



ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⵉⴷ ⵔⴰⵎⵓⵎⵉⵏ ⵔⴰⵎⵓⵎⵉⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⵉⴷ ⵔⴰⵎⵓⵎⵉⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 086/19

TUMEUR NEUROENDOCRINE DIGESTIVE

Expérience du service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
(A propos de 40 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/04/2019

PAR

Mlle. SADDOUKI FATIMA

Née le 16 Avril 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur neuroendocrine digestive – Chirurgie – Chimiothérapie– Thérapie ciblée

JURY

M. MELLAS NAWFEL..... PRESIDENT et RAPPORTEUR

Professeur d'Oncologie Médicale

M. MOUAQIT OUADII..... } JUGES

Professeur agrégé de Chirurgie viscérale

Mme. CHBANI LAILA }

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

Mme. BENBRAHIM ZINEB..... MEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant d'Oncologie Médicale

PLAN

PLAN	1
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
MATERIELS ET METHODES	12
I. TYPE ET LIEU D'ETUDE	13
II. MATERIEL	13
III. ANALYSE DES STATISTIQUES	14
RESULTATS	15
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	16
1. La fréquence	16
2. Répartition selon l'âge et le sexe	17
II. DONNEES CLINIQUES	20
1. Délai de consultation	20
2. Mode de découverte	21
3. Signes généraux.....	22
4. Signes fonctionnels	23
5. Signes physiques	24
III. DONNEES PARACLINIQUES	25
1. Biologie	25
2. Endoscopie	25
3. Imagerie.....	26
IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	28
1. Type de prélèvement	28
2. Différenciation	29
3. Immunohistochimie	29
4. L'index Ki-67	30
5. L'index mitotique (IM)	31

6. Le grade histologique	31
7. Classification pTNM	32
V. CONCLUSION CLINIQUE ET PARACLINIQUE	33
1. La localisation de la tumeur primitive	33
2. Les métastases	34
3. La stadification	35
VI. TRAITEMENT	36
1. Surveillance active	36
2. Le traitement chirurgical.....	36
2.1. Chirurgie de la tumeur primitive	37
2.2. Chirurgie palliative	38
2.3. Chirurgie de métastase.....	38
3. Le traitement médical	39
VII. EVOLUTION	46
VIII. LA SURVIE	47
1. Survie globale	47
2. Survie globale selon le grade histologique	48
DISCUSSION	49
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	50
1. La fréquence	50
2. La répartition selon l'âge	51
3. La répartition selon le Sexe–Ratio	52
4. La répartition selon la localisation	52
5. Prédisposition génétique	53
5.1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	54
5.2. Syndrome de Von Hippel–Lindau.....	54
5.3. Neurofibromatose de type 1	55

5.4. Sclérose tubéreuse de Bourneville	55
II. DONNEES CLINIQUES	58
1. Les circonstances de découverte	58
2. Les signes fonctionnels	58
2.1. Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral	58
2.2. Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale	59
3. Les signes physiques	60
4. Les formes cliniques	61
4.1. Les tumeurs fonctionnelles	61
4.1.1. Syndrome carcinoïde	61
4.1.2. Les autres TNE fonctionnelles	63
4.2. Les tumeurs non fonctionnelles	65
III. ETUDE PARACLINIQUE	66
1. Manifestations biologiques	66
2. L'imagerie conventionnelle	68
2.1. L'échographie abdominale	68
2.2. TDM	68
2.3. L'IRM	70
2.4. L'entéroscanner	71
2.5. La vidéo capsule	71
2.6. L'échographie cardiaque	71
3. L'endoscopie	71
3.1. FOGD	71
3.2. Rectosigmoïdoscopie/ Coloscopie	72
3.3. L'échoendoscopie	73
4. Imagerie fonctionnelle isotopique	74
4.1. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)	74

4.2. Imagerie isotopique métabolique	75
4.3. Scintigraphie osseuse	75
5. Recommandations pour l'exploration des TNE	76
5.1. Cas dans lesquels les explorations complémentaires sont inutiles	76
5.2. Examens morphologiques initiaux	77
IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	79
1. Modes de prélèvements	79
2. Techniques d'études	79
2.1. Etude macroscopique	79
2.2. Etude microscopique	80
3. Immunohistochimie (IHC)	82
4. Classifications	85
V. TRAITEMENT	95
1. But	95
2. Moyens	95
A. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	95
1. Les analogues de la somatostatine.....	95
2. L'interféron- α	98
3. Les IPP	99
B. TRAITEMENT CHIRURGICAL	99
1. Objectif	99
2. Type de chirurgie	100
C. AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES LOCAUX	108
1. La radiothérapie externe	108
2. La radiothérapie métabolique	108
3. Chimio-embolisation	108
D. LA CHIMIOTHERAPIE.....	109

1. Les produits utilisés	109
2. Les protocoles	114
3. La toxicité	117
E. THERAPIES CIBLEES	118
F. LES SOINS DE SUPPORT	123
3 . Indications thérapeutiques	124
a. Traitement des TNE non métastatiques	125
1.1. Traitement des TNE bien différenciées G1, G2	125
1.2. Traitement des TNE bien différenciées G3	127
1.3. Traitement des CNE peu différenciés G3	128
b. Traitement des TNE métastatiques	128
b.1. Traitement des TNE métastatiques bien différenciées G1, G2	128
b.2. Traitement des TNE métastatiques peu différenciées	129
b.3. Traitement des métastases hépatiques	129
b.4. Traitement des métastases osseuses	131
b.5. Traitement des métastases pulmonaires	131
b.6. Traitement de la carcinose péritonéale	132
b.7. Traitement des métastases cérébrales.....	132
VI. LA SURVEILLANCE.....	134
1. Situations ne nécessitant pas de suivi	134
2. Situations à surveiller	134
2.1. En l'absence de métastases hépatiques	134
2.2. En cas de métastases hépatiques	136
VII. PRONOSTIC	138
CONCLUSION	140
RESUMES.....	143
BIBLIOGRAPHIES	156

ABREVIATIONS

5-FU	: 5 Fluoro-Uracile
5-HIAA	: Acide 5-Hydroxy Indole Acétique
CDDP	: Cisplatine
Cg	: Chromogranine
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMT	: Chimiothérapie
CNE	: Carcinome Neuroendocrine
G1, G2, G3	: Grade 1,2 et 3
IHC	: Immunohistochimie
MINEN	: Mixte Neuroendocrine Non Neuroendocrine Neoplasms
NEM	: Néoplasie Endocrinienne Multiple
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
RTT	: Radiothérapie
TDM	: Tomodensitométrie
TNE	: Tumeur Neuroendocrine
TNM	: Tumor Node Metastasis
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

Le terme de tumeur neuroendocrine (TNE) désigne toute tumeur développée à partir des cellules du système neuroendocrinien diffus qui est un réseau de cellules dispersées dans tout le corps, dont la structure ressemble à celle de cellules nerveuses et qui produisent des hormones comme des cellules endocrines, et ce, indépendamment de leur siège et de leur origine embryonnaire (endoderme ou neuroectoderme) [1].

Les tumeurs neuroendocrines digestives ont donc une différenciation endocrine commune, mais elles constituent un groupe de tumeurs très hétérogène, dont la présentation clinique, l'évolution, la prise en charge, et le pronostic sont extrêmement différents.

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

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

Quoiqu'elle soit une tumeur rare, elle 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 à 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.

On distingue selon le contexte de survenue :

- Les TNE sporadiques,
- Et les tumeurs incluses dans un complexe génétique héréditaire ou syndrome de prédisposition familiale.

Par ailleurs, on distingue selon la symptomatologie :

- Les TNE fonctionnelles : symptomatiques par sécrétion d'amines ou de peptides, de diagnostic précoce donc de petites tailles,
- Les TNE non fonctionnelles : sans symptôme spécifique, de taille souvent plus importante au diagnostic.

La démarche diagnostique comporte plusieurs étapes successives : d'abord confirmer le diagnostic positif en se basant sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques. En effet, une analyse anatomopathologique permet de préciser le degré de différenciation, l'indice mitotique et l'indice de prolifération (évalué par l'indice Ki67) suivit ensuite par l'évaluation du grade et du risque évolutif en déterminant les capacités prolifératives de la lésion. Et enfin, donner une classification histopronostique par l'application de la classification OMS 2017 et la classification TNM [2].

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.

Le pronostic de ces tumeurs est très variable, et va dépendre :

- De l'histologie de la tumeur (grade, différenciation),
- Des caractéristiques de la maladie (siège du primitif, statut métastatique),

- De l'existence d'un syndrome sécrétant et de son type.

Peu d'études ont été faites pour évaluer les caractéristiques et l'incidence de ces tumeurs au Maroc d'où l'intérêt de mener notre étude dont les objectifs sont :

- ❖ D'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs des TNE digestives dans notre contexte.
- ❖ D'évaluer les résultats thérapeutiques des traitements systémiques.
- ❖ De comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I. TYPE ET LIEU D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service d'oncologie médicale du centre universitaire hospitalier de Fès sur une période de 8 ans allant du Janvier 2010 au Septembre 2018 incluant tous les patients présentant une TNE digestive.

II. MATERIEL :

1. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, ont été inclus les patients présentant une TNE digestive avec diagnostic histologique.

2. Critères d'exclusion :

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

3. Recueil des données :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir :

- Des dossiers des archives du service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès.
- D'un logiciel spécialisé "Hosix" qui utilise comme support les dossiers des patients sous la forme informatisée.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant de faciliter le recueil et l'analyse des différents paramètres épidémiologiques, cliniques, histologiques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs (voir annexe 1).

4. Paramètres étudiés :

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

- ❖ les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, lieu de résidence, profession, couverture médicale...);

- ❖ Les facteurs de risque ;
- ❖ Les circonstances de découverte de la maladie et des données de l'examen clinique;
- ❖ Les résultats des examens :
 - Biologiques : marqueurs tumoraux, bilan standard (hémogramme, bilan hépatique, bilan pré opératoire...).
 - Radiologiques : échographie abdominale, TDM abdominale, TDM TAP, IRM abdominale, endoscopie (FOGD, coloscopie, échoendoscopie).
 - Histologiques : type histologique et grade de différenciation (selon OMS 2010), immunohistochimie, indice mitotique, index Ki67, classification TNM.
- ❖ La stratégie thérapeutique : stratégie de surveillance, chirurgie (Tumeur primitive, palliative, des métastases hépatiques), radiothérapie, chimioembolisation, analogues de la somatostatine, chimiothérapie (tolérance, type de réponse), thérapie ciblée.
- ❖ La survie.

III. ANALYSE DES STATISTIQUES :

Les données recueillies ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office, Les variables quantitatives ont été décrites par des moyennes et des fréquences et les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages.

Nous avons estimé la survie globale de notre population d'étude à partir de la méthode de Kaplan–Meier.

RESULTATS

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

1. La fréquence :

Durant la période concernée par notre étude, du mois de Janvier 2010 jusqu'au mois de Septembre 2018, 40 patients porteurs de TNE digestive étaient pris en charge par le service d'oncologie médicale. Avec une moyenne de 4,44 patients/année, le maximum de cas était enregistré en 2013 et 2017, le minimum en 2011 avec respectivement 8 et 0 patients.

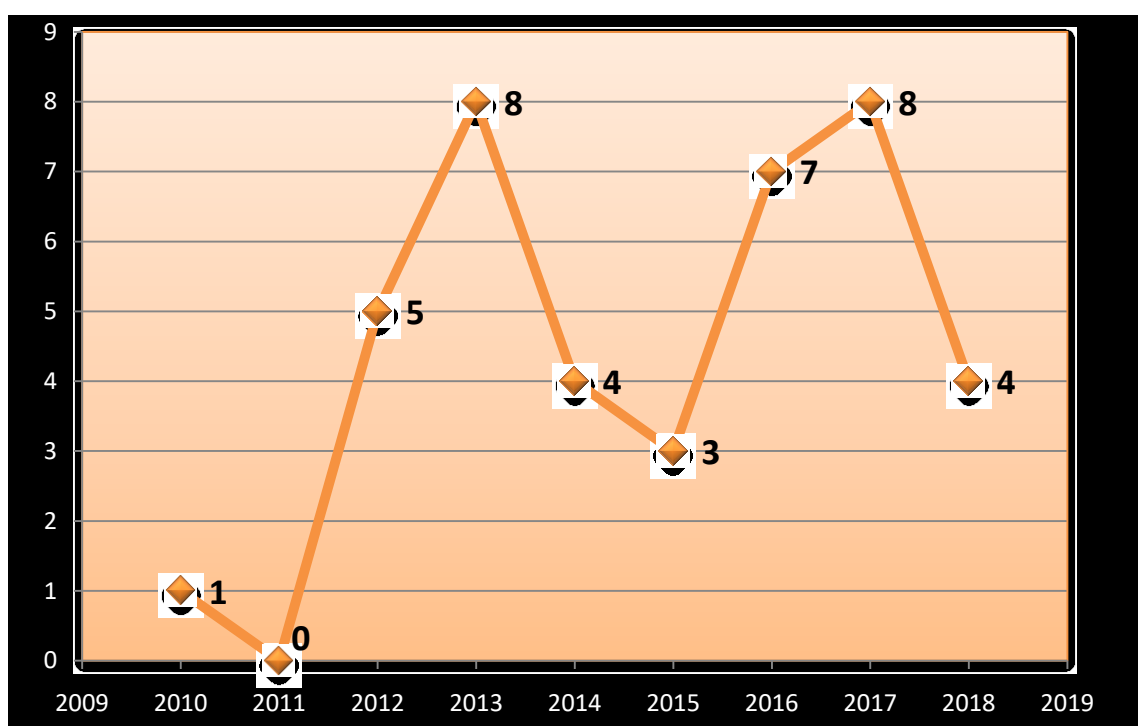


Figure 1 : Répartition du nombre de nouveaux cas entre 2010 et 2018.

2. Répartition selon l'âge et le sexe :

2.1. L'âge :

L'âge des patients au moment du diagnostic variait entre 16 ans et 77ans.

La moyenne d'âge était de 50,42 ans avec un écart type de 14,72 (ans) et un pic entre 50 et 60 ans.

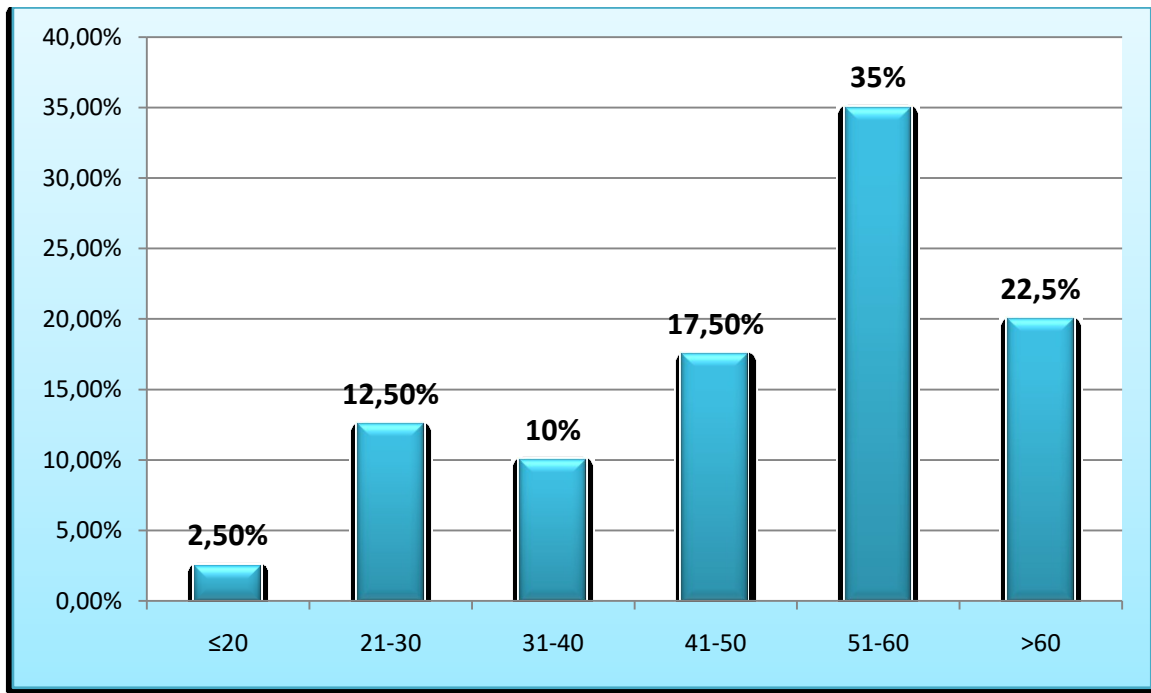


Figure 2: Répartition des patients selon l'âge.

L'âge moyen du diagnostic chez les femmes était autour de 47,66 ans.

L'âge moyen du diagnostic chez les hommes était autour de 54,56 ans.

2.2. Le sexe :

Une légère prédominance féminine a été notée puisque le sexe féminin représente 60% des patients.

Donc le sexe ratio H/F est de : 0,66.

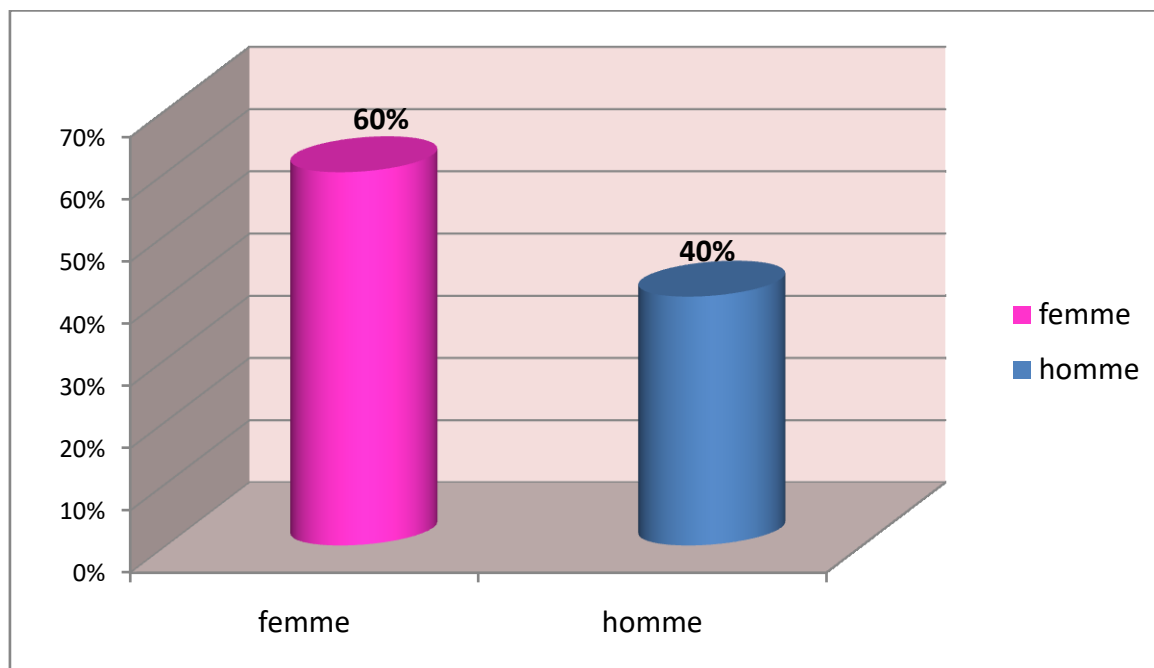


Figure 3: Répartition selon le sexe en pourcentage.

2.3. Evaluation du terrain :**Tableau 1: Antécédents pathologiques retrouvés dans notre série.**

ATCD	Nombre de cas	Pourcentage
Médicaux :		
HTA	4	10%
Diabète	6	15%
Mésentérite rétractile	1	2,5%
ATCD de néoplasie personnelle	1 (ADK endométriode)	2,5%
ATCD de néoplasie familiale	1 (tumeur cérébrale)	2,5%
Toxiques :		
Tabac	7	17,5%
Alcool	1	2%
Chirurgicaux :		
Chirurgie digestive :	3	7,5%

II. DONNEES CLINIQUES :

1. Délai de consultation :

Dans notre série, 37 cas ont présenté une manifestation clinique (soit 92,5%), le délai entre ces premières manifestations cliniques et la découverte des TNE digestives était variable.

Ainsi nous avons constaté que seulement 3 malades ont consulté dans un délai inférieur à un mois alors que la majorité a consulté dans un délai variable de 1 mois à plus de 6 mois.

Tableau 2: Délai d'évolution des signes avant le diagnostic.

Délai de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
≤1 mois	3	8,10%
1 mois-3mois	13	35,14%
3mois-6mois	12	32,43%
6mois-1 an	8	21,63%
> 1 an	1	2,7%

2. Mode de découverte :

Dans notre série, 3 cas (soit 7,5%) ont été découverts fortuitement dont une de découverte fortuite à l'imagerie (soit 2,5%) et deux de découvertes fortuites chirurgicales (soit 5%). Par ailleurs, 32 cas ont présenté des symptômes de compression tumorale (soit 80%) avec 5 cas de syndromes carcinoïdes (soit 12,5%).

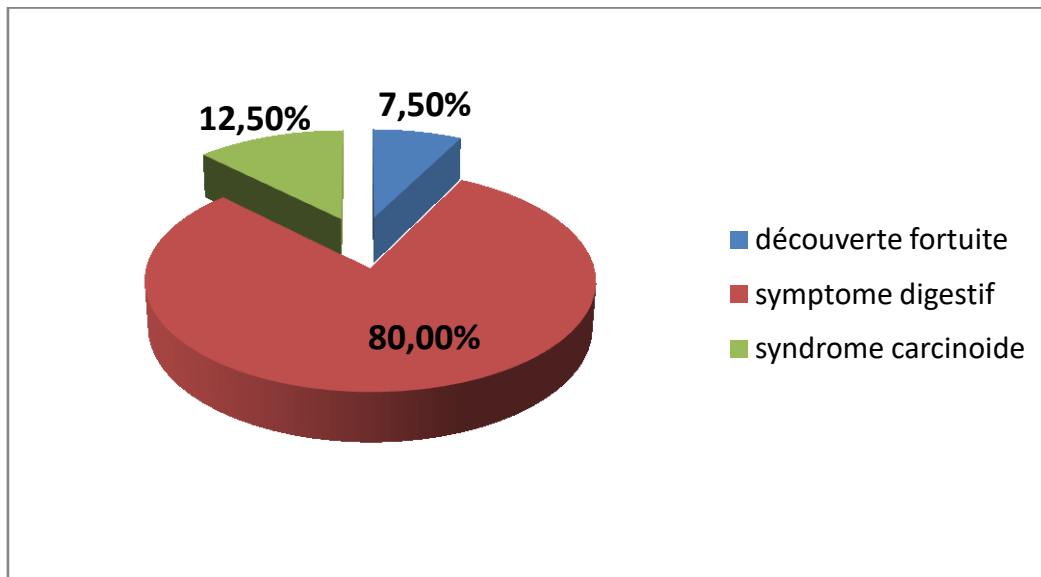


Figure 4: Répartition des modes de découverte.

Ainsi dans notre étude 87,5% de nos patients ont présenté une TNE non fonctionnelles avec seulement 12,5% des TNE fonctionnelles.

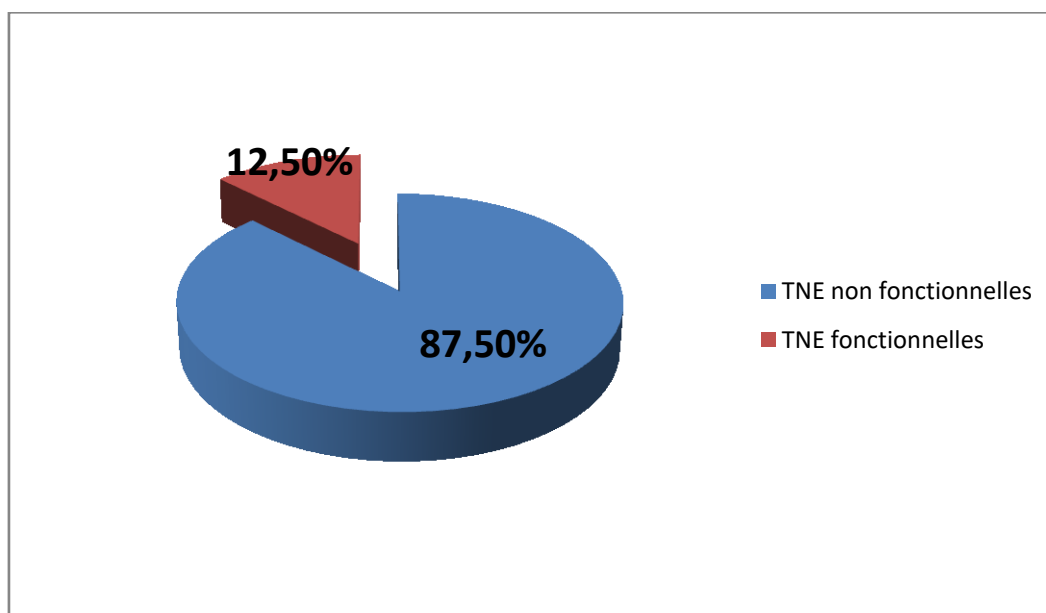


Figure 5: Répartition des TNE selon la présentation clinique.

3. Signes généraux :

L'altération de l'état général et l'amaigrissement sont des symptômes fréquents mais en général tardifs.

Dans notre série, 15 patients ont présenté un amaigrissement, 13 patients une asthénie et 9 patients une anorexie.

L'indice de performance de l'OMS (annexe 2) :

Dans notre série, 7 patients se sont présentés le jour d'admission avec un indice de performance de 0 (soit 17,5%), 28 avec un indice de 1 (soit 70%), et 5 avec un indice de 2 (soit 12,5%).

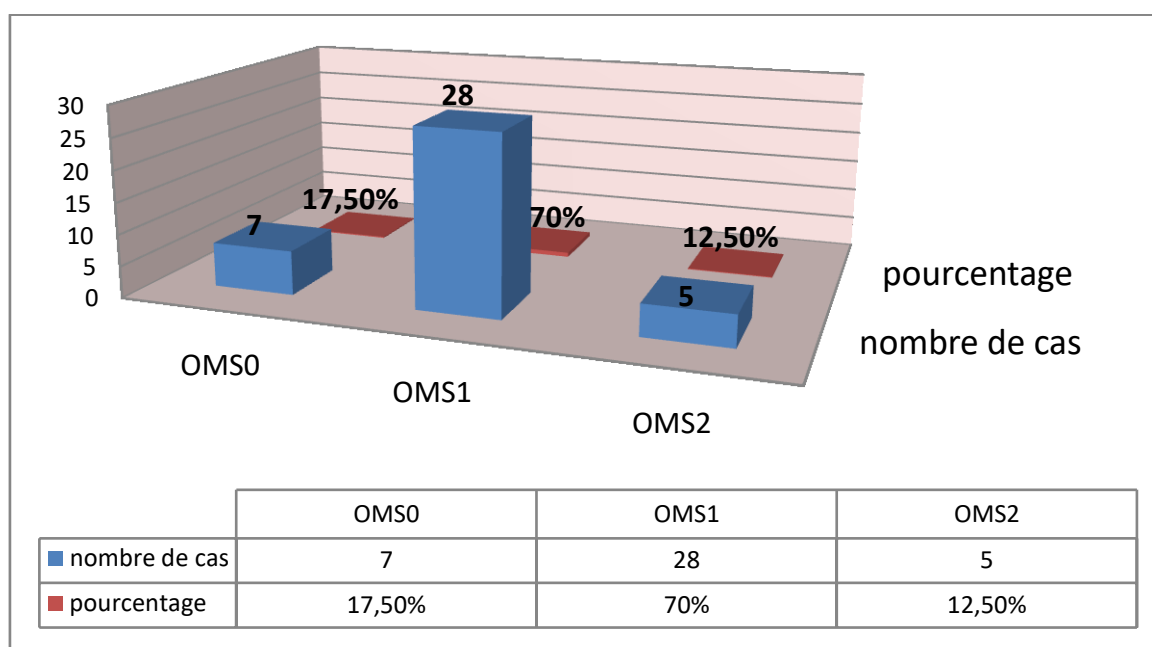


Figure 6: Répartition des patients selon leur indice de performance de l'OMS.

4. Signes fonctionnels :

- Dans les signes de compression tumorale :
 - La douleur abdominale était le symptôme le plus fréquent ; elle était rapportée par 65% des patients.
 - Cinq patients (soit 12,5%) ont présenté un ictère.
 - Un syndrome subocclusif a été rapporté chez deux patients (soit 5%).
 - Par ailleurs, deux patients ayant présenté une hémorragie digestive (soit 5%) dont le premier avait des méléna sur une TNE du grêle et le deuxième avait une hématomèse secondaire à une TNE gastrique.
 - Cinq patients ont présenté des vomissements (soit 12,50%).

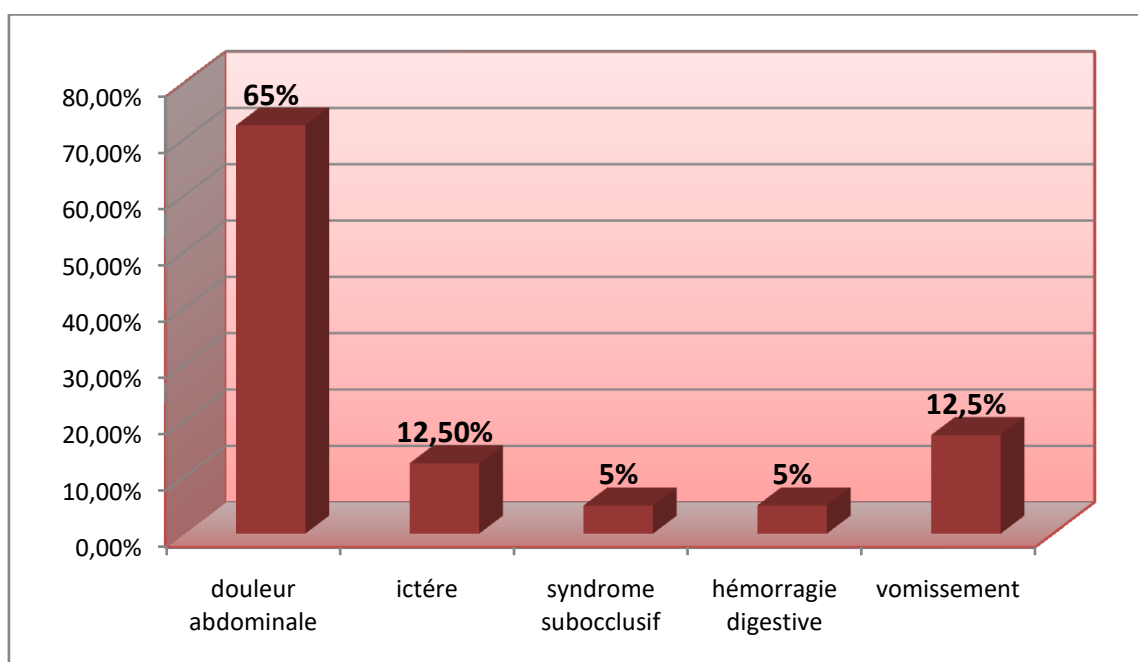


Figure 7: Répartition des présentations cliniques.

- Le syndrome carcinoïde fait de :
 - Flush cutané facial rapporté chez deux patients (soit 5% des cas),
 - Diarrhée rapportée chez 4 patients (soit 10% des cas),
 - La cardiopathie carcinoïde a été notée chez 2 patients (soit 5% des cas).

5. Signes physiques :

L'examen physique de nos malades a objectivé :

- Une masse abdominale chez 3 malades.
- Une sensibilité abdominale chez 6 malades.
- Une distension abdominale chez 4 malades.
- Un ictère chez 5 malades.
- Une ascite chez 2 malades.
- Une hépatomégalie chez 5 malades.
- Une adénopathie périphérique chez un malade.
- Un érythème chez 2 malades.
- Il était normal chez 16 malades (soit 40% des cas).

Tableau 3: Signes physiques retrouvés dans notre série.

Signe physique	Nombre de cas	Pourcentage
Masse abdominale	3	7,5%
Sensibilité abdominale	6	15%
Distension abdominale	4	10%
Ascite	2	5%
Hépatomégalie	5	12,5%
Ictère	5	12,5%
Adénopathie périphérique	1	2,5%
Erythème	2	5%

III. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Biologie :

L'acide 5-hydroxy-indole acétique urinaire (U-5HIAA) n'a été dosé chez aucun patient.

La Chromogranine A a été réalisée chez 5 patients (soit 12,5% des cas) et revenue élevée chez 4 patients :

Tableau 4: Les résultats du dosage de la chromogranine dans notre série.

Les cas	Les résultats	Le site primitif
Le 1 ^{er} patient	105	Grêle
Le 2 ^{ème} patient	657	Inconnue
Le 3 ^{ème} patient	280	Grêle
Le 4 ^{ème} patient	153	Pancréas
Le 5 ^{ème} patient	normal	Grêle

2. Endoscopie :

La FOGD :

La FOGD a été réalisée chez 14 patients (soit 35%) et a objectivé :

- Processus ulcérobourgeonnant gastrique chez 4 patients.
- Formation ampullaire polyploïde arrondie chez 2 patients.
- Ulcère chez 4 patients.
- Pangastrite et duodénite chez 2 patients.
- Normale chez 2 patients.

La COLOSCOPIE :

La coloscopie a été réalisée chez 7 patients (soit 17,5%) et a objectivé :

- Processus ulcérobourgeonnant chez 3 patients.

- Normale chez le reste.

La RECTOSCOPIE :

La rectoscopie a été réalisée chez 3 patients (soit 7,5%) et a objectivé :

- Processus tissulaire rectal chez un patient.
- Normale chez 2 patients.

3. Imagerie:

Echographie abdominale a été réalisée chez 6 patients (soit 15%) et a objectivé :

- Un foie métastatique chez 3 patients.
- Un calculocarcinome chez un seul patient.
- Vésicule biliaire (VB) lithiasique chez 2 patients.

La TDM abdominale a été réalisée chez 13 patients (soit 32,5%) et a été en faveur de :

- Processus tumoral grêlique chez 2 patients.
- Tumeur carcinoïde chez 2 patients.
- Foie tumoral chez 3 patients.
- Tumeur gastrique chez une patiente.
- Masse mésentérique chez un seul cas.
- VB suspecte chez un cas.
- Processus iléal avec mésentérite rétractile chez un cas.
- Masse de la queue du pancréas chez un cas.
- Tumeur du carrefour duodéno pancréatique chez un seul cas.

IRM abdominale a été réalisée chez deux patients dont les résultats étaient normaux.

BiliIRM a été réalisée chez deux patients et a objectivé :

- Empièchement cholédocien.
- Processus tumoral de la tête du pancréas avec métastase hépatique.

PET scann et Octréoscann et Scintigraphie osseuse ont été réalisées chez un seul patient et sont revenues normales.

TDM TAP :

Tous nos patients ont bénéficié d'un scanner TAP qui a objectivé :

- Des métastases hépatiques chez 9 cas (soit 22,5%).
- Métastase ganglionnaire chez 5 cas (soit 12,5%).
- Métastase péritonéales chez 4 cas (soit 10%).
- Métastase pulmonaire chez 2 cas (soit 5%).
- Métastase osseuse chez un seul cas (soit 2,5%).

Un scanner cérébral a été réalisé chez 3 patients et il est revenu normal.

Une ETT a été réalisée chez 24 patients soit 60% et a objectivé une cardiopathie carcinoïde chez deux patients (soit 8,3%).

IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

1. Type de prélèvement :

L'étude anatomopathologique a été pratiquée chez tous les malades de notre série sur des biopsies dans 23 cas (soit 57,5%) ou sur des pièces opératoires dans 16 cas (soit 40%) avec un cas diagnostiqué sur l'étude anatomopathologique de la cytologie d'ascite (soit 2,5%).

Tableau 5 : Les différents types de prélèvement réalisés dans notre série.

Type de prélèvement	Effectif	Pourcentage
Pièce opératoire	16	40%
Biopsie hépatique	12	30%
Biopsie non hépatique	11	27,5%
Cytologie d'ascite	1	2,5%

2. Différenciation :

Dans notre série, 65% des TNE étaient des tumeurs morphologiquement bien différenciées et 30% étaient peu différenciées tandis que 5% étaient des TNE indifférenciées.

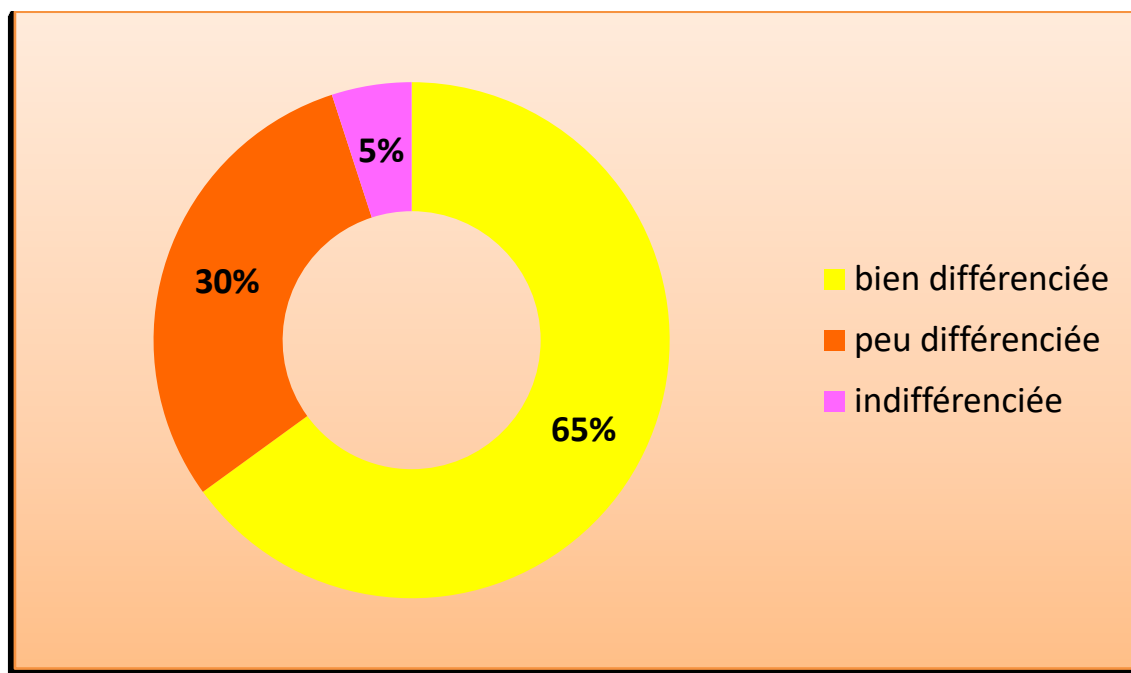


Figure 8: La distribution des TNE selon la différenciation en pourcentage dans notre série.

3. Immunohistochimie :

Les marqueurs neuroendocrines :

La recherche de ces marqueurs a été réalisée chez 32 patients/40 (soit 80% des cas).

➤ **AC antichromogranine :**

L'anticorps anti chromogranine A a été recherché chez 31 patients (soit 77,5%). La positivité était de 87,09%.

➤ **AC antisynaptophysine :**

La synaptophysine a été recherchée chez 29 patients (soit 72,50%). Elle était positive chez 28 patients (soit 96,55%) et négative chez un seul patient (soit 3,4%).

➤ **AC anti CD56 :**

La CD56 a été recherchée chez 11 patients (soit 27, 5%) et était positive dans 81,81% des cas (9patients).

D'autres anticorps ont été recherchés comme les cytokératines AE1-AE3 chez 3 patients et ils étaient positifs.

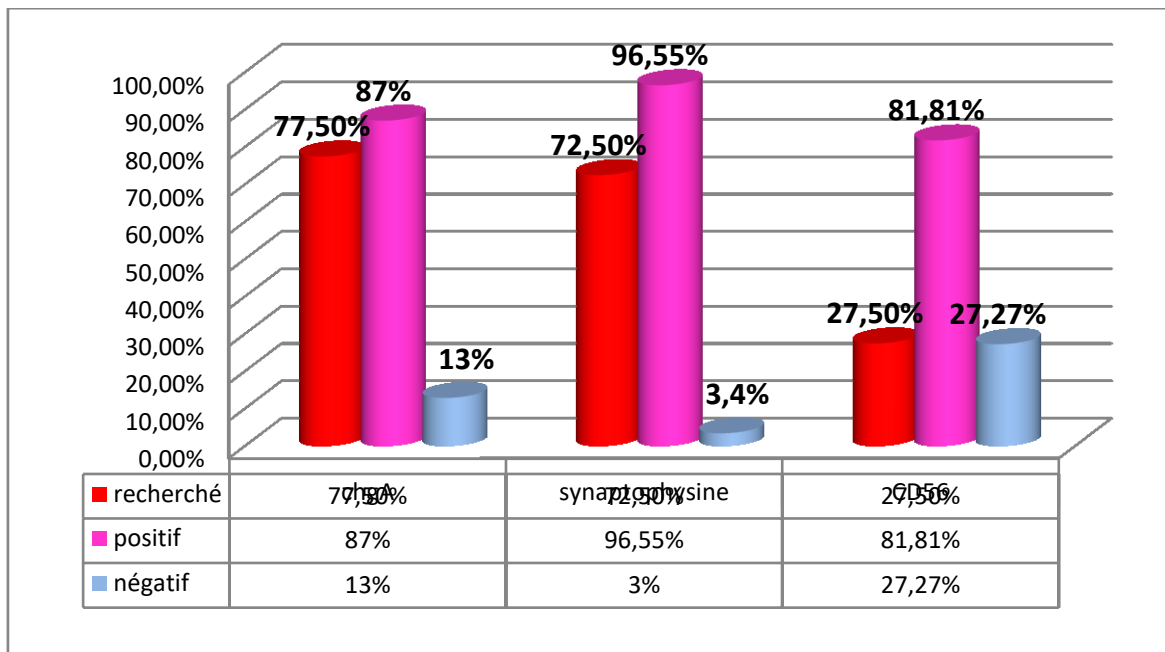


Figure 9 : Pourcentages des anticorps recherchés en IHC.

4. **L'index Ki-67 :**

Cet index de prolifération a été retrouvé dans le dossier clinique de 22 patients de notre série (soit 55% des cas).

Tableau 6: Répartition des patients selon l'index Ki67.

Ki67	≤3%	Entre 3-20%	>20%
Nombre de patients	8	7	7
Pourcentage de patients	36,36%	31,82%	31,82%

5. L'index mitotique (IM):

Dans notre série, l'index mitotique a été retrouvé chez 16 patients (soit 40%) ainsi 4 patients avaient un $IM < 2\%$ (soit 25%) et 9 patients avaient un IM entre 2 et 20 (soit 56,25%) tandis que 3 patients avaient un IM sup à 20 (soit 18,75%).

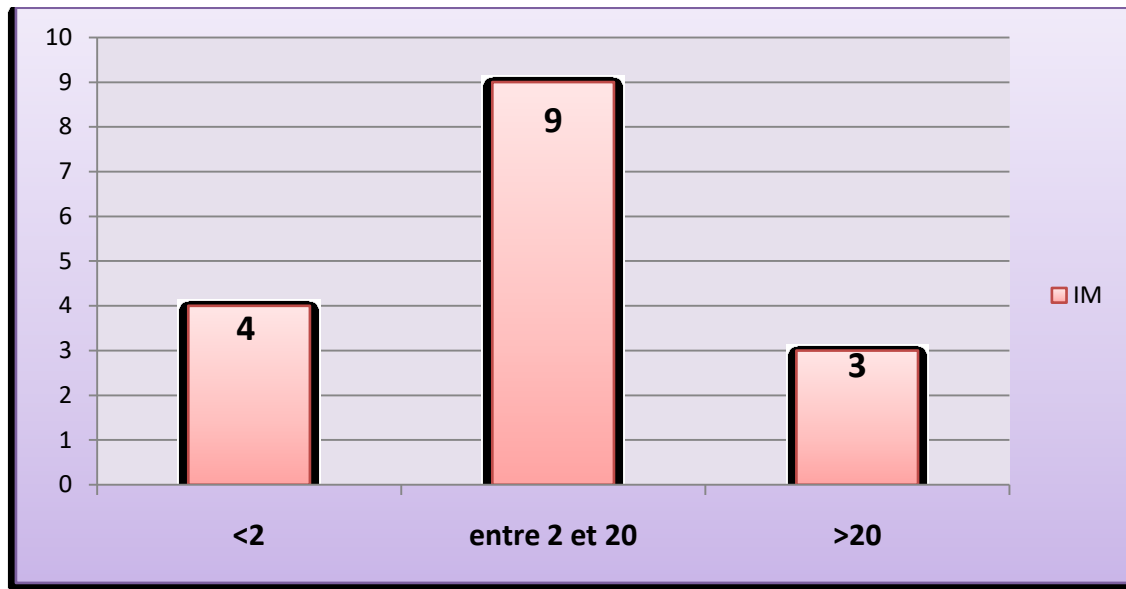


Figure 10: Nombre de patients selon l'indice mitotique.

6. Le grade histologique :

Le grade histologique a été établi chez 28 patients soit 70%, dont 15% était grade 1 et 27,5% était grade 2 avec 27,5% grade 3.

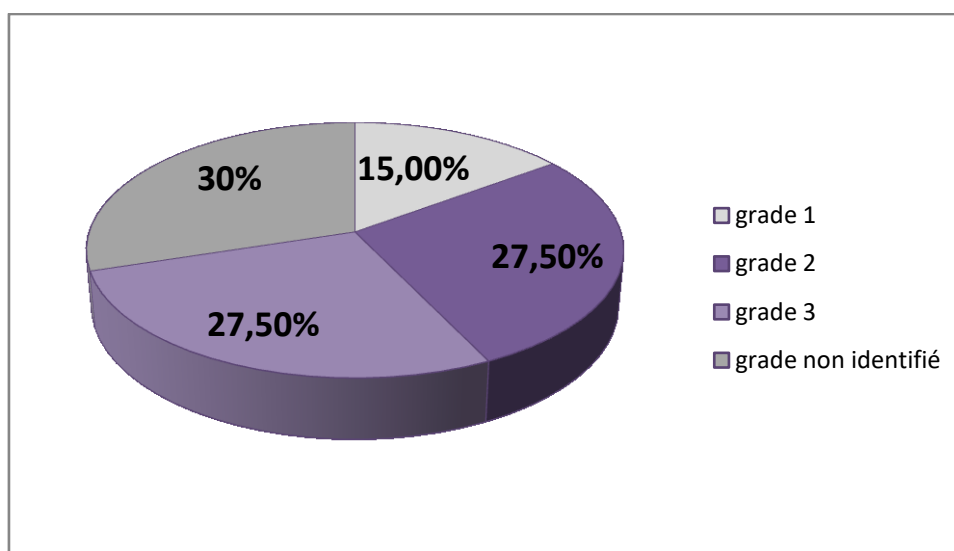


Figure 11 : Répartition des patients selon le grade histologique.

7. Classification pTNM :

Sur les 40 cas étudiés, nous avons obtenu 13 classifications pTNM à partir des pièces de résection.

Tableau 7: Classification pTNM chez nos patients.

PTNM	Nombre de patients
pT1N0M0	1
PT1N1M0	0
PT2N0M0	1
PT3N0M0	3
PT4N0M0	1
PT4N1M0	1
Tout T tout NM	6

V. CONCLUSION CLINIQUE ET PARACLINIQUE :

1. La localisation de la tumeur primitive :

Dans notre série, 9 patients avaient une TNE grêlique (soit 22,5%) , 9 cas de TNE d'origine pancréatique (soit 22,5%) , 8 cas de TNE d'origine inconnue (soit 20%) , 3 cas de TNE d'estomac (soit 7,5%), 3 cas de TNE appendiculaire (soit 7,5%), 3 cas de TNE de la VB (soit 7,5%) et 2 cas de TNE colique (soit 5%), 2 cas touchant l'ampoule de Vater (soit 5%) et 1 cas de TNE caecale (soit 2,5%).

On note la présence d'association pathologique chez 4 cas (soit 10%) :

- 3cas d'adénocarcinome + TNE digestive.
- 1 cas de tumeur à cellules peu cohésives+TNE digestive.

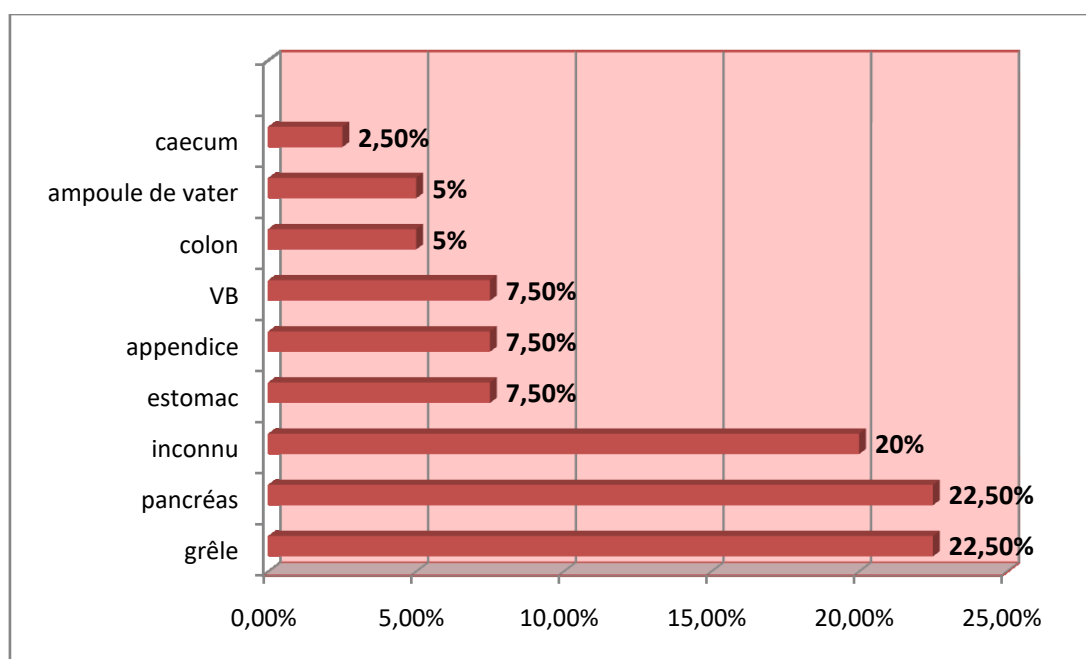


Figure 12 : Répartition des localisations des TNE primitives en pourcentage.

2. Les métastases :

Les métastases hépatiques étaient présentes chez 12 patients soit un pourcentage de 30%. Les adénopathies étaient présentes chez 6 patients (soit 15% des cas). Les métastases péritonéales présentes chez 5 patients (soit 12,5 % des cas), et les métastases pulmonaires et osseuses étaient respectivement présentes chez 2 et 1 patients (soit 5% et 2,5% des cas).

D'autres localisations métastatiques ont été rapportées chez 3 patients (soit 7,5% des cas).

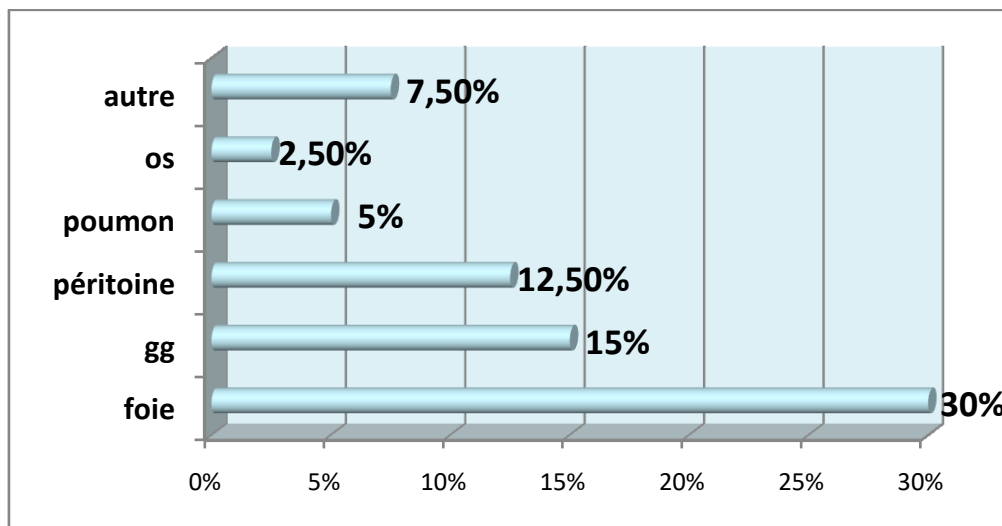


Figure 13 : Répartition des localisations des métastases en pourcentage.

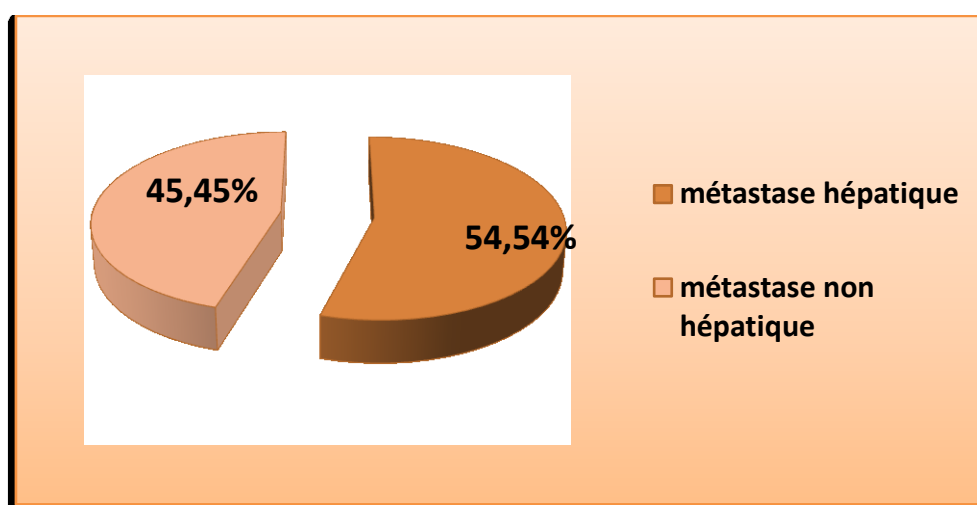


Figure 14 : Répartition des localisations métastatiques (hépatiques et non hépatiques).

3. La stadification :

Dans notre série :

- 26 malades soit 65% présentaient un stade 4.
- 6 patients soit 15% avaient un stade 3.
- 5 patients soit 12,5% présentaient un stade 2.
- 3 patients soit 7,5% présentaient une TNE stade 1.

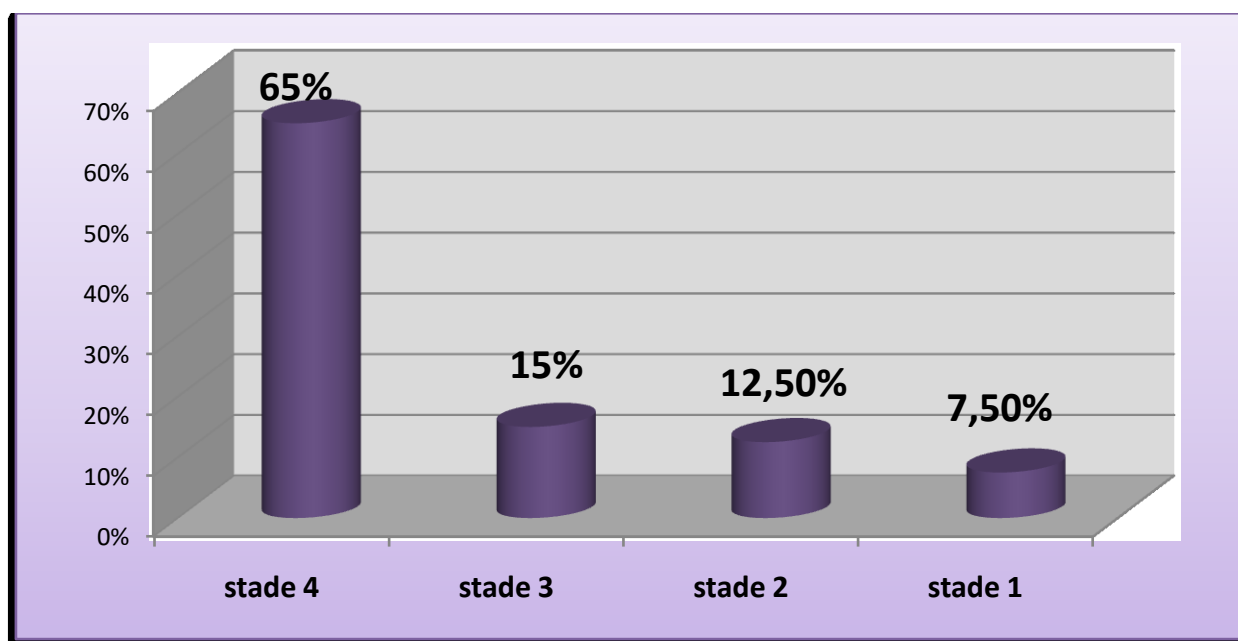


Figure 15 : Répartition des patients selon le stade tumoral.

VI. TRAITEMENT :

1. Surveillance active :

Dans notre étude, la stratégie de surveillance a été proposée chez 8 patients (soit 20%).

2. Le traitement chirurgical :

Sur les 40 cas étudiés, 21 patients ont bénéficié d'une chirurgie (soit 52,50%) :

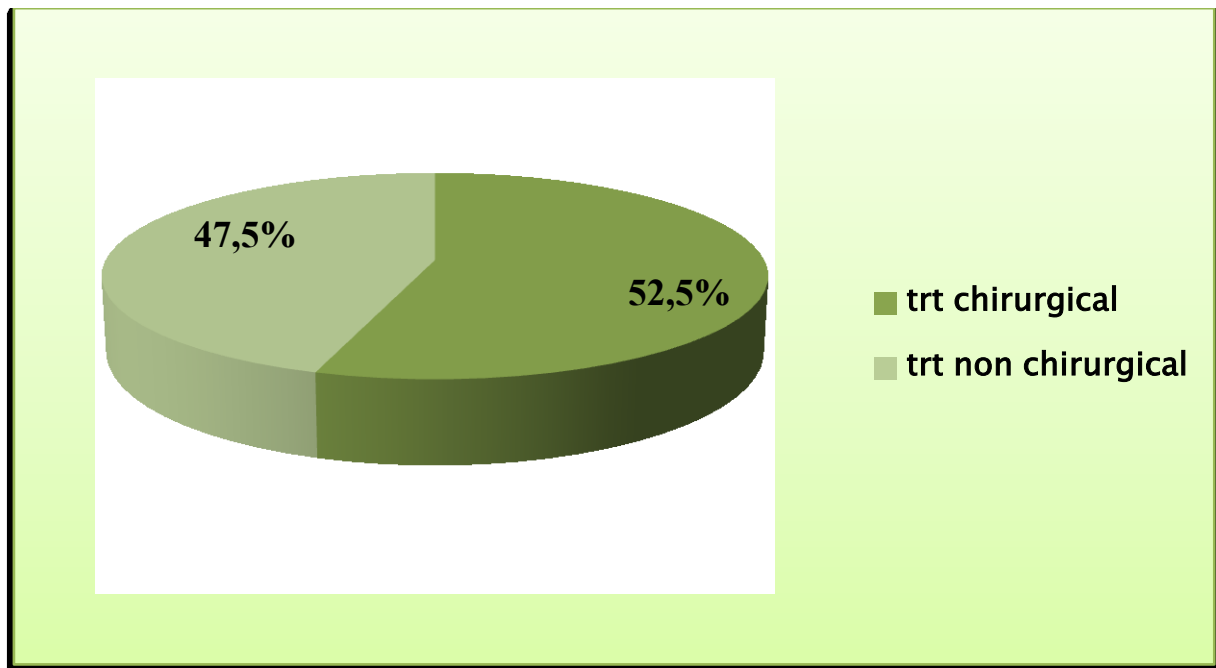


Figure 16 : Les indications du traitement chirurgical dans notre série.

2.1. Chirurgie de la tumeur primitive :

- Chirurgie de la tumeur primitive chez 14 cas (soit 35%), avec un curage ganglionnaire chez 8 cas d'entre eux (soit 57, 14%).

Tableau 8: Les différents gestes chirurgicaux :

Geste chirurgical	Effectif
Résection segmentaire du grêle	2
Duodéno pancréatectomie céphalique	2
Appendicectomie	3
Gastrectomie totale	2
Résection iléocœcale	1
Cholécystectomie	1
Exérèse d'une masse méésentérique + résection segmentaire du grêle	1
Ampullectomie	1
Colectomie segmentaire	1

2.2. Chirurgie palliative :

- 7 cas ont bénéficié d'une chirurgie palliative (soit 17, 50%):
 - ✓ Un cas de dérivation cholédocoduodénale complétée d'une cholécystectomie rétrograde chez un patient qui présentait une TNE pancréatique non métastatique.
 - ✓ Un cas de TNE gastrique métastatique ayant bénéficié d'une jéjunostomie d'alimentation.
 - ✓ Un cas de TNE grêlique non métastatique a bénéficié d'un geste de dérivation : gastroentéroanastomose.
 - ✓ Anastomose gastrojéjunale latérolatérale chez un patient TNE pancréatique et mésentérique non métastatique.
 - ✓ Résection iléocæcale avec double stomie, duodénopancréatectomie céphalique (DPC) + résection grêlique et résection segmentaire du grêle avec anastomose grêlogrêlique chez 3 patients présentant une TNE grêlique métastatique.

2.3. Chirurgie de métastase :

- Aucun cas n'a bénéficié d'une chirurgie sur les métastases hépatiques.

3. Le traitement médical :

3.1. Analogues de la somatostatine :

Dans notre série de 40 cas, 5 cas ont été traités par les analogues de la somatostatine (soit 12,5%).

- 3 cas de TNE grêlique métastatique.
- 1 cas de TNE caecale métastatique.
- 1 cas d'origine inconnue métastatique.

3.2. Chimiothérapie (CMT):

23 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie dans notre étude (soit 57,5%)

L'indication de la chimiothérapie était :

- palliative chez 20 patients (86,95%),
- concomitante à une radiothérapie chez 1 patient (4,34%),
- et adjuvante chez 2 patients (8,69%).

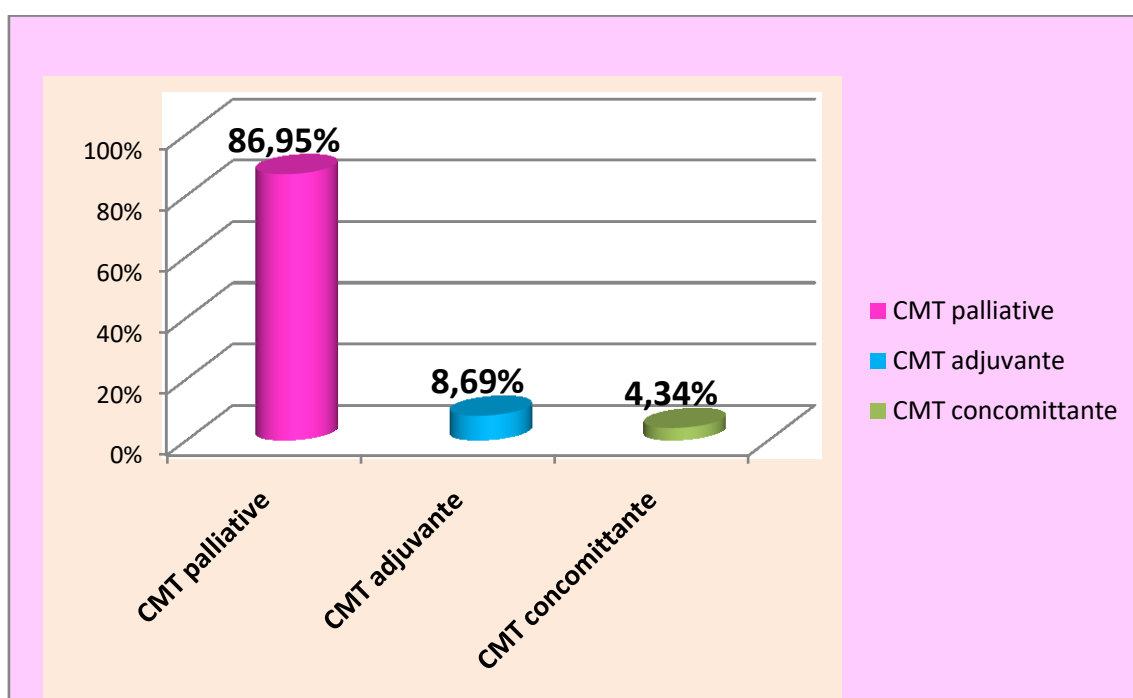


Figure 17: Répartition des objectifs de la CMT dans notre série.

➤ **La CMT palliative :**

* 10 patients recevant la CMT palliative présentaient des TNE bien différenciées :

Tableau 9: Répartition des protocoles et des réponses de chaque ligne de la CMT palliative pour les TNE bien différenciées :

Lignes	Protocoles	Effectif	Réponses :			Nombre moyen de cures :
			Stabilité	Réponse	Progression	
1ère ligne	Xelox	deux patients	50%	---	50%	3,5 cures
	Folfox	deux patients	50%	---	50%	6,5 cures
	Gemcitabine	deux patients	50%	---	50%	2 cures
	5FU	Un patient	Non évaluée			1 cure
	5FU+doxo	Un patient	100%	---	---	4cures
	Adria+CDDP	Un patient	100%	---	---	6cures
2ème ligne	Folfox	Un patient	100%	---	---	10cures
	Déticenne	Un patient	Non évaluée			---
3ème ligne	Xeloda	Un patient	au cours de surveillance			---

* 8 patients recevant la CMT palliative présentaient des TNE peu différenciées :

Tableau 10: Répartition des protocoles et des réponses de la CMT palliative pour les CNE peu différenciés :

Lignes	Protocoles	Effectif	Réponses :				Nombre moyen de cures :
			Stabilité	réponse	progression	Non évalués	
1ère ligne	CDDP + étoposide	Six patients	33,33%	16,66%	16,66%	33,33%	5,16cures
	Folfox	Un patient	---	100%	---	---	7cures
2ème ligne	Xelox	Deux patients	50%	---	---	50%	3,5cures
	Folfiri	Un patient	100%	---	---	---	4cycles

* La CMT palliative a été indiquée chez 2 patients qui présentaient une TNE indifférenciée :

Tableau 11: Répartition des protocoles et des réponses de la CMT palliative pour les TNE indifférenciées :

Les lignes	Protocoles	Effectif	Réponses	Nombre moyen de cures
1 ^{ère} ligne	Xeloda+témozolomide	Un patient	stabilité	4cures
	CDDP+étoposide	Un patient	progression	6cures

➤ **La CMT adjuvante :**

Deux patients ont bénéficié de la CMT adjuvante (soit 8%).

Tableau 12: Répartition des protocoles et des réponses de la CMT adjuvante.

Lignes	Protocoles	Nombre de patients	Réponses		Nombre de cures
			Rémission	Rechute	
1 ^{ère} ligne	Xelox	2	100%	---	6,5cures

➤ La toxicité :

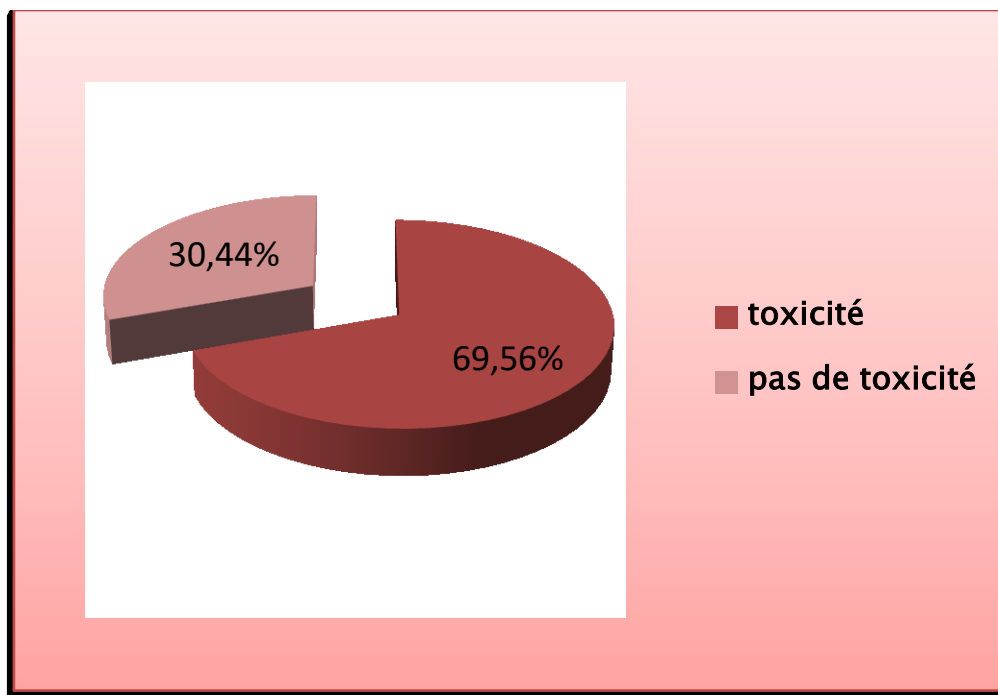


Figure 18: Distribution selon la toxicité dans notre étude.

Les effets secondaires de la chimiothérapie étaient présentes chez 16 patients (soit 69,56%) faite de :

Tableau 13 : Grading des toxicités :

Le type de toxicité		Nombre de cas
Toxicité hématologique	Anémie	4
	Pancytopénie	1
	Neutropénie	4
	Thrombopénie	1
	Syndrome de lyse tumoral	1
Toxicité dermatologique	Syndrome main pied	3
	Mucite	3
Toxicité digestive	Nausée et vomissement	4
	Diarrhée	3
	Dysphagie	1
Toxicité neurologique	Neuropathie	2
Asthénie		5

3.3. Radiothérapie (RTT):

La radiothérapie a été indiquée chez 2 patients (soit 5%) :

- A but palliatif : un patient avec primitif inconnu grade 3 (soit 2,5%) a bénéficié d'une RTT à visée palliative pour des métastases osseuses de multiples corps vertébraux dorsolombaires et sacrés.
- A but curatif : une radiochimiothérapie concomitante adjuvante (RCC) (soit 2,5%) a été indiquée pour un carcinome gastrique mixte associant CNE à petites cellules et un carcinome à cellules peu cohésives qui n'a pas pu bénéficier du traitement parce qu'il a été perdu de vu.

Aucun traitement par RTT adjuvante seule n'a été indiqué.

3.4. Thérapie ciblée :

Dans notre étude, 2 patients (soit 5%) ont bénéficié de sunitib en 1ère ligne pour une TNE pancréatique bien différenciée et en 2ème ligne pour une TNE indifférenciée métastatique au niveau hépatique de primitif inconnu.

3.5. Chimio-embolisation :

Dans notre série de 40 cas, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par chimioembolisation.

VII. EVOLUTION:

L'évolution a été marquée comme suit :

Tableau 14: Nombre des perdus de vus.

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
Perdus de vue	10	25%
Décès	9	22,5%
Vivant	21	52,5%

Ainsi la surveillance a permis de détecter des métastases à distance et un cas de récurrence.

Tableau 15 : Les sites métastatiques au cours de la surveillance.

Le site métastatique au cours de la surveillance	Nombre de cas	Le site primitif
Foie	2	-VB -Estomac
Péritoine	2	-Grêle -Estomac
Surrénale gauche	1	-Inconnu

- La récurrence chez un cas de TNE grêlique qui a été perdu de vue puis revenu dans un tableau d'occlusion.

VIII. LA SURVIE :

La survie médiane n'était pas atteinte dans notre population.

1. Survie globale :

Dans notre étude :

- La survie à 1 an est estimée à 83%.
- La survie à 2 ans est estimée à 70%.
- La survie à 3 ans est estimée à 61%.
- La survie à 5ans est estimée à 58%.

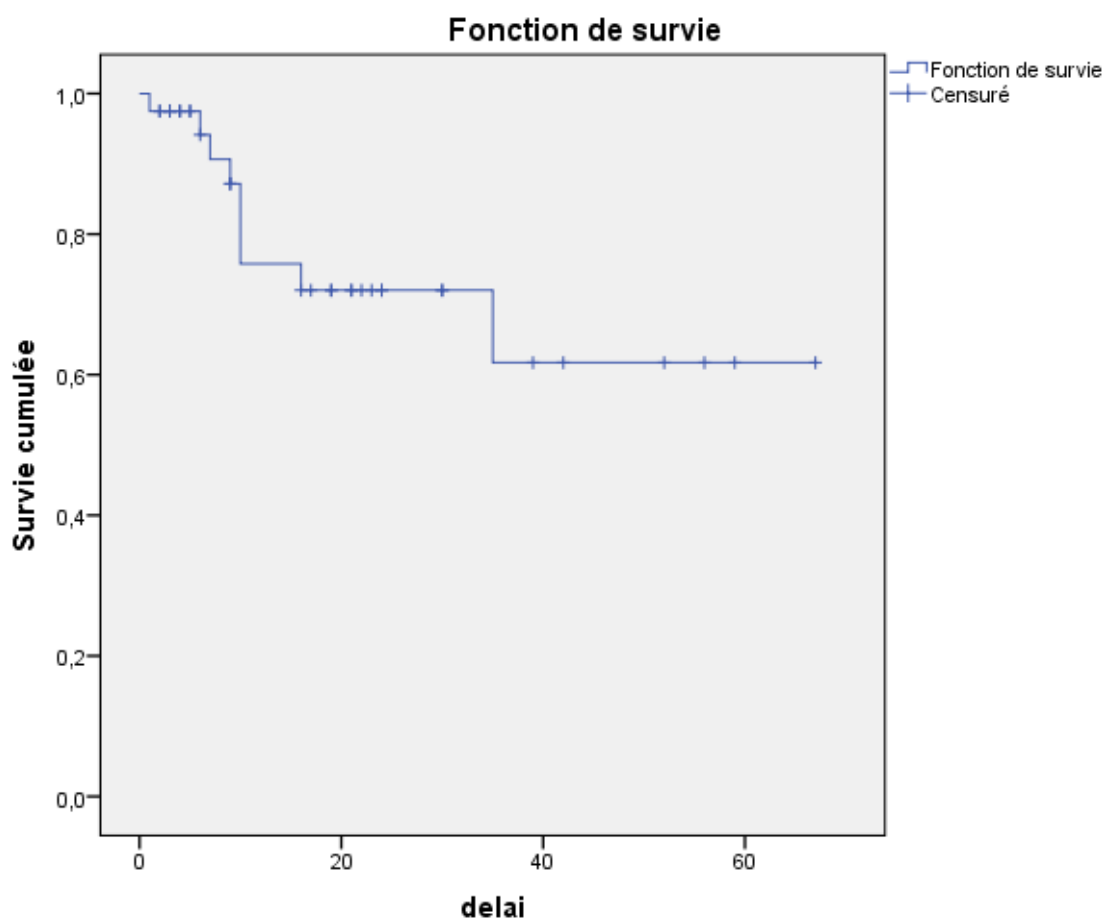


Figure 19 : Courbe de survie globale selon Kaplan Meier.

2. Survie globale selon le grade histologique

Pour les TNE digestives bien différenciées :

- La survie à 1 an était de 77%.
- La survie à 2 ans était de 68%.
- La survie à 3 ans était de 0%.
- La survie à 5 ans était de 0%.

Pour les TNE digestives peu différenciées :

- La survie à 1 an était de 91%.
- La survie à 2 ans était de 68%.
- La survie à 3 ans était de 34%.
- La survie à 5 ans était de 0%.

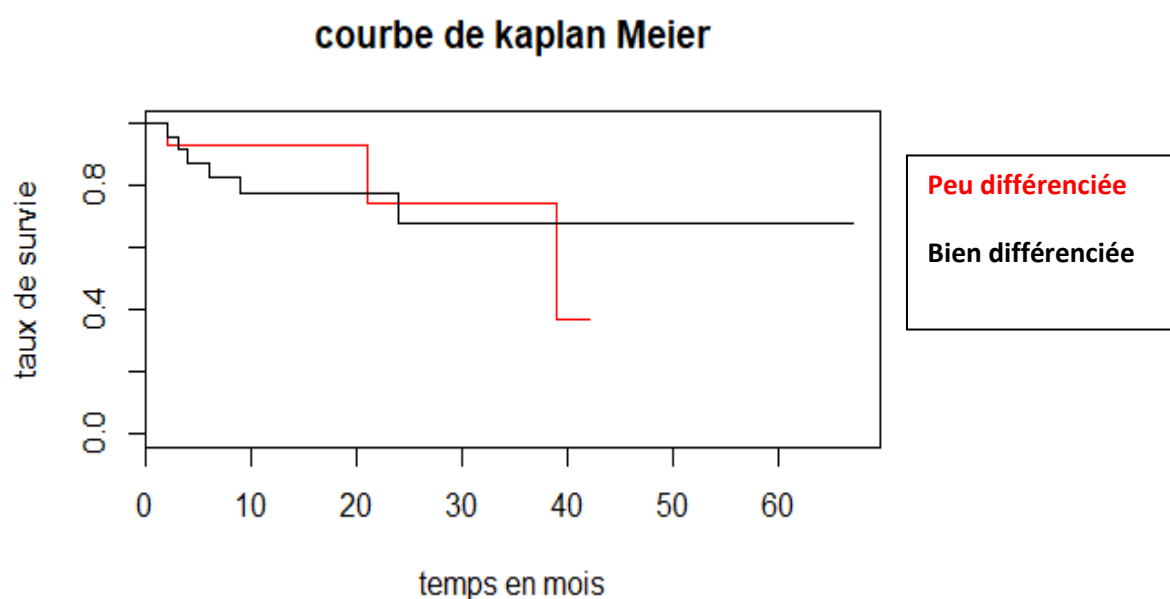


Figure 20 : Courbe de survie globale en fonction de la différenciation.

DISCUSSION

I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. La fréquence :

Les TNE digestives représentent 1% de l'ensemble des tumeurs digestives avec une augmentation actuelle de l'incidence selon plusieurs études, ainsi en Norvège, une étude a identifié une incidence de 6.62 par 100000 habitants et reste parmi les incidences les plus élevées enregistrées dans le monde (3). Aux USA et selon les données épidémiologiques les plus récentes, 29664 cas de TNE ont été enregistrées sur la période étalée de 1973 à 2004 (4) ont noté une augmentation de 1,09 en 1973 à 5,25 en 2004 par 100000 habitants. En France, le registre Bourguignon estime l'incidence des TNE autour de 1/100000 habitants (5).

Tableau 16: Incidence des TNE digestives (par 100 000 habitants par an)

Norvège	USA	UK (6)	Italie	Japon	France
6,26	5,25	1,32	2-2,4	1,27	1,1

De même dans notre étude, on a constaté une augmentation de la fréquence des TNE digestives au fil des années entre 2010 et 2018 de 1 cas en 2010 à 4 cas en 2018.

Plusieurs facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette augmentation de l'incidence des TNE : l'amélioration des connaissances des cliniciens, radiologues et pathologistes et la généralisation de l'utilisation des moyens de diagnostic avancés (tel que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, la TDM, l'endoscopie et les marqueurs spécifiques en IHC), ont augmenté le nombre de patients diagnostiqués fortuitement [7]. Par ailleurs, l'amélioration de la classification histologique (une grande partie des carcinomes peu différenciés sont aujourd'hui reconnus comme carcinomes neuroendocrines) a aussi contribué à cette

augmentation [8].

De plus, les changements démographiques, l'accroissement de la population des sujets âgés a contribué à cette augmentation car la fréquence des TNE augmente avec l'âge, comme ce qui a été retrouvé dans l'étude Norvégienne, [3]. Finalement, l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués peut être liée à une réelle augmentation de l'incidence.

2. La répartition selon l'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 50,42 ans avec un écart type de 14,72 ans. L'âge de nos patients variait entre 16 ans et 77 ans.

Tableau 17 : Age moyen selon les différentes études :

Auteurs	Pays	Âge moyen	Âge moyen chez les hommes	Âge moyen chez les femmes
Hemminki et al 2001 (9)	Suède	50	61	55
Ito et al 2010 (10)	Japon	54,66	-----	-----
Zhang et al 2014 (11)	Chine	51,83 ± 14,03	52,91 ± 13,65	50,15 ± 14,56
Ursula ploeckinger et al 2009 (12)	Allemand	57	59 ,7	57,9
Garcia- Carbonero et al 2009 (13)	Espagne	59	59	60
Lepage et al 2004 (14)	France	70,5 ± 12	67 ± 3,1	64,8 ± 2,3
Yao et al 2008 (15)	USA	63	63	63
Notre série	Maroc	50,42	54,56	47,66

Nos résultats se rapprochent de ceux des études de Hemminki, de Zhang, de Garcia-Carbonero ainsi que celles de Ploeckinger. Tandis que l'étude de Lepage et al et Yao et al a retrouvé un âge moyen élevé à 70 ans et 63ans respectivement.

3. La répartition selon le Sexe-Ratio :

Dans notre étude, le sexe-ratio était de 0,66 avec une prédominance féminine. Ce résultat est proche de celui retrouvé dans les études Italienne de Faggiano et japonaise d'Ito [16,10], contrairement à d'autres études [3,11], qui ont montré une prédominance masculine.

Tableau 18: Sexe ratio des patients selon les différentes études :

Sandvik et al 2016 (Norvège) (3)	Zhang et al 2014 (China) (11)	Ito et al 2013 (japon) (10)	Faggiano et al 2013 (Italie) (16)	Amarapurkar 2007 (Inde) (17)	Niederle et al 2005 (Autriche) (18)	Notre série
1,3 :1	1,5 :1	1 :1,6	1 :1,081	2,5 :1	1,1 :1	1 :1,66

4. La répartition selon la localisation :

❖ Le siège de la tumeur primitive :

Dans la littérature, la localisation grêlique est retrouvée comme la plus fréquente en ce qui concerne les TNE gastro-intestinales, ainsi les études d'Ellis et al au royaume uni [19] ont montré que les TNE jéjuno-iléales étaient les plus fréquentes (21-43%) suivies par les TNE du bloc duodéno-pancréatique, les TNE gastriques (6-11%), les TNE coliques et rectales puis les TNE de l'appendice. L'étude de Garcia-Carbonero a également retrouvé que les sites d'origine les plus fréquents des TNE gastro-intestinales sont l'intestin grêle, puis l'estomac, le colon et l'appendice [13].

En outre, une étude coréenne menée par Cho my et al a retrouvé que les TNE siègent plus fréquemment au niveau du rectum, colon et l'iléon [20]. Ce résultat est

similaire à celui d'une étude chinoise de Zhang et al [11] et japonaise par Ito et al [10]. Ceci suggère une différence des sites des TNE entre les populations Asiatiques et Américaines/ Européennes.

Par ailleurs, le pancréas était le site le plus fréquent des TNE gastrointestino-pancréatique retrouvées à l'étude de Ploekinger en Allemagne qui rapporte 31% des TNE de site pancréatique [12], ce résultat est le même retrouvé à l'étude de Faggiano en Italie [16].

Dans notre étude, le site le plus fréquent des TNE digestives était représenté par l'intestin grêle et le pancréas (22,5%).

Tableau 19: La localisation fréquente de la tumeur primitive selon différents études

Auteurs /pays	La localisation fréquente
Zhang et al 2014 (Chine) [11]	Rectum (58, 93%)
Yao et al 2008 (USA) [15]	Intestin grêle
Faggiano et al 2012 (Italie) [16]	Pancréas (31%)
Garcia carbonero et al 2010 (Espagne) [13]	Pancréas (33, 7%)
Sandvik et al 2015 (Norvège) [3]	Intestin grêle (29, 4%)
Ploekinger et al 2009 (Allemand) [12]	Pancréas (31%)

5. Prédisposition génétique :

Bien que la grande majorité des TNE digestives soit sporadique, il existe néanmoins 4 syndromes héréditaires de prédisposition génétique associés à un risque de développement de TNE digestives (21) : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

De plus, certaines anomalies génétiques ont été décrites pour les TNE

digestives sporadiques.

5.1. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, ou syndrome de Wermer) est un syndrome de susceptibilité tumorale autosomale dominante 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 (tumeurs sécrétant le vasoactive intestinal peptide).

5.2. 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.

5.3. Neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose de type 1 (NF1, 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 (mammalian target of rapamycin) via une action sur la protéine TSC2 (22).

5.4. 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 (23).

Tableau 20 : Principaux syndromes oncogéniques impliqués dans les TNE digestives.

Syndrome	Transmission	Gène en cause	Localisation chromosomique	Localisation des TNE associées	Clinique
NEM1	Autosomique dominant	MEN 1	11q13.1	Duodénum Pancréas Estomac (gastrinome +++)	Adénome hypophysaire Hyperparathyroïdisme Adénome surrénalien
Von Hippel-Lindau	Autosomique dominant	VHL	3p25.3	Pancréas	Hémangioblastome Carcinome rénal à cellules claires Pheochromocytome
Neuro-fibromatose	Autosomique dominant	NF1	17q11.2	Duodénum Pancréas	Neurofibromatose Tâches café au lait Gliomes du nerf optique
Sclérose tubéreuse	Autosomique dominant	TSC1 TSC2	9q34.13 16p13.3	Pancréas	Hamartomes

Tableau 21:La prédisposition génétique selon les différentes études

Auteur	Pays	Prédisposition génétique	Pourcentage
Ploeckinger et al	Allemand	MEN1	2,9%
Carbonero et al	Espagne	MEN1	5%
Faggiano et al	Italie	MEN1	7%

Aucun cas de prédisposition génétique n'a été détecté dans notre étude.

II. DONNEES CLINIQUES :

1. Les circonstances de découverte :

En fonction du mode de découverte, on distingue quatre types de présentation : présentation syndromique, présentation tumorale, découverte fortuite et les syndromes familiaux prédisposants.

Dans notre étude, 7,5% des TNE digestives ont été découvertes fortuitement contrastant avec une fréquence de 21,9% dans l'étude espagnole (Garcia Carbonero et al) [13].

Nous retrouvons alors plus de cas découverts fortuitement dans la série espagnole et ceci vue l'accessibilité relative aux examens radiologiques dans les pays européens.

2. Les signes fonctionnels :

Deux types de présentation clinique peuvent amener à suspecter une tumeur endocrine [24] :

2.1. Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral

Les signes cliniques dépendent essentiellement du siège et du type de la tumeur. Il peut s'agir de manifestations intestinales (occlusion...), de douleurs abdominales, de rectorragies, de la perception d'une masse abdominale [24]. Ces signes ne sont pas très évocateurs, car ils peuvent exister dans de très nombreuses autres affections, notamment bénignes. Seule la réalisation d'examens complémentaires pourra conduire au diagnostic.

Dans l'étude Espagnole de Garcia Carbonero et al et l'étude Italienne de Faggiano et al, la symptomatologie de compression tumorale était observée chez 53% et 46% respectivement.

Le pourcentage des patients diagnostiqués suite à un syndrome tumoral est très important dans notre population (soit 80%) qui par défaut de moyens ne consulte souvent qu'à suite à une symptomatologie tragique bruyante.

2.2. Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale

Selon le type de tumeur, les hormones produites seront différentes, entraînant des signes cliniques variés. En outre, ces symptômes sont souvent vagues, inconstants et similaires à ceux de nombreuses affections courantes [25] :

- Diarrhées
- Crampes abdominales
- Episodes de flush cutané (figure 21): le flush est un érythème paroxystique vasomoteur de la face, du cou et de la face antérieure du thorax, pouvant apparaitre spontanément mais souvent déclenché par une émotion, l'exercice, certains aliments ou la prise d'alcool [26].
- Difficultés respiratoires évoquant un asthme
- Signes d'hypoglycémie
- Ulcères à répétition
- Brulures à l'estomac
- Reflux
- Diabète...

Le syndrome d'hypersécrétion hormonale n'est retrouvé que dans 12,5% dans notre série comparativement aux séries européennes (Espagnole : 25%, Italienne : 23%)

Deux hypothèses pourraient expliquer cette différence :

1. Méconnaissance ou négligence des symptômes hormonaux par nos médecins.
2. Une faible sécrétion hormonale dans notre population.

Cependant, vue l'absence d'étude de polymorphisme génétique des TNE dans notre population, nous retenons la première hypothèse.

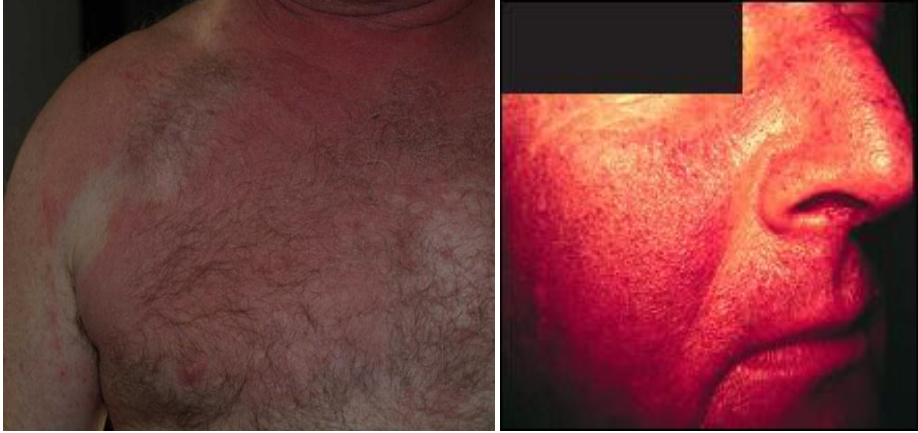


Figure 21: les flushs caractéristiques du syndrome carcinoïde (27)

3. Les signes physiques :

L'examen clinique peut objectiver de divers signes en rapport soit avec un syndrome tumoral, soit avec un syndrome d'hypersécrétion hormonale lorsqu'il existe [24].

- Syndrome tumoral : peut se manifester par une masse abdominale correspondant à la tumeur primitive, une hépatomégalie en rapport avec des métastases hépatiques, des adénopathies, une ascite, voire la palpation d'une tumeur au toucher rectal.
- Syndrome d'hypersécrétion hormonale : dans ce cas, l'examen clinique peut révéler l'un des signes cliniques (éruption cutanée, amaigrissement, déshydratation...).

Tableau 22 : La présentation clinique selon les différentes études :

Séries	Espagne	Chine	Italie	Notre série
Syndrome	Pourcentage %			
Syndrome tumoral	53%	90,64%	46%	80%
Syndrome d'hypersécrétion hormonale	25%	4,6%	23%	12,5%

Nous avons évoqué précédemment la découverte fréquente suite à un syndrome tumoral dans notre série comparativement aux séries européennes et nous avons retenu l'accès moindre aux examens paracliniques et la méconnaissance des signes d'hypersécrétion par nos médecins comme justificatif de ces fréquences élevées.

4. Les formes cliniques :

4.1. Les tumeurs fonctionnelles :

Les TNE fonctionnelles sont associées à des symptômes en rapport avec l'hypersécrétion tumorale d'une hormone. On distingue dans cette catégorie plusieurs syndromes cliniques :

4.1.1. Syndrome carcinoïde :

Le syndrome carcinoïde est la manifestation clinique caractéristique des TNE digestives. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur neuroendocrine métastatique du jéjunum distal, de l'iléum ou du caecum. Il est provoqué par la libération de sérotonine et autres peptides (bradykinine, histamine, substance P ...) par la tumeur et n'est présent que chez 10 à 20 % des patients, essentiellement lorsqu'il existe des

métastases hépatiques.

Il associe typiquement flush et diarrhée motrice.

- Le flush : certaines formes cliniques particulières existent : flush permanent violacé, s'accompagnant de téléangiectasies, flush en « carte de géographie » prurigineux des carcinoïdes gastriques sécrétant de l'histamine.
- Une diarrhée, permanente ou intermittente, d'allure motrice qui est présente dans 70 % des TNE du grêle. La diarrhée est isolée dans 15 % des cas et peut s'accompagner de douleurs abdominales.
- Crise carcinoïde : plus rarement, les épisodes de flushs peuvent être sévères, accompagnés de bronchospasme, d'hypotension avec tachycardie, de confusion mentale et même de coma pouvant mettre en jeu le pronostic vital [28]. Cette crise carcinoïde peut être déclenchée au moment d'une induction anesthésique et aggravée par les catécholamines.
- Un traitement préventif par analogues de la somatostatine permet d'éviter sa survenue.
- Cardiopathie : Une cardiopathie carcinoïde peut être présente après une longue période d'évolution dans environ un tiers des cas. Elle est liée à l'épaississement fibreux de l'endocarde du cœur droit avec une atteinte valvulaire se manifestant par une insuffisance tricuspидienne, un rétrécissement pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite. Cette cardiopathie est responsable du décès des patients dans un tiers des cas [29, 30]. Plus rarement, une atteinte cardiaque gauche peut être observée, favorisée par la reperméabilisation du foramen ovale [31]. La réalisation d'une échographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde est recommandée en cas de syndrome carcinoïde ou d'élévation des taux

de sérotonine plaquettaire ou 5-hydroxyindol- acétique (5-HIAA) urinaires.

Dans une étude française PRONET (5) le syndrome carcinoïde a été rapporté dans 25% des cas contrastant avec notre étude où on a rapporté uniquement 12,5% pour les raisons que nous avons évoqué dans le chapitre précédent.

A noter qu'on a rapporté dans notre étude, 2 cas de cardiopathie carcinoïde (soit 50%) des patients présentant un syndrome carcinoïde ce qui concorde avec 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 (32).

4.1.2. Les autres TNE fonctionnelles :

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 23 : Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques des TNE
pancréatiques fonctionnelles.**

Tumeur	Fréquence	Hormone sécrété	Clinique	Tests biochimiques
Insulinome	40–60%	Insuline	Hypoglycémie	Insuline Epreuve de jeûne
Gastrinome	20–50%	Gastrine	Zollinger–Ellison Ulcère, œsophagite, diarrhées	Gastrine Test à la sécrétine
VIPome	Rare	VIP	Diarrhée aqueuse	VIP
Glucagonome	Rare	Glucagon	Érythème nécrolytique migrateur, diabète, thromboses veineuses	Glucagon
Somatostinome	Rare	Somatostatine	Diabète, lithiases vésiculaires, amaigrissement	Somatostatine

Dans une étude allemande de Ploeckinger et al 30,5% des patients ont présenté un insulinome avec 17,4% de syndrome de Zollinger Ellison [12].

D'autre étude asiatique a révélé une fréquence de 20,9% d'insulinome, 8.6% de gastrinomes et 3,2% de glucagonome (Ito et al [10]).

Chez nos patients, tous les cas de tumeurs sécrétantes avaient des syndromes carcinoïdes pour des tumeurs du grêle. Tous les cas de tumeurs duodéno pancréatiques étaient non sécrétantes.

4.2. Les tumeurs non fonctionnelles :

Il est important de souligner que le terme « non fonctionnel » est un non-sens, car bien que ces tumeurs ne soient pas responsables d'un syndrome de sécrétion hormonale spécifique, elles sont néanmoins capables de sécréter des peptides c'est le cas du PP (polypeptide pancréatique), la NSE, CgA, neurotensine et des sous-unités de l'hCG (bêta ou alpha).

Ces tumeurs sont révélées par un syndrome tumoral (métastases hépatiques, tumeur pancréatique), symptomatique (douleurs, altération de l'état général) ou non (découverte fortuite).

L'absence de présentation clinique évocatrice pourrait être à l'origine d'un retard diagnostique favorisant le risque de développement de foyers tumoraux secondaires. (33)

III. ETUDE PARACLINIQUE :

Le diagnostic, la prise en charge et le pronostic reposent sur la biologie et l'imagerie : la biologie affirme le caractère endocrine de la tumeur et l'imagerie évalue la localisation de la lésion, ses rapports avec les organes de voisinage ainsi que la diffusion de la maladie.

1. Manifestations biologiques :

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 [34]. 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 [35]. 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 [36]. 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 [4]. 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 [4].

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 [37].

D'après une étude Suédoise, le taux de la CgA plasmatique était élevé chez 87% des patients, alors que l'U-5HIAA était élevée chez 76% des patients [38].

Sous réserve d'un dosage limité de la CgA dans notre série (5patients seulement), nous retenons une fréquence de l'élévation du taux de la CgA plasmatique concordante avec celle observée dans la littérature.

Le manque de réalisation de ces dosages peut être expliqué par la non disponibilité de ces marqueurs à l'hôpital et leur coût très élevé en privé.

2. L'imagerie conventionnelle :

2.1. L'échographie abdominale :

Elle ne garde une place que dans la détection des métastases hépatiques [4].

2.2. TDM:

C'est l'examen de base, permettant de détecter les lésions primitives dans 20% à 70% des cas, elle détecte les lésions primitives dans 20 % à 70 % des cas (Elle montre typiquement une tumeur hypodense devenant hyperdense après injection du produit de contraste en rapport avec le caractère hypervasculaire des TNE) et les métastases ganglionnaires abdominales dans 46% des cas, les métastases hépatiques dans 46% à 70% des cas, les métastases ganglionnaires médiastinales dans 31% des cas et les métastases osseuses dans 10% des cas [39].

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 [40].

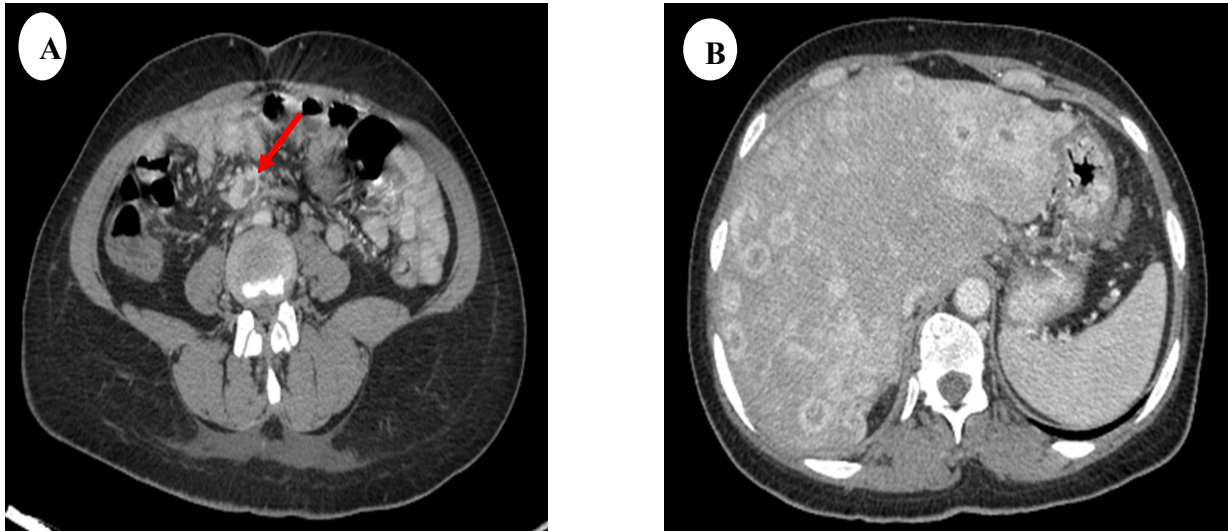


Figure 22: Coupe scannographique axiale montrant une tumeur neuroendocrine iléale (A) avec multiples lésions nodulaires hépatiques (B) avec rehaussement intense et précoce en rapport avec des localisations secondaires hépatiques hypervasculaires (Service de Radiologie CHU HASSAN II FES)

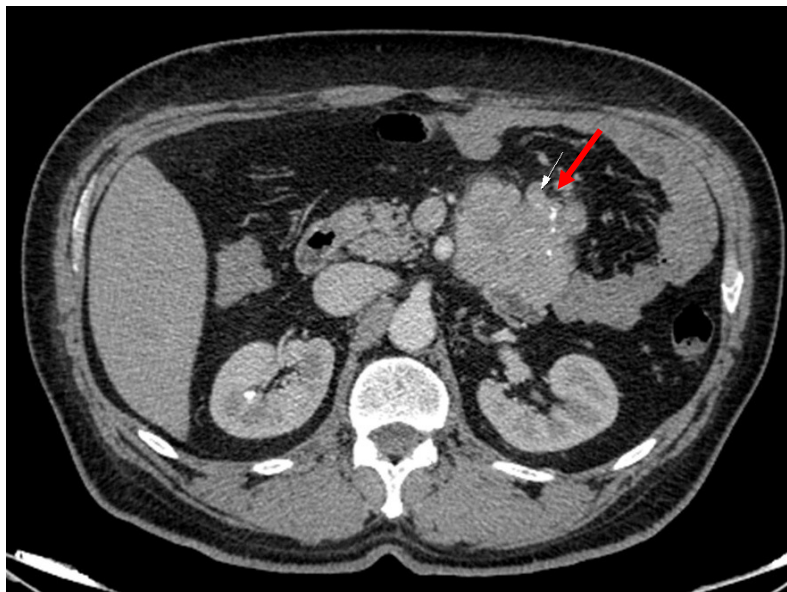


Figure 23: TDM en coupe axiale : Processus tumoral du corps et de la queue du pancréas envahissant le jéjunum, grossièrement arrondi, de contours lobulés hypodenses, contenant des calcifications rehaussées de façon hétérogène après contraste (Service de Radiologie CHU HASSAN II FES)

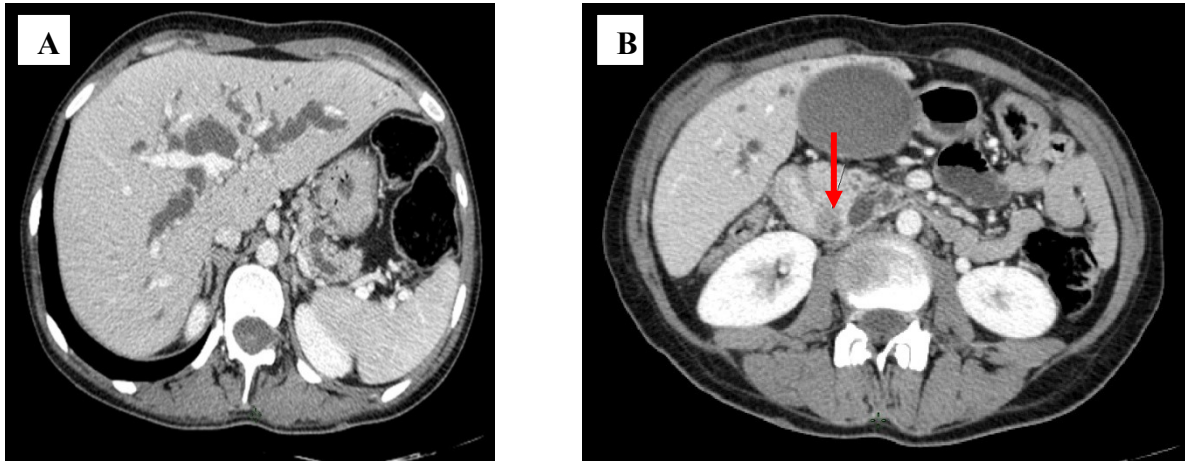


Figure 24: Coupe scannographique axiale montrant une importante dilatation des VBIH et de la VBP ainsi que du canal pancréatique principal (A) en amont d'un processus tissulaire centré sur l'ampoule de Vater rehaussé après contraste bombant dans la lumière duodénale avec épaissement de la paroi interne du D1 (B) (Service de Radiologie CHU HASSAN II FES)

2.3. L'IRM :

A de meilleures performances dans la détection et la caractérisation des métastases hépatiques, et des métastases osseuses. Elle est indispensable au bilan d'extension lorsque les métastases semblent être résécables. La recherche d'une localisation extra-hépatique doit être systématique, en cas de métastases hépatiques, et doit inclure une IRM rachidienne [41].

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 [39].

2.4. L'entéroscanner :

Pour la détection des tumeurs primitives intestinales, non détectées par la TDM classique, sous forme d'une masse intraluminaire ou d'un épaissement pariétal. Cette technique présente une sensibilité de 84,7% et une spécificité de 96,9% dans la détection des tumeurs de l'intestin grêle [42].

2.5. La vidéo capsule :

Est une nouvelle méthode d'imagerie non invasive, permettant une bonne visualisation de la muqueuse intestinale, et la recherche de l'étiologie d'un saignement occulte. Par ailleurs, son utilisation est limitée car ne permet pas la visualisation de l'environnement péridigestif [42].

2.6. L'échographie cardiaque :

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

3. L'endoscopie :

Elle a un double intérêt : diagnostique et thérapeutique.

3.1. FOGD :

Les lésions de l'intestin antérieur sont accessibles à l'endoscopie haute.

- a. Les TNE œsophagiennes sont préférentiellement situées au tiers inférieur de l'œsophage.
- b. Les TNE gastriques se présentent sous forme d'une petite lésion sous muqueuse, rosée ou jaune, au centre parfois ulcéré, souvent multiple et prédominant au fundus en cas de gastrite atrophique, entourée d'une hyperplasie muqueuse, si elle s'intègre dans le cadre d'une NEM1, ou unique, supra centimétrique et invasive, si elle est sporadique (43).

L'endoscopie permet aussi de faire des biopsies multiples dont l'analyse anatomopathologique permet de préciser s'il s'agit d'un ECL-ome de type 1,2 ou 3.

- c. Les TNE duodénales se présentent sous forme d'une masse sous muqueuse, ou parfois d'une lésion polypoïde ou ulcérée en surface. Elles se situent majoritairement dans le bulbe, le 2e duodénum ou la papille [44].

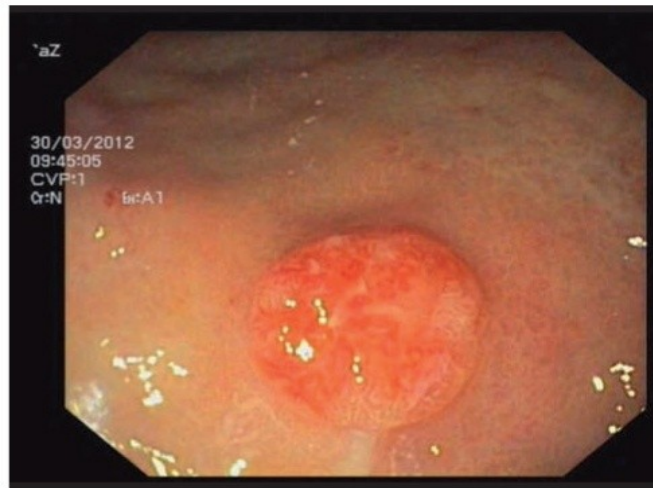


Figure 25 : Vue endoscopique d'une tumeur neuroendocrine digestive à la fibroscopie(45).

3.2. Rectosigmoïdoscopie/ Coloscopie :

Les lésions de l'intestin postérieur prédominent au rectum et sont facilement explorées par rectosigmoïdoscopie. Toutefois, compte tenu du fait qu'elles s'associent à un adénocarcinome colique dans 20 % des cas, une coloscopie doit toujours être effectuée [39]. Ces tumeurs sont en général petites, mobiles, sous muqueuses, polypoïdes ou sessiles. L'aspect endoscopique peut se limiter à un simple épaissement sous muqueux, responsable de rectorragies.

3.3. L'échoendoscopie :

Elle améliore la détection des lésions gastriques et duodénales, petites et sous muqueuses, et n'est discutée qu'en deuxième intention pour des petites tumeurs millimétriques non détectables avec la TDM ou l'IRM et permet aussi d'évaluer l'envahissement pariétal et locorégional (ganglions pédiculaires et péripancréatiques). Pour les TNE rectales, le taux de détection de l'échoendoscopie atteint 90% (46)

Selon une étude lyonnaise de Lombard-Bohas [47], les examens suivants ont été réalisés au moins une fois pendant la prise en charge des patients : TDM abdominale a été demandé chez 75% des patients, l'IRM chez 2% et un Enteroscanner dans 14% de cas pour détecter des TNE du grêle. L'échoendoscopie quant à elle, a été réalisée dans 67% des cas.

Dans notre étude, la TDM TAP était l'imagerie la plus réalisée chez les patients avec un taux de 100%, suivi d'endoscopie (62%), la TDM abdominale dans (32,5%) l'échographie abdominale (15%), l'IRM abdominale a été réalisée chez (5%), échoendoscopie dans 2,5%.

Dans notre série, l'échoendoscopie a été réalisée plus rarement que dans l'étude française et ceci au profit d'un scanner abdominal d'utilisation plus fréquente ceci peut être expliqué d'une part par la non généralisation d'utilisation de l'échoendoscopie dans notre hôpitaux et d'autre part par la découverte tumorale aux stades avancés dont le diagnostic nécessite rarement une échoendoscopie

4. Imagerie fonctionnelle isotopique:

L'imagerie fonctionnelle est fondée sur l'expression membranaire de récepteurs spécifiques et la capacité de stockage intra vésiculaire des cellules endocrines.

Les examens scintigraphiques apportent des informations complémentaires à celle de l'imagerie conventionnelle notamment par une étude du corps entier.

4.1. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) :

Les cellules endocrines expriment à leur surface des récepteurs (sstR) ayant une forte affinité pour la somatostatine.

Les scintigraphies par injection intraveineuse de *¹¹¹In-DTPA octréotide* « *octréoscan* », sont actuellement la méthode la plus utilisée dans la détection des TNE digestives. L'acquisition planaire ou par tomographie est effectuée 24h à 48h après l'administration du produit radiopharmaceutique.

La thyroïde, le foie, la rate, les reins, l'hypophyse accumulent de manière physiologique le radiotraceur.

La *sensibilité* et la *spécificité* de l'Octréoscan sont évaluées respectivement à 90% et 86%, le taux de détection étant de 84 % (48,46).

Les TNE digestives fonctionnelles sont toutefois mieux détectées que les TNE non fonctionnelles, avec des taux de détection estimés respectivement à 82% et 73% [49]. La détection de l'envahissement ganglionnaire ou des métastases à distance est cependant moins bonne, respectivement 48 % et 67 %.

Les *faux négatifs* sont dus à une acquisition trop rapide, une acquisition exclusivement planaire, avec une caméra ne permettant pas de tomographie, une lésion trop petite, ou n'exprimant pas de sstR permettant le couplage de l'octréotide.

Un traitement par analogue de la somatostatine diminue la fixation splénique, mais les TNE digestives sont détectables malgré une diminution de l'intensité du marquage.

Les *faux positifs* sont générés par d'autres tumeurs telles que les granulomes, ou les maladies auto-immunes.

4.2. Imagerie isotopique métabolique :

Il existe également des techniques de TEP-CT spécifiques du métabolisme tumoral utilisant le ^{18}F -déoxyglucose (FDG) et la ^{18}F 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 [50].

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 [51].

Elle est actuellement recommandée en cas de négativité de la SRS ou si un bilan lésionnel plus précis est indispensable [52,53].

4.3. Scintigraphie osseuse :

Scintigraphie osseuse au $^{99\text{mTc}}$ MDP est actuellement l'un des examens les plus performants pour détecter la diffusion osseuse des TNE digestives, sa sensibilité est de 90%. En comparaison, la sensibilité de la radiographie standard est

de 44 %, celle de l'octréoscann 60 % et celle de l'IRM 100 %.

Tableau 24: Les imageries fonctionnelles selon les différentes études :

Auteur/pays	Imagerie fonctionnelle	Nombre/Pourcentage	Positivité
Carbonero et al (Espagne)	Octréoscann	49%	81%
Ploekinger et al (Allemand)	Octréoscann	56%	79%
Lombard Bohas (France)	Octréoscann	---	---

Dans notre étude, une imagerie métabolique (PET scann et Octréoscann et Scintigraphie osseuse) a été réalisée dans seulement 7,5% des cas en raison de la disponibilité limitée de ces examens dans notre hôpitaux.

5. Recommandations pour l'exploration des TNE [54] :

5.1. Cas dans lesquels les explorations complémentaires sont inutiles

- TNE appendiculaires et rectales bien différenciées G1 < 1 cm si la résection a été totale
- TNE fundiques bien différenciées G1 < 1 cm (T1) dans un contexte de gastrite atrophique fundique chronique ou de NEM 1 : les explorations tumorales sont inutiles car il s'agit de tumeurs n'ayant pas de potentiel métastatique, même si elles sont nombreuses. En revanche, des explorations complémentaires et un suivi sont nécessaires pour la maladie sous-jacente (notamment maladie de Biermer).

5.2. Examens morphologiques initiaux :

- -TDM abdomino-pelvienne avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70-90 sec) car, certaines tumeurs bien différenciées très vascularisées ne sont visibles qu'à la phase artérielle de l'injection
- TDM thoracique si tumeur métastatique, localement avancée ou de site primitif inconnu ou en cas de NEM1 ou de point d'appel clinique.
- L'IRM est plus sensible que la TDM pour la détection des métastases hépatiques et osseuses ; elle doit comporter des séquences de diffusion performantes pour la détection scanner TAP lors du bilan initial afin de faire un bilan exhaustif d'une éventuelle atteinte hépatique et d'évaluer au mieux la stratégie thérapeutique. Cette IRM sera au mieux abdomino-pelvienne.
- Échoendoscopie pour les tumeurs paraissant résécables de siège du duodéal et pancréatique ainsi que pour les TNE gastriques et rectales de plus de 1 cm.
- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®). TEP-FDG si Octréoscan® négatif et taille tumorale > 1 cm, ainsi que pour les TNE avec indice de prolifération (Ki 67) élevé (seuil non parfaitement défini : > 10 %).

TNE bien différenciée :

- TNE du grêle : TEP-F-Dopa si Octréoscan® négatif et/ou si bilan précis nécessaire, notamment en préopératoire ou en cas de suspicion de récurrence, de résection/curage incomplet (notamment en cas de découverte fortuite et de chirurgie en urgence), car elle est plus sensible (disponibilité limitée et coût). Elle est obligatoire dans les rares indications de transplantation hépatique.

- TNE iléale : iléocoloscopie à la recherche d'un cancer du côlon

(augmentation du risque) et de TNE iléales multifocales, présentes dans 20 à 30 % des cas.

- Syndrome de Zollinger–Ellison (SZE) : gastroscopie avec examen attentif du duodénum (recherche de gastrinomes) et du fundus avec biopsies fundiques (hyperplasie des cellules ECL et TNE fundiques de type 2)
- En cas de métastases hépatiques : recherche systématique de métastases extra hépatiques, notamment osseuses et d'adénopathies médiastinales, d'autant plus que la résection chirurgicale des métastases semble possible : TDM thoracique et IRM du rachis (ou IRM corps entier)

En cas de métastases hépatiques neuroendocrines avec primitif inconnu : si appendicectomie antérieure, vérifier l'absence de TNE appendiculaire sur le compte rendu anatomopathologique ; échoendoscopie de la région duodéno-pancréatique, gastroscopie avec examen attentif du duodénum et de la papille, coloscopie avec iléoscopie (les TNE iléales peuvent être détectées à l'iléoscopie), entéroscanner; l'existence d'un paquet ganglionnaire mésentérique est très en faveur d'une TNE du grêle ; penser à un primitif non digestif (TDM thoracique calcitonine sérique et ACE [carcinome médullaire de la thyroïde]) ; éliminer un paragangliome ou un phéochromocytome.

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

L'apport de l'anatomopathologie est crucial en ce qui concerne les TNE digestives puisqu'il permet :

- La confirmation de la nature neuroendocrine de la tumeur sur la base d'arguments morphologiques et immunohistochimiques.
- L'établissement du grade, essentiel à l'évaluation du risque évolutif.
- La classification histopronostique de la tumeur selon les recommandations de l'OMS.
- L'évaluation du stade évolutif selon la classification TNM. [32] [55] [56] [57] [58].

1. Modes de prélèvements :

Ils dépendent de la localisation de la tumeur, il peut s'agir d'une :

- Biopsie écho-guidée ou scanno-guidée, ou par voie endoscopique, d'une pièce opératoire, voire d'une aspiration à l'aiguille fine,

2. Techniques d'études :

2.1. Etude macroscopique :

Le recueil des données macroscopiques doit être méthodique et minutieux. L'évaluation macroscopique de la tumeur permet de préciser sa localisation, sa taille, son caractère unique ou multiple, son aspect (solide/kystique), la présence de nécrose éventuelle, son degré d'invasion ou d'extension et la présence de métastases associées.

2.2. Etude microscopique :

Après préparation et fixation des prélèvements :

- L'examen au faible grossissement : renseigne sur la taille, le siège de la tumeur, ses rapports avec les tissus normaux, sa cellularité et ses contours.
- L'examen au moyen grossissement apportera des informations sur l'aspect des cellules, le type d'architecture, le type de stroma, l'aspect de la vascularisation et la présence ou non de nécrose.
- L'examen au fort grossissement apporte lui aussi des informations importantes. Il permet souvent de préciser le degré et le type de différenciation par l'examen attentif du cytoplasme et du noyau. Cet examen permettra également d'apprécier l'activité mitotique et la mise en évidence éventuelle de mitoses atypiques.

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

➤ **TNE bien différenciées :**

Elles présentent des caractéristiques morphologiques typiques qui rendent leur identification facile :

- Une architecture le plus souvent lobulaire ou trabéculaire,
- Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille moyenne,
- Le cytoplasme est abondant avec des limites cytoplasmiques nettes,
- Les noyaux sont ovoïdes ou arrondis, à chromatine fine « poivre et sel », comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles,
- Le stroma est typiquement hypervasculaire [59].

➤ **Carcinome peu différencié à petites cellules :**

Dans cette forme, les cellules sont petites, à cytoplasme peu abondant et basophile ; les noyaux sont allongés, à chromatine très fine, sans nucléole visible. Il existe des signes d'agressivité tumorale : mitoses nombreuses, foyers d'apoptose, plages de nécrose tumorale parfois très étendue. Ces tumeurs sont peu fréquentes au niveau du tube digestif.

➤ **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules :**

Ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes. Le cytoplasme est abondant et éosinophile. Le rapport nucléocytoplasmique est bas. La chromatine est grossièrement granuleuse, les nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents et le nombre de mitoses est toujours élevé. Cette variété de TNE est caractérisée par la présence constante de nécrose, souvent en larges foyers. Leur identification a été beaucoup plus lente dans le tube digestif et le pancréas : malgré leur entrée dans la classification OMS de 2010, leurs critères de diagnostic restent mal définis et leur spectre morphologique réel reste à évaluer de manière exhaustive [60].

➤ **Carcinome neuroendocrine mixte :**

Est défini par l'association de deux contingents tumoraux morphologiquement différents dont l'un présente une différenciation neuroendocrine.

Chacun de ces contingents présente une différenciation et un aspect variable. L'appendice est la localisation la plus fréquente de ces carcinomes, ils associent un contingent endocrine bien différencié et un contingent exocrine d'aspect variable. (Exemple des « goblet cell carcinoids » qui sont des tumeurs mixtes adénocarcinoïdes) [61]..

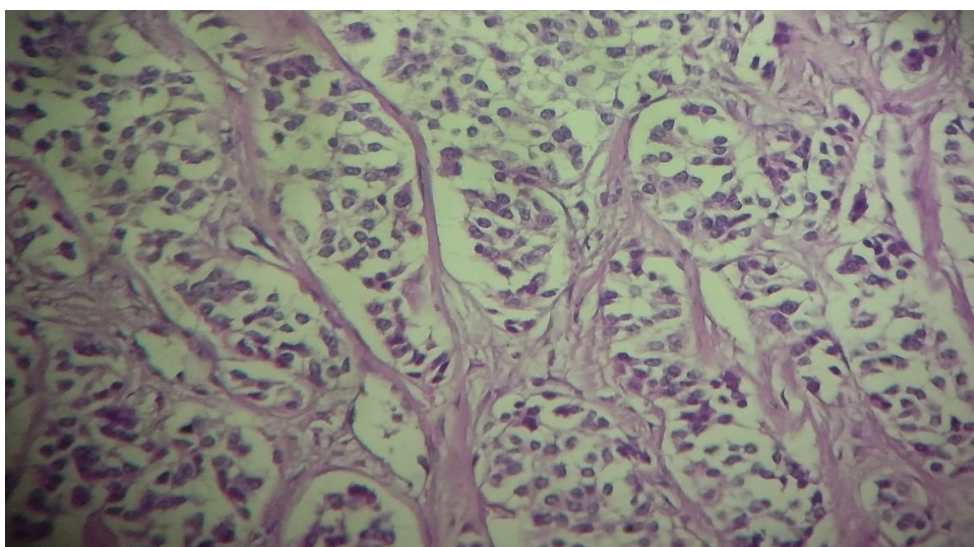


Figure 26: Histologie avec hématoxyline éosine d'un malade ayant une TNE digestive (Service d'Anatomie Pathologique CHU HASSAN II FES).

3. Immunohistochimie (IHC) :

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

3.1. Marqueurs neuroendocrines :

Ils peuvent être regroupés en grandes catégories, de spécificité variable.

*** Marqueurs associés aux granules de sécrétion :**

Les chromogranines A, B, C, sont des protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuroendocrines.

La chromogranine A est un marqueur très spécifique des cellules neuroendocrines normales et tumorales. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule. Ce qui explique le manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées où la CgA est souvent

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

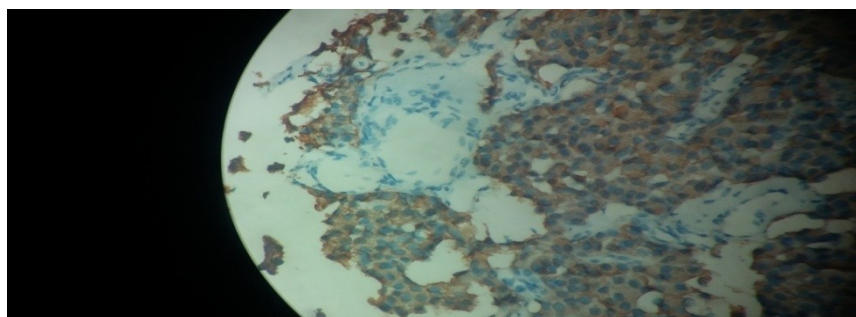


Figure 27: Marquage positif de la chromogranine par les cellules tumorales dans une tumeur neuroendocrine digestive (Service d'Anatomie Pathologique CHU HASSAN II FES).

*** Marqueurs associés aux petites vésicules**

Représentés par la synaptophysine est une glycoprotéine membranaire. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines. Elle ne dépend pas, non plus, du contenu de la cellule en grains de sécrétion. La synaptophysine a l'intérêt d'être plus sensible que la chromogranine A : c'est alors le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine. Elle est en particulier habituellement exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées.

Cette sensibilité élevée de la synaptophysine par contre à la chromogranine a été illustrée dans notre étude (96% de positivité de la synaptophysine versus 87% de la chromogranine) comme dans d'autres études européennes (100% synaptophysine versus 90% chromogranine dans l'étude berlinoise) (62).

La synaptophysine est par contre moins spécifique que la chromogranine A et

peut être exprimée par d'autres tumeurs endocrines (comme les tumeurs cortico-surréaliennes et les tumeurs endocrines gonadiques...)

La plupart des recommandations récentes considèrent que la positivité de l'expression d'au moins deux marqueurs est nécessaire et suffisante pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique. Ces marqueurs incluent la chromogranine A (CgA), et la synaptophysine [63] [60] [59]. L'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention.

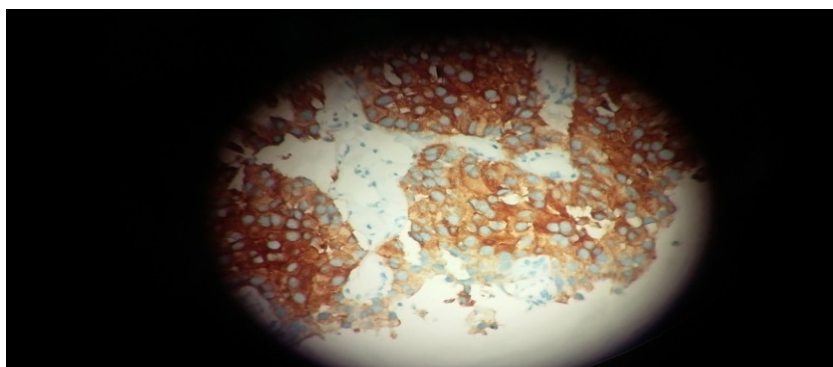


Figure 28: Marquage positif à la synaptophysine d'une TNE digestive
(Service d'Anatomie Pathologique CHU HASSAN II FES)

✧ **Les protéines membranaires :**

La N-CAM (reconnue par les anticorps anti-CD 56) est une molécule d'adhérence (Neural Cell Adhesion Molecule) présente sur la plupart des cellules neuro-endocrines normales et exprimée par la plupart des TNE, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs d'où un manque important de spécificité.

3.2. Marqueur de prolifération Ki67 :

Le principe est de compter le pourcentage de cellules tumorales dont le noyau est marqué par un anticorps dirigé contre une protéine nucléolaire, initialement identifiée par l'anticorps monoclonal Ki67 ; c'est actuellement l'anticorps

monoclonal MIB-1, dirigée contre la même protéine, qui est le plus utilisé en routine dans la mesure où il peut être utilisé sur des coupes de tissu fixé et inclus en paraffine.(64)

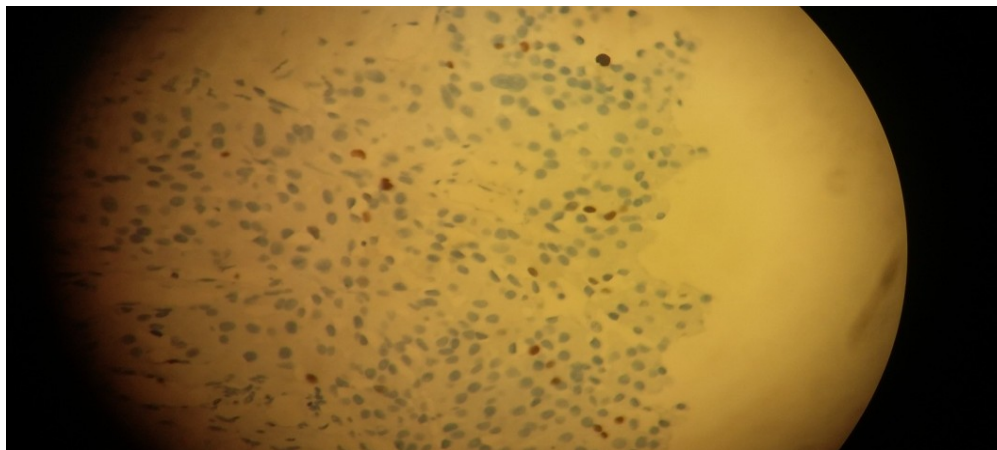


Figure 29: Index de prolifération Ki67 dans une tumeur endocrine digestive (Service d'Anatomie Pathologique CHU HASSAN II FES)

4. Classifications :

Le rôle de l'étude anatomopathologique réside aussi et surtout dans l'identification précise du grade et du stade de la tumeur ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique.

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés et ont évolué au fil des années avec l'amélioration des connaissances concernant les TNE.

4.1. Classification de l'OMS : (65)

Il s'agit d'une classification purement histologique, les critères cliniques ont été abandonnés ; et elle se base dorénavant sur deux critères : le grade histologique et la différenciation morphologique :

La différenciation morphologique : signifie le degré de ressemblance des cellules néoplasiques à leurs homologues non néoplasiques.

Le grade histologique : cette notion fut introduite pour la première fois pas

l'European Neuroendocrine Tumor Society (l'ENETS) en 2006. Il prend en compte les capacités prolifératives de la lésion et il est défini par deux paramètres : l'indice mitotique et l'indice Ki67 (66) :

- L'index mitotique : Selon les recommandations de l'OMS, l'indice mitotique doit être évalué dans au moins 50 champs au fort grossissement (de 2mm² chacun selon l'OMS) et exprimé pour dix champs.
- Ki67 : Ki67 est un antigène présent dans les cellules prolifératives en phases G1, S, G2 et M. Il est détecté par immunohistochimie ou immunofluorescence comme décrit ci-dessus.

Ainsi trois grades ont été définis et des seuils ont été fixés selon les études précédentes et l'expérience des experts [67].

Tableau 25: seuils de l'indice mitotique et l'index Ki67 définissant le grade histologique.

Grade histologique :	Indice mitotique	Ki67
G1	<2	<3%
G2	2-20	3-20%
G3	>20	>20%

Dans notre étude, le grade histologique n'a pas été défini chez 12 cas (30%) ; l'index mitotique a été retrouvé chez 40% des patients alors que l'index Ki67 a été retrouvé chez 55%. Nous avons ainsi obtenu 27,5% de TNE de grade 3. Cependant pour Zhang, Sandvik et Ulrich-Frank Pape [62], d'après la classification de l'OMS 2010, les TNE de bas grade étaient nettement élevées. Cet écart de résultat avec notre étude peut être dû au fait que l'index Ki67 n'a pas été calculé dans 68,5% des cas dans l'étude de Zhang.

**Tableau 26 : Répartition des grades histologiques selon la classification de L'OMS
2010 (%)**

Auteurs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Non identifié
Zhang 2014 [9] (Chine)	20,2	4,2	7,1	68,5
Sandvik 2016 [3] (Norvège)	53,4	24	19,6	3
Ulrich-Frank Pape [66] (Allemande)	33,33	16,7	14,87	35,1
Notre série	15	27,5	27,5	30

La nouvelle classification OMS 2017 :

La classification des TNE digestives a connu plusieurs modifications et enrichissements. La dernière mise à jour date de 2017 et elle considère désormais toutes TNE comme possédant un potentiel de malignité.

Il a été constaté conformément aux attentes que les TNE bien différenciées sont de grade 1 ou 2 (G1 ou G2) et les TNE peu différenciées sont de grade 3 (G3).

Cependant, récemment, une proportion de TNE bien différenciées présentant un taux de prolifération élevé (défini soit par un indice mitotique ou un index Ki67 >20%) et dont le pronostic est plus réservé que pour les TNE G2, ont été identifiées et ont nécessité ainsi une nouvelle catégorie : ***les TNE bien différenciées de G3*** [68].

Ceci a imposé une modification de la classification OMS des TNE du tube digestif. Ainsi, la classification OMS 2017 sépare, actuellement, les TNE bien différenciées G1, G2 ou G3 des TNE peu différenciés G3 [69].

Il s'y ajoute la catégorie des tumeurs mixtes où un contingent neuroendocrine est associé à un contingent non neuroendocrine, désormais

nommée néoplasmes mixtes neuroendocrines non neuroendocrines » ou MiNEN (mixte neuroendocrine non neuroendocrine neoplasms).

La classification OMS 2017 a ainsi permis de reconnaître 5 catégories de TNE digestives :

Tableau 27 : Grades histologiques des TNE digestives selon la classification OMS 2017.

Grade histologique	Indice mitotique	Index Ki-76
Tumeur neuroendocrine (TNE)		
Grade 1 (TNE G1)	<2	<3%
Grade 2 (TNE G2)	2-20	3-20%
Néoplasie neuroendocrine		
Grade 3 (TNE G3)	>20	>20%
Grade 3 (CNE)	>20	>20
MiNEN		

Recommandations TENpath sur la rédaction du compte rendu anatomopathologique : [70]

Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte-rendu :

- **Localisation anatomique**
- **Type de prélèvement**
- **Caractères macroscopiques (si disponibles)**
 - nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles
- **Arguments diagnostiques**
 - histologiques : tumeur bien ou peu différenciée ; en cas de carcinome peu différencié type à petites ou à grandes cellules

- immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine.
 - **Grade histologique**
 - index mitotique : valeur absolue (à évaluer dans 2 mm²)
 - index Ki67 : valeur absolue (évaluer dans plus de 500 cellules selon les recommandations de l’OMS, indiquer la technique d’immunodétection et le mode de lecture qui est recommandé après impression papier et compte manuel selon l’OMS 2017)
 - Grade G1, G2, ou G3
 - **Classification OMS 2017**
 - Tumeur neuroendocrine G1
 - Tumeur neuroendocrine G2
 - Tumeur neuroendocrine G3
 - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - Tumeur mixte neuroendocrine – non neuroendocrine (MiNEN)
 - **Extension de la tumeur**
 - Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion extrapancréatique)
 - Distance des marges, état des limites
 - **Stade TNM 2017**
- Indiquer clairement la classification utilisée
- **Autres facteurs histopronostiques** (embols vasculaires, engainements péri nerveux ; si appendice : extension au méso-appendice, profondeur d’invasion, distance par rapport à la base)
 - **Lésions associées du tissu péri-tumoral**

4.2. Classification TNM [70] :

Elle est basée sur les résultats des examens morphologiques, et l'étude anatomopathologique.

La classification TNM version 2017 de l'UICC est la classification actuellement reconnue sur le plan international.

TNM/UICC 2017 : 6 catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, duodénum et ampoule, jéjunum et iléon, pancréas, appendice, côlon/rectum) qui sont résumées dans le tableau

Dans l'ancienne classification TNM 2009, toutes les tumeurs du grêle étaient regroupées, il n'y avait que 5 catégories. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont toujours classés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation.

TNM UICC 2017, 8 ^{ème} Edition, d'après [UICC 2017]						
	Estomac	Ampoule de Vater, Duodénum	Intestin grêle (jéjunum, iléon)	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable					
T0	Pas de tumeur identifiable					
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm (T duodénale) T≤1 cm et confinée au sphincter d'Oddi (T ampullaire)	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas*, <2 cm	T≤2 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T envahit musculéuse ou T>1 cm (T duodénale) T infiltre la sous-muqueuse ou la musculéuse duodénale	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas*, 2-4 cm	T >2-4 cm	T envahit musculéuse ou T>2 cm avec invasion de la muqueuse ou sous-muqueuse
T3	T envahit sous-séreuse	- T envahit pancréas ou tissu adipeux péripancréatique	T envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)	T limitée au pancréas*, >4 cm ; ou envahit duodénum ou cholédoque	T >4 cm ou T infiltre sous-séreuse ou mésoappendice	T envahit sous-séreuse
T4	T envahit le péritoine ou organes / structures adjacents	T envahit péritoine ou d'autres organes	T envahit la séreuse ou autres organes / structures adjacents	T envahit organes adjacents (estomac, rate, colon, surrénale) ou les gros vaisseaux (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure)	T perfore le péritoine ou infiltre organes adjacents (sauf tube adjacent)	T envahit péritoine ou organes / structures adjacents

* limité au pancréas : pas d'invasion des organes adjacents ni de la paroi des gros vaisseaux ; l'extension du tissu adipeux péripancréatique n'est plus un critère de la classification TNM

N et M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive, sauf pour les TNE du grêle (jéjunum-iléon).

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires

classification N différente pour les TNE du grêle (jéjunum et iléon) :

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires régionales < 12 ganglions

N2 Masse mésentérique > 2 cm et/ou >12 ganglions métastatiques, notamment des vaisseaux mésentériques supérieurs

M – Métastases à distance

MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance

M1 présence de métastases à distance

M1a : métastases hépatiques

M1b : métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)

M1c : métastases hépatiques et osseuses

Il existe une classification TNM se basant sur les recommandations de l'ENETS et qui diffère de celle de l'UICC pour les localisations pancréatiques et appendiculaires (à laquelle on va s'intéresser).

TNE de l'appendice :

Tx : tumeur non évaluable

T0 : pas de tumeur identifiable

T1 : tumeur envahit la sous muqueuse ou la musculuse et $T \leq 1$ cm

T2 : tumeur envahit la sous muqueuse, la musculuse et/ou méso appendice sur ≤ 3 mm et T

<2cm

T3 : tumeur envahit méso appendice sur >3mm et ou T >2 cm

T4 : tumeur envahit péritoine ou organes adjacents.

N et M ne diffère pas de la classification précédemment décrite.

Tableau 28 : Classification TNM des TNE digestives proposée par l'Européen

Neuroendocrine Tumor Society.

T	Estomac	Grêle	appendice	Colon et rectum
TX	Tumeur non évaluable			
T0	Tumeur non identifiée			
Tis	T<0.5 mm	NA	NA	NA
T1	Envahit la lamina propria ou la sous muqueuse et T≤ 1 cm	Envahit la muqueuse ou la sous muqueuse et T≤1 cm	Envahit la muqueuse ou la musculuse et T≤1cm	Envahit la muqueuse ou la sous muqueuse T1a<1cm T1b ; 1-2cm
T2	Envahit la musculuse ou la sous séreuse ou T>1cm	Envahit la musculuse ou T>1cm	Envahit la sous muqueuse, la musculuse et/ou le méso appendice sur≤ 3mm et T≤ 2cm	Envahit la musculuse ou T>2cm
T3	Envahit la sous Séreuse	Envahit le pancréas ou le rétro péritoine (ou la sous séreuse pour le jéjunum distal et l'iléon)	Envahit le méso appendice sur >3mm et/ou T>2cm	Envahit la sous séreuse ou la graisse péri colique/rectale
T4	Envahit les organes Adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents
Nx : statut ganglionnaire non évaluable		Stade 0 : Tis NOM0 (TNE gastriques) Stade 1 : TNOM0 (1a et 1b pour les TNE)		

N0 : pas de métastases ganglionnaires	coliques et rectales T1a et T1b Stade 2a : T2N0M0
N1 : présence de métastases ganglionnaires	Stade 2b : T3N0M0 Stade 3a : T4N0M0
Mx : statut métastatique non évaluable	Stade 3b : tout T N1M0
M0 : absence de métastases	Stade 4 : tout T tout N M1
M1 : présence de métastases	

Dans notre étude, une fréquence élevée des stades IV a été relevée par rapport à ce qui est rapporté dans les autres études publiées dans la littérature. Ceci est dû d'une part à l'évolution à bas bruit retrouvé dans notre série et d'autre part au retard diagnostique.

Tableau 29: Répartition des stades selon la classification TNM de l'UICC (%)

Auteurs	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Non défini
Sandvik 2016 [3] (Norvège)	37,7	8,3	18,1	34,3	1,6
Zhang 2014 [9] (Chine)	32,7	27,3	18,4	7,74	13,7
Martin B 2010 [71] (Autriche)	40,9	23,8	11	23,8	--
Notre série	7,5%	12,5%	15%	65%	0

V. TRAITEMENT :

1. But :

Les TNE sont caractérisées par une très grande variété de profils évolutifs, ce qui complique significativement la prise en charge clinique des patients et en particulier l'orientation thérapeutique.

Les buts des traitements proposés sont doubles : réséquer la tumeur ou limiter son extension et contrôler l'hypersécrétion hormonale. Ces traitements peuvent être prescrits seuls ou le plus souvent associés pour plus d'efficacité.

La stratégie thérapeutique devrait être idéalement décidée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire.

2. Moyens :

Les moyens thérapeutiques sont nombreux et le choix du traitement dépend essentiellement du siège de la tumeur primitive, du grade histologique, ainsi que de l'extension et l'évolutivité de la tumeur.

A. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

Le traitement symptomatique est une urgence médicale dans la PEC des TNED.

1. Les analogues de la somatostatine

Activité antisécrétoire : La somatostatine a démontré sa capacité à inhiber les sécrétions endocrines du tube digestif selon un mode paracrine (72).

Ainsi l'objectif des analogues de la somatostatine est de permettre le contrôle du syndrome carcinoïde : la disparition des diarrhées, la diminution en durée et en fréquence des épisodes de flush, ainsi que la diminution du risque de survenue de crises carcinoïdes en peropératoire.

L'**octréotide** est le premier analogue de somatostatine synthétisé. Il a une

durée de vie plus longue que la somatostatine naturelle. Il existe sous deux formulations [73]:

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

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

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

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

Activité antitumorale : Plusieurs études ont révélé l'activité anti tumorale des SSA en matière de TNE. Cette action est due en partie à la régulation de la voie de signalisation PI3K/Akt (MAP kinase) médiée par les SSTR, ce qui entraîne l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire (entre G0 et G1) et l'apoptose. (74)

Certains mécanismes indirects ont également été décrits, ils comprennent : une inhibition de la sécrétion des facteurs de croissance ainsi que la suppression de l'angiogenèse tumorale. (75,76)

En effet, l'octréotide LP a permis la stabilisation de la maladie dans 88% des cas chez des patients avec une TNE digestive fonctionnelle ou non, de stade avancé et métastatique. Lanréotide autogel (60 ou 120 mg/4sem par voie SC) a permis une

stabilisation de la maladie jusqu'à 89% des patients (77).

Les études PROMID (Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) (78) et CLARINET (79) (Controlled Study of Lanreotide Anti proliferative Response in Neuroendocrine Tumors), ont respectivement, confirmé l'activité anti tumorale de l'octréotide LP et du lanréotide autogel.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network), dans ses dernières recommandations concernant l'usage des SSA dans le contrôle de l'évolution des TNE métastatiques (80) indique les doses suivantes : 20-30 mg en une injection intra musculaire par mois pour l'Octréotide LP et pour le lanréotide autogel : 120 mg en injection sous-cutanée profonde toutes les 4 semaines.

Dans notre série, seulement 5 cas (soit 12,5%) ont été traités par les analogues de la somatostatine. C'est une utilisation qui reste réduite comparativement aux autres centres anticancéreux (dans l'étude de Garcia-Carbonero et de Lombard-Bohas : 29% et 44% d'utilisation d'analogues de la somatostatine respectivement). Ceci est lié en grande partie au prix élevé de cette thérapie et à la disponibilité limitée dans notre hôpital.

Tableau 30 [81]: Effets des analogues de la somatostatine sur les symptômes et les marqueurs hormonaux au cours des TNE (la plupart avec syndrome carcinoïde)

1 es auteurs	Analogue	Nb de patients	Taux de réponse symptomatique, %	Taux de réponse biochimique,%
Eriksson	Octréotide	228 métaanalyse	64	66
Ruszniewski	Lanréotide LP 30 mg	39	40	50
Wymenga	Lanréotide LP 30 mg	55	42	47
Rubin	Octréotide LP 10-30 mg	93	Bon contrôle	-
Ricci	Octréotide LP 20 mg	15	82	41
Ruszniewski	Lanréotide autogel LP	71	Flushes : 65 Diarrhée : 18	24

2. L'interféron- α :

L'interféron α (IFN- α) a été introduit dans le début des années 1980, comme traitement antiprolifératif et antisécrétoire des TNE digestives et pourrait avoir des effets antiangiogéniques. Sur une étude étalée sur 4 ans, les réponses cliniques et biochimiques ont été notées chez environ 50% des patients avec une stabilisation de la maladie dans 60 - 80% des cas. Cependant, une réduction tumorale significative n'apparaît que dans 10-15% des cas [82].

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

Dans notre étude l'interféron n'a pas été utilisé en raison de sa non disponibilité.

3. Les IPP :

Ils constituent une vraie avancée dans le traitement symptomatique des gastrinomes en diminuant le risque de complication inhérent aux ulcères tout en permettant un contrôle des symptômes peptiques. En général les doses utilisées sont le double voire le triple des doses habituelles (débuter à la dose de 60 mg/j équivalent).

B. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

1. Objectif :

L'exérèse chirurgicale est le seul traitement curatif des TNE digestives. Le geste s'adapte à la localisation, à la taille et à l'extension de la tumeur.

On peut schématiquement définir deux types de chirurgie pour les TNE digestives:

- L'exérèse à visée « curative ». Elle s'applique aussi bien à la tumeur primitive qu'à ses éventuelles métastases ganglionnaires et hépatiques
- L'exérèse à visée cytoréductrice ou « debulking » qui est plus rarement indiquée en cas de syndrome hormonal mal contrôlé, sous réserve de pouvoir réséquer au moins 80 % de la masse tumorale. (83)

Dans notre étude, 52,50% des cas ont été opérés : 35% ont bénéficié d'une chirurgie de résection de leurs tumeurs primitives.

Ce qui contraste avec les résultats de l'étude de Lombard-Bohas où une résection chirurgicale de la tumeur primitive était réalisée dans 87% des tumeurs digestives.

Garcia–Carbonero a rapporté également dans son étude que les 2/3 de ses patients ont bénéficié d'un acte chirurgical. Il était à visée curative chez 65% d'entre eux et palliative dans 14% des cas.

Ceci peut être expliqué par le diagnostic aux stades avancés dans notre série.

2. Type de chirurgie

L'attitude thérapeutique dépend de beaucoup de paramètres :

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

La chirurgie doit systématiquement être discutée en comité pluridisciplinaire comprenant des spécialistes de ces tumeurs ainsi que des anesthésistes. L'avis de ces derniers est important avant l'acte chirurgical, car les hypersécrétions hormonales des tumeurs fonctionnelles doivent être connues et contrôlées, leurs conséquences lors de la manipulation de la TE peuvent engager le pronostic vital [84].

➤ Chirurgie du duodéno–pancréas : [85]

Les interventions les plus pratiquées sont les énucléations et les pancréatectomies gauches.

▪ Enucléation

Elle est proposée pour les tumeurs sporadiques, présumées bénignes et situées à distance du canal pancréatique principal.

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.

- **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 terme 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.

- **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.
- La principale condition pour pratiquer la DPC est la perméabilité du tronc coeliaque et la persistance d'un flux en sens normal dans l'artère gastroduodénale (du territoire coeliaque vers la mésentérique supérieure)
- 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).

La résection des ganglions au niveau du tronc coeliaque et du ligament hépatique est nécessaire.

➤ **La chirurgie du tube digestif : [85,86]**

La prise en charge chirurgicale des TNE gastro-intestinales doit être adaptée à chaque localisation tumorale et au bilan d'extension locale et générale.

▪ **Les TNE de l'œsophage :**

Une oesophagectomie peut être indiquée :Il s'agit d'une chirurgie d'exérèse curative R0 emportant l'œsophage tumoral en respectant les marges de résection recommandées qui ne doivent pas être envahies {œsophagienne, gastrique et latérale}.

Le rétablissement de la continuité se fait dans le même temps opératoire. L'estomac est le transplant de choix, le colon n'est utilisé qu'en cas d'atteinte de l'estomac ou d'antécédents de gastrectomie.

▪ Les TNE de l'estomac :

Peuvent être traitées par :

- Exérèse endoscopique,
- Exérèse tumorale associée à une antrectomie.
- Ou par gastrectomie totale avec curage ganglionnaire adéquat et rétablissement de la continuité sur anse montée en Y.

▪ Les TNE duodénales :

Le traitement des tumeurs endocrines duodénales peut être chirurgical ou endoscopique

- **Le geste chirurgical :**

- **Selon la topographie :**

- pour les tumeurs de la face antérieure: la wedge résection (Exérèse chirurgicale d'une partie de l'organe, le segment excisé sera en forme de coin).
- Pour les tumeurs situées à la face postérieure du bulbe, la résection sera réalisée par duodénotomie, qui est habituellement pratiqué en chirurgie ouverte.

- **Selon la taille :**

- La plupart des TNE sont indolentes et une résection locale peut être envisagée pour des lésions de petite taille.
- En cas de tumeur plus volumineuse ou en présence de métastases ganglionnaires, un geste chirurgical à visée oncologique doit être proposé, c'est le cas de la duodéno pancréatectomie- céphalique .

▪ TNE de l'intestin grêle :

Le geste est une résection carcinologique avec curage ganglionnaire du territoire de drainage : la résection d'une anse grêlique et de son mésentère est nécessaire tout en respectant l'axe mésentérique supérieur.

- **sans métastase :**

Le traitement des formes non métastatiques repose sur une chirurgie d'exérèse complète, afin d'obtenir une résection passant en zone macroscopiquement saine, unique moyen d'améliorer significativement la survie des patients.

- **avec métastase :**

Le traitement des carcinoïdes intestinaux métastatiques justifie au mieux, la résection de la tumeur primitive et de ses métastases si l'imagerie préopératoire permet d'espérer une cytoréduction tumorale d'au moins 80 %.

▪ TNE du côlon :

Le geste chirurgical curatif consiste en une exérèse en monobloc colique en respectant les marges de résection (proximale et distale >5cm) avec résection du mésocolon attenant et curage ganglionnaire avec ligature des pédicules vasculaires à leur origines.

Les types d'interventions réalisées par laparotomie ou coelioscopie :

- Hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse si TNE du colon droit.
- Hémicolectomie gauche ou colectomie segmentaire gauche (haute, basse « sigmoïdectomie ») avec anastomose colorectale dans les TNE du colon gauche.
- Colectomie totale et anastomose iléo-rectale.

- Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale.

- **TNE du rectum :**

Une résection locale trans-anale peut être proposée pour des tumeurs de moins de 1 cm de diamètre. Le risque de récurrence et de métastases est alors estimé à inférieur à 2 %.

Les autres patients (20% des TE rectales) correspondent soit à des tumeurs dont le diamètre est supérieur ou soit lorsqu'il existe un doute sur l'extension en profondeur (atteinte musculaire) ou sur la présence de ganglions métastatiques lors de la réalisation de l'échographie endoanale. Une attitude plus radicale doit alors être proposée et une résection coloproctectomique avec excision du mésorectum ou une amputation abdominopérinéale devra être réalisée.

- **TNE appendiculaire :**

Sont traitées par une appendicectomie voire une hémicolectomie droite avec curage ganglionnaire du territoire de drainage lymphatique de la tumeur.

- **Chirurgie des métastases hépatiques : [87]**

La chirurgie doit systématiquement être discutée en comité pluridisciplinaire comprenant des spécialistes de chirurgie hépatique ainsi que des anesthésistes. L'avis de ces derniers est important avant l'acte chirurgical, car les hypersécrétions hormonales des tumeurs fonctionnelles doivent être connues et contrôlées, leurs conséquences lors de la manipulation de la TNE peuvent engager le pronostic vital. L'excision complète de la maladie tumorale doit systématiquement être envisagée. En effet, après hépatectomie, la survie peut être prolongée (41-86 % à cinq ans) et la mortalité opératoire est faible (0-6,7 %).

- **Le geste chirurgical :**

Le geste chirurgical peut être à visée curative ou palliative, mais la résecabilité de la masse tumorale reste le souci premier puisque les métastases hépatiques sont souvent multiples et de taille importante.

- Une hépatectomie partielle peut être réalisée à condition que le parenchyme hépatique restant représente 20–25% du parenchyme hépatique fonctionnel avec une vascularisation et drainage biliaire suffisants.
- Dans les cas où ces conditions ne peuvent être remplies, (le cas des tumeurs ayant envahi les veines hépatiques ou la bifurcation porte ou encore la convergence biliaire secondaire) des métastasectomies multiples peuvent être réalisées dans le même temps opératoire ou en plusieurs temps. Elles seront combinées à des techniques de destruction locale.
- La transplantation hépatique trouve son indication dans le cas des TNE puisque les métastases hépatiques qu'elles causent progressent, en général lentement. Elle peut garantir une PFS de 70% à 5 ans, et une survie sans progression de 50% à 5 ans.

Les patients candidats à une transplantation doivent être minutieusement sélectionnés.

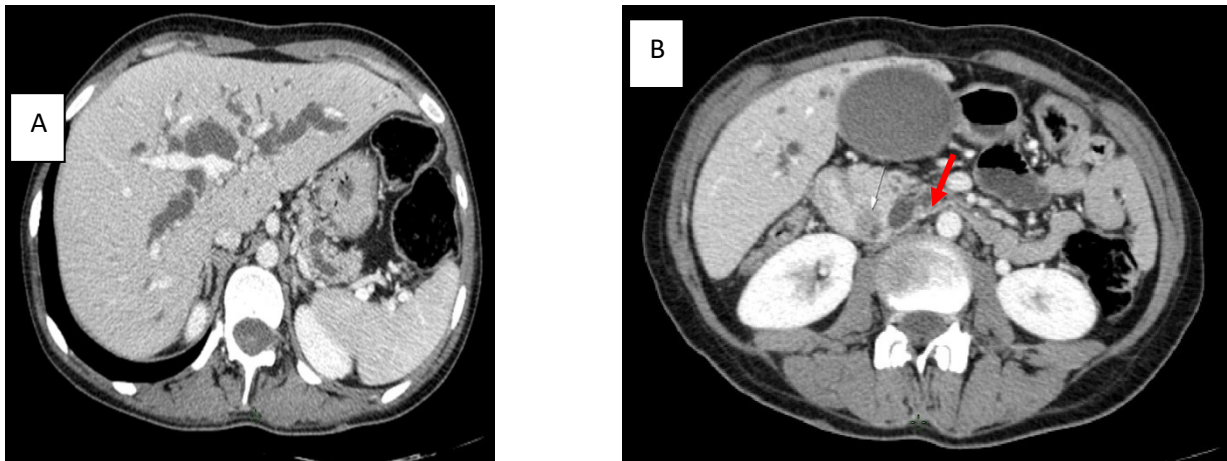


Figure 30: Coupe scannographique axiale montrant une importante dilatation des VBIH et de la VBP ainsi que du canal pancréatique principal (A) en amont d'un processus tissulaire centré sur l'ampoule de Vater rehaussé après contraste bombant dans la lumière duodénale avec épaissement de la paroi interne du D1 (B) (Service de Radiologie CHU HASSAN II FES)

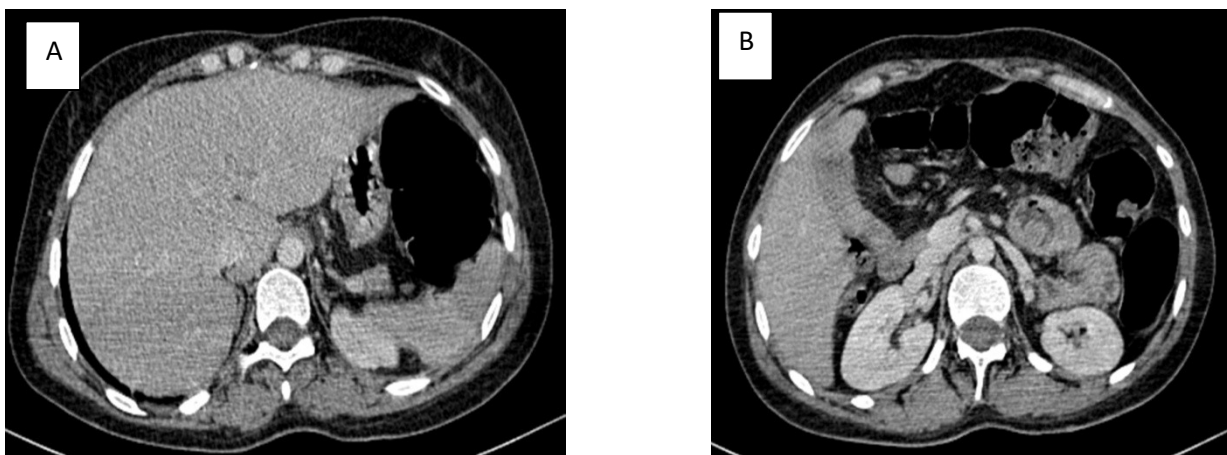


Figure 31: TDM en coupe axiale en postopératoire montrant la régression de l'importante dilatation bicanalaire, infiltration de la zone opératoire sans masse ou prise de contraste pathologique visible (A, B) chez le même patient de la figure 30

C. AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES LOCAUX :

1. La radiothérapie externe :

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

2. La radiothérapie métabolique :

Etant donné la résistance des TNE digestives à la chimiothérapie ou la radiothérapie externe, et devant la capacité de TNE à exprimer les récepteurs de la somatostatine, une nouvelle méthode thérapeutique a été testée utilisant des traceurs spécifiques, et notamment les analogues radio-marqués de la somatostatine. Ces nouveaux analogues marqués par des émetteurs bêta donnent des résultats préliminaires encourageants

Principe du traitement : Le traitement est fondé sur l'action destructrice des rayonnements ionisants émis par un radio-pharmaceutique sélectivement concentré par les sites tumoraux. Ceci suppose de disposer d'un traceur spécifique permettant d'administrer une irradiation maximale aux cellules tumorales tout en limitant l'exposition des cellules saines.

3. Chimio-embolisation :

Définition : C'est l'induction d'une ischémie tumorale après occlusion de l'artère hépatique, en combinant l'injection locale d'adriamycine ou de streptozotocine puis d'agents emboligènes (Curaspon...). C'est une méthode utilisée depuis plusieurs années pour le traitement des métastases hépatiques endocrines.

Le traitement direct des métastases hépatiques est souvent nécessaire en raison des symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale, mais aussi de leur rôle pronostique plus défavorable. Elle permet le contrôle des symptômes (60 à 80 %) et

leur amélioration dans 60 à 100 % des cas.

Ce traitement est réservé aux TNE bien différenciées non résécables sans extension extrahépatique majeure. En raison de leur faible sensibilité à la chimiothérapie systémique, les métastases hépatiques des TNE du grêle sont les meilleures indications de la CIAH.

D. LA CHIMIOThERAPIE:

La chimiothérapie systémique doit être envisagée en cas de maladie métastatique ne pouvant bénéficier d'une exérèse complète ou d'un traitement locorégional, si la progression est avérée ou les symptômes non contrôlés par les analogues de la somatostatine. Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif sont considérées comme moins chimiosensibles que les tumeurs endocrines pancréatiques. Peu d'essais randomisés sont disponibles.

1. Les produits utilisés :

➤ TNE digestive bien différenciée :

a.TNE pancréatiques :

La chimiothérapie de référence des TED pancréatiques est l'association adriamycine-STZ [88] avec 70 % de réponse objective. Cependant, les résultats de cet essai randomisé sont probablement surestimés, le taux de réponse en pratique quotidienne étant plutôt de l'ordre de 40 %.

❖ Adriamycine : c'est une molécule qui fait partie des agents intercalants qui ont comme mode d'action principal le mécanisme d'intercalation au sein de l'ADN, c'est-à-dire la possibilité pour la molécule de s'incorporer entre deux paires de bases par des liaisons covalentes, menant par accumulation à des cassures monobrins. (89)

❖ La streptozotocine : c'est une molécule qui induit une dégradation rapide

de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans les cellules de *Bacillus subtilis* en division ou au repos.

b.TNE non pancréatiques :

Pour les tumeurs du tube digestif, la chimiothérapie de référence est l'association 5FU-STZ avec des taux de réponse d'environ 30 % [90]. D'autres substances peuvent être proposées : dacarbazine [91] associé ou pas au 5FU [92], 5FU oral, témozolomide [93].

- ❖ Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est l'un des chefs de file de la famille des antimétabolites. Il inhibe la synthèse et l'incorporation des bases pyrimidiques dans l'ADN. Cette inhibition est d'autant plus forte que la quantité de folates réduits est importante dans la cellule, ce qui explique la potentialisation du 5FU par l'acide folinique (89) (94)
- ❖ La gemcitabine : est une molécule qui fait partie de la famille des antimétabolites.
- ❖ Capécitabine (XELODA®) Elle appartient à la famille des fluoropyrimidines. Quand elle est administrée par voie orale, elle agit comme un précurseur de la fraction toxique du 5FU.
- ❖ Témzolomide : dérivé de la famille des triazènes, il affecte la synthèse de l'ADN par alkylation après conversion en radicaux méthylés par l'intermédiaire de l'ion méthyldiazonium.
- ❖ Dacarbazine : est un agent alkylant qui se lie de façon covalente à l'un des brins ou aux deux brins de l'ADN par une réaction d'alkylation (réaction forte et non réversible). Cette liaison entraîne une modification biochimique de certaines bases nucléiques, et par conséquent des défauts de transcription et l'apparition de mutation après réplication de l'ADN

Tableau 31 : Polychimiothérapie des tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées. [95]

Références	Protocoles	Phase	Nb	RO (%)	Durée RO (mois)	Survie médiane
Eriksson, 1990	ADR+STZ	II	25	36	22	-
Rougier, 1991	5-FU+ADR+CDDP	II	5	20	9	-
Rivera, 1998	STZ+5- FU+ADR	II	12	54,5	15+	21+
Olivier, 1998	5- FU+AF+DTIC	II	9	44	-	-
Bajetta, 2002	5- FU+DTIC+ADR	II	32	25	-	-
Moertel, 1980	STZ	III	42	36	17	16,5mois
	5-FU+STZ		42	63	17	26mois
Moertel, 1992	ADR+STZ	III	36	69	18	2,2 ans
	5-FU+STZ		33	45	14	1,5 ans
	CLZ		33	30	17	1,4 ans

RO : réponse objective ; ADR : adriamycine ; STZ : streptozotocine ; 5-FU : 5-fluoro-uracile ; CLZ: chlorozotocine ; AF : acide folinique ; DTIC : déticène ; CDDP : cisplatine.

Tableau 32 : Polychimiothérapie des tumeurs endocrines bien différenciées du tube digestif [95]

Références	Protocole	Nb	RO %	Survie médiane (mois)
Moertel 1979	5-FU+CPM	47	26	-
	5-FU+STZ	42	33	
Engstrom 1984	5-FU+STZ	80	22	15
	ADR	81	21	11
Frame 1988	ADR+STZ	33	40	11
Haller 1990	5-FU+STZ	67	16	24
	5-FU+ADR	75	13	16
Rougier 1991	5-FU+ADR+CDDP	15	14	27
Bajetta 2002	5-FU+ADR+DTIC	12	50	-

RO: Réponse objective; 5-FU:5fluorouracile; CPM:Cyclophosphamide; STZ:Streptozotocine; ADR:adriamycine; MTX: methotrexate; CDDP: cisplatine; VP16: étoposide; DTIC: déticène.

➤ **TNE digestive peu différenciée :**

Concernant les carcinomes endocrines peu différenciés métastatiques, la chimiothérapie par cisplatine-étoposide est la référence [96,97] recommandée en traitement de première intention. Les taux de réponse varient de 40 à 70 % selon les essais, mais la survie globale varie de 15 à 19 mois et le taux de survie à deux ans reste inférieur à 20 %. Malgré leur chimiosensibilité, ces tumeurs restent de très mauvais pronostic.

- ❖ Cisplatine : il fait partie de la famille de sels de platine .Son mécanisme d'action associe alkylation, intercalation sur l'ADN et création de radicaux

libres.

- ❖ L'étoposide (VP16): est un inhibiteur de la topo-isomérase II, dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine faiblement hydrosoluble. Il inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales (phases S et G3), vraisemblablement par action sur la topo-isomérase II chargée de ressouder les brins d'ADN (acide désoxyribonucléique) après leur cassure. Il n'inhibe pas l'assemblage des microtubules. aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.

Le traitement de seconde ligne comprend les protocoles FOLFOX et FOLFIRI :

(98,99)

Tableau 33. Résultats des chimiothérapies des tumeurs endocrines peu différenciées. [100]

Références	Protocoles	Nb de patients	RO (%)	Survie médiane (mois)
Mayo clinic	VP16 130mg/m ² IVPC de j1 -j3 + CDDP 45mg/m ² IVPC j2 et j3	18	67	19
Institut Paoli Calmettes	VP16-130mg/m ² IVPC de j1 - j3 +CDDP 45mg/m ² IVPC j2 et j3 +G-CSF 300/m ² j6-j13	11	54	-
Institut Gustave Roussy	VP16_100mg/m ² IV 1h, j1 - j3 +CDDP 100mg/m ² j1	41	41,5	15

VP:étoposide; CDDP: cisplatine; IVPC: Intraveineux en perfusion continue; G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating factor.

2. Les protocoles : (101)

Tableau 34 : Les schémas thérapeutiques :

Protocoles	Dose et modalité d'administration	Nombre de patients ayant reçu de traitement dans notre série
Adriamycine– streptozotocine	–Adriamycine 50 mg/m ² /j en iv stricte lente à J1 et J22 –Streptozotocine 500 mg/m ² /j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5 % ou de sérum physiologique tous les 42 jours de J1 à J5	0
5 FU– streptozotocine	–5 FU (400 mg/m ² /j en perfusion de 2h dans 250 ml de G 5%) de J1 à J3 – streptozotocine 1000 mg/j de J1 à J5 en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5 % ou de sérum physiologique (en Y du 5 FU) puis tous les 21 jours streptozotocine 2000 mg et 5-FU 400 mg/m ² en Y dans 250 ml de G 5% en 2h.	0

Témozolomide- capécitabine	<p>-Capécitabine (Xéloda®) 750 mg/m² per os matin et soir (soit 1500 mg/m²/j) de J1 à J14</p> <p>-Témozolomide (Témodal®) 200 mg/m²/j per os le soir au coucher de J10 à J14</p> <p>Tous les 28 jours</p> <p>Si seconde ligne ou plus, débiter le témozolomide à 150 mg/m² puis augmenter à 200 mg/m² en l'absence de toxicité hématologique.</p>	Un patient
XELOX	<p>-Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 %</p> <p>-Capécitabine (Xéloda®) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15)</p> <p>Toutes les 3 semaines.</p>	4 patients
LV5FU2 simplifié	<p>-Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique</p> <p>Toutes les 2 semaines.</p>	Un patient
Dacarbazine	<p>250 mg/m²/j en perfusion de 30 min dans 100 ml de G 5 % de J1 à J5 tous les 28 J</p>	0
Témozolomide	<p>200 mg/m²/j per os pendant 5 jours toutes</p>	0

les 4 semaines

GEMOX A J1 gemcitabine 1000 mg/m² en 1h40 dans 250 ml NaCL 0,9 % Deux patients

A J2 oxaliplatine 100 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 %

Tous les 14 jours.

Capécitabine 750 mg/m² per os matin et soir (soit 1500 mg/m²/j) de J1 à J14 Un patient

CDDP-étoposide -Etoposide 100 mg/m²/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5 % de J1 à J3 7 patients

- CDDP 100 mg/m² en perfusion de 2 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1 tous les 21 jours

-Facteurs de croissance de type GCSF nécessaires.

FOLFOX 4 simplifié : -Oxaliplatine : 85mg/m² en perfusion de 2h 4 patients

oxaliplatine

(Eloxatine®)

+

LV5FU2 simplifié

-Leucovorine 400mg/m² en perfusion de 2h

- 5FU 400mg/m² en bolus de 10 min

- 5FU 2400mg/m² en perfusion de 46h

➤ Cycle/ 14 jours

FOLFIRI = irinotécan –Irinotécan 180mg/m² à J1 suivi de

Un patient

+ **LV5FU2 simplifié**

–Acide folique 400mg/m² en perfusion

pendant 2h puis ;

–5FU 400mg/m² en bolus de 10 min

–5FU 1200mg/m² en perfusion pendant 44h.

➤ Cycle/ 14jours

3. La toxicité : (102) (89) (103)

Tableau 35 : la toxicité des molécules de la chimiothérapie :

Mécanisme d'action	Classe	Sous classe		Spécialité	Effets secondaires spécifiques
interaction avec ADN	Les alkylants	sels de platines		Cisplatine / Oxaliplatine	Neuropathie périphérique / ototoxicité / néphrotoxicité
		Tétrazine		Dacarbazine	Hépatotoxicité
	Les inhibiteurs de la topo isomérase	anti-topo I		Irinotécan	diarrhée sévère
		antitopo II	anthracyclines	Doxorubicine Adriamycine	cardiomyopathie veinotoxicité
			épidophyltotoxines	Etoposide (Vépéside®)	leucémie II
	Les antimétabolites	analogue de l'uracile		5fluorouracile (5FU®)	angor / mucite / syndrome main pied
		analogue de la cytidine		Gemcitabine (Gemzar®)	Mucite Cytopénies

La fréquence et la gravité de certains effets secondaires de la chimiothérapie imposent au praticien un suivi et une surveillance attentive pendant et après le traitement sous réserve d'une bonne évaluation clinique et biologique avant l'administration d'un cycle de chimiothérapie.

Dans notre série, la majorité des protocoles ont été assez bien tolérés.

E. THERAPIES CIBLEES:

La thérapie ciblée se définit comme un type de traitement qui utilise des molécules pour identifier et attaquer des types spécifiques de cellules cancéreuses, en minimisant au maximum les effets indésirables sur les cellules saines (National Cancer Institute – Dictionary of Cancer Terms). La majorité des molécules de thérapie ciblée ciblent les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente.

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

➤ Ciblage de l'angiogenèse

Du fait de leur caractère hypervascularisé, il semble logique que les TNE digestives constituent une pathologie candidate prometteuse pour les traitements à visée anti-angiogénique. Plusieurs études ont démontré que ces tumeurs surexpriment le VEGF et ses récepteurs (VEGFR-1 et -2), non seulement dans la tumeur mais aussi dans le stroma tumoral [104]. Les inhibiteurs utilisés actuellement en phase clinique pour les TNE digestives sont : le Bévécizumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF), le Sunitinib (inhibiteur de RTKs à large spectre ciblant les VEGFRs et le PDGFR) et le Sorafénib (inhibiteur des RTKs VEGFR-2

et-3, PDGFR- β , FLT3 et des kinases c-Kit et Raf).

Pour le Bévacicumab, son potentiel thérapeutique a été testé directement en combinaison chez des patients atteints des TNE digestives. L'étude BETTER, essai de phase 2 prospectif fait chez des malades naïfs de traitement cytotoxique ayant une TNE en progression, a évalué l'association 5FU-Streptozotocine- Bévacicumab, la survie sans progression était élevée à environ 24 mois et les taux de réponses étaient importants (réponse partielle 56%, stabilisation 44%) [105]. Ces résultats doivent cependant être confirmés. Un autre essai similaire a évalué l'association Bévacicumab-Capécitabine dans le traitement des TNE non pancréatiques, le taux de PFS était de 23 mois, avec un taux de réponse partielle de 18%, et une stabilisation de la maladie dans 69% [106].

Pour le Sunitinib, une étude prospective randomisée vs placebo a été conduite par Raymond et al. Chez des malades porteurs de TNE pancréatiques bien différenciées en progression [107]. Les malades recevaient soit 37,5 mg/j de Sunitinib per os en continu, soit un placebo. Le critère principal de jugement était la survie sans progression (SSP). Alors que 340 malades devaient être inclus, l'étude était interrompue par le Comité d'évaluation indépendant après 171 inclusions en raison d'un net avantage de SSP dans le bras traité. La SSP médiane était de 11,1 mois dans le bras Sunitinib et de 5,5 mois dans le bras placebo ($p < 0,001$). 71 vs 43 % des patients étaient respectivement indemnes de progression à six mois dans les deux groupes. Au moment de la publication de l'étude, il existait également une différence significative en termes de survie globale (Hazard ratio 0,409 ; $p = 0,02$). Cette différence s'atténuait après un suivi plus prolongé et n'était plus significative. Aucune donnée claire n'est disponible sur l'efficacité du Sunitinib chez les patients atteints de TNE non pancréatiques, peu de patients ayant été traités dans cette indication.

➤ Ciblage des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les TNE digestives surexpriment certains RTKs tels que l'EGFR [108]. Il a été démontré, *in vitro*, que des inhibiteurs de l'EGFR étaient capables d'inhiber la croissance de modèles cellulaires de TNE digestives. Malgré ces données précliniques encourageantes, très peu d'études cliniques ont été conduites. Une étude de phase II montre qu'un inhibiteur de l'EGFR, le Gefitinib, augmente le temps de stabilisation de la maladie mais aucune réponse objective n'a été observée. Il semble que les 60 thérapies utilisant les inhibiteurs de l'EGFR présentent une efficacité optimale lorsqu'elles associent un autre inhibiteur ciblé ou une molécule cytostatique conventionnelle [109].

➤ Ciblage de la voie de signalisation mTOR

Comme dit précédemment, les TNE-GEPs surexpriment fréquemment l'IGF et ses récepteurs, protéines initiatrices et activatrices de la voie mTOR. mTOR est une sérine/thréonine kinase atypique qui appartient à la famille des phosphoinositide 3-kinase (PI3K) -related molecules et qui s'associe à plusieurs autres protéines pour former deux complexes distincts appelés mTOR complex 1 (mTORC1) et mTOR complex 2 (mTORC2). Parmi les deux complexes, c'est mTORC1 qui est, à ce jour, le mieux décrit et dont les fonctions intracellulaires sont multiples. mTORC1 constitue en effet un centre intégrateur des signalisations induites par les facteurs de croissance, la disponibilité en nutriment et le métabolisme énergétique. Le nom mTOR (mammalian target of rapamycin) provient du fait que cette protéine est la cible d'un macrolide bactérien, la rapamycine, produit par *Streptomyces Hygroscopicus*. La rapamycine présente des propriétés antiprolifératives qui intéressent la communauté scientifique dès le début des années 1990. Les deux complexes mTORC1 et C2 sont rapidement identifiés comme médiateurs de l'effet antiprolifératif de la rapamycine chez la levure [110, 111].

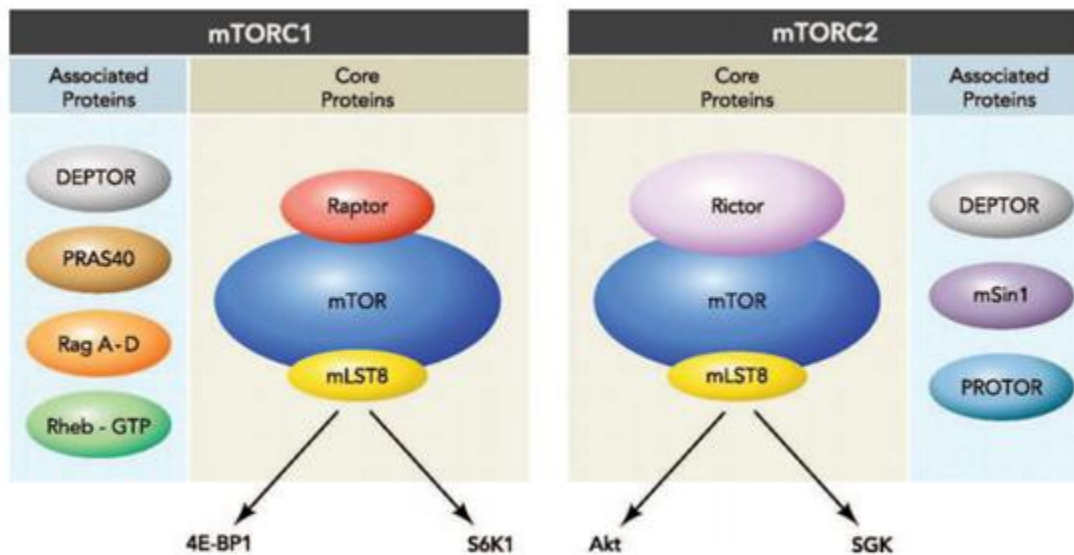


Figure 32 : structure des complexes mTORC1 et mTORC2

Les deux complexes sont constitués par mTOR (sous unité catalytique), mLST8 (unité régulatrice) et DEPTOR (inhibiteur de mTOR). Ils se distinguent l'un de l'autre par des associations avec différents partenaires protéiques. mTORC1 active les effecteurs 4EBP1 et p70S6K (S6K1), tandis que mTORC2 phosphoryle Akt et SGK. L'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase par son ligand spécifique (IGF, insuline par exemple) induit la phosphorylation d'IRS, qui recrute la PI3K. Cette kinase active PDK1 via la conversion du PIP 2 en PIP3. PDK1 phosphoryle Akt qui dissocie ensuite le complexe TSC1/TSC2, levant ainsi l'effet inhibiteur de Rheb sur mTORC1. mTORC1 actif phosphoryle ses effecteurs, notamment p70S6K (S6K) et 4EBP qui favorisent la traduction protéique, et la prolifération cellulaire. mTORC2 présente un rôle dans la modulation du cytosquelette. La voie mTOR est aussi capable d'intégrer différents stimulus, tels le stress, la disponibilité en nutriments ou le statut énergétique de la cellule.

Le rétrocontrôle négatif exercé par p70S6K (S6K1) sur la protéine IRS permet de moduler l'activité de la voie mTOR (A). Lorsque l'activation du complexe mTORC1 est bloquée par un rapalogue, le rétrocontrôle est aboli et le flux signalétique

conduit à l'activation d'AKT et à une réponse proliférative (B). Cette prolifération induite par la suractivation d'AKT peut être diminuée par l'utilisation d'inhibiteurs de dernière génération qui ciblent l'activité kinase de mTORC1 et mTORC2 (C) ou d'inhibiteurs doubles de PI3K et mTOR (D).

Au vue du rôle central de la protéine mTOR dans ces nombreux mécanismes cellulaires, elle est vite devenue une cible thérapeutique de premier choix. Grâce à son identification par la rapamycine, 39 analogues de ce macrolide bactérien (aussi appelés rapalogues) ont été développés dans le but de l'inhiber. Les TNE digestives constituent un groupe de tumeurs pour lesquelles l'utilisation des rapalogues semble particulièrement indiquée. En effet, la surexpression de nombreux éléments de la voie PI3K/Akt/mTOR est fréquemment retrouvée chez ces tumeurs, notamment ceux du système IGF-1. L'expression de ce facteur de croissance, de ces récepteurs et de protéines de liaison associées est effectivement retrouvée dans les TNE digestives [112]. De plus, l'expression de ce récepteur est corrélée à l'agressivité de gastrinomes [113]. Dans les tumeurs endocrines pancréatiques sporadiques, une baisse de l'expression de TSC2 et PTEN (deux régulateurs négatifs de la signalisation mTOR) est fréquemment observée et est corrélée à un mauvais pronostic [114]. De manière générale, de nombreuses études rapportent une suractivation de l'axe mTOR dans les TNE digestives. À noter également, de façon intéressante, que l'expression d'Akt et de l'effecteur p70S6K phosphorylé est plus importante dans les TNE gastrointestinales par rapport aux tumeurs pancréatiques [115, 116].

L'Everolimus est un inhibiteur de mTOR, protéine activée dans les TNE et impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire ainsi que dans l'angiogenèse. Sur le plan études cliniques, on s'aperçoit qu'elles ne concernent presque qu'exclusivement les tumeurs endocrines pancréatiques.

Dans notre étude, 2 patients (soit 5%) ont bénéficié de Sunitib avec un contrôle tumoral durable.

F. LES SOINS DE SUPPORT :

*** PEC de la douleur :**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

Les analgésiques du palier I : paracétamol.

Les analgésiques du palier II : sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles», car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine–paracétamol, tramadol–paracétamol).

Les analgésiques du palier III : regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

Tableau 36: Escalade des antalgiques selon le schéma de l'OMS. (117)

Palier III			Morphiniques majeurs (morphine)+/- coantalgiques
PalierII		Morphiniques mineurs (codéine) +/- coantalgiques	
PalierI	Aspirine, paracétamol, AINS+/- coantalgiques		

✿ **Les agents modulateurs de l'os:**

Les biphosphonates (en chef de fil : l'acide zolédronique) ; qui inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

Le Denosumab : anticorps monoclonal qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse. Ces agents modulateurs de l'os, et à un degré supérieur le Dénosumab, réduisent significativement le taux de complications liées aux métastases osseuses notamment l'hypercalcémie, la compression médullaire et la fracture osseuse pathologique.

3 .Indications thérapeutiques :

La majorité des recommandations émanent de celles du thésaurus de la fédération française de cancérologie digestive, récemment actualisé en 2017, mais aussi de plusieurs revues récentes de la littérature. (118) (119, 120, 121)

a. Traitement des TNE non métastatiques :**1.1. Traitement des TNE bien différenciées G1, G2 :****➤ TNE de l'œsophage :**

En cas d'atteinte du tiers inférieur ou moyen, une œsophagectomie subtotale

Une œsophagectomie totale indiquée pour la tumeur qui intéresse le tiers moyen ou supérieur de l'œsophage.

L'association d'une chimiothérapie s'il s'agit de CNE à base de CDDP.

➤ TNE bien différenciées du duodénum :

Les tumeurs duodénales de taille <1 cm : résection locale.

Les tumeurs plus volumineuses, étendue en profondeur, ou en présence de métastases ganglionnaire : résection carcinologique avec curage ganglionnaire.

Pour les tumeurs de la face antérieure : Wedge résection.

Les tumeurs de la face postérieure du bulbe sont traitées par duodénotomie.

➤ TNE gastriques bien différenciées :

- Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 (type 1 et 2) :

- ✓ ≤1 cm et G1 : ce sont des tumeurs bénignes, même si elles sont nombreuses. Pas d'exploration complémentaire à visée tumorale, notamment échoendoscopie inutile. Résection endoscopique ou surveillance simple de la muqueuse atrophique.
- ✓ 1 cm sans invasion de la musculature (échoendoscopie) ni métastase ganglionnaire et G1 : résection endoscopique par mucosectomie.
- ✓ < 1 cm et invasion de la musculature (échoendoscopie) ou métastases ganglionnaires ou G2, en cas de gastrite atrophique fundique : discussion de résection chirurgicale de la tumeur ou des

tumeurs ayant ces caractéristiques et résection endoscopique des autres tumeurs ou antrectomie en fonction du terrain, de la localisation des tumeurs et de leur nombre. Exceptionnellement gastrectomie totale (essentiellement en cas de SZE/NEM 1).

- En cas de TNE gastrique sporadique type 3 : chirurgie carcinologique de type adénocarcinome : gastrectomie totale.
- Il n'y a pas d'indication au traitement adjuvant.

➤ **TNE bien différenciées du grêle :**

Le traitement par les analogues de la somatostatine (Lanréotide ou Octréotide) est impérative en présence d'un syndrome carcinoïde clinique et doit être débuté très tôt et maintenu même après contrôle des symptômes puisque la manipulation chirurgicale ou locorégionale (chimioembolisation) d'une tumeur sécrétante, peut entraîner une libération hormonale massive et causer un syndrome carcinoïde aigu. Le traitement préventif aux analogues permet d'éviter ces conséquences.

La résection chirurgicale reste le traitement de référence des tumeurs neuroendocrines bien différenciées du grêle.

En cas de mésentérite rétractile, la chirurgie est systématique en raison des risques de complications ultérieures qu'elle peut engendrer, et même s'il existe de volumineuses adénopathies mésentériques, une carcinose péritonéale (sauf en cas d'altération de l'état général), ou des métastases hépatiques. Il n'y a pas d'indication au traitement adjuvant.

➤ **TNE bien différenciées du rectum :**

L'indication chirurgicale dépend de la taille de la tumeur.

Une tumeur G1 dont la taille est <1cm (classé T1a) réséquées d'emblée en totalité sous endoscopie ne nécessite pas une exploration complémentaire

Il n'y pas d'indication au traitement adjuvant. Les stratégies thérapeutiques

sont résumées dans le tableau suivant :

EMR-C : mucosectomie endoscopique avec aspiration au moyen d'un capuchon

ESMR-L: résection sous-muqueuse endoscopique avec ligature élastique.

ESD : dissection sous-muqueuse endoscopique

TEM : microchirurgie transanale endoscopique.

➤ **TNE appendiculaires bien différenciées :**

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

Il n'y a pas de recommandation pour les tumeurs G2 < 1 cm : simple appendicectomie ou colectomie droite. La décision sera prise au cas par cas.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

➤ **TNE coliques bien différenciées :**

Chirurgie carcinologique type adénocarcinome.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

1.2. Traitement des TNE bien différenciées G3 :

Il y a peu de données dans la littérature concernant le traitement des TNE bien

différenciées G3 (122,123).

La chirurgie semble être la première option thérapeutique pour ces tumeurs. (124,125)

Les recommandations de traitement chirurgical sont similaires à celui des tumeurs G2 « agressives ». Pour les tumeurs coliques et rectales, les TNE G3 doivent être traitées par une chirurgie carcinologique en fonction de la localisation avec un curage ganglionnaire des territoires de drainage lymphatique.

Il n'y a pas à ce jour, des données suffisantes prouvant l'efficacité d'un traitement adjuvant.

1.3. Traitement des CNE peu différenciés G3 :

- ✓ Chirurgie si la tumeur paraît curable (ce qui est rarement le cas), sans métastases ganglionnaires au PET scan FDG, sans risque majeur pour le patient et s'il est en très bon état général.
- ✓ Chimiothérapie d'emblée par CDDP-étoposide, si la chirurgie n'est pas curative et ne permet pas la résection complète ou est contre-indiquée ou est considérée à risque. Elle peut être associée à une radiothérapie (notamment si la tumeur siège au niveau de l'oesophage ou du rectum).
- ✓ Chimiothérapie adjuvante par CDDP-étoposide (4 cycles) si la chirurgie paraît curative.

b. traitement des TNE métastatiques :

b.1. Traitement des TNE métastatiques bien différenciées G1, G2 :

En raison de la croissance souvent lente des TNE bien différenciées, l'appréciation de l'évolutivité tumorale doit parfois se faire sur des longues périodes et se référer à des examens faits 6 mois ou 12 mois plus tôt.

Le traitement consiste en une résection de la tumeur primitive et de son

extension ganglionnaire ou mésentérique pour éviter des complications ultérieures, sauf contre indication liée à l'état général ou risque de grêle court (126,127)

Le traitement des métastases hépatiques sera détaillé plus loin.

b.2. Traitement des TNE métastatiques peu différenciées :

- ✓ Chimiothérapie (CDDP-étoposide) immédiate, urgente avec évaluation de l'effet tous les 2-3 cycles jusqu'à un total de 6 cycles. En cas de progression au-delà de 6mois : reprise du même schéma. En cas de progression plus précoce, notamment < 3 mois : chimiothérapie de seconde ligne
- ✓ Pas d'indication de la résection chirurgicale des métastases ni de la tumeur primitive.
- ✓ Si contre-indication au cisplatine (CDDP) : l'association carboplatine-étoposide peut être indiquée

Le protocole FOLFIRI est indiqué en seconde ligne ou si contre-indication à cisplatine-étoposide

b.3. Traitement des métastases hépatiques :

➤ Métastases hépatiques résécables :

La résection/destruction des métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE est discutée si toutes les tumeurs visibles (métastases et tumeur primitive) paraissent résécables ou destructibles en totalité. L'importance du geste, le volume hépatique prévisible restant et les comorbidités doivent être prises en compte dans la décision opératoire.

La chirurgie peut être faite en plusieurs temps, en particulier si une hépatectomie majeure et/ou un geste majeur pour l'ablation de la tumeur primitive sont nécessaires.

En cas de réponse au traitement médical d'une masse tumorale initialement

inextirpable, l'indication chirurgicale doit être systématiquement rediscutée

➤ **Métastases hépatiques non résécables :**

Deux situations peuvent se présenter :

- Devant des métastases non progressives et non symptomatiques, un envahissement hépatique < 25-50 %, l'absence de métastases osseuses, un indice Ki67 < 10% : la seule surveillance peut être proposée ou un traitement antitumoral basé sur les analogues de la somatostatine (lanréotide Autogel 120mg ou octréotide LP 30mg/28j) (128,129)
- En présence de métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou un envahissement hépatique > 50 % et/ou des métastases osseuses et/ou un indice Ki67 > 10% :
 - Embolisation ou chimioembolisation dans un centre spécialisé (130,131) est indiquée. L'existence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais n'est pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation.
 - Les analogues de la somatostatine à dose antitumorale sont indiqués devant un envahissement hépatique < 25-50%, une progression lente et Ki67 < 5% (132) (133).
 - L'Everolimus : l'essai de phase III Radiant 4 a montré une augmentation significative de la PFS, mais il n'y a pas d'information spécifique sur les TNE du grêle. (niveau de la recommandation : grade B) (134)
 - La radiothérapie interne vectorisée avec un analogue radioactif de la somatostatine s'il existe une fixation à l'Octréoscan® grade 3-4 (Lutétium 177).
 - La chimiothérapie systémique, au même titre que l'interféron α , constitue une alternative thérapeutique dans le cas où la (chimio)

embolisation serait contre indiquée.

- La transplantation hépatique peut être discutée en présence de métastases hépatiques diffuses non évolutives, avec Ki67 faible (seuil non déterminé formellement <5%), non résécables, en l'absence de métastases extra-hépatiques, chez un sujet jeune ne présentant pas d'hépatomégalie et chez qui la tumeur primitive a été réséquée dans un premier temps.

b.4. Traitement des métastases osseuses :

Traitement médical : bisphosphanates administrés par voie intra veineuse ou per os. (135) Les métastases osseuses douloureuses nécessitent un traitement analgésique adéquat. En présence d'hypercalcémie, une bonne hydratation s'avère très utile.

Traitement chirurgical est rarement recommandé. Dans les seuls cas de lésion individuelle la chirurgie est indiquée pour des raisons mécaniques.

La chimiothérapie dépend de l'origine et le type de la tumeur primitive.

La radiothérapie est indiquée dans cette situation surtout si les métastases sont douloureuses.

Elle peut aussi servir de mesure prophylactique pour éviter les fractures pathologiques La radiothérapie vectorisée interne utilisant le ^{177}Lu ou ^{90}Y a montré une efficacité limitée.

b.5. Traitement des métastases pulmonaires : (136)

La résection chirurgicale des métastases pulmonaires peut être envisagée chez les patients présentant une métastase solitaire ou des métastases multiples mais de petite taille.

Parmi les méthodes utilisées : La résection type wedge est proposée dans le cas de lésions unique ou multiple siégeant dans le même lobe, à condition de préserver un volume pulmonaire résiduel suffisant pour assurer une bonne fonction

ventilatoire. Autrement, une lobectomie est de mise. La pneumectomie est rarement envisagée vu les conséquences qu'elle engendre sur la qualité de vie des patients.

Le schéma de chimiothérapie dépend de l'origine et la nature de la tumeur primitive.

La radiothérapie vectorisée interne utilisant le ^{177}Lu ou ^{90}Y a montré une efficacité limitée.

b.6. Traitement de la carcinose péritonéale :

La résection de la carcinose péritonéale est bénéfique si elle est minime à modérée (137,138).

Dans 60% des cas, la carcinose péritonéale s'accompagne de métastases hépatiques qu'il faut aussi traiter. L'ajout d'une chimio-hyperthermie intrapéritonéale n'a pas fait la preuve de son efficacité à ce jour.

b.7. Traitement des métastases cérébrales : (139)

La chirurgie est le traitement de choix devant une métastase cérébrale unique. Le résultat est meilleur si elle est associée à une radiothérapie.

Le choix de la chimiothérapie systémique est conditionné par la tumeur primitive: son siège, le degré de différenciation...

Pour les patients qui présentent des métastases cérébrales multiples : le traitement de choix est la radiothérapie.

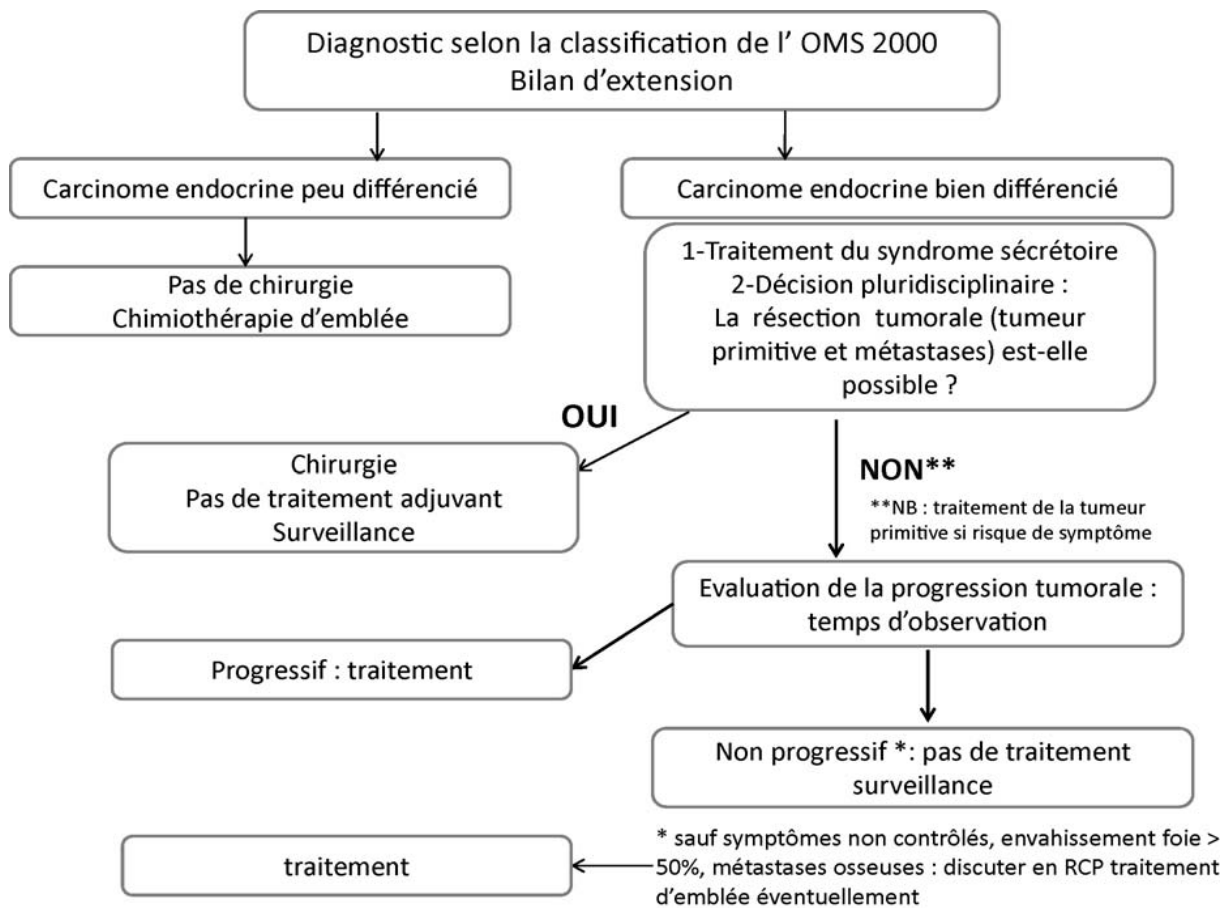


Figure 33 : Stratégie de prise en charge des tumeurs endocrines digestives adapté de (140) Management strategies for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

VI. LA SURVEILLANCE : [70]

1. Situations ne nécessitant pas de suivi :

Le suivi est inutile dans les situations sans risque de métastase ni de récurrence locale :

- TNE rectales bien différenciées G1, < 10 mm, n'atteignant pas la musculature, sans embolies veineuses ou lymphatiques, sans métastase ganglionnaire et réséquées en totalité
- TNE appendiculaires bien différenciées G1, < 2 cm et base non touchée par la tumeur et absence de métastases ganglionnaires dans le méso-appendice et absence d'embolies veineuses ou lymphatiques et absence d'invasion du méso de plus de 3 mm et nature non adénocarcinoïde

2. Situations à surveiller :

2.1. En l'absence de métastases hépatiques :

*** TNE bien différenciées (G1, G2)**

- ✓ Les modalités du suivi dépendent des facteurs pronostiques, notamment le grade, le stade, le volume tumoral, la résection R0 ou R1...
- ✓ Un objectif essentiel du suivi est de pouvoir proposer un traitement efficace, si possible une chirurgie R0, en cas de récurrence métastatique, ganglionnaire ou à distance. Le risque de récurrence locale est très faible, sauf pour les TNE fundiques survenant dans un contexte de gastrite atrophique fundique ou SZE/NEM 1. Il s'agit en fait plus de l'apparition de nouvelles tumeurs
- ✓ Les métastases pouvant survenir très tardivement, le malade doit être informé de la nécessité d'une surveillance prolongée (à vie) en espaçant progressivement les intervalles

- ✓ Après chirurgie R0, refaire dans les 3–6 mois une imagerie conventionnelle et la technique scintigraphique initiale qui était positive, puis une imagerie tous les 6–12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12–24 mois pendant 10 ans puis tous les 5 ans. L'Octréoscan® ou une autre technique scintigraphique (TEP DOPA en cas de TNE du grêle, TEP aux analogues de la somatostatine) sont proposés en cas de doute sur une évolutivité tumorale ou avant un geste chirurgical
- ✓ Type d'imagerie : dans les situations à très faible risque de récurrence, l'échographie est une alternative peu coûteuse. Dans les autres situations, la TDM et l'IRM avec séquences de diffusion doivent être privilégiées, avec une préférence pour l'IRM car les TDM répétées augmentent potentiellement les risques de cancers radio-induits [115] et l'IRM a une sensibilité supérieure à celle de la TDM pour détecter des petites métastases hépatiques
- ✓ Suivi clinique (même rythme que l'imagerie)
- ✓ Aucun marqueur biologique n'est validé dans le suivi. Il est cependant recommandé de doser la chromogranine A et les marqueurs initialement anormaux au même rythme que le suivi clinique. Une élévation des marqueurs n'est pas une indication à changer de traitement s'il n'y a pas de récurrence ou d'augmentation de la masse tumorale. Le même kit de dosage doit être utilisé tout au long de la prise en charge. Faire attention à l'apparition de conditions modifiant les taux de chromogranine A (IPP, insuffisance rénale...). Si le taux de chromogranine A est augmenté, doser la gastrinémie et vérifier les conditions de dosage (jeûne...)
- ✓ Si syndrome héréditaire, surveillance spécifique adaptée

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

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

2.2. En cas de métastases hépatiques

* **TNE bien différenciées (G1, G2)**

- ✓ Après résection hépatique, refaire à 3 mois une IRM avec séquences de diffusion et la technique scintigraphique qui était initialement positive, puis IRM tous les 3-6 mois ou plus précocement en cas de suspicion d'évolution tumorale, d'apparition de symptômes ou d'anomalies biologiques.
- ✓ Métastases hépatiques non réséquées : imagerie à 3 mois puis tous les 3-6 mois pendant 2 ans puis tous les 6-12 mois si stable :
 - chez les malades non traités, l'appréciation de l'évolution tumorale se fait par rapport à l'examen initial pour ne pas ignorer une évolution lente, mais significative, sur plusieurs mois ou années.
 - chez les malades traités, l'appréciation de l'évolution tumorale se fait par rapport à l'examen initial juste avant le traitement concerné pour l'évaluation de la réponse et aussi par rapport à la date de la meilleure réponse pour l'évaluation de la progression.
- ✓ Type d'imagerie : IRM ou TDM (selon leur capacité à bien visualiser les métastases chez le malade en question). L'IRM permet une meilleure reproductibilité de mesure des métastases hépatiques que le scanner en

particulier sur les séquences sans injection T1 et T2. TDM thoracique ou IRM corps entier tous les 12 mois ou si progression. L'évaluation se fait selon les critères RECIST 1.1. Cependant ceux-ci sont probablement peu adaptés à l'analyse des réponses tumorales sous thérapie ciblée mais restent cependant les critères de référence à ce jour.

- ✓ L'intérêt d'un Octréoscan® régulier ou d'un TEP-scan, s'ils étaient initialement positifs, n'est pas prouvé
- ✓ Il faut éviter de prendre pour cible la masse ganglionnaire mésentérique des TNE de l'iléon car elle est en grande partie fibreuse.
- ✓ Suivi clinique et marqueurs biologiques initialement anormaux au même rythme que l'imagerie.
- ✓ Échographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde tous les 6 à 12 mois en cas de syndrome carcinoïde ou d'augmentation de 5HIAA ou d'apparition de signes de cardiopathie carcinoïde
- ✓ Les complications tardives des traitements doivent être dépistées, notamment l'insuffisance rénale en cas de traitement par streptozotocine ou de RIV, l'insuffisance cardiaque après certains traitements (adriamycine...) et les atteintes médullaires en cas de RIV.

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

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

VII. PRONOSTIC : (141)

Le pronostic des tumeurs neuroendocrines dépend :

➤ **le stade tumoral :**

Le principal facteur pronostique des TNE est le stade tumoral. En particulier, la présence de métastases est associée à un pronostic péjoratif. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, suivi des adénopathies régionales, du péritoine (17-33 %), de l'os (4-15 %) et du poumon (5-14 %). La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur pronostique péjoratif et source d'une sur-morbidité.

➤ **Le siège primitif :**

Le pronostic peut varier selon l'organe dans lequel se développe la tumeur primitive (par ex : les tumeurs de l'appendice sont souvent de très bon pronostic).

➤ **le volume tumoral :**

À un stade tumoral égal, notamment dans les formes métastatiques, le volume tumoral est un facteur pronostique.

➤ **Les marqueurs tumoraux :**

Des taux élevés de marqueurs tumoraux (et en particulier de CgA, de 5HIAA et de gastrine) sont associés à un plus mauvais pronostic.

➤ **Le grade tumoral :**

L'évaluation de l'index Ki67 a un intérêt pronostique dans les tumeurs endocrines de l'intestin antérieur (pancréas, estomac) mais cet intérêt n'est pas démontré dans les tumeurs de l'intestin moyen (iléon et caecum). Il a été montré que l'index de prolifération Ki67 est inversement corrélé avec la survie. Un marquage au-delà de 2 % des cellules est considéré comme indicateur de l'agressivité de la tumeur. ainsi le grade histologique et la différenciation tumorale

sont des facteurs pronostiques majeurs communs aux TNE.

Globalement les TNE bien différenciées sont de meilleur pronostic par rapport aux TNE peu différenciées, en effet selon une étude suédoise, le taux de survie des TNE bien différenciées est de 50% à 5ans contrastant avec une survie de 4,5% à 5 ans dans les TNE peu différenciées [14].

Cependant, notre étude montre des pourcentages plus bas par rapport à ces études ; tous les cas des TNE bien différenciées étaient déjà décédés au bout de 5 ans.

Les pourcentages élevés des stades avancés dans notre étude, expliquent ces taux de survie bas chez nos patients. Pour les TNE bien différenciées, la non accessibilité aux analogues de la somatostatine, aux thérapeutiques moléculaires ciblées, et à certaines techniques telles que la chimioembolisation intra-artérielle hépatique, la radiothérapie métabolique expliquent également les taux de survie plus faibles. On constate néanmoins ces dernières années une meilleure prise en charge de ces tumeurs grâce à l'obtention de l'AMM des analogues de la somatostatine, la meilleur disponibilité des antiangiogéniques et surtout grâce à une prise en charge collégiale au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie digestive.

CONCLUSION

Les TNE digestives sont des tumeurs rares, mais leur incidence est en nette augmentation ces dernières années.. Ceci serait dû à une meilleure connaissance de ces tumeurs dont le diagnostic devient plus aisé avec l'avènement de nouvelles techniques morphologiques et biologiques.

La place de l'anatomopathologie reste primordiale et indispensable pour le diagnostic des TNE. Elle permet en effet, de distinguer les tumeurs bien différenciées des CNE peu différenciés qui sont deux entités très différentes aussi bien sur le plan thérapeutique qu'évolutif.

Notre travail a porté sur 40 cas de TNE digestives pris en charge au niveau du service d'oncologie médicale CHU HASSAN II, on a pu noter que l'intestin grêle (jéjunum et iléon) et le pancréas étaient les localisations les plus fréquentes.

L'étude anatomopathologique nous a permis de classer nos patients selon le type histologique ; où on a pu retrouver une fréquence élevée des TNE comparé à celle des CNE. On a également pu noter la concordance du grade histologique avec la différenciation morphologique comme précisé par la classification OMS 2010. D'un autre côté, on a remarqué qu'on a eu un recours important à l'immunohistochimie du fait de son utilité dans la confirmation du diagnostic surtout dans certains cas délicats.

Par ailleurs, on a noté un manque d'utilisation des dosages biologiques (5HIAA urinaire et CgA sérique) spécifiques des TNE et des examens morphologiques avancés comme la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et le PET scan bien que leur place incontournable dans la démarche diagnostique ait été prouvée par plusieurs études. On a expliqué cela par leur indisponibilité au niveau de l'hôpital et leurs coûts élevés en privé.

Le bilan d'extension a été réalisé chez tous nos patients, et il a permis de les classer selon le stade d'évolution de leurs tumeurs ; ainsi le stade IV avait une forte

représentativité (soit 65%), ce qui est certainement dû au retard des patients à consulter.

Concernant le traitement : la chirurgie a été réalisée chez environ la moitié des patients et dans la majorité des cas il s'agissait d'une résection de la tumeur primitive sans aucune chirurgie hépatique visant les métastases, ce qui nous incite à élargir nos indications opératoires même dans la maladie métastatique, l'utilisation des analogues de la somatostatine et des thérapies moléculaires ciblées a permis de changer le pronostic et de stabiliser la maladie dans 50% des cas.

La survie dans notre série reste réduite par rapport aux autres études mais elle tend à s'élever ces dernières années avec l'amélioration de la prise en charge.

Pour conclure, notre étude a tenté de décrire la prise en charge des TNE digestive dans notre service et de nous inciter à réfléchir sur les moyens d'améliorer la survie des TNE qui restent de pronostic globalement bon si une démarche diagnostique et thérapeutique optimale ainsi qu'une surveillance prolongée ont été mises en œuvre.

Les TNE digestives est une tumeur rare qui nécessite :

- une décision en RCP.
- de développer des réseaux et des centres d'excellence.
- d'établir un référentiel national adapté à nos moyens diagnostique et thérapeutique.

RESUMES

RESUME

Titre : Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience du service d'Oncologie médicale CHU Hassan II Fès.

Auteur : Saddouki Fatima

Mots clés : tumeurs neuroendocrines digestives, chirurgie, chimiothérapie, thérapie ciblée.

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

A travers une étude des dossiers sur période du janvier 2010 à septembre 2018, 40 cas de TNE ont été colligés dans le service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès. Les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies.

La moyenne d'âge retrouvée était de 50,42 ans. Une légère prédominance féminine a été notée avec un sex ratio à 0,66.

La présentation clinique était dominée par des symptômes digestifs peu spécifiques. Un syndrome carcinoïde a été retrouvé chez 12.5% des patients.

Selon la classification OMS 2010 : 65% des patients présentaient des TNE bien différenciées versus 30% de CNE peu différenciés, 5% sont des TNE indifférenciées.

La plus grande fréquence de ces tumeurs était observée au niveau du bloc D-P (22,5%) et de l'intestin grêle (22,5%), suivi de TNE d'origine inconnu (20%), estomac (7,5%), appendice (7,5%), vésicule biliaire (7,5%), colique (5%), ampoule de Vater (5%) et caecale (2,5%).

La majorité des malades se sont présentés à un stade avancé (stade 4 dans 65%), et le bilan d'extension révélait déjà des métastases à distance notamment hépatiques et 57,5% des patients ont reçu une chimiothérapie.

ABSTRACT:

Title : digestive neuroendocrine tumors : the experience of the oncology departement at the hassan II University Hospital, Fez.

Author : Saddouki Fatima

Key words : digestive neuroendocrine tumors, surgery, chemotherapy, targeted therapies.

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

Throughout a descriptive study over 8 years from January 2010 to September 2018, 40 cases of digestive neuroendocrine tumors were reviewed retrospectively. All clinical, paraclinical, therapeutic and evolutive aspects were collected.

The mean age in our study was of 50,42 years with a light women predominance (sex ratio of 0,66).

Non specific digestive symptoms were the main clinical presentation. Carcinoid syndrome was identified in 12,5% of all cases.

Based on the 2010 WHO classification, 65% of tumors were well differentiated (G1, G2), while poorly differentiated represented 30% of all cases.

The highest frequency was observed in the duodenopancreatic block, small intestine where 22,5% of tumors were located, followed by the anonymous digestive tumors (20%), the stomach and the Vermiform appendix and the gallbladder (7,5%), then the colon and the ampulla of Vater (5%) and the mesentery (2.5%).

Most of our patients (65%) were at an advanced stage at the moment of diagnosis. The radiological exploration found distant metastases majorly located in the liver and 57,5% of our patients received chemotherapy.

ملخص

العنوان: أورام الغدد الصماء العصبية للجهاز الهضمي: تجربة مصلحة التكنولوجيا بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

من طرف : فاطمة صدوقي.

الكلمات الأساسية: أورام الغدد الصماء العصبية بالجهاز الهضمي, الجراحة, العلاج الكيماوي, العلاجات المستهدفة.

تمثل أورام الغدد الصماء العصبية 1% من مجموع أورام الجهاز الهضمي, وتتميز باختلافها على المستوى السريري والبيولوجي.

الهدف من هذه الدراسة هو جرد المواصفات الوبائية والخواص السريرية التشخيصية والنسجية وكذلك العلاجية والتطورية لهذه الأورام .

ومن خلال دراسة الملفات للفترة الممتدة من يناير 2010 الى شتنبر 2018 تم رصد 40 حال لقسم التكنولوجيا بالمستشفى الجامعي بفاس وتمت دراسة المعطيات السريرية التشخيصية العلاجية والتطورية.

وقد بلغ متوسط العمر لدى المرضى 50.42 سنة ولوحظ أن نسبة الإصابة لدى النساء فانت نظيرتها عند الرجال (نسبة الجنس 0.66) تبين أن غالبية الأعراض الهضمية كانت غير نوعية. وقد تم تشخيص المرض بنسبة 12.5% عن طريق متلازمة تشمل أعراض مثل الإسهال وتورد الوجنتين و المغص والأزيز التنفسي.

فكانت معظم الحالات المسجلة أوراما متباينة بشكل أوضح (65%) وذلك حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2010. في حين مثلت الأورام المتباينة بشكل ضعيف (30%).

لوحظ من خلال الدراسة أن كتلة الاثني عشر والأمعاء الدقيقة كانتا أكثر الأعضاء إصابة بالمرض بنسبة 22.5% يليها أورام الجهاز الهضمي غير معروفة الأصل بنسبة 20%, المعدة والمرارة والزائدة الدودية بنسب متساوية 7.5%. إما بالنسبة للقولون وامبولة فاطر فكانت النسبة تقدر ب 5% والمعوي الأعور بنسبة 2.5%.

تم تشخيص اغلب الحالات في مراحل متقدمة (المرحلة 4 بنسبة 65%) وقد أظهرت الفحوصات انتشارا للمرض تحديدا في الكبد وقد خضع للعلاج الكيماوي 57.5%.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I. Identité :

Nom et prénom :	IP :
Date de naissance :	Adresse :
Couverture sociale :	Origine :
Sexe :	N° de tél :
Poids :	

II. ATCD :

PERSONNELS :		
MEDICAUX :		
DIABETE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
GASTRITE ATROPHIQUE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
HYPERPARATHYROIDIE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
AUTRES PATHOLOGIES :		
CHIRURGICAUX :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
TOXIQUES :		
TABAC :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
FAMILIAUX :		
ATCD DE NEOPLASIE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
SYNDROME DE PREDISPOSITION GENETIQUE :		
	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

III. Etude clinique :

DATE D'APPARITION DE SYMPTOME :

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE : DECOUVERTE FORTUITE A L'IMAGERIE :

DECOUVERTE FORTUITE PAR BIOLOGIE :

SIGNES FONCTIONNELS :

EXAMEN CLINIQUE :

➤ SIGNES GENERAUX : OMS INITIAL AEG POIDS IMC FC FR

TA

➤ SYNDROME TUMORAL OUI NON

* MASSE ABDOMINALE : OUI NON

* HEPATOMEGALIE : OUI NON

Consistance :

Volume :

Limite :

* ictère : OUI NON

* Sensibilité abdominale : OUI NON

* Adénopathie : OUI NON

Localisation :

Taille :

* TR :

➤ SYNDROME EN RAPPORT AVEC L'HYPERSECRETION HORMONALE :

* Syndrome carcinoïde : OUI NON

Erythème: OUI NON

Localisation :

Diarrhée : OUI NON

Cardiopathie carcinoïde :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
---------------------------	------------------------------	------------------------------

* Erythème nécrolytique migrateur :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
-------------------------------------	------------------------------	------------------------------

IV. Etude Paraclinique

BILAN A VISEE DIAGNOSTIQUE :

* BIOLOGIE :

CHROMOGRANINE A :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------------	------------------------------------

SEROTONINE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------------	------------------------------------

5HIAA URINAIRE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
------------------	--------------------------------	------------------------------------

GLUCAGONEMIE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
----------------	--------------------------------	------------------------------------

AUTRES :

* RADIOLOGIE :

ECHOGRAPHIE ABDOMINALE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------------	------------------------------------

TDM ABDOMINALE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
------------------	--------------------------------	------------------------------------

ETT :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
-------	--------------------------------	------------------------------------

ENTEROSCANNER :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
-----------------	--------------------------------	------------------------------------

* ENDOSCOPIE :

FOGD :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
--------	--------------------------------	------------------------------------

COLOSCOPIE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------------	------------------------------------

ECHOENDOSCOPIE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
------------------	--------------------------------	------------------------------------

* ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

TYPE HISTOLOGIQUE:

IHC : CHROMOGRANINE A :	POSITIF <input type="checkbox"/>	NEGATIF <input type="checkbox"/>
-------------------------	----------------------------------	----------------------------------

SYNAPTOPHYSINE :	POSITIF <input type="checkbox"/>	NEGATIF <input type="checkbox"/>
------------------	----------------------------------	----------------------------------

KI67 :

INDICE MITOTIQUE :

GRADE HISTOLOGIQUE

BILAN D'EXTENSION :

TDM TAP :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
IRM :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
PET SCANNER :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
OCTREOSCANNER :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
SCINTIGRAPHIE OSSEUSE :	FAITE <input type="checkbox"/>	NON FAITE <input type="checkbox"/>
AUTRES:		

V. Conclusion clinique et paraclinique :

SIEGE:	INTESTINAL :	GASTRIQUE :	RECTALE :	PANCREATIQUE :
	AUTRES :			
METASTASE :		OUI <input type="checkbox"/>		NON <input type="checkbox"/>
TYPE				
CLASSIFICATION :				

VI. Traitement

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
CHIRURGIE		
* CHIRURGIE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
CURAGE GANGLIONNAIRE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
TYPE :		
* CHIRURGIE DE METASTASES :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
TYPE :		
CHIMIOThERAPIE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
TYPE :		
PROTOCOLE :		

NOMBRE DE CURE :		
LA TOXICITE DE LA CHIMIOTHERAPIE :		
RADIOTHERAPIE :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

VII. Surveillance :

Rythme	3mois		6mois		12mois	
Rechute	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Décès	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Moyens						
Clinique :						
Biologique :						
Radiologique :						

VIII. Suivi post thérapeutique :

<u>Suivi post thérapeutique :</u>			
DDN			
Récidive	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Métastase	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Site de métastase	Foie <input type="checkbox"/>	Ganglion <input type="checkbox"/>	Carcinose péritonéale <input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/>			

Annexes 2: Performans status de l'OMS

0 : Activité normale sans restriction

1 : Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 : Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 : Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 : Patient incapable de prendre soin de lui L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

BIBLIOGRAPHIES

- [1]. Mitry E. Tumeurs neuroendocrines digestives. EMC. EMC- Gastro entérologie. 2013;1-13.
- [2]. Scoazec JY ; Anne C. Une nouvelle classification OMS des tumeurs neuroendocrines digestives. *Annales de pathologie* 2011 31, 88-92
- [3]. O. M. Sandvik, K. Søreide, E. Gudlaugsson, J. T. Kvaløyand J. A. Søreide. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *BJS* 2016; 103: 226-232
- [4]. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011
- [5]. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 2013.
- [6]. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol.* 2010.
- [7]. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 803 - 818.
- [8]. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1975 - 1983.
- [9]. K. Hemminki, M.Sci, Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors, 2001.
- [10]. Ito T, Sasano H, Tanaka M et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol.* 2010.

- [11]. Zhang X, Ma L, Bao H et al. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2014.
- [12]. U. Plockinger, B. Wiedenmann, Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, *neuroendocrinology*, 2005.
- [13]. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain. *Ann Oncol.* 2010.
- [14]. 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.
- [15]. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008
- [16]. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D et al. Natural history of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest.* 2012.
- [17]. Amarapurkar DN, Juneja MP, Patel ND, Amarapurkar AD, Amarapurkar PD. A retrospective clinico-pathological analysis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Department of Gastroenterology & Hepatology, Bombay Hospital. Medical Research centre Department of Pathology, BYL Nair Ch Hospital, Mumbai (2007).
- [18]. Martin B Niederle, Monika Hackl, Klaus Kaserer and Bruno Niederle. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and

staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Austria. 2010 Society for Endocrinology.

- [19]. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. 2010.
- [20]. Cho-my et al. current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) in korea 2000–2009.
- [21]. Calender, A. (2000). Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* *62 Suppl 1*, 3–18.
- [22]. Johannessen, C.M., Reczek, E.E., James, M.F., Brems, H., Legius, E., and Cichowski, K. (2005). The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *102*, 8573–8578.
- [23]. Rachdi, L., Balcazar, N., Osorio-Duque, F., Elghazi, L., Weiss, A., Gould, A., Chang-Chen, K.J., Gambello, M.J., and Bernal-Mizrachi, E. (2008). Disruption of Tsc2 in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a TORC1-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *105*, 9250–9255.
- [24]. Nadia Ait Lhachmi. Tumeurs neuroendocrines digestives. Université CADI AYYAD. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse 37 ; 2011.
- [25]. Gustave Roussy. Tumeurs neuroendocrines. Cancer campus info- patient www.gustaveroussy.fr.
- [26]. Stéphanie Lopez. Tumeur neuroendocrine du pancréas (étude de 33 cas). Université de Limoge, faculté de médecine. Revue de littérature 2003 ; 157/1.
- [27]. Tumeurs neuroendocrines digestives Stratégie diagnostique. XXVI èmes Journées Nationales d'Hepato-Gastroentérologie Et d'Endoscopie Digestive.

- [28]. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1973;137:637-44.
- [29]. Goichot B, Grunenberger F, Trinh A, Mazzucotelli JP, Weber JC, Vinzio S, et al. Le coeur carcinoïde : une complication sous-estimée des tumeurs endocrines digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29: 997-1000.
- [30]. Quaadvlieg PF, Lamers CB, Taal BG. Carcinoid heart disease: an update. *Scand J Gastroenterol* 2002;236:66-71 [suppl].
- [31]. Mansencal N, Mitry E, Forissier JF, Martin F, Redheuil A, Lepere C, et al. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 2006;151:1136 (e1-6).
- [32]. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005.
- [33]. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008
- [34]. Meijer WG, Kema IP, Willmse PH, et al. Discriminating capacity of indoles markers in the diagnosis of carcinoid tumor, *Lin Chem* 200 ;46 :1588-96.
- [35]. Strosberg J, Neso E. Tumours of the small intestine, *Best pract, Res Clin Gastroenterol* 2012;26:755-73.
- [36]. Société nationale française de gastroentérologie Thésaurus national de cancérologie digestive (version 30/06/2014).
- [37]. 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.
- [38]. E. T. Janson, L. Holmberg, M. Stridsberg, B. Eriksson, E. Theodorsson, E. Wilander & K. Oberg. Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors and

survival in 301 patients from a referral center. *Annals of Oncology* 8: 685–690, 1997.

- [39]. M. Mathonnet, TED : stratégie diagnostiques service de chirurgie digestive et endocrinienne CHU Dupuytren– Limoges.
- [40]. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 11. TNE digestives. 30 juin 2014
- [41]. L. de Mestiera, S. Deguelte–Lardièreb, H. Brixia, R. Kianmaneshb, G. Cadiota. TNED. *La revue de médecine interne*. 2016.
- [42]. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L: Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2008, 2(3):113–125.
- [43]. Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Muresan M, et al. Prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du tractus gastro–intestinal. *Ann Chir*. 2004.
- [44]. Core RM, Berlin JW, Mehta UK et al. GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best Pract Endocrinol Metab*. 2005.
- [45]. Michel H. Tumeurs neuroendocrines digestives. *Revue Suisse* 2012.
- [46]. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 572–582.
- [47]. Lombard–Bohas C, Mitry E, O’Toole D, Cadiot G, et al. Thirteen–month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology*. 2009.
- [48]. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004.
- [49]. Panzuto F, Falconi M, Bezzi M, et al. Staging of digestive endocrine tumours using helical computed tomography and somatostatin receptor

scintigraphy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003.

- [50]. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin–secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003.
- [51]. Degorce F, Goumon Y, Jacquemart L et al. A new human chromogranin A (CgA) immunoradiometric assay involving monoclonal antibodies raised against the unprocessed central domain. *Br J Cancer*. 1999.
- [52]. Bernini GP, Moretti A, Ferdeghini M et al. A new human chromogranin “A” immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2001.
- [53]. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol*. 2003.
- [54]. Hoefnagel CA, Jager FCA den H et al. The role of I-131–MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. *Eur J Nucl Med*. 1987.
- [55]. Couvelard A. Tumeurs endocrines gastro–intestinales : particularités morphologiques et clinico–pathologiques. *Ann Pathol*. 2005.
- [56]. Scoazec J–Y, TENpath les membres du réseau. Le réseau TENpath, réseau d'expertise anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines malignes de l'adulte, sporadiques et familiales : premier bilan et premières leçons. 2014.
- [57]. Yacoub M, Laban E, Jamet C, Levillain P. Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives. *Médecine Nucl*. 2009.
- [58]. Rindi G, Inzani F, Solcia E. Pathology of Gastrointestinal Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010.
- [59]. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol*. 2013.

- [60]. Washington MK, Tang LH, Carter DK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach. *Arch Pathol Lab Med*. 2010.
- [61]. Taggart MW, Abraham SC, Mansfield PF, Rashid A. Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid–adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: comparison of clinicopathologic features and prognosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2015.
- [62]. Pape UF, Berndt U, Müller–Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long–term outcome in gastroente–ropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15:3–97.
- [63]. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2008.
- [64]. Jean–Yves Scoazec. Etude de la reproductibilité de la détermination de l'index mitotique et de l'index de prolifération KI67 dans les tumeurs neuroendocrines digestives et pulmonaires.
- [65]. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, 2017.
- [66]. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2007.
- [67]. La Rosa S, Sessa F, Leone BE, Klersy C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch Int J Pathol*. 1996.
- [68]. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruzsniwski P.

Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist*. 2016.

[69]. Pellat A, Wislez M, Svrcek M, Hammel P. Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs. 2016.

[70]. Thésaurus national de cancérologie digestive. 2017

[71]. Martin B Niederle, Monika Hackl, Klaus Kaserer and Bruno Niederle. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 909–918

[72]. Bousquet C, Puente E, Vaysse N, Susini C. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy*. 2001.

[73]. Pamela L. Kunz. *Journal Of Clinical Oncology*. Carcinoïd and Neuroendocrine Tumors : Building on success. 2015.

[74]. Theodoropoulou M, Zhang J, Erneux C, Florio T, et al. Octreotide, a somatostatin analogue, mediates its antiproliferative action in pituitary tumor cells by altering phosphatidylinositol 3-kinase signaling and inducing Zac1 expression. *Cancer Res*. 2006.

[75]. Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2008.

[76]. Strosberg J, Kvols L et al. antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. 2010

[77]. Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *The Oncologist*. 2012.

[78]. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C et al. Placebo-Controlled, Double-

Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017.

[79].Caplin ME, Pavel M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. 2014.

[80].Kulke MH, Shah MH, Blaszkowsky LS, et al. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015.

[81].Ramirez M, Sellier J, Vélasco S, Kraimps J-L, Ferru A, Levillain P. Ce qu'il faut savoir en 2009 sur les tumeurs endocrines digestives. *Journal de Radiologie* 2009;90(10):1521-22.

[82].Mohid S Khan and Martyn E Caplin. Therapeutic management of patients with gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine tumors. 2011.

[83].Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Muresan M, et al. Prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal. *Ann Chir*. 2004.

[84].Eric Baudin, Michel Ducreux. Tumeurs endocrines thoraciques et digestives 2008

[85].J.-L. Kraimps *, A. Beaulieu. Le traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives Surgical treatment of digestive endocrine tumors.

[86].I. Madeira, P. Ruszniewski*. tumeurs carcinoïdes digestives : mise au point sur le traitement

[87].Boleslawski E, Pruvot F-R et al. Surgical management of liver metastases from gastrointestinal endocrine tumors. *Gastroentérologie Clin Biol*.

[88].Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.

[89].D Coeffic, EC Antoine et D Khayat. Chimiothérapie antitumorale. *Encycl Méd Mlle. Saddouki Fatima*

Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0140, 1998, 7 p

- [90]. Haller DG, Schutt A, Dayal Y, Ryan L, Lipsitz S. Chemotherapy for metastatic carcinoid tumors: an ECOG phase II-III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9:102.
- [91]. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F, Ramadori G. Treatment of metastasized midgut with dacarbazine. *Am J Gastroenterol* 1995;90:627-31.
- [92]. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002;13:614-21.
- [93]. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91.
- [94]. Jean-François Morère Françoise. Mornex Denis Soulières. Thérapeutique du cancer 2ème édition.
- [95]. Mitry E, Rougier P. Tumeurs endocrines digestives. *Gastroenterologie* 2007[9-089-C 20].
- [96]. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81:1351-5.
- [97]. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
- [98]. Hadoux J, Malka D, Caramella C, Guigay J, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*.

2015.

- [99]. Hentic O, Hammel P, Couvelard A et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer*. 2012.
- [100]. Lévy P, Ruszniewski P. Tumeurs endocrines non fonctionnelles du pancréas. *Hépatologie* 2002[7-107-A-62].
- [101]. Thésaurus national de cancérologie digestive .Tumeurs neuroendocrines digestives. Chapitre 11. 2016
- [102]. Traitement des cancers : Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
- [103]. L Mignot, E Baumelou et S Glaisner. Traitements symptomatiques utilisés en cancérologie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2-0170, 1998, 10 p
- [104]. Terris, B. et al . (1998). Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrinetumours. *Histopathology* 32, 133-138.
- [105]. Ducreux M, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial) --a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec ;50(18) :3098- 106
- [106]. Mitry E,et al : Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastrointestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014
- [107]. Raymond E et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic

neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364: 501–13.

- [108]. Peghini, P.L. et al (2002). Overexpression of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor receptors in a proportion of gastrinomas correlates with aggressive growth and lower curability. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 8, 2273–2285.
- [109]. Höpfner, M. et al (2003). A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib (ZD1839). *Br. J. Cancer* 89, 1766–1775.
- [110]. Cafferkey, R. et al (1993). Dominant missense mutations in a novel yeast protein related to mammalian phosphatidylinositol 3-kinase and VPS34 abrogate rapamycin cytotoxicity. *Mol. Cell. Biol.* 13, 6012–6023.
- [111]. Kunz, J. et al (1993). Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression. *Cell* 73, 585–596.
- [112]. Wulbrand, et al (2000). mRNA expression patterns of insulin-like growth factor system components in human neuroendocrine tumours. *Eur. J. Clin. Invest.* 30, 729–739.
- [113]. Furukawa, et al (2005). Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 11, 3233–3242.
- [114]. Missiaglia, E. et al. (2010). Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT–mTOR pathway. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 245–255.
- [115]. Kasajima, A. et al. (2011). mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 18,

181–192.

- [116]. Shida, T. et al. (2010). Expression of an activated mammalian target of rapamycin(mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65, 889–893.
- [117]. L Mignot, E Baumelou et S Glaisner. Traitements symptomatiques utilisés en oncologie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2–0170, 1998, 10 p
- [118]. Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, Poncet G, Ruszniewski P, Smith D. «Tumeurs neuro-endocrines». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 2016.
- [119]. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016.
- [120]. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016.
- [121]. Niederle B, Pape U-F, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016.
- [122]. Vélayoudom-Céphise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer*. 2013.
- [123]. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2015.

- [124]. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruzsniwski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist*. 2016.
- [125]. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010.
- [126]. Lardièrre-Deguelte S, de Mestier L et al. Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology*. 2016.
- [127]. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C, et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2015.
- [128]. Caplin ME, Pavel M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. 2014.
- [129]. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014.
- [130]. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*. 2012.
- [131]. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol*. 2015.
- [132]. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine

- (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010.
- [133]. Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G 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.
- [134]. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2016.
- [135]. Meijer WG, van der Veer E, Jager PL et al. Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2003.
- [136]. Kos-Kudła B, O'Toole D, Falconi M et al. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010.
- [137]. Elias D, David A, Sourrouille I et al. Neuroendocrine carcinomas: Optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery.* 2014.
- [138]. de Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brix H, O'Toole D et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2015.
- [139]. Pavel M, Grossman A, Arnold R, Perren A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010.
- [140]. Ferru V, Chabrun J.-M, Tourani. *Traitement médical des tumeurs endocrines digestives* 2009.

[141]. L. de Mestier et al. / La Revue de médecine interne 37 (2016) 551–560