJHOUN Yousra.

Mots clés : Tumeurs neuroendocrines digestives-Classification OMS 2010-Aspects anatomopathologiques-Grade histologique-Pronostic.

L'objectif de ce travail était l'étude des différents aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques des TNED ainsi qu'un reclassement et grading de ces tumeurs selon la dernière classification de l'OMS 2010 et ce à travers une étude rétrospective.

Sur une période de 7 ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2014, 45 cas de TNE gastroentéropancréatiques confirmées histologiquement ont été colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de RABAT. La moyenne d'âge dans notre série était de 45,35 ans avec une prédominance féminine (Sex-Ratio :0,34).

La présentation clinique était non spécifique, dominée par les douleurs abdominales (78%). Sur le plan paraclinique, nous avons noté que l'endoscopie et l'échoendoscopie n'ont pas permis le diagnostic à un stade précoce vu que La majorité de nos patients ont consulté à un stade évolué, avec des métastases au bilan d'extension initial. Après avoir regradé nos cas selon la dernière classification de l'OMS 2010, nos résultats rejoignaient ceux de la littérature à savoir une prédominance des tumeurs neuroendocrines bien différenciées G1 et G2. Malgré les progrès constatés dans le traitement des TNED et la diversité des moyens thérapeutiques seules la chirurgie et la chimiothérapie étaient utilisées dans notre série.

ABSTRACT

Title : Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors :experience of anatomic pathology
departement ,hospital AVICENNE.

Author : AJHOUN Yousra.

Keywords : Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors-OMS 2010 classification,-
Anatomopathological Aspects –Histological grading-Prognosis.

The purpose of this work was to study the Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors clinical presentation,anatomopathological aspects ,treatment and prognosis .A reclassification and grading of those tumors according to the WHO 2010 classification through a retrospective study.

Over 7 years from January 2009 until December 2014, 45 cases of Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors were reviewed retrospectively. The average age in our study was 45,35 years with female predominance (sex-ratio 0,34).

The clinical presentation was non-specific,dominated by abdominal pain (78%).

On the paraclinical side ,we have noticed that the endoscopy and echo-endoscopy had not allowed an earlier diagnosis.indeed 61% of our patients were in the stage of metastases.

After a reclassification of our cases according to the WHO 2010 new classification ,our results were comparable to those in the literature;the predominance of well differentiated NETs G1 and G2.

Although Gastroenteropancreatic NET's treatment progress and the diversity of therapeutic methods,in our study only surgery and chemotherapy were established.

ملخص

العنوان: أورام الجهاز الهضمي الصماء تجريبية قسم علم الأمراض التشريحية المستشفى ابن سينا.

من طرف: أجعون يسرى.

الكلمات الأساسية: أورام الجهاز الهضمي الصماء تصنيف منظمة الصحة العالمية 2010

- المظهر النسيجي- الصف النسيجي- تكهن.

الغرض من هذا العمل: هو دراسة المظاهر السريرية، التشخيصية، العلاجية و التطورية لأورام الجهاز الهضمي الصماء مع إعادة تصنيف و تدرج الأورام وفقا لتصنيف منظمة الصحة العالمية 2010 وذلك من خلال دراسة رجعية.

على مدا سبع سنوات من يناير 2009 الى دجنبر 2014 تم تحصيل 45 حالة من أورام الجهاز الهضمي الصماء المثبتة تشريحيًا. متوسط العمر في دراستنا كان 45,35 عاما مع غلبة في الإناث (نسبة الجنس 0,34). الأعراض السريرية لم تكن خاصة مع هيمنة ألم البطن (78%).

في دراستنا لاحظنا أن التنظير والموجات فوق الصوتية بالمنظار لم يسمحوا التشخيص في مرحلة مبكرة لأن غالبية مرضانا كانوا في مرحلة الانبثاث.

بعد إعادة تصنيف الأورام وفقا لأحدث تصنيف منظمة الصحة العالمية عام 2010 كانت نتائجنا مطابقة لنتائج المنشورة في هذا الميدان.

رغم تطور و تنوع وسائل علاج أورام الجهاز الهضمي الصماء لم يتم استعمال في سلسلتنا سوى الجراحة والعلاج الكيميائي كوسيلة.



Bibliographie

- [1] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thak-ker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61—72.
- [2] Jean-Yves S, Anne Couvelard Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014 *Annales de Pathologie* 2014 ;34 : 40—50
- [3] Kieraldo J, Eversole S, Allen R, Alto P. Carcinoid tumor of the vermiform appendix with distant metastasis a review of the literature and report of two cases. One in a 14-year-old girl. *Calif Med* 1963;99:161–5.
- [4] Berger A. Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes. *Ber Klin Wochenschr* 1882;19:610.
- [5] Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Farankf Z Pathol* 1907;1:425–32.
- [6] Masson P. Carcinoids (Argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. *Am J Pathol* 1928;4:181.
- [7] Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J* 1954;47:795–817.
- [8] Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale organe. Barth. Leipzig; 1938.

- [9] Champaneria MC, Modlin IM, Kidd M, Eick GN, Feyrter F. A precise intellect in a diffuse system. *Neuroendocrinology* 2006;83:394–404. [10] Pearse AGE, Polak JM. Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 1971;12: 783–8.
- [10] Pearse AGE, Polak JM. Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 1971;12: 783–8.
- [11] Montuenga, L.M., Guembe, L., Burrell, M.A., Bodegas, M.E., Calvo, A., Sola, J.J., Sesma, P., and Villaro, A.C. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog. Histochem. Cytochem.* . 2003. 38, 155–272.
- [12] Schonhoff, S.E., Giel-Moloney, M., and Leiter, A.B. Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *s.l. : Endocrinology* , 2004. 145, 2639–2644.
- [13] Wang, Y., Pascoe, H.G., Brautigam, C.A., He, H., and Zhang, X. Structural basis for activation and non-canonical catalysis of the Rap GTPase activating protein domain of plexin. *s.l. : eLife* 2, 2013. e01279.
- [14] Gradwohl, G., Dierich, A., LeMeur, M., and Guillemot, F. neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *s.l. : Proc.Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 2000. 97.

- [15] Delellis RA, Tischler AS. The dispersed neuroendocrine cell system. In : Kovacs K, Asa SL eds. Functional endocrine pathology. Boston : Blackwell Scientific Publications, 1991 : 493-508.
- [16] Lepage C, Racht B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;132:899—904.
- [17] Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113:2655—64.
- [18] Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2563—9.
- [19] Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909—18.
- [20] Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res* 2011;17:759—63.
- [21] Perez EA, Koniaris LG, Snell SE, Gutierrez JC, Sumner 3rd WE, Lee DJ, et al. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg* 2007;31:1022—30.

- [22] Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063—72.
- [23] 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].
- [24] Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45:234—43.
- [25] Luke C, Price T, Townsend A, Karapetis C, Kotasek D, Singhal N, et al. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control* 2010;21:931—8.
- [26] Walter T. et al, *Hepato Gastro* 2013; 20:160-165.
- [27] 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 :549–553.
- [28] Lepage C, Ciccolallo L, de Angelis R, Bouvier AM, Faivre J, Gatta G. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *Int J Cancer*, 2010; 126: 2928–34.
- [29] Al-Salameh A, Aparicio T, Cohen R. Tumeurs neuroendocrines digestives : mise au point. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2013;11(1):1-11.

- [30] Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:3–18.
- [31] Gortz B, Roth J, Krahenmann A, et al. Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am J Pathol* 1999;154:429–36.
- [32] Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L, et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3164–7.
- [33] Delman KA, Shapiro SE, Jonasch EW, et al. Abdominal visceral lesions in von Hippel-Lindau disease: incidence and clinical behavior of pancreatic and adrenal lesions at a single center. *World J Surg* 2006;30:665–9.
- [34] Rindi, G., Villanacci, V., and Ubiali, A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion*.2000; 62 Suppl 1:19–26.
- [35] Bartsch D, Hahn SA, Danichevski KD, Ramaswamy A, Bastian D, Galehdari H, Barth P, Schmiegel W, Simon B, Rothmund M: Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors. *Oncogene* 1999, 18:2367-2371.
- [36] Löllgen, R.M., Hessman, O., Szabo, E., Westin, G., and Akerström, G. (2001). Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 92,812–815.

- [37] Muscarella, P., Melvin, W.S., Fisher, W.E., Foor, J., Ellison, E.C., Herman, J.G., Schirmer, W.J., Hitchcock, C.L., DeYoung, B.R., and Weghorst, C.M. (1998). Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res.* 58, 237–240.
- [38] Nikiforova, M.N., Nikiforov, Y.E., Biddinger, P., Gnepp, D.R., Grosebacher, L.A., Wajchenberg, B.L., Fagin, J.A., and Cohen, R.M. (1999). Frequent loss of heterozygosity at chromosome 3p14.2-3p21 in human pancreatic islet cell tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 51, 27–33.
- [39] Jiao, Y., Shi, C., Edil, B.H., de Wilde, R.F., Klimstra, D.S., Maitra, A., Schulick, R.D., Tang, L.H., Wolfgang, C.L., Choti, M.A., et al. (2011). DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331, 1199–1203.
- [40] Yachida, S., Vakiani, E., White, C.M., Zhong, Y., Saunders, T., Morgan, R., de Wilde, R.F., Maitra, A., Hicks, J., Demarzo, A.M., et al. (2012). Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 36, 173–184.
- [41] Pizzi, S., Azzoni, C., Tamburini, E., Bottarelli, L., Campanini, N., D'Adda, T., Fellegara, G., Luong, T.V., Pasquali, C., Rossi, G., et al. (2008). Adenomatous polyposis coli alteration in digestive endocrine tumours: correlation with nuclear translocation of beta-catenin and chromosomal instability. *Endocr. Relat. Cancer* 15, 1013–1024.

- [42] Banck, M.S., Kanwar, R., Kulkarni, A.A., Boora, G.K., Metge, F., Kipp, B.R., Zhang, L., Thorland, E.C., Minn, K.T., Tentu, R., et al. (2013). The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J. Clin. Invest.* *123*, 2502–2508.
- [43] Gaur, P., Sceusi, E.L., Samuel, S., Xia, L., Fan, F., Zhou, Y., Lu, J., Tozzi, F., Lopez-Berestein, G., Vivas-Mejia, P., et al. (2011). Identification of cancer stem cells in human gastrointestinal carcinoid and neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* *141*, 1728–1737.
- [44] Francis, J.M., Kiezun, A., Ramos, A.H., Serra, S., Pedamallu, C.S., Qian, Z.R., Banck, M.S., Kanwar, R., Kulkarni, A.A., Karpathakis, A., et al. (2013). Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat. Genet.* *45*, 1483–1486.
- [45] Góth, M.I., Hubina, E., Raptis, S., Nagy, G.M., and Tóth, B.E. (2003). Physiological and pathological angiogenesis in the endocrine system. *Microsc. Res. Tech.* *60*, 98–106.
- [46] Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primatesta P, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 1994;70:939–42.
- [47] Kothari T, Mangla JC. Malignant tumors associated with carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1981;3(Suppl.1):43–6.

- [48] Westergaard T, Frisch M, Melbye M. Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. *Cancer* 1995;76:106–9.
- [49] Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, De Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395—401.
- [50] Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757—62.
- [51] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th Edition. New York: Wiley; 2009.
- [52] Scoazec JY, Sabourin JC. 2010 : septième édition de la classificationTNM. *Ann Pathol* 2010;30:2—6.
- [53] Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Klöppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010. p. 13—4.
- [54] Solcia E, Klöppel G, Sobin L. Histological typing of endocrine tumours. 2nd edition. New York: Springer Verlag; 2000.

- [55] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO classification of tumours pathology and genetics. Tumours of endocrine organs. Lyon: IARC; 2004.
- [56] Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34:300—13.
- [57] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th edition. Lyon: IARC; 2010.
- [58] Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395—401.
- [59] La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endo-crine tumours. *Virchows Arch* 1996;429:323—33.
- [60] Dhall D, Mertens R, Bresee C, Parakh R, Wang HL, Li M, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2012;43:489—95.

- [61] Panzuto F, Campana D, Fazio N, Brizzi MP, Boninsegna L, Nori F, et al. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012;96:32—40.
- [62] Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita S, Ichikawa K, Mitomi H, Ohno K, et al. Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence. *Diagn Pathol* 2013;8:65.
- [63] Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer* 2012;48:1608—15.
- [64] Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456: 595—7.
- [65] Cadiot G, Mignon M, GRESZE. Stratégie diagnostique des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27.SS6-1S14.
- [66] Eehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009;14:456—67.
- [67] 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;15:1083—97.

- [68] Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *s.l. : Ann Oncol*, 1997. 8: 685-90.
- [69] Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, et al. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *s.l. : Ann Oncol*, 2001. 12(suppl2):S73-S77.
- [70] Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *s.l. : Br J Cancer*, 1998. 78:1102-7.
- [71] Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayviall JA, Penes MC, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *s.l. : Clin Endoc*, 2004. 60:644-52.
- [72] Goebel S, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *s.l. : Cancer*, 1999. 85:1470-83.
- [73] Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *s.l. : Br J Cancer*, 1998. 86:858-65.

- [74] Nobels FR, Wekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers HH, Lindemans J, de Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the a-subunit of glycoprotein hormones. . s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82:2622-8.
- [75] Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, Ducreux M, Elias D, Ruffié P, et al. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. s.l. : Ann Oncol, 2001. 12(suppl2):S79-S82.
- [76] Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. s.l. : J Endocrinol , 2003.177:337-41.
- [77] Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. . s.l. : Am J Med , 1986. 81:41-48.
- [78] Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, Reid R, Rowsell C, Shah A, Singh S, Van Uum S, Wong R. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement. s.l. : Curr Oncol, 2010. 17:49-64.
- [79] Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2011;18:S17-25.
- [80] Tebbi C, Coppes M. Carcinoid tumor; 2013, www.emedicine.medscape.com/article/986050-overview.

- [81] Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
- [82] Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *s.l. : Endoscopy*, 2010. 42:664-71.
- [83] Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G, et al. EUS-FNA predicts 5-years survival in pancreatic endocrine tumor. *Gastrointest Endosc* 2009;70:907-14.
- [84] Ruszniewski P, Amouyal P, Amouyal G, Grange JD, Mignon M, Bouche O, et al. Localization of gastrinomas by endoscopic ultra-sonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995;117:629–35.
- [85] Piani C, Franchi GM, Cappelletti C, Scavini M, Albarello L, Zerbi A, et al. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for preoperative grading. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:175–81.
- [86] Lennon AM, Newman N, Makary MA, Edil BH, Shin EJ, Khashab MA, et al. EUS-guided tattooing before laparoscopic distal pancreatic resection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1089–94.
- [87] Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology* 2006;241:796–801.
- [88] Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011;2:28–43.

- [89] Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:987–92.
- [90] D'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology* 2009;250:407–16.
- [91] 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.
- [92] Masselli G, Poletini E, Casciani E, Bertini L, Vecchioli A, Gualdi G. Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 2009;251:743–50.
- [93] Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000;214:483–90.
- [94] Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrin* 1999;20(3):157–98.

- [95] Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005;52:731–41.
- [96] Briganti V, Matteini M, Ferri P, Vaggelli L, Castagnoli A, Pieroni C. Octreoscan SPET evaluation in the diagnosis of pancreas neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:515–24.
- [97] Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. Groupe d'étude du syndrome de Zollinger-Ellison. *Gastroenterology* 1996;111:845–54.
- [98] Jyotsna VP, Rangel N, Pal S, Seith A, Sahni P, Ammini AC. Insulinoma: diagnosis and surgical treatment. Retrospective analysis of 31 cases. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:244–7.
- [99] Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *s.l. : Eur J Nucl Med*, 1998. 25:79–83.
- [100] Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, et al. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *s.l. : World J Surg*, 1998. 22:588–92.

- [101] Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *s.l. : J Nucl Med*, 2009. 50:858–64.
- [102] Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz JP, Ruszniewski P, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *s.l. : J Clin Endocrinol Metab*, 2009.
- [103] G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *s.l. : Endocrine*, 2012. 42:80–7.
- [104] Capella C, Heitz PU, Höffler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuro-endocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*. 1995 ; 425 : 547-60.
- [105] Lewis PD (ed.). *The endocrine system*. Churchill Livingstone, 1996.
- [106] Loy TS, Darkow GVD, Quesenberry JT. Immunostaining in the diagnosis of pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 173-82.
- [107] Hamid QA, Corrin B, Sheppard MN et al. Expression of chromogranin A mRNA in small cell carcinoma of the lung. *J Pathol* 1991 ; 163 : 292-7.

- [108] Perkins PL, McLeod MK, Jin L et al. Analysis of gastrinomas by immunohistochemistry and in situ hybridization histochemistry. *Diagn Mol Pathol* 1992 ; 1, 155-64.
- [109] Couvelard A .Anatomie pathologique des tumeurs endocrines du pancréas. *Hépatologie* 2002[7-107-A-10].
- [110] Tordjman G, Roucayrol A-M, Cattan D, Belaiche J, Chagnon J-P, Launay J-M. Tumeurs carcinoides digestives. *Gastroenterologie* 1999[9-089-C-20].
- [111] Saint-Blancard P, Hervouet M, Chapuis O. Carcinome endocrine peu différencié du colon. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31:10-2.
- [112] Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C. Hyperplastic, dysplastic and neoplastic enterochromaffin-like cell proliferations of the gastric mucosa: classification and histogenesis. 1995 : *Am J Surg Pathol*. 19:S1-S7.
- [113] Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. s.l. : *World J Surg*, 1996. 20:168-72.
- [114] Ugras S, Akpolat N, Er M, Yalcynkaya I, Karaayvaz M. Primary composite tumour with bipartite differentiation of the esophagus. *Acta Chir Belg* 2000 ; 100:39-43.

- [115] Wilson CI, Summerall J, Willis I, Lubin J, Inchausti BC. Esophageal collision tumor (Large cell neuroendocrine carcinoma and papillary carcinoma) arising in a Barrett esophagus. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ;124:411-5.
- [116] Gonzalez LM, Sanz-Esponera J, Saez C, Alvarez T, Sierra E, Sanz-Ortega J. Case report: esophageal collision tumor (oat cell carcinoma and adenocarcinoma) in Barrett's esophagus: immunohistochemical, electron microscopy and LOH analysis. *Histol Histopathol* 2003 ;18: 1-5
- [117] Corsi A, Bosman C. Adenocarcinoma and atypical carcinoid: morphological study of a gastric collision-type tumour in the carcinoma-carcinoid spectrum. *Ital J Gastroenterol* 1995 ;27: 303-8
- [118] Levendoglu H, Cox CA, Nadimpalli V. Composite (adenocarcinoid) tumors of the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1990 ;35: 519-25.
- [119] Jiao YF, Nakamura S, Arai T, Sugai T, Uesugi N, Habano W et al. Adenoma, adenocarcinoma and mixed carcinoid-adenocarcinoma arising in a small lesion of the colon. *Pathol Int* 2003 ;53: 457-62.
- [120] Schron DS, Mendelsohn G. Pancreatic carcinoma with duct, endocrine, and acinar differentiation. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1984 ;54: 1766-70.
- [121] Scoazec. Tumeurs endocrines : biologie et physiopathologie. s.l.: Ann Pathol ,2005. 25:447–61.

- [122] Kloppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90:162—6.
- [123] Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40:23—36.
- [124] Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:S1—16.
- [125] Madeira I, Ruzsniwski P. Digestive system carcinoid tumors: treatment. *Rev Med Interne* 1999;20: 421-426.
- [126] Que FG, Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Control* 2002;9:67-79.
- [127] Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231-242.
- [128] Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg* 2001;25:689—92.

- [129] Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. Partie 2. Traitement des métastases hépatiques. *J Chir* 2005;142:208–19.
- [130] Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Levy P, Vilgrain V, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008;247:659–65.
- [131] Elias D, Goere 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;35:1092–7.
- [132] Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet JF, Dromain C, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003;133:375–82.
- [133] Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32:930–8.
- [134] Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001;37:1014–9.

- [135] Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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;27:4656–63.
- [136] Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin JC, Duvillard P, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer* 2004;40:515–20.
- [137] Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762–71.
- [138] Thésaurus nationale de cancérologie digestive : tumeurs neuroendocrines digestives. Version 30 juin 2014.
- [139] <http://www.snfge.com/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-11.pdf>.
- [140] Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Wei Y, Naylor RM, Williamson CW, Bhagwandin V, et al. Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of c-Met and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors. *s.l. : Cancer Disc* 2012. 2:270–87.

- [141] de Baere T, Deschamps F, Teriitheau C, Rao P, Conengraph K, Schlumberger M, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008;**19**:855–61.
- [142] Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El Assoued Y, Couvelard A, O'Toole D, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007;**96**:49–55.
- [143] O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;**19**:585–94.
- [144] Oberg K. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in gastro-enteropancreatic tumours. *Digestion* 1996;**57**(Suppl.1):81–3.
- [145] Saltz L, Kemeny N, Schwartz G, Kelsen D. A phase II trial of alphasinterferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors. *Cancer* 1994;**74**:958–861.

- [146] Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;**21**:2689–96.
- [147] Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer* 2009;**16**: 1351–61.
- [148] Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;**90**:220–6.
- [149] Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, Buscombe JR, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010;**21**:787–94.

- [150] Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;**29**:2416–23.
- [151] É. Baudin ^a, S. Leboulleux ^a, C. Dromain ^b, T. De Baere ^c, D. Elias ^d, P. Duvillard ^e, J. Lumbroso ^a, D. Malka ^b, J. Guigay ^f, B. Bressac ^g, J.-M. Bidart ^h, M. Scumberger ^a, M. Ducreux ^f Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques : diagnostic, caractérisation clinique, pronostic et traitement
- [152] Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodeno-pancreatic area. *Gut* 1998;**43**:422–7.
- [153] McDermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg* 1994;**81**:1007–9.
- [154] Greenberg RS, Baumgarten DA, Clark WS, Isacson P, McKeen K. Prognostic factors for gastrointestinal and bronchopulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1987;**60**:2476–83.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

أورام الجهاز الهضمي الصماء:

تجربة قسم التشريح الدقيق بمستشفى ابن سينا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: يسرى أجمعون

المزودة في 16 يناير 1991 بالقصر الكبير

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أورام الجهاز الهضمي الصماء - تصنيف منظمة الصحة العالمية 2010 -
المظهر النسيجي - الصف النسيجي - تكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: نجاة محاسني

أستاذة في علم التشريح الدقيق

مشرفة

السيدة: كوثر الزناتي

أستاذة مبرزة في علم التشريح الدقيق

السيدة: نوال القباج

أعضاء

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: الحاج عمر المالقي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة