

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 08

**ASPECTS CHIRURGICAUX DES TUMEURS
NEUROENDOCRINES DIGESTIVES :
A PROPOS DE 10 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Imane MBARKI

Née le 25 Mars 1992 à Kénitra

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Les tumeurs neuroendocrines digestives – Octréoscan – Chirurgie.

JURY

Mr. A. BELKOUCHI

Professeur de Chirurgie Viscérale

PRESIDENT

Mr. A. BENKABBOU

Professeur de Chirurgie Viscérale

RAPPORTEUR

Mme. L. AMRANI

Professeur Agrégé d'Hépatogastro-entérologie

Mr. S. BOUTAYEB

Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
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. BENSOUA 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 V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. EL AMRANI Sabah
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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
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. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
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 HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. 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*

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 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. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique

Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
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*
0.
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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie



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

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

Avril 2013

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

***Enseignants Militaires**

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

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

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

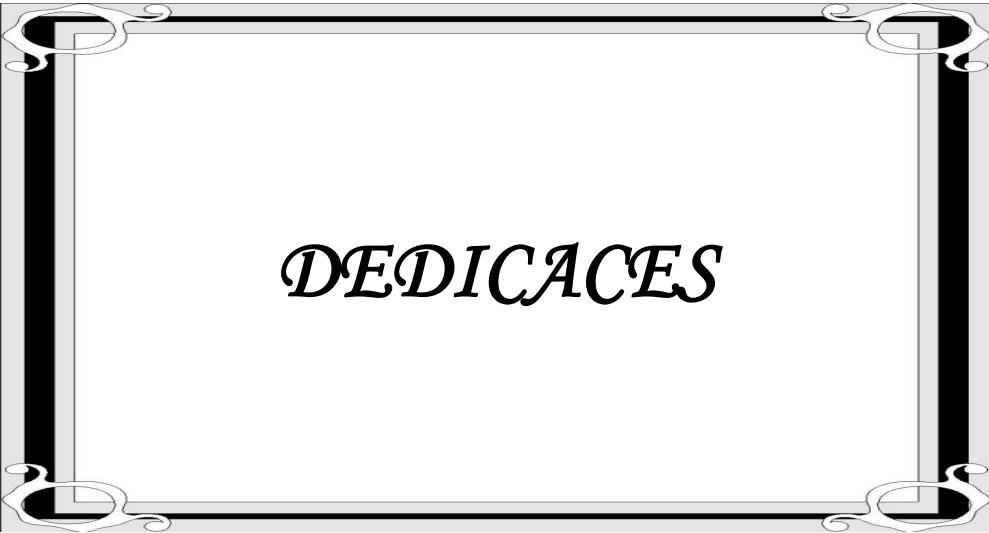
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES

A MES CHERS PARENTS

*Je dédie ce travail aux deux étoiles de ma vie, qui
éclairent mon chemin*

*Pour tous les sacrifices qu'ils ont faits, et pour le
soutien qu'ils m'ont offert au cours de mes longues
années d'étude.*

*J'espère qu'ils puissent trouver dans ce modeste
travail un témoignage d'amour et d'affection envers
vous.*

Je vous aime.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle

Hajja Radia

*A la mémoire de celle qui a combattu sa maladie
jusqu'au bout,*

*Toujours dans mon esprit et mon cœur,
Tes prières, ta douceur et ta sagesse m'accompagne
toujours,*

*J'aurais tant aimé que vous soyer présente à mes
côtés,*

Maïs.....

*Cette thèse demeura à ta mémoire,
Je vous dédie aujourd'hui ma réussite,*

*Que Dieu ait ton âme et quelle repose en paix avec
toutes les autres âmes courageuses.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels
Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir
ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout
mon respect,*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence,
sa miséricorde et vous accueillir
dans son saint paradis.*

*A mon grand -père maternel
Je tiens à travers cette dédicace à vous exprimer
toute mon affection et respect
Puisse Dieu tout puissant, vous procurer
une longue et heureuse vie.*

A MON CHER FRERE

ZOUHAIR

*Merci pour la joie que tu me procures, et aussi
pour tes précieux conseils et ton aide à la
réalisation de ce travail.*

*Puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous
combler d'avantage, t'apporter bonheur, et
t'aider réaliser tes vœux.*

A ma précieuse famille MBARKI

*Veillez accepter l'expression de ma profonde
gratitude pour votre soutien et affection,
J'espère que vous trouver dans la dédicace de ce
travail, le témoignage de mes sincères sentiments.*

*A ma grande famille BAKIR,
Mes tantes maternelles Fatiha, Rachida, Zakia,
Samira
Et mes oncles maternels Aziz, Hamid et Mustapha*

*Aucune dédicace, aucune citation ne saurait
exprimer tout ce que je ressens envers vous,*

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire
et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis
mon enfance,*

*J'espère que votre bénédiction m'accompagnera
toujours.*

*A mes chères amies,
Mchich Fatima-Zahra,
Chebli Hala
Essetti Sara,*

*Mes conseillères, et amies fidèles,
Qui m'ont assisté dans les moments difficiles et
m'ont pris doucement par la main pour traverser
ensemble des épreuves pénibles...*

*Je vous suis très reconnaissante, et je ne vous
remercierai jamais assez pour votre amabilité,
générosité, et aide précieuse.*

*Que Dieu vous protège et vous procure joie
et bonheur et que notre amitié reste à jamais*

*A ma famille adoptive,
A laquelle j'y crois beaucoup
Celle des médecins internes*

L'AMIR

*C'est une grande fierté pour moi d'être
parmi vous,*

*Je vous remercie pour la confiance dont
vous m'avez fait part,*

*A toute la promotion d'internat 2015,
promotion MA NESME7 FIK*

Je vous adore.

Et vive l'AMIR, vive l'internat.



REMERCIEMENTS

*A notre maître et rapporteur
de Thèse*

*Monsieur le professeur Amine Benkabbou
Professeur de Chirurgie viscérale*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me
confiant cet excellent sujet de travail,
Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout
humaines seront pour nous un exemple à suivre dans
l'exercice de notre profession,
Nous tenons à vous remercier pour le meilleur
accueil que vous nous avez réservé.
Veuillez croire à l'expression de notre grande
admiration et notre profond respect.*

*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Belkouchi Abdelkader
Professeur de Chirurgie viscérale et chef de service de
Chirurgie A*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous avez fait en acceptant la présidence de
notre jury de thèse,*

*Nous avons eu la chance et le privilège de
travailler sous votre direction, de profiter de
votre culture scientifique, vos compétences
professionnelles incontestables ainsi que vos qualités
humaines qui vous valent l'admiration et le respect.*

*Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste
travail l'expression de notre haute considération et
notre profond respect pour avoir guidé les premiers
pas de ma carrière.*

*A notre professeur et juge
Monsieur Boutayeb Saber
Professeur agrégé en oncologie médicale*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail,
Nous avons pu, au cours du stage d'interne passé
sous votre direction, apprécier vos qualités
humaines, votre savoir-faire et vos compétences
scientifiques.*

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

*A notre Professeur et juge
Madame le professeur Amrani*

Laïla

Professeur agrégé en Hépatogastrologie

*Nous vous sommes très reconnaissants de
l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

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



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Abbreviations

5-FU	: 5 fluorouracile.
Ac	: Anticorps.
ADP	: Adénopathie.
APUD	: Amine precursor uptake and decarboxylation.
CDKs	: Cyclin dependant kinase.
CE	: Chimioembolisation.
CEIH	: Chimioembolisation intrahépatique.
CgA	: Chromogranine A.
CMT	: Chimiothérapie.
DPC	: Duodéno pancréatectomie céphalique.
FOLFOX	: 5-FU+oxaloplatine.
GHRH	: Growth hormone releasing hormone.
HIFs	: Hypoxia Inducible Factors.
IHC	: Immunohistochimie.
MH	: Métastases hépatiques.
mTOR	: Mammalian target of rapamycin.
NEM 1	: Néoplasie endocrine multiple type 1.
NF1	: Neurofibromatose type 1.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

SDG : Spléno pancréatectomie gauche.

SEER : Surveillance epidemiology and end resultats.

SRS : Scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine.

SZT : Streptozotocine.

TNE-GEP : Tumeur neuroendocrine gastroentéro-pancréatique.

TNM : Tumor-nodes-metastasis.

TSC : Tuberos sclerosis complex.

TVP : Thrombophlébite veineuse périphérique.

UICC : Union for international cancer control.

VEFG : Vascular endothelial factors.

VHL : Von-Hippel-Lindeau.

VIP : Vasoactive intestinal peptide.

VIPome : Tumeur sécrétante la VIP.

Liste des figures

Figure 1: incidence des TNE digestives en fonction du site anatomique.	5
Figure 2: les flushs caractéristiques du syndrome carcinoïde.	17
Figure 3: image de métastases hépatiques MH détectée par l'échographie	18
Figure 4 : MH (image hypodense en C- à gauche) rehaussée en temps artériel.	19
Figure 5 : IRM hépatique en séquence T1 injectée de la phase artérielle montrant une métastase hypervascularisée fortement rehaussée dans le lobe gauche du foie.	20
Figure 6: tumeur primitive grêlique associée à une mésentérite rétractile.	21
Figure 7: tumeur gastrique de petite taille avec ADP associée vue par l'échoendoscopie.	23
Figure 8 : aspect microscopique d'un TNE du grêle (massifs cellules épithéliales régulières, avec peu d'atypies).....	29
Figure 9: les cellules tumorales expriment la synaptophysine dans les TNE (immunomarquage).	29
Figure 10: Flow Chart.	71
Figure 11: Répartition du nombre des cas entre 2013 et 2016.....	72
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.	73

Figure 13 : Répartition des patients selon leur indice de performance ASA et OMS.	74
Figure 14 : Les circonstances de découverte des TNE.	75
Figure 15 : Répartition des explorations complémentaires.	76
Figure 16 : Répartition des localisations des TNE primitives.	77
Figure 17 : Répartition des localisations métastatiques.	78
Figure 18 : Le profil tumoral des patients.	78
Figure 19 : les voies d'abord.	80
Figure 20 : les différents types d'hospitalisation.	81
Figure 21 : répartition des stades des malades.	83

Liste des tableaux

Tableau 1: l'origine embryonnaire des différents segments du tube digestif.....	10
Tableau 2: Les différents types des TNE duodéno pancréatiques	15
Tableau 3: Classification OMS 2010 des TNE.....	31
Tableau 4 : classification des TNE selon l'UICC 2009r	33
Tableau 5:: classification TNM des TNE digestives selon l'ENET	36
Tableau 6: Les grades histologiques des TNE	38
Tableau 7: La classification des complications chirurgicales selon Clavien.	47
Tableau 8: les caractéristiques histologiques de la pièce opératoire.....	82
Tableau 9: La répartition des grades histologiques selon la classification OMS.	82
Tableau 10: la répartition des différents grades de différenciation des TNE.	82
Tableau 11 : répartition de l'index mitotique et l'indice de prolifération Ki67.....	83



INTRODUCTION	1
I. Généralités	2
II. Épidémiologie	4
III. Les maladies héréditaires	6
1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	6
2. Syndrome de Von Hippel-Lindau	7
3. Neurofibromatose de type 1	8
4. Sclérose tubéreuse de Bourneville	8
IV. Les cellules neuroendocrines	9
1. Origine embryonnaire.....	9
2. Organisation anatomique	11
3. Fonction	12
V. Le diagnostic	14
1. La clinique	14
2. La paraclinique	17
A. Imagerie des TNE	17

a. Imagerie conventionnelle	18
✓ Echographie abdominale	18
✓ Tomodensitométrie (TDM)	18
✓ Enteroscanner	20
✓ La vidéo capsule	21
✓ L'échographie cardiaque	21
b. L'endoscopie	22
✓ L'endoscopie conventionnelle	22
✓ L'échoendoscopie	22
c. Imagerie fonctionnelle isotopique	24
✓ Scintigraphie MIBG	24
✓ Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)	24
✓ Imagerie isotopique métabolique	26
3. Les marqueurs biologiques spécifiques	26
4. Apport de l'anatomopathologie dans la PEC des TNE	28
A. Caractéristiques générales	28
B. La classification OMS	30
C. Classification TNM	31

D. Le grade histologique	37
VI. Traitement	38
1. Le but	38
2. Les moyens.....	39
A. Traitement médical	39
a. La biothérapie.....	39
✓ La somatostatine	39
✓ Les interférons- α	40
b. La chimiothérapie.....	41
c. Les thérapies moléculaires ciblées	42
d. Les inhibiteurs de la pompe à protons	43
B. La chirurgie	44
C. La radiothérapie interventionnelle	48
a. L'embolisation	48
b. La chimioembolisation	49
D. La radiothérapie vectorisée interne	49
E. La radiothérapie externe	50
F. La radiofréquence.....	50

3. Les indications.....	51
A. Le traitement des symptômes liés à la sécrétion hormonale	51
a. le contrôle du syndrome carcinoïde.....	51
b. Traitement anti sécrétoire des autres syndromes sécrétoires	53
B. Le traitement des TNE bien différenciées non métastatiques	54
a. La chirurgie du duodéno-pancréas	54
✓ L'énucléation	54
✓ Exérèse pancréatique médiane ou gauche	55
✓ Duodéno-pancréatectomie céphalique(DPC)	56
b. La chirurgie du grêle	56
c. La chirurgie de l'appendice.....	57
d. La chirurgie du colon.....	58
e. La chirurgie de l'estomac	58
✓ Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1.....	58
✓ Dans le cadre des TNE gastriques sporadiques	59
f. La chirurgie du rectum.....	59

C. Le traitement des TNE bien différenciées métastatiques (essentiellement métastases hépatiques)	60
a. Métastases hépatiques bien différenciées macroscopiquement résecables ou destructibles en totalité, peu évolutives.....	61
b. Métastases hépatiques bien différenciées non résecables	62
✓ TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées métastatiques non résecables	62
✓ Autres TNE bien différenciées métastatiques du tube digestif (notamment du grêle)	64
D. Le traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés(G3)	65
a. Pour les CNE peu différenciés sans métastases	65
b. Pour les CNE peu différenciés avec métastases	65
MATERIELS ET METHODES	67
I. Type d'étude, critères d'inclusion et d'exclusion	68
II. Fiche d'exploitation et collecte des données	68
III. Analyse des données	69
RESULTATS	70
I. Critères d'inclusion/exclusion	71
II. Données démographiques et cliniques	72

1. La distribution selon l'âge	72
2. Les antécédents des patients	73
3.L'indice de performance ASA et OMS	74
4. Les circonstances de découverte	74
III. Le bilan pré-thérapeutique	75
1. La biologie	75
2. Les explorations complémentaires	76
IV. Le profil tumoral	77
1 .La localisation de la tumeur primitive	77
2 .La localisation des métastases.....	77
V. La stratégie thérapeutique	79
1 .Le geste chirurgical	79
2. Les voies d'abord	80
3. La durée d'hospitalisation	80
4. Les complications postopératoires	81
VI. L'anatomopathologie	82
1. La pièce opératoire	82
2. Le grade histologique	82

3. Le degré de différenciation	82
4. L'index mitotique/l'indice de prolifération Ki67	83
5. Le stade	83
VII. L'évolution	84
OBSERVATIONS	85
DISCUSSION	90
I. Les données démographiques	91
II. Les données cliniques	92
III. Le site du primitif et des métastases	93
IV. Le bilan pré-thérapeutique	94
V. Les aspects chirurgicaux	95
VI. Les données anatomopathologiques	97
CONCLUSION	99
RESUMES	102
ANNEXES	106
BIBLIOGRAPHIE	115



INTRODUCTION

I. Généralités :

Les tumeurs endocrines digestives représentent un groupe hétérogène de tumeurs ayant des caractéristiques fonctionnelles et morphologiques communes en rapport avec leur différenciation endocrine.

Elles sont hétérogènes par leur présentation clinique, leur évolutivité et leur pronostic.

Les tumeurs endocrines, en général, peuvent se développer à partir des glandes endocrines proprement dites (hypophyse, parathyroïdes, thyroïde, pancréas endocrine, surrénales) ou à partir des tissus comportant un système endocrinien diffus, comme les muqueuses digestives et respiratoires, mais aussi à partir d'organes apparemment dépourvus de cellules endocrines à l'état normal.

Les TNE sont considérés comme des tumeurs rares. Elles représentent environ 1 % des tumeurs digestives.

En pratique, parmi les TNE, il faut distinguer les tumeurs endocrines du tube digestif, et les tumeurs endocrines pancréatiques. De même, la distinction entre les tumeurs bien différenciées et celles peu différenciées est importante en raison des conséquences pronostiques et thérapeutiques qu'elle implique. Les TNE peu différenciées sont en effet caractérisées par leur agressivité et leur rapidité d'évolution, alors que les tumeurs bien différenciées sont habituellement d'évolution lente.

C'est une tumeur certes rare, mais qui fait l'objet d'une attention croissante justifiée par les points suivants :

- Les tumeurs endocrines ont en effet été initialement abordées comme des modèles permettant d'étudier a contrario les cellules endocrines normales, leurs propriétés fonctionnelles et leurs voies de différenciation.
- Une augmentation de l'incidence des années expliquée essentiellement par l'amélioration des moyens diagnostiques.
- Le développement des techniques immunohistochimiques a profondément modifié l'approche diagnostique anatomopathologique de ces tumeurs en permettant une meilleure caractérisation des sécrétions tumorales et de l'expression cellulaire de marqueurs spécifiques.
- L'identification des gènes responsables des principaux syndromes de prédisposition génétique aux tumeurs endocrines a permis d'ouvrir de nouvelles pistes d'étude.

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. Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit être décidée dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

Actuellement, un effort important se poursuit activement pour définir des attitudes consensuelles de prise en charge des patients, notamment en Europe sous l'égide de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS).

Le but de notre étude est de déterminer les particularités de la prise en charge des TNE digestives, ainsi que d'évaluer les modalités thérapeutiques en comparaison avec les données de la littérature existante, afin d'améliorer la prise en charge de nos patients .

II. Épidémiologie :

Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEPs) constituent un groupe de tumeurs plutôt rares, puisque leur incidence est estimée à environ 2,5 à 5 cas pour 100 000. Les données du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) indiquent que la prévalence et l'incidence des TNE-GEPs ont augmenté depuis le milieu des années 1980. Ces tendances peuvent être, en partie, expliquées par l'amélioration des techniques d'imagerie endoscopique et radiologique qui ont abouti à la hausse du nombre de tumeurs bénignes diagnostiquées, ainsi que du nombre de tumeurs découvertes de façon fortuite [1].

Néanmoins, ces chiffres sont probablement sous-estimés puisque des séries autoptiques anciennes rapportent une incidence de 8,4 pour 100 000 [2]. Les registres américains et français rapportent des distributions anatomiques des TNE-GEPs semblables.

La principale étude française indique les incidences suivantes, par ordre d'importance et pour les principales localisations : intestin grêle (38,9%), région colorectale (27,1%) et pancréas (20,5%) [3].

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-GEPs en Europe de l'est, et 46,9% en Europe du nord [4]. Si l'on s'intéresse au degré de différenciation, il apparaît que les TNE-GEPs bien différenciées sont surreprésentées par rapport aux TNE-GEPs peu différenciées (le ratio étant environ de 80/20 pour l'Autriche et l'Angleterre).

De façon globale, les TNE-GEPs représentent environ 1% des tumeurs malignes gastro-intestinales.

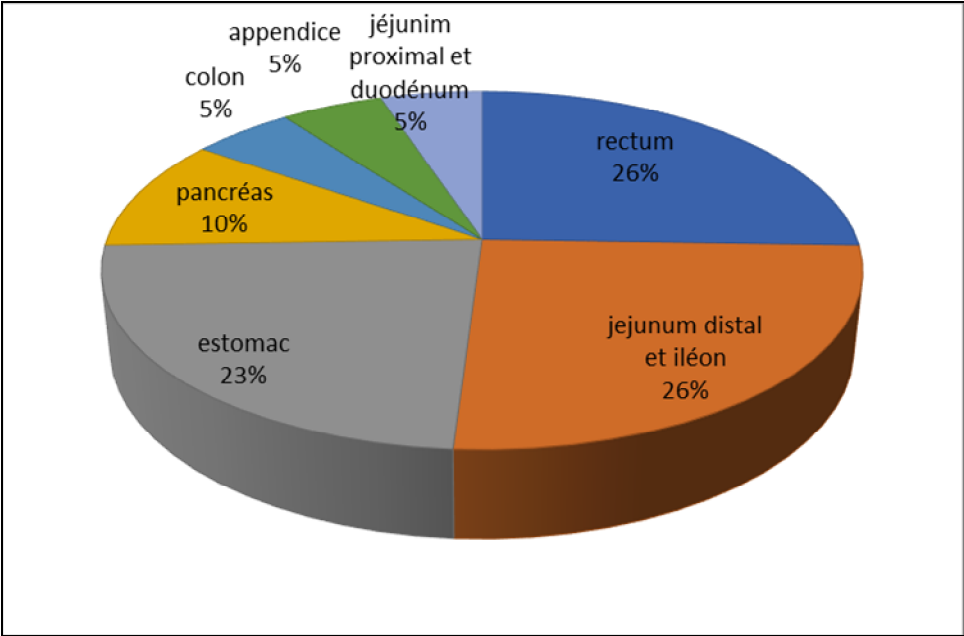


Figure 1: incidence des TNE digestives en fonction du site anatomique.
(D'après le registre de SEER, 2008)

III. Les maladies héréditaires :

Bien que la grande majorité des TNE-GEPs soit sporadique, il existe néanmoins 4 syndromes héréditaires de prédisposition génétique associés à un risque de développement de TNE-GEPs: la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de vonHippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville. De plus, certaines anomalies génétiques ont été décrites pour les TNE-GEPs sporadiques.

1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 :

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, ou syndrome de Werner) est un syndrome de susceptibilité tumorale autosomale dominant qui engendre l'apparition de tumeurs endocrines des parathyroïdes, du duodénum, du pancréas endocrine, de l'antéhypophyse, du cortex surrénalien, du thymus et des bronches. Sa prévalence est estimée à 1 pour 40 000.

La plupart des patients (90%) présentent des atteintes parathyroïdiennes avec des adénomes. La seconde localisation des lésions NEM1, en termes de fréquence, est le tissu entéropancréatique. Des gastrinomes duodénaux sont fréquemment retrouvés, et sont caractérisés par une évolution maligne dans 40% des cas.

Au niveau pancréatique, les lésions causées résultent surtout en des insulinomes, bénins pour la plupart (90% des cas).

Hors insulinomes, de rares tumeurs agressives peuvent émerger, telles des gastrinomes pancréatiques ou des VIPomes.

Le gène NEM1 est situé sur le chromosome 11q13 et code pour la ménine, une protéine de 67 kDa localisée dans le noyau cellulaire, dans le cytoplasme et aux environs des télomères [5]. Des mutations germinales de NEM1 sont identifiables chez 70 à 90% des familles touchées par ce syndrome.

Les profils mutationnels observés dans les lignées germinales et somatiques sont équivalents, et vont donner lieu, dans 80% des cas, à une absence de la ménine ou à sa troncature.

La ménine peut se lier directement à l'ADN[6]et joue un rôle dans la régulation transcriptionnelle via une séquence de localisation nucléaire[6]. La protéine va aussi interagir avec un très grand nombre de partenaires et donc être impliquée dans des mécanismes divers et variés.

2. Syndrome de Von Hippel-Lindau :

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome néoplasique autosomal dominant, résultant de la mutation germinale du gène VHL. Cette pathologie engendre le développement d'hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des phéochromocytomes ou encore des tumeurs pancréatiques. Chez 11 à 17% des patients VHL, c'est le compartiment endocrine qui est touché, avec l'apparition de tumeurs endocrines pancréatiques à potentiel métastatique.

A noter que, dans 20 à 30% des cas, l'absence de la protéine VHL (pVHL) est due à des délétions larges du gène VHL.

Le gène suppresseur de tumeur VHL est localisé sur le chromosome 3p25-26 et code pour pVHL qui transite entre le noyau et le cytoplasme et dont une

des fonctions va être de dégrader la sous-unité α des facteurs HIFs. L'absence de pVHL va donc induire une stabilisation des HIFs et la production non contrôlée des facteurs de croissance (dont le VEGF) qui vont favoriser le développement tumoral [7].

pVHL possède d'autres rôles complexes, notamment dans la régulation du cycle cellulaire, la transcription (élongation de l'ARN et stabilité de l'ARN messager) et l'organisation du cytosquelette [8].

3. Neurofibromatose de type 1:

La neurofibromatose de type 1 (ou maladie de Recklinghausen) est une maladie autosomale dominante relativement fréquente (incidence estimée à 1 cas pour 2500) qui prédispose à des tumeurs cutanées et à des tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique.

Chez un faible pourcentage de patients, la NF1 est aussi responsable de phéochromocytomes, de paragangliomes, et de tumeurs de la sphère digestive (duodénum principalement, estomac et pancréas plus rarement). Cette pathologie résulte de la perte de fonction de la neurofibromine 1, protéine codée par le gène NF1 (chromosome 17q11-2) et impliquée dans la régulation négative des petites protéines G (Ras-GTP/Ras-GDP notamment) et la voie mTOR via une action sur la protéine TSC2 [9].

4. Sclérose tubéreuse de Bourneville:

La sclérose tubéreuse de Bourneville (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) est aussi un syndrome génétique de nature autosomale dominante dû à

l'inactivation de 2 gènes, TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3), codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine.

Les deux protéines régulent négativement la signalisation mTOR, et l'absence d'une de ces protéines va entraîner une suractivation de la voie de signalisation. Une étude a d'ailleurs montré que l'inactivation de TSC2 dans des cellules β -pancréatiques induisait leur prolifération, de façon mTOR dépendante.

IV. Les cellules neuroendocrines :

1. Origine embryonnaire:

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 développementale 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 [10].

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 [11] L'intestin embryonnaire est divisé en trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur) (tableau 1) qui possèdent chacun un compartiment spécifique de précurseurs d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales du segment considéré. 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.

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

Tableau 1: l'origine embryonnaire des différents segments du tube digestif.

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 dont :

- 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 [12].

- 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. Les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques peuvent émerger à partir de n'importe quelle cellule ou structure endocrine du tractus digestif.

2. Organisation anatomique :

Trois modes d'organisation anatomique caractérisent les cellules endocrines :

- Des cellules endocrines constituent des organes autonomes, ou glandes endocrines, tels que l'hypophyse, la thyroïde ou le thymus.
- Des cellules associées aux organes sexuels.
- Des cellules associées à d'autres types cellulaires, au sein desquels elles forment le système endocrinien diffus. C'est à cette dernière catégorie qu'appartiennent les cellules endocrines du tractus digestif et celles annexées aux muqueuses respiratoires et au revêtement de nombreux canaux excréteurs des glandes endocrines.

Le système endocrine diffus associé au tractus digestif peut être d'ailleurs considéré comme la plus grande glande endocrine de l'organisme, tant en termes de densité cellulaire que de variétés d'hormones synthétisées et sécrétées.

3. 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 la fixation de l'hormone sur un ou des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules cibles et cette 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.

Les hormones sont classiquement sécrétées par les cellules endocrines dans le tissu conjonctif, avant de rejoindre éventuellement le réseau vasculaire.

Trois voies d'action des hormones sont alors envisageables :

- La voie endocrine qui correspond au passage de l'hormone dans la circulation sanguine et à sa diffusion dans l'ensemble de l'organisme, opérant ainsi une action sur des cibles cellulaires situées à distance,
- La voie paracrine qui correspond à la diffusion locale de l'hormone, permettant ainsi une action sur des cibles cellulaires à courte distance,
- La voie autocrine qui correspond au cas où la cellule productrice de l'hormone et la cellule cible sont une seule et même cellule.

Les hormones utilisent majoritairement la voie d'action endocrine et sont capables de réguler leur synthèse et sécrétion par un mécanisme de rétrocontrôle

négatif. Ce rétrocontrôle est la conséquence de l'action biologique de l'hormone sur la cellule cible et est une caractéristique spécifique de ce type particulier de protéine.

Les hormones 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 telles que l'adrénaline ou les hormones stéroïdiennes,
- Les hormones peptidiques de nature protidique, solubles dans le plasma et qui sont sécrétées par les cellules endocrines.

Si l'on prend l'exemple du tube digestif, il est recensé, à ce jour, au moins 13 types différents de cellules endocrines qui vont sécréter différentes hormones comme la sérotonine, la somatostatine ou encore la gastrine.

Dans le pancréas, les cellules endocrines sont regroupées en structures appelées îlots de Langerhans et sont aussi de nature sécrétoire différente. On distingue les cellules α (qui sécrètent le glucagon), β (insuline), ω (somatostatine), PP (polypeptide pancréatique) et ϕ (ghréline).

Ces médiateurs sont stockés dans des vésicules ou grains de sécrétion et leur sécrétion est régulée par des récepteurs couplés aux protéines G, des canaux ioniques ou encore des récepteurs à activité tyrosine-kinase. En réponse à des stimuli extracellulaires, les médiateurs contenus dans les grains de sécrétion seront libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose. Ces grains de

sécrétion assurent aussi la fonction de maturation des hormones qu'ils contiennent. En effet, ils participent à l'activation de la pro-hormone en hormone active via un équipement enzymatique riche, dont font partie les convertases PC1, 2 et 3[13].

D'autres protéines composant la matrice des grains de sécrétion, comme la chromogranineA (CgA), sont indispensables aux mécanismes de fusion des grains de sécrétion à la membrane cellulaire[14]. La CgA est donc libérée avec l'hormone dans le milieu extracellulaire et, en ce sens, est considérée comme un marqueur endocrine qui pourra être dosé dans le sérum humain.

D'autres protéines, telle que la synaptophysine (glycoprotéine membranaire des vésicules de sécrétion), sont des marqueurs dits « neuroendocrines » car communs aux cellules endocrines et nerveuses.

Cette expression de marqueurs communs justifie d'ailleurs le terme de « tumeur neuroendocrine ».

V. Le diagnostic :

1. La clinique :

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

Les tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques sont souvent des tumeurs fonctionnelles sécrétrices d'hormones ; on distingue les insulinomes, les gastrinomes, les vipomes, les glucagonomes et les somatostatинomes (tableau 2).

	Hormones	Symptômes
Insulinomes	Insuline	*hypoglycémie survenant lors du jeun ou d'exercice.
Gastrinome	Gastrine	*ulcères duodénaux réfractaires aux IPP. *diarrhées sécrétoires. *30% dans le cadre d'un NEM1.
VIPomes	VIP	*diarrhées sécrétoires sévères. *hypokaliémie *hypovolémie. *achlorhydrie.
Glucagonomes	Glucagon	*érythème nécrolytique migrant. *intolérance au glucose ou diabète. *TVP. *dépression. *20% sont liées au NEM1.
Somatostatинomes	Somatostatine	*diabète. *cholélithiase. *stéatorrhée. *achlorhydrie.

Tableau 2: Les différents types des TNE duodéno-pancréatiques

Les symptômes cliniques peuvent suggérer une tumeur primitive telle qu'une TNE pancréatique en cas de sécrétion d'insuline ou de glucagon, une TNE duodéno-pancréatique en cas de gastrinome, une tumeur de l'estomac en cas de sécrétion histaminique pure, une TNE iléale en cas de douleur

abdominale associée a des symptômes liés a la sécrétion de sérotonine. Toutefois, une sécrétion hormonale est le plus souvent non spécifique d'un primitif donné et révélé une TNE bien différenciée dans la plus grande majorité des cas à un stade plus précoce qu'une tumeur non fonctionnelle.

Ces sécrétions hormonales peuvent causer beaucoup de morbidités (crise carcinoïde, hypoglycémie, ulcère, thrombus, cœur carcinoïde...), ce qui impose leur recherche, et leur prise en charge médicale avant toute procédure invasive [15].

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

Ce syndrome regroupe des symptômes tels que [15] :

- Les flushs : Coloration rouge ou violacée du visage et de la partie supérieure du tronc qui dure quelques minutes voire plus, déclenchés par la prise d'alcool, l'effort ou la forte émotion.
- Diarrhée motrice et sécrétoire avec des douleurs abdominales
- Cardiopathie carcinoïde : c'est un facteur pronostic majeur, qu'il faut dépister systématiquement par une échocardiographie (insuffisance cardiaque droite par atteinte valvulaire sur épaissement fibreux de l'endocarde)
- Bronchoconstriction, tégangiectasies

- Crise carcinoïde : collapsus, tachycardie, arythmie, wheezing, crises de flushs, déclenchée par une manipulation de la tumeur

Dans la majorité des cas l'existence d'un syndrome carcinoïde traduit la présence des métastases hépatiques ou une volumineuse tumeur (dépassement des capacités métaboliques hépatiques).



Figure 2: les flushs caractéristiques du syndrome carcinoïde.

2. La paraclinique :

A. Imagerie des TNE :

Dans la prise en charge des TNE, l'imagerie joue un rôle essentiel à plusieurs niveaux : localiser la tumeur dont le diagnostic est déjà posé, réaliser aussi le bilan d'extension et d'opérabilité de la maladie, recherche des signes évocateurs de prédisposition néoplasique et sert à évaluer la réponse aux traitements en déterminant la pente évolutive tumorale.

a. Imagerie conventionnelle:

✓ Echographie abdominale :

Elle ne garde une place que dans la détection des métastases hépatiques [16].

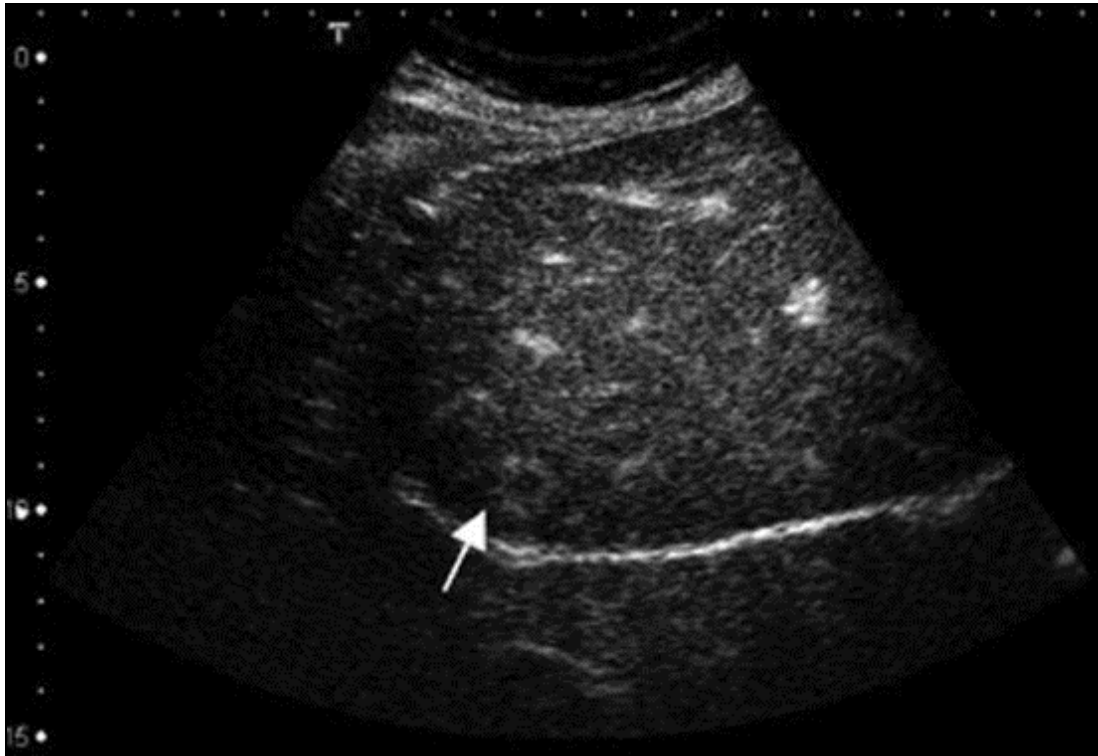


Figure 3: image de métastases hépatiques MH détectée par l'échographie

✓ Tomodensitométrie (TDM) :

C'est l'examen de base, permettant de détecter les lésions primitives dans 20% à 70% des cas, les métastases ganglionnaires abdominales dans 46% des cas, les métastases hépatiques(MH) dans 46% à 70% des cas, les métastases ganglionnaires médiastinales dans 31% des cas et les métastases osseuses dans 10% des cas [16].

Elle doit être réalisée sur deux temps : un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70 sec) car les tumeurs bien différenciées-très vascularisées se rehaussent au temps artériel tardif [17].

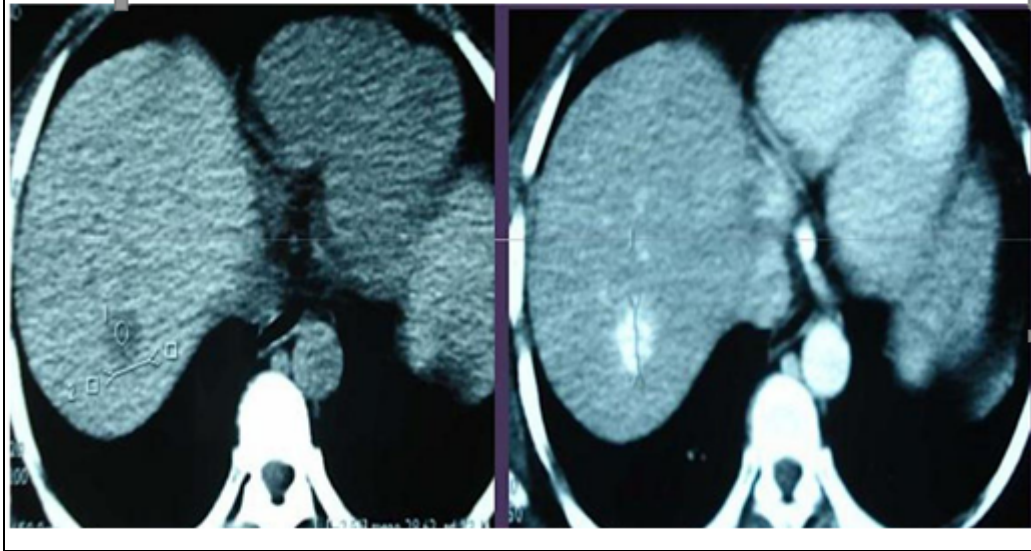


Figure 4 :MH (image hypodense en C- à gauche) rehaussée en temps artériel.

L'imagerie par résonance magnétique (L'IRM) :

A des meilleures performances dans la détection et la caractérisation des métastases hépatiques et osseuses. Elle est indispensable au bilan d'extension lorsque les métastases semblent être résecables. La recherche d'une localisation extra-hépatique doit être systématique, en cas de métastases hépatiques, et doit inclure une IRM rachidienne [18].

L'angioTDM et l'angioIRM ont devancé l'angiographie plus invasive. Elles permettent la vascularisation des lésions tumorales, et en préopératoire, sont nécessaires pour visualiser les rapports vasculaires de la masse tumorale essentiellement l'artère mésentérique supérieure [16].

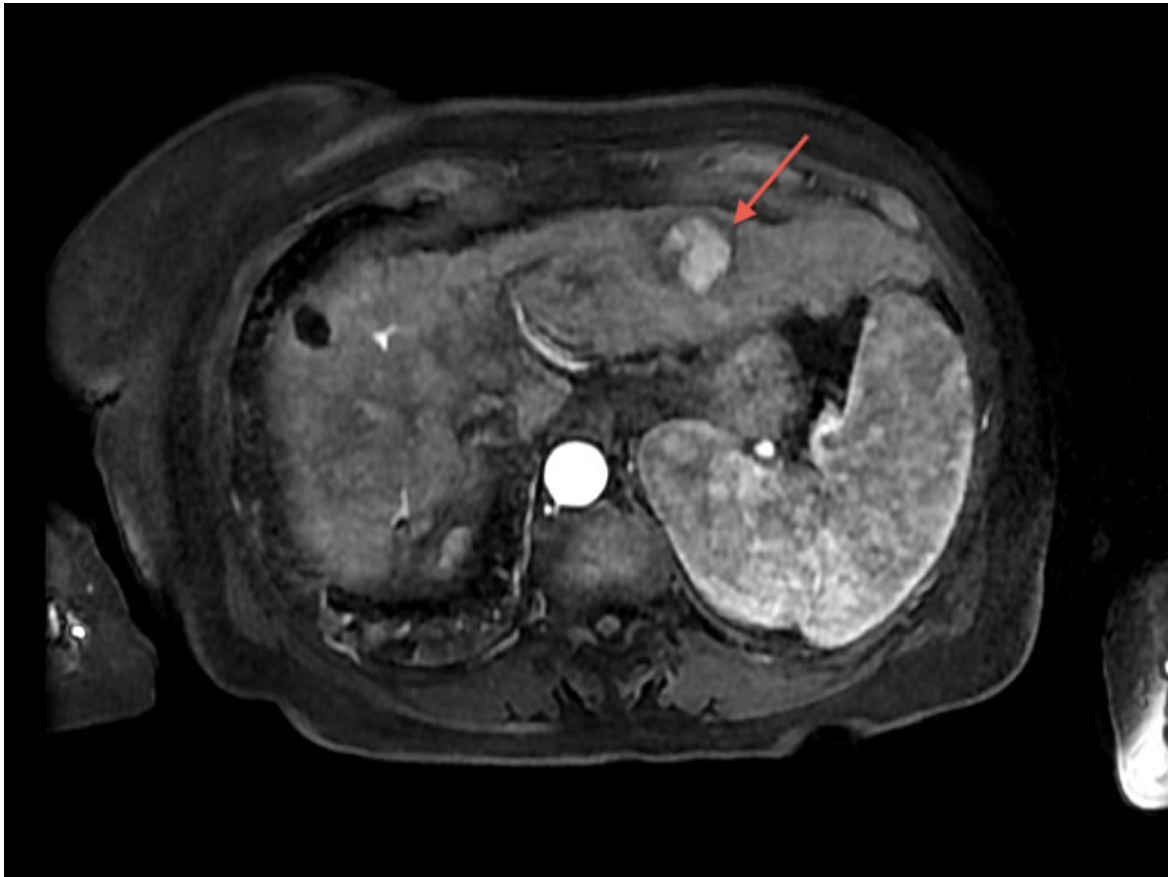


Figure 5 :IRM hépatique en séquence T1 injectée de la phase artérielle montrant une métastase hypervascularisée fortement rehaussée dans le lobe gauche du foie.

✓ Enteroscanner :

Pour la détection des lésions primitives intestinales, non détectées par la TDM classique, sous forme de masse intraluminaire ou d'épaississement pariétal.

Cette technique présente une sensibilité de 84,7% et une spécificité de 96,9% dans la détection des lésions de l'intestin grêle [15].

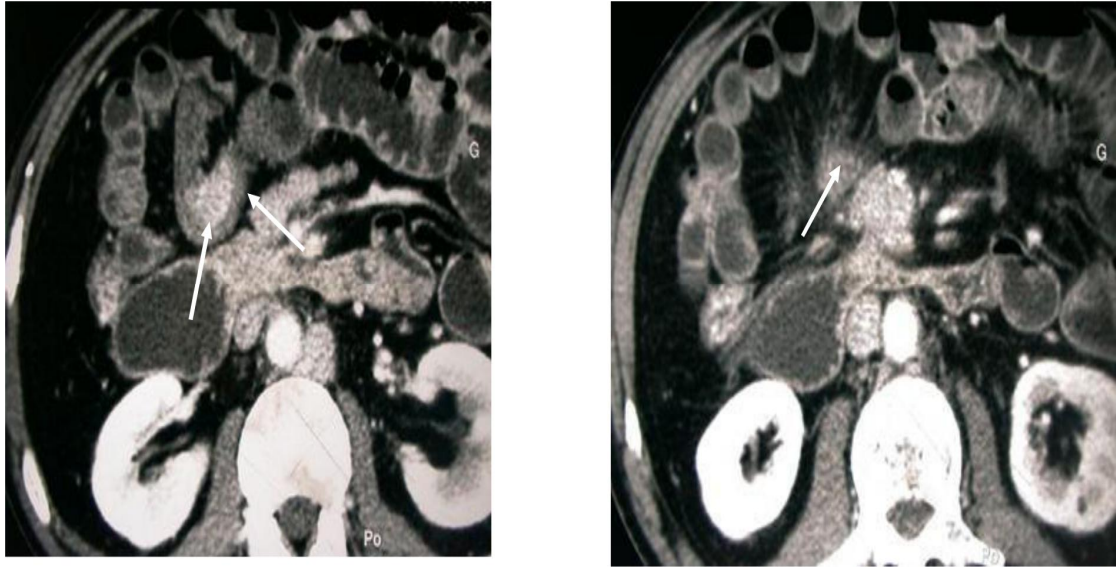


Figure 6:tumeur primitive grêlique associée à une mésentérite rétractile.

✓ La vidéo capsule :

Est une nouvelle méthode d'imagerie non invasive, permettant une bonne visualisation de la muqueuse intestinale, et le recherche l'étiologie d'un saignement occulte. Par ailleurs, son utilisation est limitée car ne permet pas la visualisation de l'environnement péri digestif [15].

✓ L'échographie cardiaque :

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

b. L'endoscopie:

✓ L'endoscopie conventionnelle :

Les lésions digestives hautes sont accessibles à l'endoscopie haute. Elle peut détecter les TNE œsophagiennes, gastriques, et duodénales.

Les lésions digestives basses prédominent au niveau du rectum, une simple rectosigmoidoscopie peut être effectuée. Toutefois, une coloscopie totale doit être faite compte tenu du fait qu'elles s'associent à un adénocarcinome du colon dans 20% des cas [16].

✓ L'échoendoscopie :

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

Pour les tumeurs duodéno-pancréatique sécrétantes, l'échoendoscopie est nettement performante pour chercher la tumeur primitive et étudier ses rapports avec les organes de voisinage, en particulier les vaisseaux et les voies biliaires [15]. Elle améliore la détection des tumeurs petites et sous muqueuses et permet d'évaluer l'envahissement pariétal et locorégional [16].

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

Par ailleurs sa sensibilité est moindre dans les insulinomes extra-pancréatiques. En effet, 80% des gastrinome dans NEM1 sont trouvés dans le

duodénum et dans ce cas-là, une fibroscopie haute ou un TDM ou une IRM doivent préférentiellement être effectuées en premier intention. Mais la combinaison de l'échoendoscopie et la scintigraphie à l'ocréotide augmente cette sensibilité à environ 90% [19].

Pour les tumeurs rectales, le taux de détection atteint les 90% [16].

L'échoendoscopie a aussi un rôle important chez les patients ayant une NEM 1 car ils peuvent présenter des TNE pancréatiques non fonctionnelles dans 80% à 100% des cas et le plus souvent de petite taille (<0,5cm), qui peuvent passer inaperçues avec des techniques conventionnelles [19].

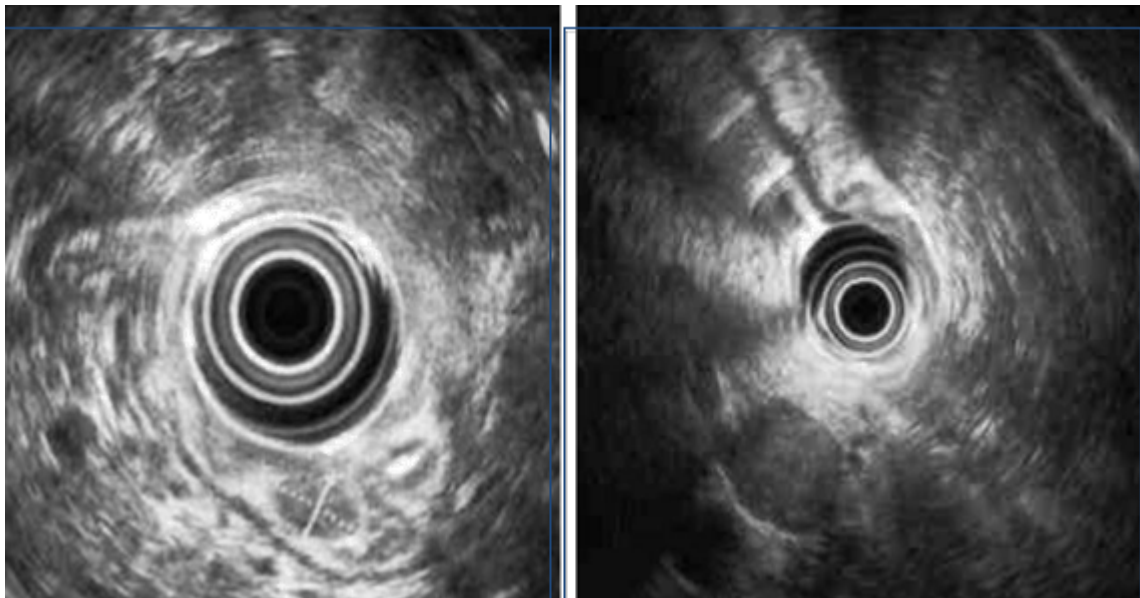


Figure 7: tumeur gastrique de petite taille avec ADP associée vue par l'échoendoscopie.

c. Imagerie fonctionnelle isotopique:

✓ Scintigraphie MIBG :

L'123I MIBG (méta-iodobenzylguanidine) est historiquement le premier agent d'imagerie fonctionnelle des tumeurs neuroendocrines. De par son analogie structurale avec la noradrénaline, elle est capable de diffuser dans l'espace intersynaptique puis est activement recapturée par les récepteurs des terminaisons adrénergiques. Elle s'accumule sélectivement dans les organes du système sympathique sécrétant des catécholamines et les tumeurs qui en dérivent. Le traceur est éliminé par la voie métabolique hépatique et surtout par la voie urinaire. Elle reste le traceur de référence pour l'exploration des phéochromocytomes, des paragangliomes et des neuroblastomes [20]. Elle peut également être utilisée pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas avec une sensibilité estimée à 60-70%.

✓ Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) :

La somatostatine, hormone peptidique, exerce sur la majorité des cellules endocrines un rôle de régulation qui se traduit par l'inhibition de nombreuses fonctions digestives comme la sécrétion, la motricité et la prolifération cellulaire. Son action passe par cinq récepteurs spécifiques (sst1-5) qui appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

L'expression des récepteurs de type sst2 a été mise en évidence au niveau de la plupart de tumeurs neuroendocrines [21]. Cette propriété est utilisée depuis plusieurs années pour leur diagnostic et leur traitement.

La somatostatine ayant une demi-vie très courte, des analogues de demi-vie plus longue ont été synthétisés, le plus utilisé étant le ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan®, 15Mallinckrodt Medical). Son affinité est élevée pour le sst2, relative pour le sst5, plus faible pour le sst3 et quasi nulle pour les sst1 et 4. Son élimination est principalement urinaire avec cependant un passage hépatobiliaire. Sa demi-vie effective après l'injection intra-veineuse est longue (2.8 jours), et permet l'examen du corps entier en face antérieure et postérieure grâce à l'utilisation d'une caméra γ [20].

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) a considérablement amélioré le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, qu'elles soient primitives ou secondaires.

La sensibilité globale de la technique varie entre 60 et 100%.

La visualisation des tumeurs en SRS dépend principalement de leur densité en récepteur sst2 et ne dépend pas du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Elle est plus faible pour les insulinomes (60%), qui expriment peu de récepteurs de type 2.

L'association de la SRS à l'échoendoscopie permet la localisation du site tumoral chez 90% des patients. De plus, la positivité de la SRS est un facteur prédictif de réponse au traitement par les analogues de la somatostatine radiomarqués [22].

✓ Imagerie isotopique métabolique :

Il existe également des techniques de TEP-CT spécifiques du métabolisme tumoral utilisant le ¹⁸F-déoxyglucose (FDG) et la ¹⁸F-dihydroxyphénylalanine (FDOPA).

Le FDG-TEP-CT a démontré de meilleures performances diagnostiques que la SRS chez les patients atteints de TNE bien différenciées à indice KI67 élevé (> 10 %) et est un facteur pronostique péjoratif indépendant [23].

Ainsi, un FDG-TEP-CT est actuellement indiqué si la SRS est négative, ou si l'indice de prolifération Ki67 est > 10 %. Le TEP-CT utilisant la FDOPA mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminés et l'activité des enzymes des décarboxylases, qui sont élevées dans les TNE et, en particulier, celles sécrétant de la sérotonine. Cette technique a démontré de meilleures performances diagnostiques en comparaison avec la scanographie et la SRS. En particulier, elle permet une détection efficace des localisations primitives et secondaires et a démontré un impact clinique significatif [24].

Elle est actuellement recommandée en cas de négativité de la SRS ou si un bilan lésionnel plus précis est indispensable [25.26].

3. Les marqueurs biologiques spécifiques :

Les deux principaux marqueurs utilisés dans les TNE sont le 5HIAA urinaire et la chromogranine A (CgA).

Le 5HIAA est un métabolite de la sérotonine. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire pour le diagnostic de TNE intestinales sont respectivement

de 50 à 70 % et 90 à 100 %, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde [27]. La sérotonine étant produite presque exclusivement par les TNE intestinales, une élévation du 5HIAA urinaire prédit une origine intestinale devant des métastases de TNE de primitif inconnu.

Des taux élevés du 5HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde [28]. Néanmoins, les variabilités inter- et intra-individuelles de ce marqueur sont importantes et de nombreux faux positifs existent, notamment alimentaires.

Pour minimiser ces biais, la mesure de leur concentration urinaire requiert un recueil sur 3 jours, précédé d'un régime pauvre en tryptophane et sérotonine, ce qui est contraignant pour les patients [26]. Le dosage de la sérotonine ne doit plus être pratiqué.

La mesure de la CgA plasmatique est simple mais les variations inter- et intra-individuelles sont importantes et il existe de nombreuses causes de faux positifs (inhibiteurs de la pompe à protons, insuffisance rénale, absence de jeûne, activité physique, corticothérapie..).

Plusieurs études ont montré que le taux plasmatique de CgA était corrélé à l'importance de la masse tumorale et, en particulier, au volume métastatique [29]. Par conséquent, bien que sa sensibilité pour le diagnostic de TNE intestinales ne soit que de 10 à 50 % pour les tumeurs localisées, celle-ci atteint 70 à 100 % au stade métastatique, ce qui en fait le meilleur marqueur diagnostique [29].

Enfin, les variations de la concentration de CgA dans le temps pourraient refléter l'évolution de la masse tumorale, en particulier une diminution précoce sous traitement pourrait être prédictive de bonne réponse, alors qu'une élévation semble prédire une rechute ou une progression [30].

4. Apport de l'anatomopathologie dans la PEC des TNE :

A. Caractéristiques générales :

Etant donné la nature hétérogène des TNE-GEPs, ainsi que l'absence de mutations génétiques caractéristiques (mis à part les syndromes de prédisposition détaillés auparavant), c'est principalement l'anatomopathologie qui a pu apporter les outils nécessaires à l'étude de ce groupe très particulier de tumeurs.

Des sociétés savantes européennes et internationales se sont basées sur les propriétés anatomopathologiques des TNE-GEPs pour établir une classification adaptée, des recommandations de prise en charge spécifiques ainsi que des outils diagnostiques pour mieux traiter les patients.

De manière générale, les TNE-GEPs ont une architecture lobulaire ou trabéculaire, un stroma d'abondance variable mais toujours hypervascularisé. Les cellules tumorales endocrines ont un aspect très stéréotypé : elles sont monomorphes et de taille moyenne, possèdent un noyau à chromatine fine en position centrale et un cytoplasme abondant et à limite nette.

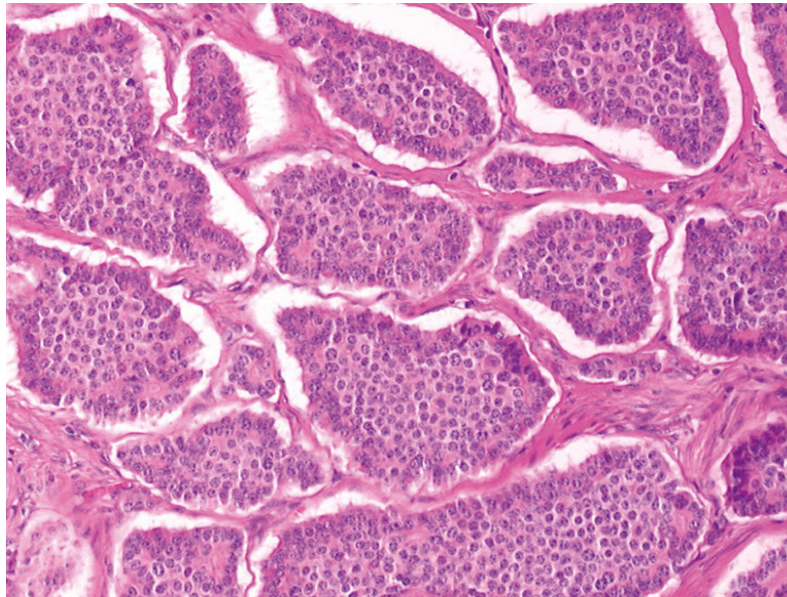


Figure 8 : aspect microscopique d'un TNE du grêle (massifs cellulés épithéliales régulières, avec peu d'atypies)

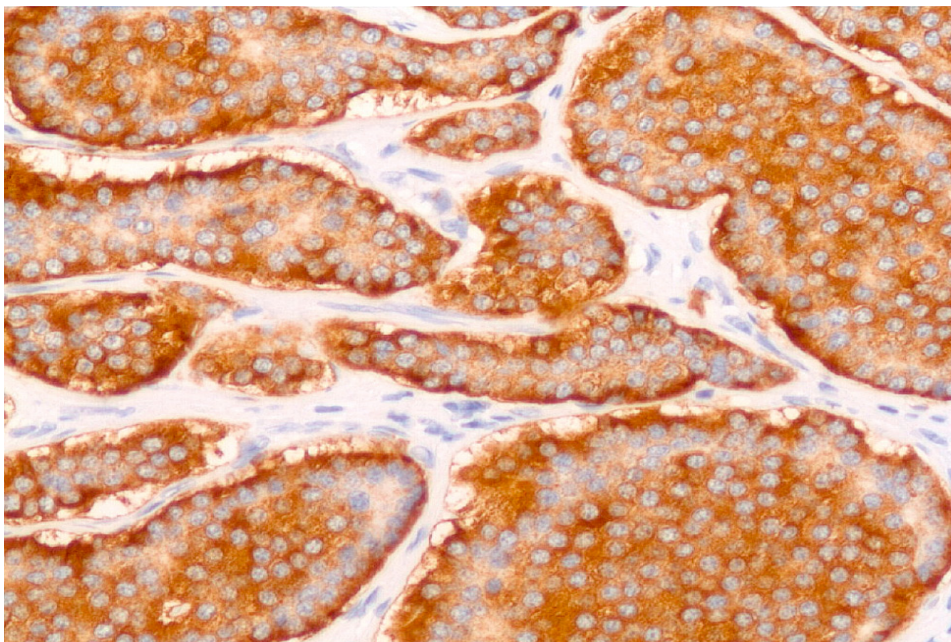


Figure 9: les cellules tumorales expriment la synaptophysine dans les TNE (immunomarquage).

B. La classification OMS:

L'organisation mondiale de la santé (OMS) fait apparaître les TNE-GEPs dans sa classification pour la première fois en 2000. Cette classification dite « OMS 2000 » est ensuite complétée en 2004 pour les tumeurs neuroendocrines du pancréas.

Cette classification distingue, dans un premier temps, les tumeurs endocrines pures et les tumeurs mixtes endocrines-exocrines. Dans un second temps, les TNE-GEPs sont classées de façon uniforme en trois catégories : (a) les tumeurs endocrines bien différenciées de comportement bénin, (b) les tumeurs endocrines bien différenciées de comportement incertain et les carcinomes bien différenciés de comportement malin mais de bas grade et (c) les carcinomes peu différenciés de comportement malin et de haut grade. Dans un dernier temps, ces tumeurs sont distinguées selon leur site anatomique d'origine, leur taille, leur degré de prolifération ou encore leur degré d'extension.

En 2010, l'OMS a actualisé sa classification des TNE-GEPs [31] et introduit plusieurs changements :

- Le terme « neuroendocrine », abandonné en 2000, est officiellement adopté puisque les cellules endocrines expriment des marqueurs communs aux cellules nerveuses (synaptophysine ou PGP9.5 par exemple) ;
- Le terme « néoplasmes neuroendocrines » rassemble les TNE-GEPs bien et peu différenciés ;

- Les tumeurs neuroendocrines du tractus digestif et du pancréas sont individualisées.

En intégrant certains critères du grade tumoral, la classification OMS 2010 distingue trois catégories de TNE-GEPs :

- Les tumeurs neuroendocrines G1,
- Les tumeurs neuroendocrines G2,
- Les carcinomes neuroendocrines à grande ou petites cellules G3.

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

Tableau 3:Classification OMS 2010 des TNE.

*/(10 champs à fort grossissement)

C. Classification TNM:

Longtemps, aucune classification TNM n'était disponible pour les TNE digestives. Mais aujourd'hui, plusieurs classifications existent, deux entre elles sont les plus connues et les plus utilisées : la classification TNM par

l'UICC/AJCC parue en 2010 et une autre proposée par la société européenne des TNE (ENETS) utilisée depuis 2010.

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

Les propositions de l'ENEST concernent toutes TNE GEP, bien ou peu différenciées, quelque soit le siège anatomique. Par ailleurs, la classification TNM de l'UICC ne concerne que les TNE digestives bien différenciées ; les TNE peu différenciées digestives et les TNE pancréatiques bien ou peu différenciées [32] seront classées comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation.

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

La classification TNM des TNE-P proposée par l'UICC, celle de les classer comme des carcinomes non neuroendocrines pancréatiques a été critiquée par les chirurgiens qui soulignent que les TNE et les adénocarcinomes entretiennent des rapports différents avec les vaisseaux qu'ils engainent. Les TNE envahissent rarement les parois des vaisseaux ce qui permet de les cliver en peropérateur [32].

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non evaluable				
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 musculéuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas et T >2 cm	T envahit le caecum ou T >2-4 cm	T envahit musculéuse ou T>2 cm
T3	T envahit la séreuse	- T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule) -T envahit sous séreuse (iléon.iéjunum)	T dépassant le pancréas mais n'envahit pas axe coeliaque ni artère mésentérique	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 péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

Tableau 4 : classification des TNE selon l'UICC 2009r

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

N : ganglions lymphatiques régionaux, identiques pour les deux classifications

Nx	Statut non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Présence de métastases ganglionnaires

M : métastases à distance, identiques pour les deux classifications.

Mx	Statut non évaluable
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Stades : dans toutes les tumeurs sauf au niveau de l'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 colon, Ia et Ib correspondent respectivement aux tumeurs T1a et T1b, voir tableau ci-dessus.

Stade (appendice) :

Stade I	T1	NOM0
Stade II	T2,T3	NOM0
Stade III	T4 Tout T	NOM0 N1M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

Stade (pancréas) :

Stade 0	Tis	NOM0
Stade Ia	T1	NOM0
Stade Ib	T2	NOM0
Stade IIa	T3	NOM0
Stade IIb	T1, T2, T3	N1M0
Stade III	T4	Tout N M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non evaluable				
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	T envahit musculieuse ou T>2 cm
T3	T envahit séreuse	T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule, jéjunum proximal) – T envahit envahit sous- séreuse (iléon,	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 sup), estomac, rate, côlon ou surrénale	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

Tableau 5:: classification TNM des TNE digestives selon l'ENET

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

D. Le grade histologique :

L'utilisation d'un grade histologique est aussi une recommandation de l'ENETS, validée par l'UICC (Union for International Cancer Control). Ce grade est largement inspiré de celui utilisé pour les tumeurs neuroendocrines du poumon [33].

Dans le cadre des TNE-GEPs, ce grade histologique permet de distinguer les carcinomes bien différenciés en fonction de leur taux de prolifération, dans le but de prévoir leur comportement (évolution bénigne ou maligne). Ce critère est évalué grâce à l'index mitotique et l'index Ki67.

L'index mitotique est défini par le nombre de mitoses au sein de la prolifération tumorale, à partir d'une coupe tissulaire, dans dix champs au fort grossissement (High Power Field, HPF) et pour une surface déterminée.

L'index Ki67 est évalué par comptage du nombre de cellules tumorales dont le noyau est marqué par l'anticorps dirigé contre la protéine Ki67. Cette protéine nucléolaire est un marqueur de la prolifération cellulaire, exprimé par les cellules pendant toutes les phases actives du cycle (G1, S, G2 et M) et dont la fonction précise est inconnue.

Ces index permettent de distinguer, parmi ce groupe de tumeurs, trois catégories :

- Les tumeurs neuroendocrines G1 : <2 mitoses/10 HPF et/ou $Ki67 \leq 2\%$,
- Les tumeurs neuroendocrines G2 : 2-20 mitoses/10 HPF et/ou Ki67 entre 3% et 20%,

- Les carcinomes neuroendocrines à petites ou grandes cellules: >20 mitoses/10 HPF et/ou Ki67>20%.

Le grade histologique, pour les TNE-GEPs, est reconnu comme un outil pertinent pour évaluer le pronostic et orienter la décision thérapeutique pour les carcinomes bien différenciés.

Néanmoins, l'absence de standardisation technique, ainsi que les imprécisions imputables à la lecture par le pathologiste constituent des limites à l'utilisation du grade.

Grade histologique	Index mitotique	Index Ki67
G1	<2(/2mm ²)	< 2%
G2	2-20(/2mm ²)	3-20%
G3	>20(/2mm ²)	>20%

Tableau 6: Les grades histologiques des TNE

VI. Traitement:

1. Le but :

Le traitement des tumeurs carcinoïdes a un double but :

- D'une part réaliser une exérèse complète de la tumeur ou à défaut réduire autant que possible le volume tumoral (cytoréduction tumorale maximale).
- D'autre part entreprendre un traitement symptomatique

2. Les moyens:

A. Traitement médical :

a. La biothérapie:

Les biothérapies utilisées pour le traitement des TNE-GEPs incluent l'utilisation des analogues de la somatostatine et de l'interféron- α . Ces deux thérapies ont été développées à partir des années 1980 et visaient initialement les syndromes carcinoïdes observés chez les patients porteurs de tumeurs endocrines de l'intestin grêle.

✓ La somatostatine :

La somatostatine est découverte par Brazeau et Guillemin en 1973 [34] qui caractérisent ce peptide comme un inhibiteur de la GHRH.

Etant donné le très grand nombre et la grande variété de récepteurs à la somatostatine exprimés les TNE-GEPs [35], ce peptide devient alors une cible thérapeutique de premier choix, principalement pour inhiber la sécrétion hormonale.

Parmi les 5 récepteurs à la somatostatine (SSTRs), des études ont montrés que SSTR2 et SSTR5 étaient les récepteurs les plus aptes à médier les effets anti-sécrétoires de la somatostatine dans la glande pituitaire et les adénomes [36].

De nombreux analogues de la somatostatine ont été développés, dont le premier appelé ocréotide, est testé chez l'homme dès 1982 [37]. De nos jours, de nombreuses formes pharmaceutiques ont développé d'autres analogues plus

efficaces, notamment avec des temps de demi-vie plus longs, des formulations optimisées et des modalités de prise améliorées, comme c'est le cas pour le Lanréotide [36]. Les deux analogues disponibles dans le commerce (ocréotide et Lanréotide) se fixent avec haute affinité au SSTR2, et avec plus faible affinité au SSTR 5 et 3. Le contrôle de l'hypersécrétion par ces analogues est effectif chez 40-60% des patients et permet une baisse ou une stabilisation des marqueurs tumoraux chez environ 30 à 75% des patients répondants, en fonction du type tumoral considéré. Néanmoins, la régression tumorale sous analogues de la somatostatine reste très rare, et concerne moins de 5% des patients [38].

L'essor de l'utilisation de ces analogues de la somatostatine a conduit au développement de la radiothérapie métabolique, d'abord en tant que méthode diagnostique puis rapidement à visée thérapeutique. Cette pratique consiste à radio-marquer les analogues de la somatostatine, et ainsi permettre un meilleur ciblage des tumeurs par les radiations. Le premier radio-analogue commercialisé est l'Octréoscan (^{111}In -ocréotide), et il permet d'augmenter la survie des patients. De nos jours, d'autres radionucléides plus efficaces et mieux tolérés ont été développés, il s'agit du ^{68}Ga -DOTA-Tyr³]ocréotide et du ^{68}Ga -DOTA-Tyr³]ocréotide [39]. Ce type de thérapie est particulièrement recommandé pour les cas de TNE-GEPs inopérables ou métastatiques. Les taux de réponse varient entre 15 et 35% selon les radiopeptides considérés, et les effets secondaires sont modérés [40].

✓ Les interférons- α :

L'interféron- α est sécrété physiologiquement en réponse à certaines substances comme les microorganismes ou les antigènes et cellules tumorales.

Son action anti-tumorale est médiée par plusieurs mécanismes complémentaires via sa fixation sur des récepteurs membranaires spécifiques qui entraîne l'action de la voie de signalisation des protéines JAK-STAT. Cette voie aboutit, via une cascade de transduction, à l'induction de gènes qui agiraient comme des gènes suppresseurs de tumeur [41].

Plusieurs études notent un effet antiprolifératif de l'interféron- α via un blocage de la transition G0-G1 du cycle cellulaire et une inhibition de certaines CDKs [41]. En plus, l'interféron présente des effets anti-sécrétoires comparables à ceux des analogues de la somatostatine et la rémission des symptômes est observée chez 30 à 70% des patients selon les études. Néanmoins, les doses d'interféron utilisées engendrent une toxicité non négligeable.

Combiné à des analogues de la somatostatine, l'interféron- α semble améliorer une augmentation de la survie et une diminution du risque de progression [42].

b. La chimiothérapie:

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

Les premiers résultats qui ont démontrés l'efficacité de la chimiothérapie sur les TNE du pancréas étaient en 1968. Murray-Lyon rapporta l'efficacité de la streptozotocine (STZ) dans un cas d'insulinome [15].

Ultérieurement, une compilation de plusieurs études confirmait cette efficacité avec un taux de réponse de 42% qui était probablement surestimé

puisque les évaluations des réponses n'étaient pas faites à l'époque selon les critères de l'OMS [15]. D'autres molécules sont également actives : l'adriamycine, le 5-FU, son analogue oral la capécitabine, la dacarbazine, et son analogue oral témozolomide.

Pour la polychimiothérapie, plusieurs combinaisons peuvent être utilisées : 5-FU+STZ, adriamycine+STZ, adriamycine+5-FU, dacarbazine+5-FU, témozolomide+capécitabine, FOLFOX.

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

c. Les thérapies moléculaires ciblées:

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

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

L'autre classe thérapeutique indiquée dans les TNE bien différenciées est celle ciblant des inhibiteurs mTOR, appartenant à la voie de signalisation intracellulaire P13K/AKT/mTOR, avec en chef de file l'*everolimus*. L'essai de phase III randomisé 4 (*everolimus* vs placebo) dans le traitement des TNE avancées gastro-intestinales et pulmonaires, a montré une augmentation significative de la survie sans progression avec l'*everolimus* pour les TNE avancées bien différenciées G1[43].

Le *bévacizumab*, un anticorps monoclonal ciblant VEGF, a également montré des résultats prometteurs en association avec des médicaments cytotoxiques comme la capécitabine, l'oxaloplatine, la streptozocine et le témozolide dans des études phase II [44] chez des patients atteints de TNE métastatiques et non résectables.

Globalement, une stabilité tumorale était obtenue chez la majeure partie des patients et une réponse partielle dans 15 à 30% des cas selon les travaux.

Un essai phase II récemment randomisé comparant la combinaison *everolimus* et *bévacizumab* versus *everolimus* monothérapie dans les TNE pancréatiques localement avancées ou métastatiques, a montré des différences significatives en termes de taux de réponse, mais pas en terme de survie globale [45].

d. Les inhibiteurs de la pompe à protons :

L'oméprazole a été le premier inhibiteur de la pompe à protons, suivi du lansoprazole et du pantoprazole. Ce sont des inhibiteurs irréversibles de la pompe à protons. Ils permettent ainsi d'inhiber la sécrétion d'acide gastrique

avec une efficacité quasi absolue vu qu'ils la réduisent de 95% sans modification de la sécrétion gastrique, ni la motricité gastrique. Cette efficacité est supérieure à celle des autres antiulcéreux. A fortes doses, ils peuvent abolir complétement la sécrétion gastrique. Leur durée d'action est prolongée (>24h).

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

B. La chirurgie :

La chirurgie est le seul traitement curatif, elle permet d'offrir les meilleures chances de survie prolongée [45].

La résection ou la destruction de toutes les métastases hépatiques associée à celle de la tumeur primitive et un curage ganglionnaire est le but [45].

L'attitude thérapeutique dépend de beaucoup de paramètres :

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

La destruction de toutes les métastases hépatiques a été rendu possible par le biais de la chirurgie en seul ou deux temps et/ou les méthodes d'ablation

locale (la radiofréquence ou la Cryo ablation) [47]. toutefois, le taux de récurrence est très élevé, jusqu'au 80%, principalement en fonction du grade de la tumeur [46]. il a été démontré que la récurrence hépatique est due aux toutes petites métastases hépatiques non détectées par les moyens d'imagerie per-opératoires, et représentent au moins 50% des métastases.

La transplantation hépatique est une option thérapeutique pour un groupe très sélectionné des patients avec des métastases stables ou lentement progressive et des critères de bon pronostic : âge < 50 ans, sans résection pancréatique simultanée, pas d'extension extra abdominale, pas de primitive duodénale ou pancréatique et pas d'hépatomégalie [48].

Les complications opératoires les plus fréquents sont :

- **Fistules pancréatico-digestives:** c'est une complication commune à toutes les interventions pancréatiques (10 à 40% des cas), le risque de fistule est plus élevé lorsque le parenchyme pancréatique est sain (friable) et quand le canal de Wirsung est non dilaté [69, 88].

- **Diabète:** en absence du diabète pré-opératoire, celui-ci ne complique que 0 à 7% des duodéno pancréatectomies (DPC) ; alors que les pancréatectomies gauches exposent, en fonction de l'importance du sacrifice parenchymateux, à un risque de diabète à long terme estimé entre 2 et 10% et qui augmente avec l'étendue de la pancréatectomie [69].

- **Ulcère anastomotique:** avec un risque à distance entre 5 à 20%, nécessitant la prescription systématique d'antisécrotoires dans le mois suivant la DPC [69].

- Amaigrissement: c'est principalement au cours de la période post-DPC, qui est associée dans 65 à 80% des cas à un amaigrissement transitoire de 5 à 10 kg ; cet amaigrissement se corrige au-delà d'un an, et se stabilise à environ 5% sous la forme, sauf en cas de récurrence tumorale [69 ,88].

- Complications infectieuses : c'est l'apanage des spléno pancréatectomie céphaliques (SDG) qui expose à une plus grande fréquence et plus grande gravité des complications bactériennes et thromboemboliques à distance, d'autant plus que le malade est jeune ou immunodéprimé. Raison pour la quelle la conservation splénique est souhaitable chaque fois que la tumeur est bénigne ou de petite taille (<2 cm) ; ainsi les malades doivent être préférentiellement vaccinés contre les souches de Streptococcus pneumoniae idéalement plusieurs semaines avant le geste ou un mois après. En tous les cas, et malgré l'absence de consensus, les adultes non immunodéprimés reçoivent une antibioprophylaxie par la pénicilline A pendant les 2 ans suivant le geste ou au minimum couvrant la période postopératoire.

- Syndrome du petit estomac : se manifestent par des douleurs abdominales provoquées par les repas en cas de gastrectomie totale.

- Syndrome de malabsorption : observé en cas de résection d'un segment du tube digestif plus ou moins étendu.

- Syndrome du grêle court: à redouter lorsque le segment grêlique réséqué est de grande taille.

- Hémorragies et les collections infectieuses.

La gravité des complications postopératoires est évaluée par la classification des complications chirurgicales selon Clavien.

Grade	Définition	Exemple
Grade I	Tout évènement postopératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques diurétiques électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de la paroi mis à plat au chevet du patient.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I.	Nutrition parentérale totale, transfusion.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction radio-guidée.
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale ou un saignement ou autre cause
IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs.	
IVa	Défaillance d'un organe.	Dialyse.
IVb	Défaillance multi-viscérale.	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d=discharge)	

Tableau 7: La classification des complications chirurgicales selon Clavien.

C. La radiothérapie interventionnelle :

Les TNE-GEPs prédisposent à la formation de lésions métastatiques dans le foie qui vont dériver environ 90% de leurs besoins en oxygène et nutriments en utilisant l'artère hépatique. Cette artère offre donc une cible de choix pour traiter les métastases hépatiques, notamment en créant un environnement ischémique destiné à affaiblir les foyers tumoraux secondaires (tout en protégeant les hépatocytes sains qui utilisent préférentiellement la veine hépatique), ou en diffusant des agents chimiothérapeutiques par voie artérielle directement au cœur des métastases.

a. L'embolisation :

L'objectif de l'embolisation de l'artère hépatique (EAH) est donc l'induction d'une ischémie au sein de la tumeur à l'aide d'agents variés (cyanoacrylate, alcool polyvinyle, microsphères ou particules de caoutchouc). L'EAH est indiquée pour les patients présentant une tumeur non résécable, des symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale et présentant une progression rapide des métastases hépatiques [49]. L'EAH permet de réduire le volume tumoral hépatique et les symptômes, ainsi que d'améliorer les marqueurs biophysiques après évaluation radiographique [50].

Une étude a montré que l'EAH donnait de meilleurs résultats lorsqu'elle était suivie d'une chimiothérapie systémique [51]. L'efficacité de cette technique chirurgicale a donc été améliorée en couplant des agents chimiothérapeutiques, pour ainsi donner naissance à la chimioembolisation.

b. La chimioembolisation :

La chimioembolisation de l'artère hépatique (CEAH) va permettre, en plus de la création d'une ischémie, d'introduire des molécules chimiothérapeutiques au sein des métastases, jusqu'aux capillaires sanguins, et donc de concentrer jusqu'à vingt fois plus l'agent chimiothérapeutique par rapport à un traitement systémique classique [52]. Malgré cet avantage annoncé, la majorité des études scientifiques ne note aucune amélioration significative de la CEAH par rapport à l'EAH sur la survie des patients.

Par exemple, l'étude de Pitt ne note aucune différence significative entre EAH et CEAH sur la survie. Malgré cela, l'efficacité de la CEAH est améliorée grâce à l'utilisation de thérapies adjuvantes comme la chimio-infusion artérielle hépatique (CAH). LA CAH va permettre d'augmenter le bénéfice clinique de la CEAH, particulièrement pour les tumeurs fonctionnelles et peu différenciées [50]. Néanmoins, et comme pour toutes les procédures chirurgicales, ces protocoles présentent des risques, lesquels incluent des abcès hépatiques, des pertes de fonction hépatique, une crise carcinoïde ou encore des effusions pleurales.

D. La radiothérapie vectorisée interne:

La radiothérapie **interne** est une modalité de traitement systémique ou générale.

Elle est fondée sur la fixation d'une molécule radiomarquée (radionucléide) par des cellules tumorales disséminées dans divers endroits de l'organisme, dans le but de délivrer localement une dose de radiations à visée thérapeutique.

Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés : l'Yttrium 90, le Lutétium 177 ou l'Indium 111.

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

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

E. La radiothérapie externe :

La radiothérapie externe permet un traitement locorégional. Elle n'a pas de place dans le traitement des TNE localement avancées, ou métastatiques sauf pour les métastases osseuses ou cérébrales comme traitement palliatif.

F. La radiofréquence:

La radiofréquence est une technique de destruction locale des tumeurs hépatiques qui a actuellement supplanté les autres techniques qui sont la

cryothérapie, le laser ou l'injection intra métastatique d'alcool absolu, en raison de son efficacité et de ses effets secondaires moindres. Elle pour but d'exploser les cellules tumorales à une température supérieure à 60°C grâce à un courant sinusoïdale de 400 à 500 Khz provoquant une dénaturation cellulaire irréversible. La RF hépatique percutanée est le plus souvent pratiquée sous anesthésie générale pour permettre une balistique précise par l'opérateur et offrir un confort au malade.

L'efficacité de la RF ne dépend pas du type histologique, seule la taille de la tumeur influence l'efficacité du traitement. Sa population cible est proche de celle de la chirurgie qui reste aujourd'hui le meilleur traitement démontré pour les métastases hépatiques résécables [15].

Le taux de complications majeures après la RF est de l'ordre de 5% [53].

3. Les indications:

A. Le traitement des symptômes liés à la sécrétion hormonale :

Le traitement des symptômes liés a la sécrétion hormonale est prioritaire : il doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques sera effectué, (sauf syndrome de Zollinger-Ellison : IPP immédiatement)

a. le contrôle du syndrome carcinoïde:

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

Le traitement d'un syndrome carcinoïde simple non compliqué peut se faire en ambulatoire. Le traitement initial est débuté par l'ocréotide à court durée

d'action en SC (sandostatine*), à raison de 100-200mg*3/jour selon l'intensité des symptômes pendant 10 à 15 jours avant de se convertir à la thérapie de longue durée d'action qui présente le traitement de fond des TNE [15]. La forme retard peut être débutée alors après la rémission des symptômes. Cependant, il est recommandé de continuer le traitement initial pendant 2 à 3 semaines jusqu'à atteindre un niveau stable de la forme retard (ocréotide LP ou Lanréotide autogel) [54].

La dose de départ du Lanréotide est de 90 mg, elle peut augmenter à 120 mg, celle-ci peut être diminuée jusqu'à 60mg /mois si absence de symptômes ou de cas d'urgence nécessitant l'injection de secours de l'ocréotide. Pour l'ocréotide LP, les dosages disponibles sont de 10, 20 ou 30 mg.

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

Si le syndrome carcinoïde persiste malgré l'optimisation de traitement anti sécrétoire et en absence d'autres causes de diarrhées, l'association des analogues de la somatostatine à d'autres traitements (cytotoxiques, chirurgie ou chimioembolisation) peut être envisagée.

L'interféron alpha peut être utilisé à la place des analogues de la somatostatine pour son effet anti sécrétoire à l'exception du syndrome carcinoïde aigu. La dose habituelle utilisée est de 3 à 5 millions d'unités en SC, 3 à 5*/semaine [55].

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

b. Traitement anti sécrétoire des autres syndromes sécrétoires:

- SZE : IPP à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et si possible sécrétoire (débit acide basal résiduel < 10 mmol H⁺/h). Débuter à la dose de 60 mg/j (équivalent oméprazole).

- Insulinome : apports suffisants de sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine en cas d'échec sous surveillance initiale en milieu hospitalier (risque d'hypoglycémie paradoxale). Everolimus en cas d'insulinome métastatique et d'hypoglycémies persistantes malgré les autres traitements.

- Syndrome carcinoïde, diarrhée par VIPome, glucagonome symptomatique : analogue de la somatostatine (ocréotide ou Lanréotide) à doses adaptées aux symptômes.

- L'hypercalcémie majeure (> 3,5 µmol/L) peut engager le pronostic vital et doit être traitée en urgence.

Traitement anti tumoral en cas d'échec du traitement symptomatique, notamment embolisation/chimioembolisation hépatique, radiothérapie interne vectorisée, chirurgie de réduction tumorale.

B. Le traitement des TNE bien différenciées non métastatiques :

a. La chirurgie du duodéno-pancréas :

Les interventions les plus pratiquées sont les énucléations et les pancréatectomies gauches. Le choix dépend essentiellement [68]:

- De la nature maligne de la lésion,
- De la taille, de la localisation,
- 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).

✓ L'énucléation :

Elle est proposée pour les tumeurs sporadiques, une taille < 2cm, présumées bénignes et situées à distance du canal pancréatique principal. L'information concernant la distance séparant la lésion du canal pancréatique est fondamentale et doit être précisée sur le bilan morphologique préopératoire (écho-endoscopie et IRM). L'échographie per opératoire est systématiquement effectuée au mieux avec une sonde de 7.5 ou de 10-MHz.

L'avantage principal de l'énucléation est la préservation du parenchyme pancréatique permettant d'éviter le risque de diabète et d'insuffisance pancréatique à long terme. Il est à noter que l'énucléation est praticable dans certaines conditions sous vidéo-laparoscopie, la voie d'abord est médiane, sinon sous costale gauche.

Après énucléation, la loge de l'exérèse est en général drainée [69,70].

✓ Exérèse pancréatique médiane ou gauche :

Elle est réservée aux tumeurs localisées en dehors de la tête du pancréas (corps ou queue), non accessibles à une énucléation, essentiellement en raison de leur taille (supérieure à 2-3 cm) et surtout de leur rapport étroit avec le canal pancréatique principal, ou de leur malignité potentielle ou affirmée.

Lorsque la tumeur est située sur l'isthme ou sur la partie droite du corps, une pancréatectomie médiane peut être proposée. C'est l'intervention qui s'approche le plus d'une énucléation, en termes de préservation du parenchyme pancréatique, et qui permet de préserver les structures avoisinantes (voie biliaire, duodénum, estomac, rate).

La tranche pancréatique céphalique est suturée sur elle-même. Le moignon gauche est en règle générale anastomosé à l'estomac ou au jéjunum (sur une anse en Y). Lorsque l'exérèse est plus étendue vers la gauche ou située d'emblée dans la partie gauche du corps, le moignon restant est laissé en place et drainé sans anastomose pancréatico-digestive. Lorsque l'exérèse du pancréas gauche est complète ou caudale et que les vaisseaux spléniques sont conservés, il s'agit d'une pancréatectomie gauche sans splénectomie. Ces exérèses gauches avec ou sans splénectomie peuvent, dans certaines conditions, s'effectuer sous vidéo laparoscopie [69].

✓ Duodéno-pancréatectomie céphalique(DPC) :

Cette intervention est effectuée dans 2 situations :

- Les tumeurs céphaliques volumineuses, profondes, généralement malignes, ou à potentiel malin,
- Les tumeurs bénignes mais situées en profondeur à proximité du canal pancréatique principal.

Le taux de mortalité dans les centres chirurgicaux à gros débit, est inférieur à 5 %. La mortalité augmente significativement en fonction de l'âge et de l'existence de comorbidité (diabète, bronchopathie chronique obstructive et coronaropathie).

Le taux de morbidité de la DPC est de l'ordre de 20 à 70 %.

Après DPC avec anastomose pancréatico-digestive, 30 à 60 % des malades doivent être suppléés en enzymes pancréatiques pour corriger une stéatorrhée clinique [70,72].

La résection des ganglions au niveau du tronc cœliaque et du pédicule hépatique est nécessaire [70].

b. La chirurgie du grêle:

Une résection large de la tumeur primitive incluant une résection du mésentère et des ganglions régionaux est le but de la chirurgie. Cependant une chirurgie palliative peut aussi être réalisée même en présence de mésentérite rétractile ou de carcinose péritonéale pour :

- prévenir ou traiter une complication abdominale secondaire à la présence d'une lésion mésentérico-intestinale ;

- faciliter le traitement médical d'un syndrome carcinoïde en réduisant la masse tumorale. Une exploration abdominale complète doit aussi être réalisée lors de la laparotomie en raison du caractère habituellement multicentrique des lésions (20 à 30% des cas) [56], de la fréquence des métastases hépatiques et de lésions tumorales intestinales non carcinoïdes associées (les tumeurs exocrines de colon).

Le curage ganglionnaire doit être effectué, remontant jusqu'à l'origine des vaisseaux mésentériques supérieures dans leur portion rétro-pancréatique.

Durant toutes ces interventions, un soin particulier doit être réalisé pour laisser 1,5 à 2 m de grêle car le syndrome de grêle court est difficile à gérer en association avec un syndrome carcinoïde.

Il n'existe aucune indication à un traitement adjuvant.

c. La chirurgie de l'appendice:

- Si la tumeur ≤ 1 cm : pas de traitement complémentaire après appendicectomie ni d'explorations complémentaires si résection R0 (tumeurs bénignes)

- Si la tumeur > 2 cm : colectomie droite après recherche des métastases.

- Entre 1 et 2 cm : discussion de chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage) si : base appendiculaire envahie, métastases ganglionnaires,

extension dans le méso-appendice > 3 mm (T3), emboles veineux ou lymphatiques.

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

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

d. La chirurgie du colon:

Une résection locale est proposée pour les tumeurs dont la taille est inférieure à 2 cm.

Cependant, la majorité des patients ont une tumeur plus volumineuse. Le traitement recommandé correspond alors à une hémi colectomie droite réglée avec curage ganglionnaire. Les patients présentant une TNE colique ont un pronostic péjoratif.

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

Une colectomie radicale comme dans le traitement de l'adénocarcinome colique est recommandée

e. La chirurgie de l'estomac :

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

• Si la taille de la tumeur < 1 cm et G1 : se sont des tumeurs très nombreux et bénignes, le traitement est essentiellement fondé sur l'exérèse endoscopique et la surveillance simple de la muqueuse atrophique.

- Si la taille de la tumeur est >1 cm sans invasion de la muqueuse ni métastases ganglionnaires et G1 : résection endoscopique par mucosectomie.

- Pour les tumeurs plus volumineuses > 1cm, agressives sur le plan histologique (invasion de la musculature), avec métastases ganglionnaires, G2, ou récidivantes après exérèse endoscopique : il est raisonnable de discuter une résection chirurgicale de la tumeur ou des tumeurs ou antrectomie en fonction du terrain, de la localisation et du nombre des tumeurs.

✓ Dans le cadre des TNE gastriques sporadiques :

Se sont des tumeurs de taille >1 cm, le plus souvent uniques et agressives sur le plan histologique. Le traitement est calqué sur celui de l'adénocarcinome gastrique et se fonde dans la majorité des cas sur une gastrectomie partielle ou totale avec lymphadénectomie.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

f. La chirurgie du rectum:

- Les lésions inférieures à 1 cm peuvent être traitées dans la majorité des cas par une exérèse endoscopique, sauf si les marges circonférentielles sont envahies, s'il s'agit d'une tumeur T2 ou ulcérée, ou s'il existe des paramètres d'agressivité histologique (index mitotique élevé, invasion lymphatique ou vasculaire, tumeur adénocarcinoïde).

- Les lésions de plus de 2 cm doivent être traitées par une proctectomie carcinologique avec exérèse complète du mésorectum.

• Les lésions comprises entre 1 et 2 cm peuvent être traitées par exérèse locale transanale, à condition d'obtenir une exérèse transmurale de la paroi rectale et des marges de résection saines. S'il s'agit d'une tumeur T2 ou s'il existe des paramètres d'agressivité histologique, il faut proposer une proctectomie carcinologique complémentaire.

C. Le traitement des TNE bien différenciées métastatiques (essentiellement métastases hépatiques) :

La discussion d'une résection/destruction des métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE bien différenciées n'est possible que si toutes les tumeurs visibles (métastases et tumeur primitive) paraissent résécables ou destructibles en totalité, de croissance « lente », donc après un temps d'évaluation de la croissance tumorale, avec un indice de prolifération Ki67 \leq 10%, et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables.

L'importance du geste, le volume hépatique prévisible restant et les comorbidités doivent être prises en compte dans la décision opératoire.

Les récurrences intra-hépatiques après résection étant quasiment constantes à long terme.

Dans le contexte de métastases hépatiques non extirpables, centrales ou bilobaires touchant plus de $\frac{3}{4}$ du parenchyme hépatique, se discute la place de la transplantation hépatique. En fonction de l'âge du patient, de l'évolutivité de la maladie, et après avoir soigneusement éliminé la présence de métastases extra-hépatiques et extra-ganglionnaires. En effet, l'existence fréquente d'une carcinose péritonéale et moins souvent de métastases osseuses en limitent les

indications. Elle peut être proposée à des patients sélectionnés, jeunes (<60 ans), avec contrôle de leur tumeur primitive.

a. Métastases hépatiques bien différenciées macroscopiquement résecables ou destructibles en totalité, peu évolutives:

L'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques est le but ; il permet en plus d'améliorer la durée et la qualité de vie de faciliter le contrôle du syndrome carcinoïde.

L'acte chirurgical peut se faire :

- En un seul temps dans 2 situations rares :
 - Présence d'une métastase hépatique unique.
 - Présence de plusieurs métastases hépatiques mais localisées à un même lobe hépatique.
- En 2 temps, la plus utilisée ; effectuée lorsqu'il s'agit de métastases hépatiques diffuses et bilatérales, en commençant par une résection unilatérale avec ligature portale du lobe hépatique opposé, permettant de réaliser l'exérèse des métastases hépatiques controlatérales dans un second temps, en bénéficiant de l'hypertrophie compensatrice obtenue lors de la première intervention.

En cas de réponse au traitement médical d'une masse tumorale initialement inextirpable, l'indication chirurgicale doit être systématiquement rediscutée.

b. Métastases hépatiques bien différenciées non résecables:

✓ TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées métastatiques non résecables :

En cas de métastases hépatiques non résecables, la prise en charge de la tumeur primitive sera différente : le traitement chirurgical est généralement proposé après quelques mois de surveillance ou de traitement systémique pour vérifier l'absence de progression rapide des métastases. Il concerne les TNE avec Ki67 « bas » (< 10%, seuil non formellement défini), à vitesse de croissance métastatique lente, plutôt localisées à gauche (chirurgie moins lourde, ne contre-indiquant pas les futurs traitements locorégionaux hépatiques type radiofréquence ou chimioembolisation).

- Dans le cas des métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique < 25-50 %, absence de métastases osseuses, Ki67 < 10% : surveillance ou analogue de la somatostatine à dose antitumorale (lanréotide Autogel 120 mg ou octréotide LP 30 mg/28 j).

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

- Première ligne :

La CT est la référence si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment si celle-ci permettrait un geste chirurgical secondaire. Le schéma de référence est une association comportant de la streptozotocine (avec 5FU ou adriamycine) [60, 61,62].

Cependant, compte-tenu de la toxicité rénale potentielle de la streptozotocine et cardiaque de l'adriamycine, d'autres chimiothérapies dont l'efficacité a été moins bien validée sont recommandées en première intention:

- dacarbazine associée préférentiellement au 5FU (LV5FU2-dacarbazine).
- ou son analogue oral, le témozolomide associé éventuellement à la capécitabine (schéma TEM-CAP).
- ou oxaliplatine (FOLFOX ou GEMOX).

Les thérapies ciblées (everolimus, sunitinib) sont indiquées quand la chimiothérapie est contre-indiquée ou quand l'objectif n'est pas la réduction de la masse tumorale. L'everolimus permet fréquemment le contrôle des hypoglycémies en cas d'insulinome métastatique.

l'ENETS recommande la chimiothérapie en première intention et les thérapies ciblées en seconde intention sauf contre-indication à la chimiothérapie ou insulinome malin.

- Seconde ligne :
 - Chimiothérapie.
 - sunitinib (37,5 mg/j)
 - everolimus (10 mg/j).
 - chimioembolisation dans centre spécialisé si maladie prépondérante au niveau du foie.

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

Résection de la tumeur primitive intestinale et de son extension ganglionnaire mésentérique est indiquée pour éviter des complications ultérieures, sauf contre-indication liée à l'état général ou risque de grêle court.

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

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

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

- Embolisation ou chimioembolisation dans un centre spécialisé. L'existence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais n'est pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation.

- La radiothérapie vectorisée interne avec un analogue radioactif de la somatostatine si fixation à l'Ocréscan.

- Everolimus.

D. Le traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés(G3) :

Le traitement des CNE peu différenciés repose sur :

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

a. Pour les CNE peu différenciés sans métastases :

- Chirurgie si paraît curative (très rarement le cas), sans métastase ganglionnaire au TEPscan FDG, sans risque majeur pour le patient, si état général très bon et geste peu mutilant.

- Chimiothérapie d'emblée par CDDP-étoposide : si chirurgie ne permet pas la résection complète ou est contre-indiquée ou est considérée à risque, éventuellement associée à une radiothérapie (notamment œsophage, rectum).

- CT adjuvante par CDDP-étoposide (4 cycles) si chirurgie paraissant curative, par analogie aux tumeurs bronchiques à petites cellules.

b. Pour les CNE peu différenciés avec métastases :

CT (cisplatine-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.

Si contre-indication au cisplatine ou systématiquement : carboplatine-étoposide.



*MATERIELS
ET METHODES*

I. Type d'étude, critères d'inclusion et d'exclusion :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant tous les patients opérés pour TNE digestive histologiquement prouvée au niveau du service de Chirurgie A (Hôpital Ibn Sina, Rabat) entre Janvier 2013 et Décembre 2016.

La liste des patients à inclure a été déterminée à partir des registres de compte rendu anatomopathologique (2013-2016) du service Chirurgie A (Hôpital Ibn Sina, Rabat).

Les patients ayant une TNE non digestive et/ou un dossier perdu ont été exclus de l'étude.

II. Fiche d'exploitation et collecte des données :

Une fiche d'exploitation dédiée à l'étude incluant des données démographiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives a été produite sur Google form (Annexe).

Les données ont été collectées à partir du dossier médical. Pour les patients ayant eu une pancréatectomie et/ou une hépatectomie, les données ont été complétées à partir des bases de données prospectives du service.

Pour les données en rapport avec l'évolution de la maladie, les patients et/ou leurs proches ont été contactés par téléphone.

III. Analyse des données :

Une analyse descriptive de la population a été effectuée. Les variables quantitatives ont été présentées en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été présentées en moyenne plus ou moins écart-type.



RESULTATS

I. Critères d'inclusion/exclusion :

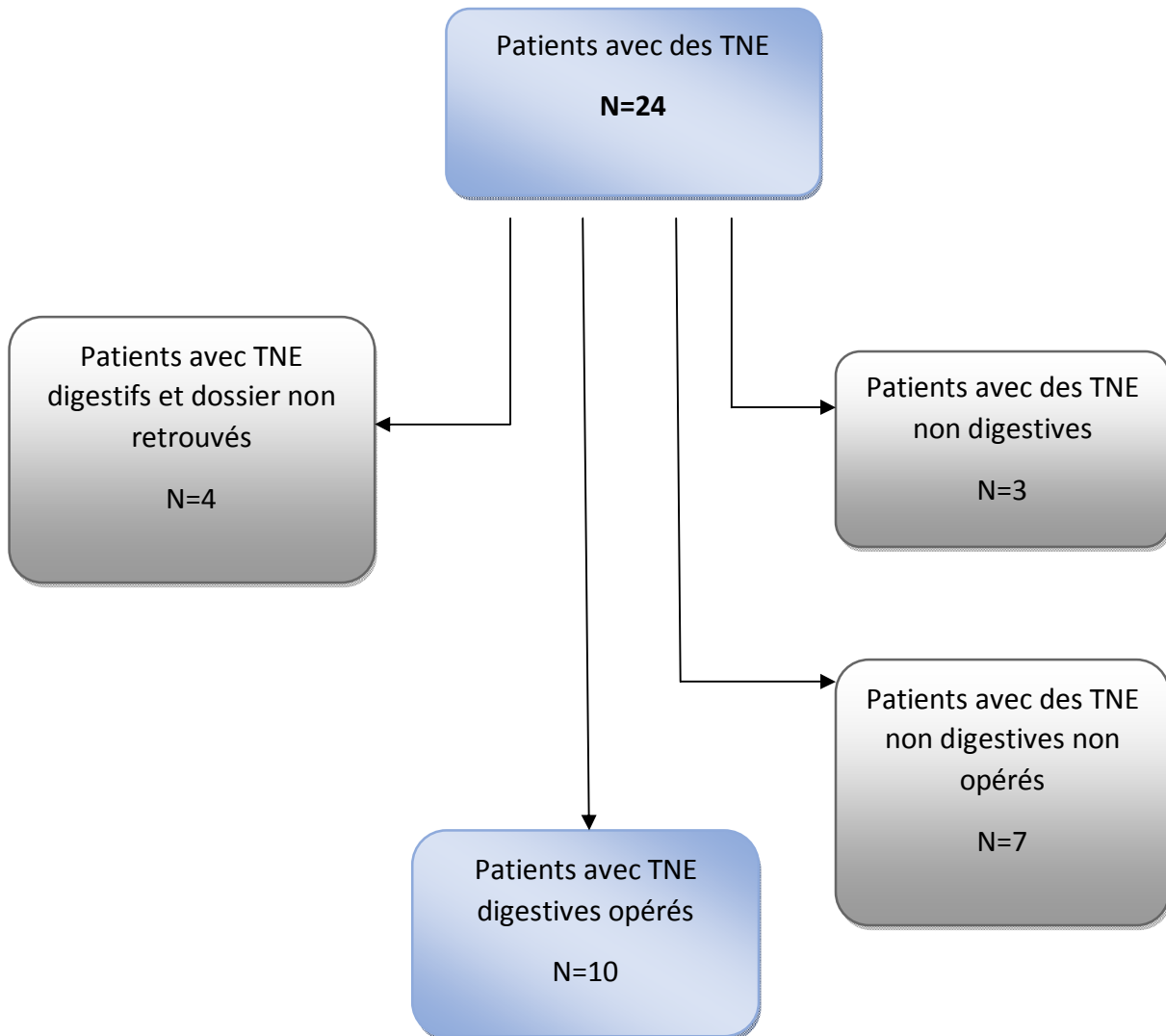


Figure 10:Flow Chart.

Donc 10 patients ont été inclus dans l'étude. La répartition annuelle des cas est reportée dans la figure.

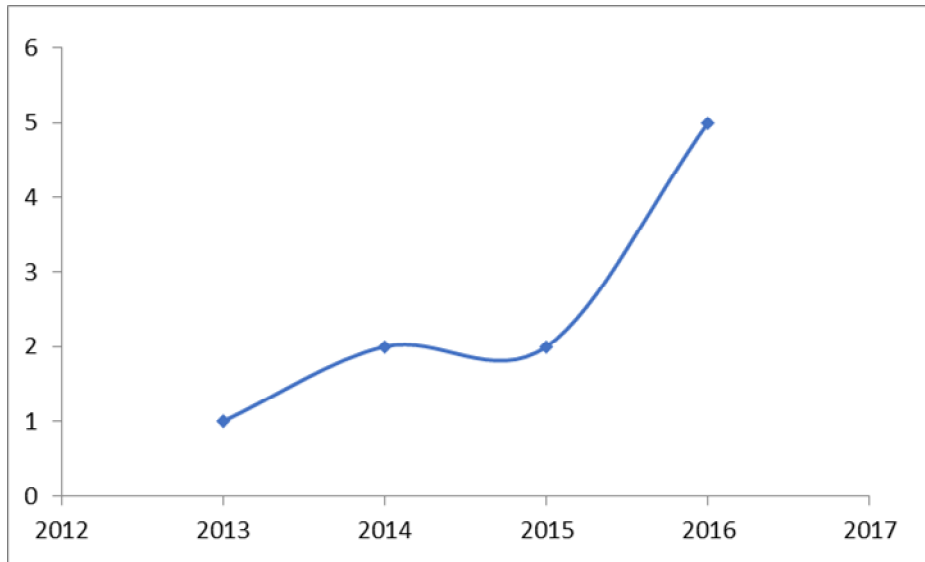


Figure 11: Répartition du nombre des cas entre 2013 et 2016.

II. Données démographiques et cliniques :

1. La distribution selon l'âge :

L'âge des patients de notre étude est compris entre 25 et 73 ans, avec un âge moyen de 55,9.

La répartition selon le sexe : Le sexe féminin représente 60% des cas de notre étude, alors que le sexe masculin représente 40%.

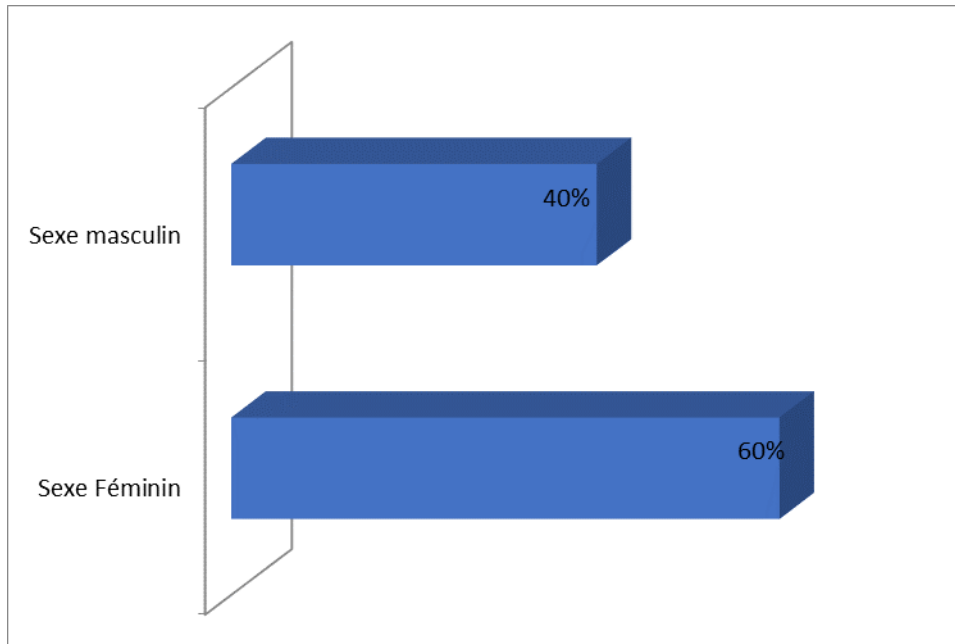


Figure 12 :Répartition des patients selon le sexe.

2. Les antécédents des patients :

Aucun antécédent de NEM, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie ou de néoplasie n'a pas été retenu chez les patients.

De même pour les antécédents familiaux de NEM.

3.L'indice de performance ASA et OMS :

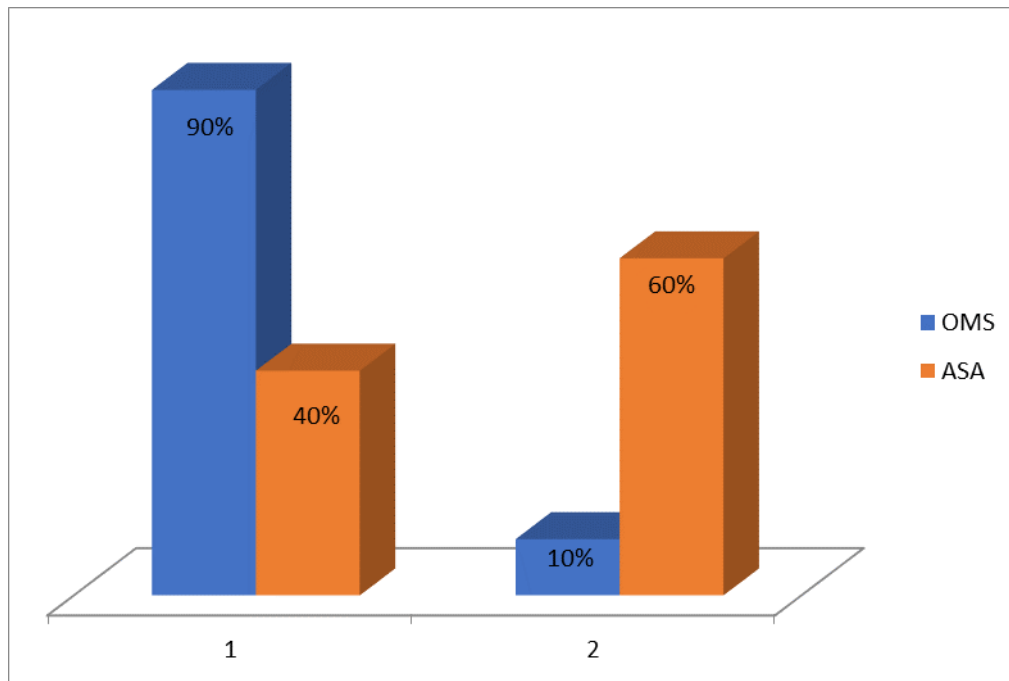


Figure 13 : Répartition des patients selon leur indice de performance ASA et OMS.

4. Les circonstances de découverte :

Dans notre série la majorité des patients présentaient un syndrome tumoral fait essentiellement des douleurs abdominales (épigastralgies ou douleurs de l'hypochondre droit) soit 70% des cas, l'ictère représentait 20% des cas, le syndrome carcinoïde et les hémorragies digestives ont été observés chez 10% des cas ; alors 10% des patients étaient asymptomatiques.

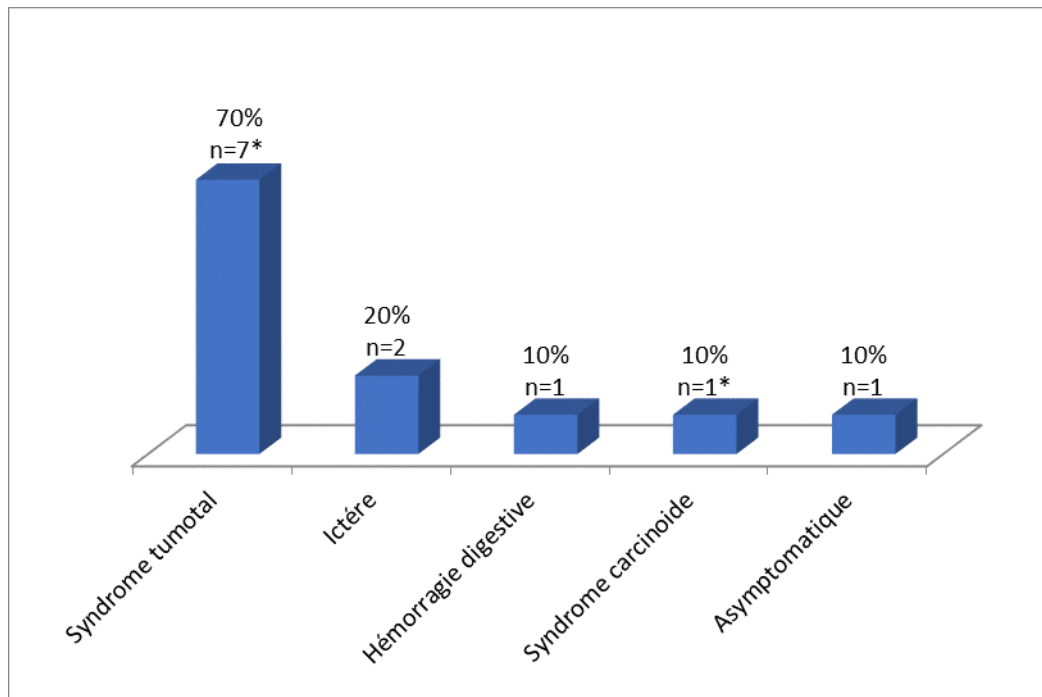


Figure 14 : Les circonstances de découverte des TNE.

*2 patients ont présenté des symptômes combinés : douleurs abdominales et des mélémas ; ainsi qu'un syndrome carcinoïde et des douleurs abdominales.

III. Le bilan pré-thérapeutique :

1. La biologie :

Dans notre série tous les malades ont bénéficié d'un bilan standard : numération formule sanguine, ionogramme complet avec bilan hépatique et rénal.

A noter qu'aucun des patients n'a réalisé un dosage sérique de la chromogranine, ou urinaire de 5HIAA.

2. Les explorations complémentaires :

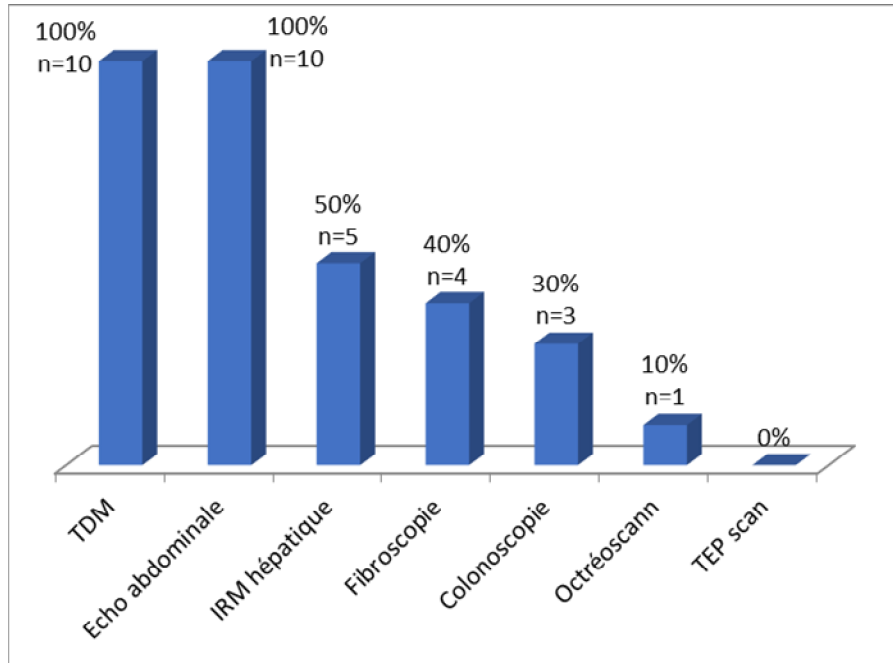


Figure 15 : Répartition des explorations complémentaires.

IV. Le profil tumoral :

1 .La localisation de la tumeur primitive :

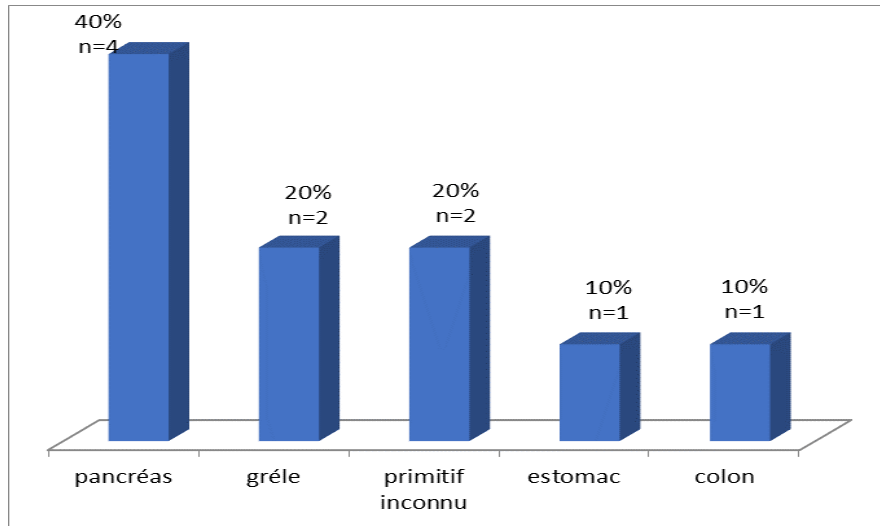


Figure 16 : Répartition des localisations des TNE primitives.

2 .La localisation des métastases:

60% des patients étaient non métastatiques au moment du diagnostic, ainsi les 40% restant présentaient des métastases.

Le foie était le seul site des métastases chez les patients de notre série de cas, 25% de ces métastases hépatiques étaient métachrones et 75% étaient synchrones.

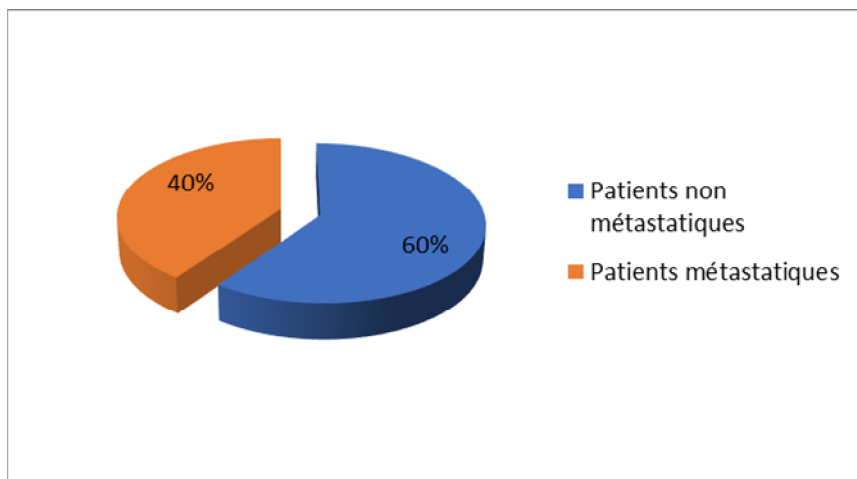


Figure 17 : Répartition des localisations métastatiques.

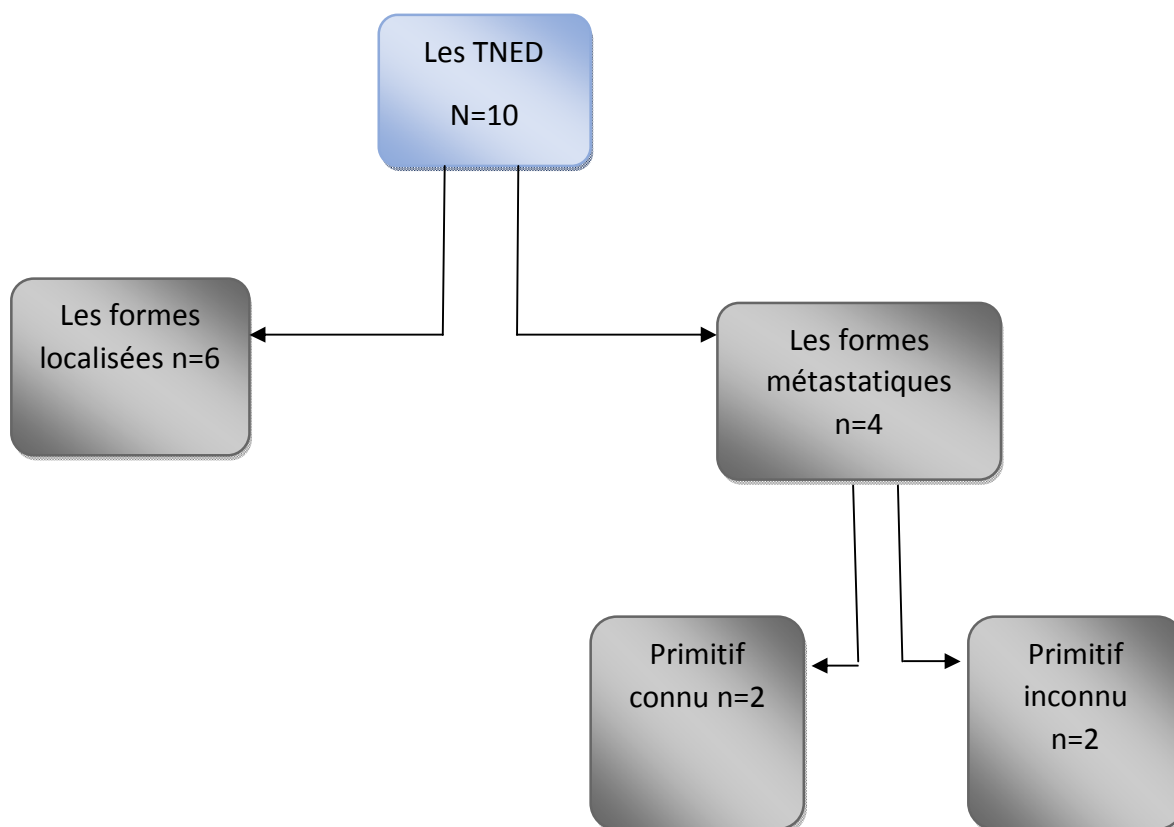


Figure 18 : Le profil tumoral des patients.

V. La stratégie thérapeutique :

1 .Le geste chirurgical:

20% des cas ont subi une chirurgie à visée palliative (n=2) :

- Une gastrectomie totale de propreté (10%, n=1).
- Une résection grêlique en monobloc (10%, n=1).

80% des cas ont subi une chirurgie curative (n=8) :

- DPC chez 30% des cas (n=3).
- SDP chez 10% des cas (n=1).
- Colectomie gauche chez 10% des cas (n=1).
- Une hépatectomie mineure (segmentectomie) chez 10% des cas (n=1).
- Une hépatectomie majeure droite chez 10% des cas (n=1).
- Une hépatectomie majeure droite avec segmentectomie gauche chez 10% des cas (n=1).

2. Les voies d'abord:

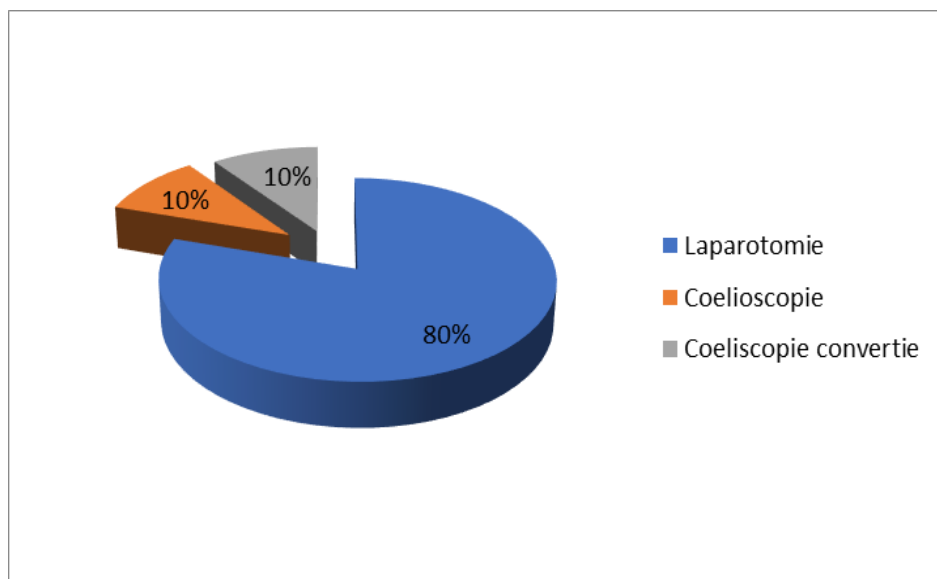


Figure 19 : les voies d'abord.

3. La durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation au service était de 24,4 jours.

La durée moyenne d'hospitalisation au service de réanimation chirurgicale était de 3,5 jours.

60% des cas de notre série ont bénéficié d'une hospitalisation programmée en service de réanimation.

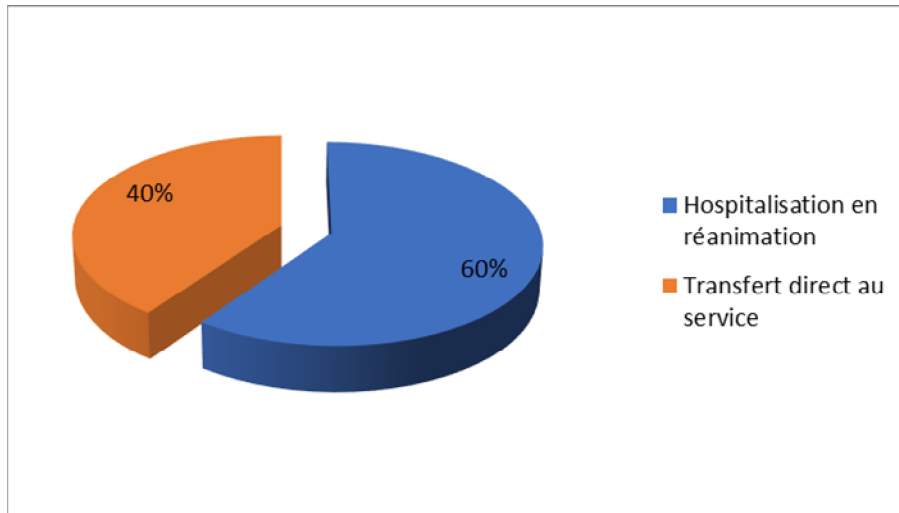


Figure 20 : les différents types d'hospitalisation.

4. Les complications postopératoires :

Dans notre série ; une seule patiente a présenté des complications grade IIIa selon la classification des complications chirurgicales selon Clavin (10% des cas) ; à type des collections abcédées intra péritonéales, pelviennes, sous capsulaires et de la paroi abdominale mises en évidence par un scanner abdomino-pelvien suite à une altération de l'état général de la patiente.

La patiente a bénéficié d'un drainage écho-guidé pour les abcès accessibles, et d'une antibiothérapie, avec bonne évolution clinique et biologique.

Les autres cas présentaient des suites postopératoires simples.

VI. L'anatomopathologie :

1. La pièce opératoire :

	(+)	(-)	Non faite
Les embols vasculaires	60%	30%	10%
L'engainement péri-nerveux	70%	20%	10%
Le curage ganglionnaire	50%	30%	20%
Les limites de résection	30%	70%	-

Tableau 8: les caractéristiques histologiques de la pièce opératoire.

2. Le grade histologique :

	G1	G2	G3	NF*
Grade histologique	20%	40%	30%	10%

Tableau 9: La répartition des grades histologiques selon la classification OMS.

*non fait

3. Le degré de différenciation :

	Bien différencié	Moyennement différencié	Peu différencié
Degré de différenciation	70%	10%	20%

Tableau 10: la répartition des différents grades de différenciation des TNE.

4. L'index mitotique/l'indice de prolifération Ki67 :

	<2	2-20	>20	NF*
L'index mitotique (/10 champs à fort grossissement)	40%	60%	0%	-
L'indice de prolifération Ki67 (%)	0%	40%	40%	20%

Tableau 11 : répartition de l'index mitotique et l'indice de prolifération Ki67.

*non fait

5. Le stade :

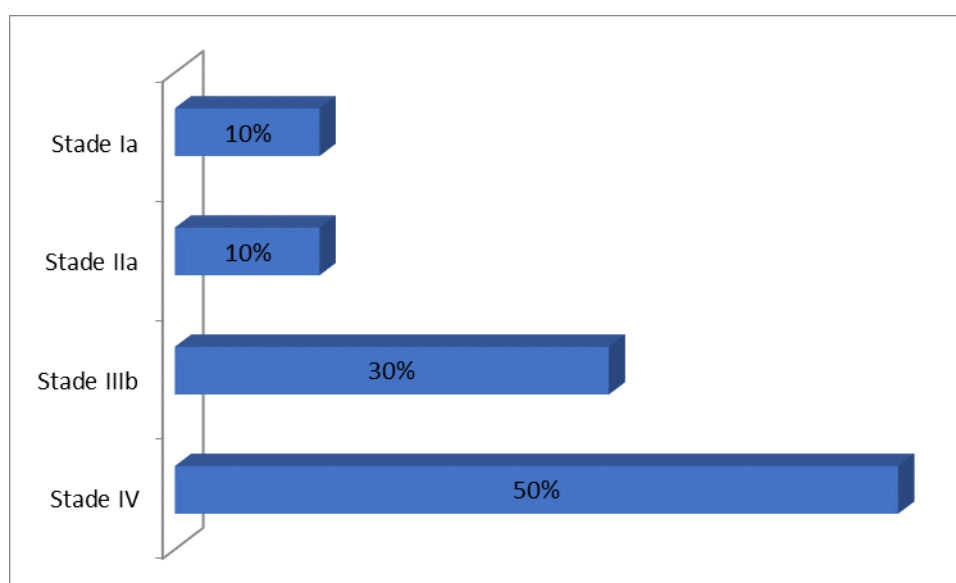


Figure 21 : répartition des stades des malades.

VII. L'évolution :

➤ Le statut des patients lors de la dernière consultation était :

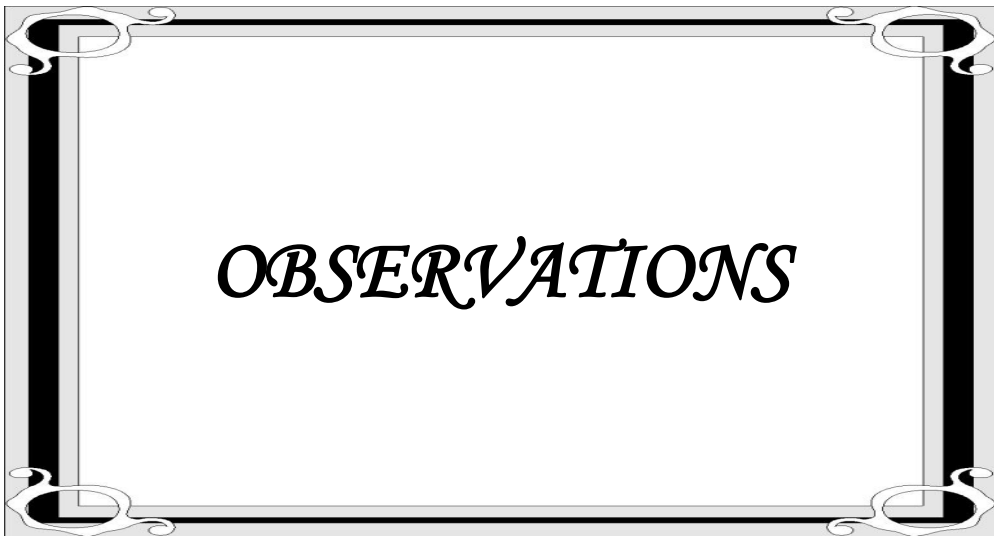
- 20% des cas sont vivants sans maladie (n=2).
- 10% des cas sont vivants avec maladie (n=1).
- 30% des cas sont décédés de leur maladie (n=3).
- 40% des cas sont perdu de vue (n=4).

➤ La notion de récurrence :

Un seul malade a présenté une récurrence tumorale soit 10% des cas (cas=1).

➤ La rémission :

20% des cas de notre série sont en rémission complète de leur maladie, avec un contrôle périodique par l'imagerie (TDM) (cas=2).



Les cas	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Année d'hospitalisation	2016	2016	2013	2014	2016	2015	2016	2014	2015	2016
Âge	58	70	73	41	66	56	45	58	66	26 ans
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin
OMS	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
ASA	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Circonstances de découverte	Ictère	Asymptomatique	Epigastriques+mélena	Douleurs abdominales+syndrome carcinoïde	Epigastriques	Douleurs abdominales	Ictère	Douleurs abdominales	Douleurs abdominales	Douleurs abdominales
Tumeur primitive	Pancréas (tête)	Intestin grêle	Estomac (fundus)	Intestin grêle	Pancréas(corps+queue)	Volon gauche	Pancréas (corps)	Inconnu	Inconnu	Pancréas (tête)
Métastases	Absents	Hépatique	Absents	Hépatique	Absents	Absents	Absents	Hépatique	Hépatique	Absents
Traitement adjuvant	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Chimiothérapie néoadjuvante à type de 5FU et decitène	Non fait	Non fait
Traitement adjuvant	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
Geste chirurgical de la tumeur primitive	DPC	résection iléo caecale(CHU de Fés en 2013)	gastrectomie totale de propreté	résection en monobloc palliative	SDG	colectomie gauche	DPC	-	-	DPC

Geste chirurgical des métastases	–	hépatectomie mineur	–	–	–	–	–	hépatectomie droite majeure en 2 temps(ALLPS)	hépatectomie droite+2 hépatectomies partielles dans le S4	–
Durée du geste	6h	3H	3H30	3h15	5h30	Non donnée	6h	1er temps:6h 2eme temps:4h	7h15	5h
Saignement	150 cc	100 cc	100cc	150CC	200cc	Non donnée	1l	1er temps:600cc 2eme temps: 800cc	200 cc	Non donnée
Voie d'abord	laparotomie	laparotomie	laparotomie	laparotomie	coelioscopie	laparotomie	laparotomie	laparotomie	coelioscopie convertie en laparotomie	Laparotomie
Durée de séjour en réanimation	6 jrs	0 jrs	0 jrs	0 jrs	2 jrs	0 jrs	5 jrs	3 jrs	3 jrs	2 jrs
durée de séjour au service	17 jrs	21jrs	21 jrs	32 jrs	22 jrs	21 jrs	38 jrs	10 jrs	38 jrs	Non donnée
Embols vasculaires	Psésents	Absentes	Psésentes	Présentes	Présentes	Présentes	Absentes	Présentes	Non données	Absentes
engainement périnerveux	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Absent	Présent	Non donnée	Présent

Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	R0	R0	R1	R0	R1	R1	R0	R0
Métastases ganglionnaires	3N+/8N	3N+/7N	2N+/17N	NF	1N+/1N	14N+/21N	9N-/9N	Non donnée	Non donnée	12N-/12N
Grand axe se la tumeur(cm)	induration mal limitée	2 cm	5cm	9cm	3cm	10 cm	3,2cm	Foie droit+segment IV	Foie droit	7 cm
Grade	G1	G2	G3	Non donnée	G3	G3	G2	G2	G1	G2
Degré de différenciation	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée
Index mitotique(/10 champs à fort grossissement)	2	2	18	1	18	2	2	<2	1	<2
Ki67	5%	3%	40%	90%	40%	Non donnée	4%	Non donnée	Non donnée	4%
Ac antichromogranine	Positif	Non donnée	Positif	Négatif	Positif	Non donnée	Positif	Positif	Non donnée	Positif
Ac anti synaptophysine	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Non donnée	Positif	Positif	Non donnée	Positif
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	R0	R0	R1	R0	R1	R1	R0	R0

Stade	stade IV	stade IV	stade IIIb	stade IV	stade IIIb	stade IIIb	stade Ia	stade IV	stade IV	stade IIa
Recul	1mois et demi	21jour	8 mois	10 jours	17 jours	1mois et demi	2 mois	1 mois	28 mois	3 mois
Notion de recidive local	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Date de la derniere consult	16/07/2016	15/02/2017	20/02/2017	19/03/2014	17/03/2016	26/10/2015	07/04/2016	01/09/2016	01/05/2016	10/05/2016
Dernière nouvelle	Vivant sans maladie	Perdue de vue	Perdue de vue	Perdue de vue	Décédée par sa maladie	Décédée par sa maladie	Décédée par sa maladie	Vivant avec sa maladie	Perdue de vue	Vivant sans maladie



DISCUSSION

I. Les données démographiques :

Les TNE représente une extrême rareté dont la localisation digestive occupe la grande partie.

L'analyse de SEER met en évidence une augmentation de l'incidence ajustée sur l'âge entre 1973(1,5/1000000, IC95 ; 0,9-2,3) et 2012(4,6/1000000, IC95 ; 4,2-5,2) [63].

Cette augmentation est rapportée aussi sur les études américaines européennes et asiatiques [64, 65,66].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette nette augmentation: un meilleur dépistage, un grand nombre d'imagerie réalisées pour autres raisons, meilleure connaissance des TNE par les endoscopistes et les anatomopathologistes ; de plus ; les changements démographiques et l'accroissement de la population âgée.

Selon les revues de la littérature, les TNE surviennent avec prédilection chez l'adulte aux alentours de la 5ème et la 6ème décennie, avec un âge moyen dans les alentours de 55ans [72,73].

L'âge moyen des patients de notre étude est de 55.9, avec une nette prédominance féminine (60%), ce qui concorde avec les revues de la littérature.

II. Les données cliniques :

Le diagnostic clinique des TNE est souvent tardif du fait de l'absence des signes cliniques spécifiques, ainsi le motif de consultation le plus fréquent étaient les douleurs abdominales ; suivi d'ictère et d'hémorragie digestive, ce sont également les motifs les plus retrouvés dans les séries américaines et chinoises.

Le syndrome carcinoïde était présent chez 10% des cas (n=1), alors que les études menées au Japon et USA montraient un pourcentage dans les alentours de 4,1%.

Donc on constate que la majorité des cas de notre série avaient des TNE non fonctionnelles. En effet Zhang vient appuyer notre étude ; aucun patient de sa série n'avait présenté des symptômes typiques des tumeurs fonctionnelle ; soit que ces symptômes sont négligés par les patients soit que le diagnostic était à un stade précoce.

A noter qu'aucun cas de cardiopathie carcinoïde n'a pas été rapporté ; or d'après les données de la littérature environ 40% des patients atteints d'un syndrome carcinoïde présentaient une cardiopathie carcinoïde, soit 5 à 10% de tous les patients atteints de TNE, cette discordance s'explique par le fait qu'elle n'a probablement été recherchée [78].

III. Le site du primitif et des métastases:

Durant ces dernières années l'intestin grêle, le colon et l'appendice étaient considéré comme les sites les plus fréquents des TNE [80, 81].

Une étude française PRONET 2011-2014, a montré une prédominance des TNE du bloc duodéno-pancréatique de 49% des cas suivi de jéjunum-iléon de 24%, colon-rectum de 15% des cas et appendice de 9%des cas.

Selon Mee Yon Cho, le rectum occupe le pourcentage majeur de 43%, suivi de l'estomac 14,6%, puis pancréas de 8,7%, colon 7,9%, intestin grêle 7,7% et appendice [81].

L'étude de Zhang a montré que le rectum était le site le plus fréquent de 58,9% des cas, pancréas 13,7% des cas, estomac 9,52%, duodénum 5,36% des cas, colon et appendice 4,76% des cas, et l'iléon 2,38% des cas[74].

Cette distribution est proche de celle de Mee Yon Cho ; ce qui suggère que la distribution des sites primitifs peut être différentes entre les populations asiatiques américaines et européennes.

Dans notre étude, les résultats sont proches ; en effet 40% des cas un primitif au niveau pancréatique, 20% au niveau grélique et 10% au niveau de l'estomac et du colon ; 20% des cas avaient un site primitif inconnu des métastases hépatiques, cela peut être en relation avec la faible utilisation des nouvelles techniques d'imagerie.

Ainsi nos résultats étaient proches de celles de la population européenne [77].

Aucun cas de NEM n'a été retrouvé en rapport avec l'absence du diagnostic principalement.

Le profil métastatique des malades de nos patients était en faveur du foie ; ainsi 40% des cas avaient des métastases hépatiques. Par les études de Zhang [74] rapportent que seulement 8,3% des cas étaient métastatiques lors du diagnostic, 69,29% des malades avaient une extension locale de la tumeur et 14,29% avaient une extension locorégionale.

Cette différence de résultats entre les différentes études s'explique par la différence du site de la tumeur primitive, en effet l'incidence des métastases vari d'un site à l'autre, elle est plus élevée pour l'iléon (66%) et le jéjunum (33%) et basse pour le rectum (6%) et le colon (0%) [82].

IV. Le bilan pré-thérapeutique :

Les modalités basiques pour la détection des TNE sont principalement le scanner, l'IRM en combinaison avec l'Octréoscan ou plus récemment le TEP scan [84].

Une étude suède a comparé l'efficacité du scanner, l'IRM et de SRS dans la détection des métastases hépatiques, cette étude a montré une nette supériorité de l'IRM (95%) par rapport au scanner (79%) et de SRS (49%) [83].

Selon l'étude du Zhang, les techniques utilisées au moins une fois pour la détection ou le suivi des malades sont : endoscopie (79%), échographie (48%), scanner(57%), IRM(10,12%), ainsi le taux le plus positif pour ces techniques était pour l'endoscopie(97%), suivi d'echoendoscopie(90%) ; IRM(70%) ;

échographie(58,4%) ; TDM(54%) ; le PET scan a été réalisé chez 4 patients et positifs chez 75% [74] .

Dans notre étude, l'imagerie la plus utilisée était le TDM-AP et l'échographie abdominale (100%), suivi d'IRM hépatique (50%) et FOGD (40%), puis la colonoscopie (30%).

Un seul patient a bénéficié d'Octréoscan (10%), ce faible taux est dû à la non disponibilité de cet examen au sein de l'hôpital et le caractère coûteux et à l'extérieur ; ce qui peut expliquer en partie le pourcentage important des métastases hépatiques avec un primitif inconnu.

V. Les aspects chirurgicaux:

On peut schématiquement définir 3 types de chirurgie des TNE :

- L'exérèse à visée curative. Elle s'applique aussi bien à la tumeur que ses éventuelles métastases hépatiques et ganglionnaires.
- 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 hépatiques et ganglionnaires, doivent être réséqués.

- L'exérèse pour prévenir ou traiter d'éventuelles complications locales. Cette dernière est souvent indiquée pour les TNE iléales qui ont un taux de complications locales élevé (30 à 50%). Il s'agit le plus souvent de complications hémorragiques ou occlusions.

Ainsi, dans notre série de cas 20% des patients ont bénéficié d'une chirurgie palliative dans le cadre d'urgence : une gastrectomie totale de propreté d'une tumeur gastrique perforée dans le foie (n=1), et une résection grêlique en monobloc palliative d'une tumeur grêlique sténosante (n=1).

Quant aux patients opérés dans un but curatif, ils ont pu l'être car leur maladie était résécable ou rendus résécables par plusieurs stratégies.

30% des cas ont subi une DPC pour des tumeurs localisées de la tête du pancréas (n=3%), 10% des cas ont bénéficié d'une SPG pour une tumeur soit de du corps ou de la queue du pancréas (n=1), et 10% une colectomie gauche pour une tumeur de colon gauche.

Une étude menée par Chamberlain incluant que la chimioembolisation et la chirurgie des métastases hépatiques prolongeaient significativement la survie même si l'objectif curatif était rarement atteint. De même l'étude menée par Sarmiento plaidait pour la PEC chirurgicale des MH dans la mesure possible du fait de l'amélioration de la qualité de vie et de l'élongation de la survie ainsi obtenue.

Dans notre de cas un seul malade a subi une métastaséctomie pour des MH métachrones d'une TNE du grêle.

Quand les MH ne peuvent être réséquées en un seul temps chirurgical du fait que le volume du foie fonctionnel restant est insuffisant ; l'intervention se fait en 2 temps : le premier temps consiste alors à nettoyer le foie gauche de ses métastases, par chirurgie et parfois par radiofréquence. L'hémi-foie gauche doit être ensuite hypertrophié, ce qui est rendu possible par une ligature ou embolisation controlatérale, c'est-à-dire de l'hémi-foie que l'on réséquera dans un 2eme temps chirurgical. Cette stratégie de nettoyage du foie en deux temps permet d'augmenter le nombre des malades candidats à une prise en charge chirurgicale complète de leur maladie. Cette méthode a été réalisée chez un cas de notre série après une chimiothérapie car les MH ont été jugées inextirpables en 1^{er} temps.

VI. Les données anatomopathologiques:

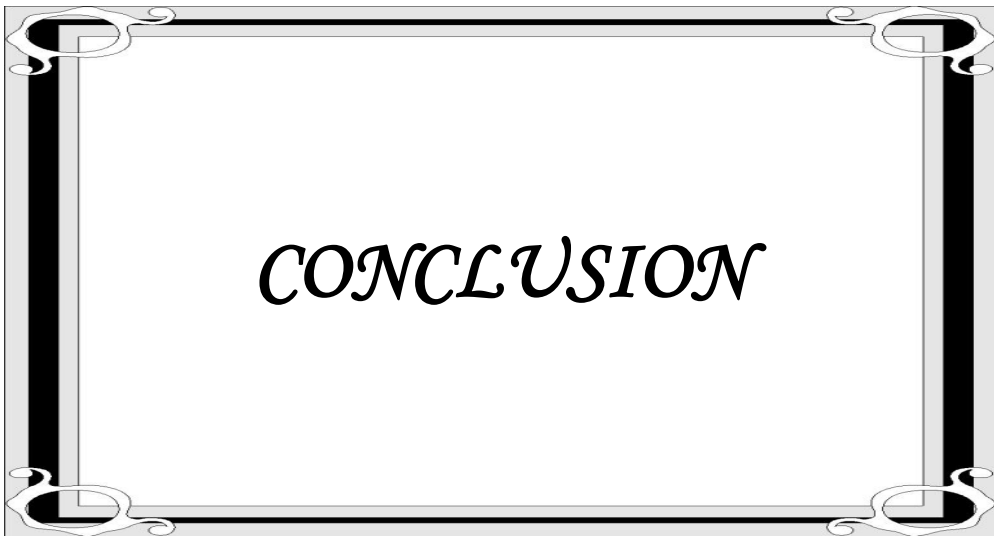
Le diagnostic de certitude des TNE demeure l'histologie ; l'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic et de détecter les facteurs histo-pronostiques.

Selon les dernières recommandations de l'anatomopathologie, deux marqueurs seulement sont nécessaires et suffisants pour confirmer le caractère neuroendocrinien des tumeurs : les anticorps antiCgA et antisynaptophysine.

Dans l'étude de Zhang, les marqueurs immunohistochimiques étaient positifs dans 72,6% pour la CgA et 76% pour la synaptophysine [74]. Dans notre série 70% des ont bénéficié d'un complément IHC revenu positif pour les 2 marqueurs chez tous les cas.

Selon notre série de cas 70% des cas avaient des tumeurs bien différenciées et 20% avec des tumeurs peu différenciées ; ces résultats se concordent avec ceux retrouvés par Lepage et Zhang [74,77]

50% des cas de notre série étaient au stade IV au moment du diagnostic ; cela peut être expliqué par l'évolution lente de ces tumeurs, le caractère non spécifique des signes en relation ; ainsi que la faible utilisation des marqueurs biologiques spécifiques et les moyens d'imagerie isotopique.



Les TNE sont des tumeurs rares, mais leur prévalence est en nette augmentation ces dernières années ; cette augmentation témoigne de la meilleure reconnaissance de ces tumeurs et l'utilisation la plus fréquente du complément immunohistochimique et l'indice de prolifération Ki67.

Le bloc duodéno-pancréatique et le grêle étaient les sites les plus fréquents des TNE, cependant ; il a y avait plusieurs primitifs inconnus dont l'origine digestive est très probable, en rapport avec la faible utilisation des moyens d'imagerie isotopique et fonctionnelle telle que l'Octréoscan et le PET scan.

La chirurgie, seul traitement curatif des tumeurs endocrines localisées, tient un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique. Elle a également une place dans les formes métastatiques, essentiellement hépatiques, la résection complète améliorant la survie.

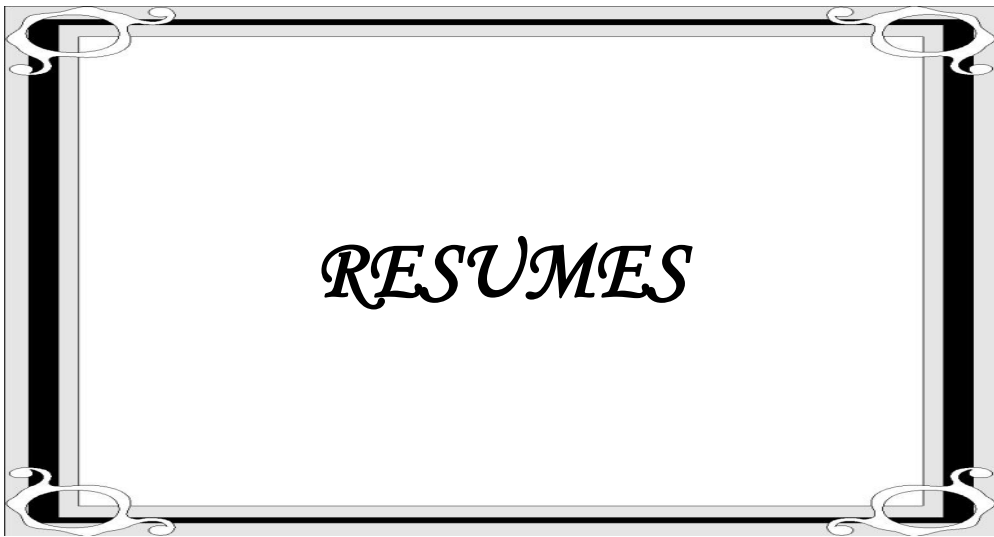
En effet le traitement chirurgical doit être adapté à chaque localisation tumorale et au bilan d'extension locale et générale, les tumeurs fonctionnelles nécessitent un traitement symptomatique pour stopper les signes dus à l'hypersécrétion hormonale. Dans les formes métastatiques, le traitement n'est pas codifié. Toutefois, malgré les progrès des moyens d'investigation et de traitement, le diagnostic de tumeurs endocrines digestives reste encore trop souvent tardif.

- En dehors du contexte d'urgence, le bilan pré opératoire doit comporter :
- Une cytoponction ou biopsie pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une TNE.

- Un bilan biologique complet afin de mettre en place un traitement spécifique antihormonal ou de prévenir une éventuelle crise carcinologique, un bilan cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinologique.

- Un bilan morphologique complet (scanner, SRS, IRM, TEP).

Ainsi, la création de centre de référence des TNE digestives dans notre pays, comme en France et au Royaume Uni, destinée à conseiller les équipes médicales confrontées à cette pathologie, ne constitue pas un simple atout supplémentaire mais une condition indispensable pour une meilleure prise en charge.



RESUME

Titre : Aspects chirurgicaux du traitement des tumeurs neuroendocrines digestives.

Auteur : MBARKI Imane.

Mots clés : Tumeurs neuroendocrines, digestif, Octréoscan, chirurgie.

INTRODUCTION : les tumeurs neuroendocrines digestives est une entité rare des néoplasies qui représente 1% des tumeurs digestives, caractérisé par une présentation clinique biologique et morphologique hétérogène. Le but de notre étude est de déterminer les particularités de la prise en charge des TNE digestives, ainsi que d'évaluer les modalités thérapeutiques en comparaison avec les données de la littérature existante, afin d'améliorer la prise en charge de nos patients.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant tous les patients opérés pour TNE digestive histologiquement prouvée au niveau du service de Chirurgie A (Hôpital Ibn Sina, Rabat) entre Janvier 2013 et Décembre 2016. Les données démographiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives a été produite sur une fiche d'exploitation Google form.

RESULTATS : 10 malades ont été inclus dans cette étude des cas. 4 malades avaient des tumeurs du pancréas (40%) , 2 avaient des tumeurs du grêle (20%) et 2 avec des primitifs inconnus (20%) ; 6 malades étaient métastatiques au moment du diagnostic (60%) au niveau hépatique. la chirurgie était dans un but curatif chez 8 malades (80%) et palliatif chez 2 malades (20%). 3 malades ont bénéficié d'une chirurgie sur les métastases hépatiques (30%). 5 malades étaient au stade IV de leur maladie (50%). 1 malade est vivant avec sa maladie (10%) 2 sont vivants sans maladie (20%) et 3 décédés par leur maladie (30%).

Discussion: l'amélioration des connaissances des TNE et l'accessibilité des moyens du diagnostic standards expliquent l'augmentation de nombre des TNE diagnostiquées. Une mise à jour des connaissances et une collaboration entre chirurgiens, anatomopathologistes, radiologues et oncologues sont nécessaires.

ABSTRACT

Title : Surgical aspects of digestive neuro-endocrine tumors

Author : MBARKI Imane

Keywords : gastro-intestinal neuro-endocrine tumors, octreoscan, surgery.

INTRODUCTION: Digestive neuroendocrine tumors is a rare entity of neoplasia that represents 1% of digestive tumors, characterized by a heterogeneous biological and morphological clinical presentation. The aim of our study is to determine the peculiarities of the management of digestive NETs, as well as to evaluate the therapeutic modalities in comparison with the data of the existing literature, in order to improve the management of our patients.

MATERIALS AND METHODS: This is a descriptive retrospective study including all patients operated for histologically proven gastrointestinal NET at the level of Surgery A service (Ibn Sina Hospital, Rabat) between January 2013 and December 2016. Demographic, clinical data , paraclinical, histological, therapeutic and evolutionary was produced on a Google form exploitation form.

RESULTS: 10 patients were included in this case study. 4 patients had pancreatic tumors (40%), 2 had small bowel tumors (20%) and 2 had unknown primitives (20%); 6 patients were metastatic at the time of diagnosis (60%) in the liver. the surgery was for curative purposes in 8 patients (80%) and palliative in 2 patients (20%) 3 patients underwent surgery on the hepatic metastases (30%). 5 patients were in stage IV of their disease (50%). 1 Malade is alive with his disease (10%) 2 are alive without disease (20%) and 3 died from their disease (30%).

DISCUSSION: Improving the knowledge of NETs and accessibility of standard diagnostic explain the increase in the number of diagnosed NETs. Up-to-date knowledge and collaboration between surgeons, pathologists, radiologists and oncologists is required.

ملخص

العنوان: الجوانب الجراحية لعلاج الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي.

المؤلف: مباركي ايمان

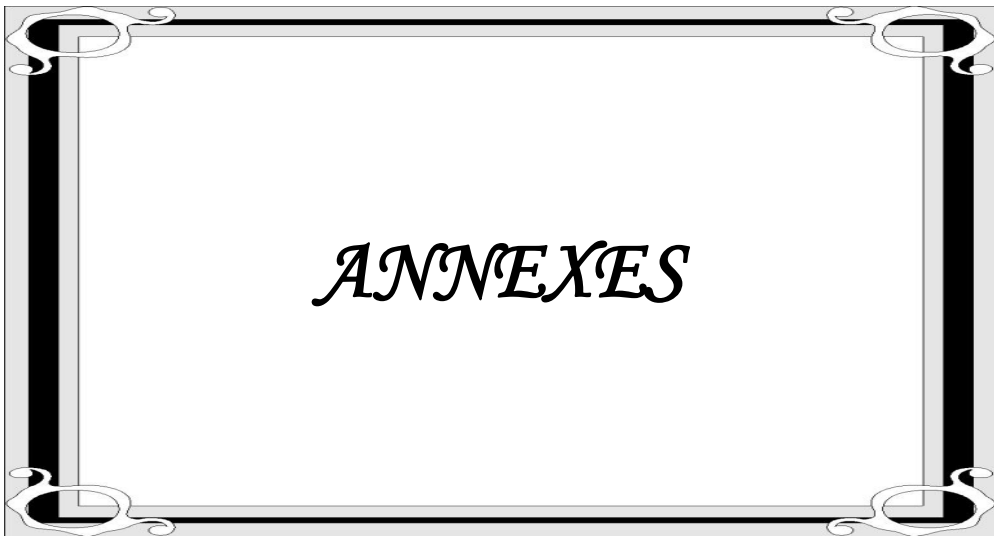
الكلمات الأساسية: الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي، المسح، الجراحة.

مقدمة: الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي هو كيان نادر من الأورام الخبيثة التي تمثل 1 % من الأورام الهضمية، التي تتميز بخصائص بيولوجية سريرية مورفولوجية غير متجانسة. الغرض من دراستنا هو تحديد خصوصيات علاج هذه الأورام، وكذلك لتقييم الطرائق العلاجية بالمقارنة مع البيانات الموجودة في الأدب، من أجل تحسين علاج مرضانا.

المواد و الأساليب: يتعلق الأمر بدراسة وصفية بائرجي تشمل جميع المرضى الذين إستفادوا من جراحة على مستوى الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي ثبتت بالتشريح الدقيق على مستوى قسم الجراحة الف (مستشفى ابن سينا، الرباط) بين يناير 2013 وديسمبر 2016 تم إنتاج البيانات الديموغرافية و السريرية و البيولوجية و النسيجية و العلاجية و التطورية علي ملف تشغيل نموذج googleform

النتائج: تم ادراج 10 مرضى في هذه الدراسة. أصيب 4 مرضى بأورام البنكرياس (40%)، وأصيب 2 بأورام في المعى الدقيق (20%) واثان بالأوليات غير المعروفة (20%)؛ وكان 6 مرضى في وقت التشخيص لديهم مرض منتشر (60%) وكانت الجراحة لأغراض علاجية بالنسبة ل 8 مرضى (80%) وملطف لمريضين (20%) واستفاد 3 مرضى من الجراحة على الأورام الكبدية (30%) وكان 5 مرضى في المرحلة الرابعة من مرضهم (50%) مريض واحد يعيش بالمرض (10%) يعيشون بدون امراض (20%) و 3 ماتوا بسبب المرض (30%)

المناقشة: ان تحسين المعرفة حول الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي و امكانية الوصول إلى وسائل التشخيص المعيارية يفسر الزيادة في عدد المصابين المشخصين بالمرض. لقد أصبح استكمال المعرفة و التعاون بين الجراحين و اخصائي الامراض و اخصائي الاشعة و أطباء الأورام ضرورة في علاج هذا النوع من الأورام.



12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

***Obligatoire**

Numéro dossier *
 Votre réponse

Nom *
 Votre réponse

Prénom *
 Votre réponse

Age *
 Votre réponse

Sexe *
 0 = Femme / 1 = Homme
 0
 1

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAblQsQcUuf_SvgZv49E4H_LPRSTZz0ZGFbQe35qUFKqg/viewform 16

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Téléphone
 Votre réponse

Ville
 Votre réponse

Type d'habitat
 0 = Rural / 1 = Urbain
 0
 1

Profession
 Votre réponse

Couverture sociale
 0 = RAMED / 1 = CNRPS / 2 = CNSS / 3 = Privée / 4 = Pas de couverture sociale
 0
 1

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAblQsQcUuf_SvgZv49E4H_LPRSTZz0ZGFbQe35qUFKqg/viewform 26

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

2
3
4

ANTECEDENTS PERSONNELS

Tabac
 0 = Non / 1 = Oui
 0
 1

Diabète
 0 = Non / 1 = Oui
 0
 1

Accident vasculaire cérébral ou Infarctus du myocarde
 0 = Non / 1 = Oui
 0
 1

Traitement anti-coagulant
 0 = Non / 1 = Oui
 0
 1

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAblQsQcUuf_SvgZv49E4H_LPRSTZz0ZGFbQe35qUFKqg/viewform 36

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Score ASA

SCORE ASA	
Etat de santé du patient	Score
Patient sain, en bonne santé. C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.	1
Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.	2
Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque décompensée.	3
Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)	4
Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale.	5

1
2
3
4
5

Score OMS

Tableau IV. Score de l'Organisation Mondiale de la Santé (score OMS) et Indice de performance ECG.

Score OMS (1979)

Grade	Définition
1	
2	
3	
4	
5	

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAblQsQcUuf_SvgZv49E4H_LPRSTZz0ZGFbQe35qUFKqg/viewform 46

12/04/2017 Fiche d'exploitation TNE

100% à 90%	0	Activité extérieure normale sans restriction
80%	1	Réduction des efforts physiques intenses
70%	2	Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (50% des heures de veille)
60% à 50%	3	Besoins personnels stricts (allègement > 50% des heures de veille)
40% à 10%		Incapacité totale : allègement fréquent ou constant

0
1
2
3
4

HTA
0 = Non / 1 = Oui
0
1

NEM 1
0 = Non / 1 = Oui
0
1

Hyperparathyroïdie
0 = Non / 1 = Oui
0
1

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc0C1u4F_8vgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQe35qyUF6g/viewform 5/6

12/04/2017 Fiche d'exploitation TNE

ANTECEDENTS FAMILIAUX

NEM 1 familial
0 = Non / 1 = Oui
0
1

Page 1 sur 13 **SUIVANT**

N'oubliez jamais de meis de passer via Google Forms

Ce formulaire a été créé dans UMS Apps. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc0C1u4F_8vgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQe35qyUF6g/viewform 6/6

12/04/2017 Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

***Obligatoire**

Diagnostic

Mode de découverte *
0 = Non / 1 = Oui

0 1

Asymptomatique
Syndrome carcinoïde
Syndrome tumoral
Syndrome d'hypersecretion
Occlusion
Hémorragie
Perforation

Bilan réalisé *
0 = Non / 1 = Oui

0 1

TDM-AP

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc0C1u4F_8vgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQe35qyUF6g/form/Response 1/5

12/04/2017 Fiche d'exploitation TNE

TDM thorax
Entéro-TDM
IRM abdominale
Echo abdominale
Echo endoscopie
FOGD
Colonoscopie
Octreoscan
Echo cardiaque
TEP-FDG
TEP-F-DOPA

Chromogranine sérique (taux)
Votre réponse

5HIAA urinaire 24h (taux)
Votre réponse

Stade T préthérapeutique
1
2
3

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc0C1u4F_8vgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQe35qyUF6g/form/Response 2/5

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

4
Non précisé

Stade N préthérapeutique

0
1
Non précisé

Stade M préthérapeutique

0
1

Siège du primitif
1: Oesophage / 2 = Estomac / 3 = Duodénum / 4 = Pancréas / 5 = Grêle / 6 = Colon / 7 = Rectum / 8 = Vésicule biliaire / 9 = Non connu

1
2

https://docs.google.com/forms/d/1FAjCCL8ocCUuF_BvgZv48-E-KM_PRSTZd92GFbcQw35gUFKqgform/Response 35

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

3
4
5
6
7
8
9

Métastases
0 = Non / 1 = Oui

0 1

Foie
Os
Poumon
Péritoine
Cerveau
Surrénale

Si méta hépatique
0 = < 50% / 1 = > 50 %

0
1

https://docs.google.com/forms/d/1FAjCCL8ocCUuF_BvgZv48-E-KM_PRSTZd92GFbcQw35gUFKqgform/Response 45

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Preuve histologique pré-opératoire
0 = Non / 1 = Oui

0
1

Page 2 sur 13 RETOUR SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce formulaire a été créé dans UMS Apps. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

https://docs.google.com/forms/d/1FAjCCL8ocCUuF_BvgZv48-E-KM_PRSTZd92GFbcQw35gUFKqgform/Response 95

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

Preuve histologique pré-opératoire

Organe prélevé
Votre réponse

Degré de différenciation
0 = Bien / 1 = Moyen / 2 = Peu

0
1
2

Grade
0 = G1 / 1 = G2 / 2 = G3

0
1
2

Indice mitotique
Votre réponse

Intervalles

https://docs.google.com/forms/d/1FAjCCL8ocCUuF_BvgZv48-E-KM_PRSTZd92GFbcQw35gUFKqgform/Response 12

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

MUCC THERAPEUTIQUE: PROPOSEE INTERVENIR
0 = < 2 / 1 = 2 - 20 / 2 = > 20

0
1
2

KI67
0 = < 2 / 1 = 3 - 20 / 2 = > 20

0
1
2

Page 3 sur 13 RETOUR SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce formulaire a été créé dans UMS Apps. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

https://docs.google.com/forms/d/1FAjPCL5ocCUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbcQw35gyUFKqgform/Response 22

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

Stratégie thérapeutique

Décision prise en RCP
0 = Non / 1 = Oui

0
1

Date de chirurgie
Date:
dd--yyyy

Intitulé du geste chirurgical
Votre réponse

Chirurgie du primitif
0 = Non / 1 = Curative / 2 = Palliative / 3 = Réduction

0
1

https://docs.google.com/forms/d/1FAjPCL5ocCUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbcQw35gyUFKqgform/Response 13

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

2
3

Voie d'abord
1 = Laparotomie / 2 = Laparoscopie / 3 = Laparoscopie convertie

1
2
3

Chirurgie du primitif: organe résectionné
1 = Œsophage / 2 = Estomac / 3 = Duodénum / 4 = Pancréas / 5 = Grêle / 6 = Colon / 7 = Rectum / 8 = Vésicule biliaire

1
2
3
4
5
6
7
8

Page 4 sur 13 RETOUR SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce formulaire a été créé dans UMS Apps. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

https://docs.google.com/forms/d/1FAjPCL5ocCUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbcQw35gyUFKqgform/Response 23

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

Chirurgie et destruction des métastases hépatique

Réséction hépatique pour métastase
1 = Non / 2 = Curative / 3 = Réduction

1
2
3

Type d'hépatectomie
1 = Majeure / 2 = Mineure / 3 = Les deux

1
2
3

Type d'hépatectomie majeure
0 = Non / 1 = Oui

0 1

Segment 1

https://docs.google.com/forms/d/1FAjPCL5ocCUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbcQw35gyUFKqgform/Response 15

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Admission en réanimation
0 = Non / 1 = Oui, programmée / 2 = Oui, non programmée

0
1
2

Score Clavien Maximal

Grade 1
Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSoCtUaF_BvgZv48-E-0N_PRSTZz82GFbcQw35gUFkg/form/Response 2/4

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade

Grade 2
Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

Grade 3
a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale
b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale

Grade 4
Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs
a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)
b) Dysfonction multiorganique

Grade 5
Décès du patient

1
2
3a
3b
4
5

Si décès, quelle est la cause?
Votre réponse

Page 11 sur 13 RETOUR SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSoCtUaF_BvgZv48-E-0N_PRSTZz82GFbcQw35gUFkg/form/Response 3/4

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

Histologique postopératoire

Organe prélevé
Votre réponse

Taille tumorale maximale (cm)
Votre réponse

Marge minimale (mm)
Votre réponse

Degré de différenciation
0 = Bien / 1 = Moyen / 2 = Peu

0
1
2

Grade
0 = G1 / 1 = G2 / 2 = G3

0
1

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSoCtUaF_BvgZv48-E-0N_PRSTZz82GFbcQw35gUFkg/form/Response 1/5

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

2

Indice mitotique
0 = < 2 / 1 = 2 - 20 / 2 = > 20

0
1
2

Ki67
0 = < 7 / 1 = 8 - 20 / 2 = > 20

0
1
2

Stade T

TNM UICC 2009, d'après [UICC 2009]				
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

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSoCtUaF_BvgZv48-E-0N_PRSTZz82GFbcQw35gUFkg/form/Response 2/5

12/24/2017

Fiche d'exploitation TNE

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 pancherbas 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 pancherbas 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 pancherbas ou rétropéritone (duodénum, ampoule) - T envahit sous-séreuse (lison, jéjunum)	T dépassant le pancherbas mais n'envahit pas axc 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 péritone ou organes adjacents	T envahit axc coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritone ou organes adjacents	T envahit péritone ou organes adjacents

1
2
3
4

Stade N

0
1

Nombre de ganglions examinés

Votre réponse

1

Nombre de ganglions examinés

https://docs.google.com/forms/d/1FAIpQLSoCtUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQeQr35gUFKqgform/Response

35

12/24/2017

Fiche d'exploitation TNE

Nombre de ganglions examinés

Votre réponse

Stade M

0
1

Engainement péri-neurux

0 = Non / 1 = Oui

0
1

Embols vasculaires

0 = Non / 1 = Oui

0
1

Page 12 sur 13

RETOUR SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce formulaire a été créé dans UMS Apps. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

https://docs.google.com/forms/d/1FAIpQLSoCtUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQeQr35gUFKqgform/Response

45

12/24/2017

Fiche d'exploitation TNE

Fiche d'exploitation TNE

Traitement médical

IPP

0 = Non donnée / 1 = Pré opératoire / 2 = Postopératoire / 3 = Les deux

0
1
2
3

Chimiothérapie

0 = Non donnée / 1 = Pré opératoire / 2 = Postopératoire / 3 = Les deux

0
1
2
3

Analogues de la somatostatine

0 = Non donnée / 1 = Pré opératoire / 2 = Postopératoire / 3 = Les deux

0
1

https://docs.google.com/forms/d/1FAIpQLSoCtUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQeQr35gUFKqgform/Response

14

12/24/2017

Fiche d'exploitation TNE

2
3

Thérapie ciblée

0 = Non donnée / 1 = Pré opératoire / 2 = Postopératoire / 3 = Les deux

0
1
2
3

Embolisation ou chimio-embolisation trans-artérielle

0 = Non donnée / 1 = Pré opératoire / 2 = Postopératoire / 3 = Les deux

0
1
2
3

Radiothérapie

0 = Non donnée / 1 = Pré opératoire / 2 = Postopératoire / 3 = Les deux

0
1

https://docs.google.com/forms/d/1FAIpQLSoCtUuF_BvgZv48-E-KN_PRSTZz92GFbQeQr35gUFKqgform/Response

24

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

2

3

Date de dernière consultation

Date

dd---yyyy

Statut à la dernière consultation

0 = Vivant / 1 = Décès lié à la tumeur / 2 = Décès non lié à la tumeur

0

1

2

Récidive locale

0 = Non / 1 = Oui

0

1

Date de diagnostic de la récidive locale

Date

dd---yyyy

Récidive à distance

0 = Non / 1 = Oui

0

1

https://docs.google.com/forms/d/9w1FAjPCL8ocCUuF_8vgZv48-E-KN_PRSTZz02GFboQe35q/UFkg/form/Response 3/4

12/24/2017 Fiche d'exploitation TNE

Date de diagnostic de la récidive à distance

Date

dd---yyyy

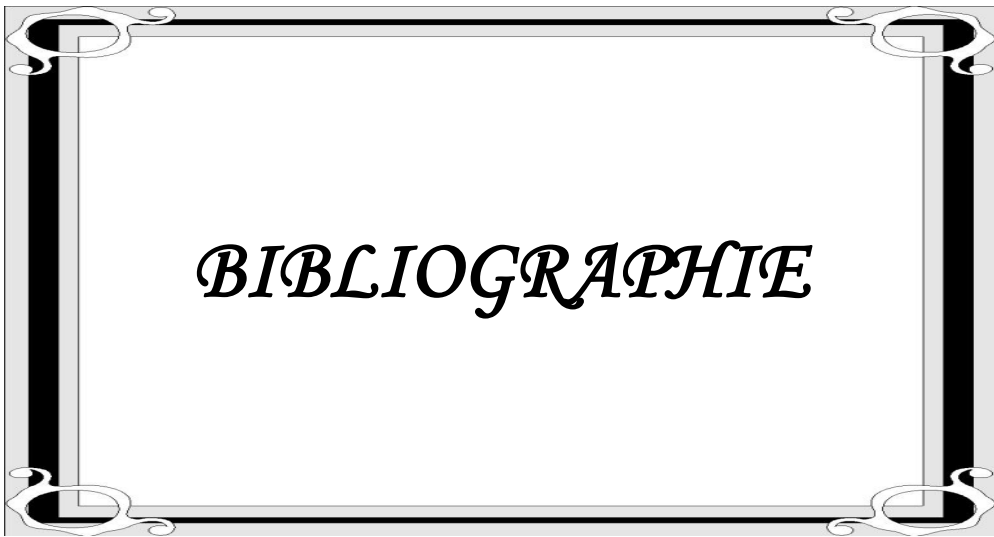
Page 13 sur 13 RETOUR ENVOYER

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce formulaire a été créé dans UMS Apps. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

https://docs.google.com/forms/d/9w1FAjPCL8ocCUuF_8vgZv48-E-KN_PRSTZz02GFboQe35q/UFkg/form/Response 4/4



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Mohin IM, Obergek, Chung DC et, al,2008 Ja, ;1(9) :61-72.
- [2] Newton JN, Swerdloro AJ, Dos Santossilva IM; et, al.(1994) the epidimiology of carcinoid tumors in england and Scotland.Br J Cancer 70:939-42.
- [3.4] Monsieu Lepage C, Bouvier AM, Phelipe JM .Incidence and management of malignant digestive endocrine tumors in a well defined French population, Gut 2004;53:549-53.
- [5] Agarwal SK,Ozawa A,Mateo CM,Marx SJ, the NEM 1 gene and pituitary tumors.Horm Res.2009;71 supp 2:131-8.
- [6] La P Yang.Karnik SK,Silva AC, Schenepp RW, Kin SK,Hua X,Menin mediated caspase 8 expression suppressing multiple endocrine neoplasia type 1,J Biol Clan 2007;282:31332-40.
- [7] Kaelin WG JR,Nat Rev lancer 2002 Sep;2(9):673-82-Review.
- [8] Roe Js.Kim H, Lee SM, Kim ST, You HD, et, al;p53 stabilisation and transactivation by a VHL protein,2006 May 5;22(3):395-405.
- [9] Cory M,Johannessen,Elizabeth E,Reezeek Mariame F,Jane. The NF1 tumors suppressor cortically regulates TSCR and mTOR.
- [10] Ph D Luis M.Montonna,Ph D Laura Guembe,et,al.The diffuse endocrine system from embryonesis to carcinogeneis,16/S0079-69 33(03)80004-9.

- [11] Susan E,Shonhoff; Maryann giel Molonay,Adrex B,Ceiter Andrew B.development and differentiation of gut endocrine cells,10,1210/2004-001.
- [12] Gradwohl G,Derich A,Le Mewr M.Guillemot F Proc Natle Acad SCi USA 2000 Feb 15;97(4):1607-11.
- [13] R Day,M Salzet et,al.The neuroendocrine phenotype cellulor plasticity,and the search of genetic switchs:redefining the diffuse neuroendocrine system.2002.net.ed.
- [14] You Z,et,al,(2005) ATM activation and the recrutement to damaged DNA require binding to the C terminus of Nbs 1.Mol cell bio 25(13):5363-79.
- [15] Eric Baudin, Michel Ducreux.Tumeurs endocrines thoraciques et digestives 2008.
- [16] M Mathonnet, TED strategie diagnostic du service de chirurgie digestive et endocrine CHU Dupuytrem-Limoges.
- [17] Thésaurus national de cancérologie digestive.Chap 11.TNE digestif.30 juin 2014.
- [18] L, de Mestuera, S, Deguella lardiereb,H,Brixia, R. Kianmaneshb,et,al. TNED, revue du medecin interne 2016.
- [19] Rufini V.Calcagni ML .Baum RP.Imaging of neuroendocrine tumors. Senin Nuch ed 2006,36(3):228-247.

- [21] Reubi JC, Kvols KL, Waser B, et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990;50(18):5969-5977.
- [22] Kwekkeboom D, Krenning EP, et al. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000;41(10):1704-1713.
- [23] Abgral R, Leboulleux S, Deandreis D, et al. Performance of fluorodesoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 (>10%) well differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ;96 :665-71.
- [24] Montravers F, Kerrou K, Ntef V, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ;94 :1295-301.
- [25] Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-56.
- [26] Société nationale française de gastroentérologie. *Thésaurus national de cancérologie digestive* (version 30/06/2014).
- [27] Meijer WG, Kema IP, Willmose PH, et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumor. *Lin Chem* 2000 ;46 :1588-96.
- [28] Strosberg J, Neso E. Tumours of the small intestine, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:755-73.

- [29] Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, et.al. The clinical relevance of CgA as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, *Endocrinol Metab clin North America* 2011;40:111-34.
- [30] De Mestier L, Dromain C, et.al. evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapy.2014;21:R105-20.
- [31] Rindi G, Falconi M, Klarsy C,et.al. TNM staging of neoplasms of the endocrines pancreas, results from a large international cohort study. *J Natl cancer instest.*2012 May 16;104(10):764-77.
- [32] Jean-Yves Scoazec, Anne Couvelard, pour le réseau anapath.TNE du tube digestif : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014.*Annales de pathologie*(2014).
- [33] William D,tarvis,Melasha Rekhtman, Gregory J, Riley.pathologic diagnostic of advanced lung cancer based on small biopsy and cytology .paradigm shift.
- [34] T,M Silver, G Vanderberg.S,S.C. Yen, P Brazen,w.Vale,R.Guillemin,Inhibition of growth hormone release in humans by somatostatin 10.1210/Jcem-37-4-632
- [35] W de Herder,LJ Hofland, AJ Van Der lely and J Lamberts.Somatostatin receptor in gastro pancreatic neuroendocrine tumors.2003.10.451.458.
- [36] SSSaveanu,G,Gunz,H,Dufour.P.Corn,F.Fina.The journal of clinical endocrinology and metabolism .page 140-145.101210/jean .86.17090

- [37] Wilfried baner, Vlrich Briner,Wolfgang Doepler.A very potent and selective peptid analogue of somatostatin with prolonged act.10.1016/0024-3206(82)90087.
- [38] L.Saltz,B;Trochenwski M,P,A,MARIA Buckley R.N,M.S,Barnadette Heffernas R,n.Octréotide as an antinéoplasitic agent in the teatement of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors,1 July 1993.
- [39] Ifran Koyani FRCR, Jamshed B.Bomani M D.A Sheley Growes.Functionam imaging of NET with combined PET/CT using 68GA-DOTATOTE and 18F-FDG ;10.1002/CNCR.23469.
- [40] Hendrik Bergsma MD,esther I .van vliet Jaop JM Teunissen,Peptide receptor radionuclide therapy(PRRT) for GEP-NETs.10.1016,j.bpf.2013.01.004;
- [41] Zhang Zhou.J,H.Mina Ank,Soren R .Type III IFN Induces a type I IFN-Like reponse in a restricted subset of cells through signaling phathways involving both the Jak-STAT.
- [42] L.Kolby,G.Person ,S Franzen,B,Ahren .Ramdomized clinical trial of the effect of INF on survival in patients with dissemined midgut carcinoid tumors.10.1002/bjs.4149.
- [43] Pamrla L.Kunz. Journal of clinical oncology.Carcinoide and Neuroendocrine Tumors : Building on success.2015.

- [44] T. Boussaha, P. Rougier, J. Taieb. Tumeurs endocrines digestives: Thérapies ciblées. La lettre du cancérologue. Vol XX-n°3-mars 2011.
- [45] Kulke, M.H., Niedzwiecki, D., Foster, N; R et al. Randomized phase II study of Everolimus versus Everolimus plus bevacizumab in patients with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors, CALGB 80701, J Clin Oncol 33.
- [46] Oberg K, Fenne D, Kaldas G et al. ENETS consensus guidelines for standards of care in neuroendocrine tumors biotherapy. neuroendocrinology. 2009;90:209-13.
- [47] Elias D; Goere D. Leroux G et al. Combined liver surgery and RFA for patients with GEP tumors with more than 15 metastases to the liver. Eur. J Surg Oncol 2009;35:1092-7.
- [48] Akiyildizhy. Michelle J. Milas et al. laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long term follow up. Surgery 2010;148:1288-93, Discussion 93.
- [49] Madoff David C, Sanjaygupta. Kamran Ahrar et al. Update of management of neuroendocrine hepatic metastases. 10.1097/01.
- [50] Hoffman. R, T. Papokkkata et al. Arterial therapies of non colorectal cancer metastases to the liver abdomen. Imaging 36:671-676.

- [51] Vogl, T.J.Naguib.N.N.N.Zangos.S et al.Treatment versus transarterial embolization, chemoembolisation and thermal ablation.Eur, Radiol.72.517-528.
- [52] Mazzaglia P,J,Berber.E.et al ,2007.Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrines liver metastas: a 10 years experience evaluating predictors of survival.surgery 142.10.19.
- [53] De Baere T,Risse O ,Kuoch V et al 2003 Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors.ARJ 181 : 695-700.
- [54] Pamrla L.Kunz. Journal of clinical oncology.Carcinoide and Neuroendocrine Tumors : Building on success.2015.
- [55] Mohid S Khan and Martyn E C aplin.Therapeutic management of patients with gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine tumors.2011.
- [56] Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, et al. <<tumeurs neuroendocrines>>. Thésaurus national de cancérologie digestive, 03-2016.
- [57] Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafson BI. Review article: somatostatine analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.Aliment phatmacol Ther.2010 Jan 15;31(2):169-88.

- [58] Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, Matysiak T et al .Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors.Eur J Gastroenterol Hepatol.2013; 25:232-8.
- [59] Caplin ME, Pavel M, et al.CLARINET In vestigatots.Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.N Engl Med.2015Jul 17;371(3):224-33.
- [60] Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S,et al.Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.N Eng J Med 1992;326:519-23.
- [61] Delaunoit T, Duccreux M, Dromain C , Sabourin JC, Duvillard P, Schlumberger M, et al.The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option, Eur J C ancer . 2004 Mar; 40(4):515-20.
- [62] Clewermar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streopozocin and 5-FU for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: Efficacy, Prognostic, Factors and Toxicity.Neuroendocrinology.2015 Aug 7.
- [63] La lettre du cancérologue : Les grandes questions d'actualité sur les tumeurs neuroendocrines d'après le 14eme congrès de l'ENETS (european neuroendocrine tumor society . Barcelone ;8-10 mars 2017.

- [64] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:1-18, vii.
- [65] Korse CM, Taal BG, Van et al, Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49:1975-1983.
- [66] Van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours : results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer* 2013; 49 : 2526-2578.
- [67] Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. *Journal de Chirurgie Viscérale* 2005;142(3):132-49.
- [68] Kraimps J-L, Beaulieu A. le traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines digestives. *Medecine*
- [69] Peix J-L, Proye C. Stratégie et technique dans le traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. *Techniques Chirurgicales Appareil Digestif* 2006[40-883].
- [70] Bhaduri AS, Prayaga AS, Patel DD, Baler DB. Carcinoid tumours : a collective review of the last twelve years. *Indian J Pathol Microbiol.* 1986;29:414-21.

- [71] Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg.* 2004;28:387-92.
- [72] Xianbin Zhang , Li Ma, Haidong Bao, Jing Zhang, Zhongyu Wang, and Peng Gong. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study. Zhang et al. *BMC Endocrine Disorders* 2014.
- [73] Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53(4):549-53.
- [74] Stroberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factors analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the midgut. *Neuroendocrinology.* 2009;89(4):471-476.
- [75] Saha S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44 year experience. *South Med J.* 1989;82:1501-5.
- [76] Gastrointestinal Pathology Study Group Of Korean Society of P, Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, et al: Current trends of the Incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012,44(3):157-165.

- [82] Amarpurkar DN, Juneja MP, Amarpurkar AD, Amarpurkar PD, A retrospective clinic-pathological analysis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Department of gastroenterology and hepatology, Bombay hospital. Medical Research centre department of pathology, BYL Nair Ch Hospital, Mumbai (2007).
- [77] E.T.Janson, L, Holmber et al. Carcinoid tumors : Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Annals of Oncology* 8:685-690, 1997.
- [78] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;26:803-818.
- [79] Strosberg JB, Weber JM, Coppola D et, al. Prognostic validity of American joint Committee on cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31:31: 420-5.

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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جا علا صحة مرضي 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 اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 08

سنة : 2018

الجوانب الجراحية لعلاج الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي

بصدد 10 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : إيمان مباركوي

المزودة في 25 مارس 1992 بالقنيطرة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام الهرمونية العصبية للجهاز الهضمي - المسح - الجراحة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد القادر بلكوشي

أستاذ في جراحة الأحشاء

مشرف

السيد : أمين بن كبو

أستاذ في جراحة الأحشاء

أعضاء

السيدة : ليلى عمراني

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد : صابر بوطيب

أستاذ مبرز في الأورام الطبية