

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 288

TUMEURS NEUROENDOCRINES
PRIMITIVES DU FOIE
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Nawar EL MOUSSAOUI

Née le 14 Février 1992 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur neuroendocrine – Immunohistochimie – Foie – Chirurgie.

JURY

Mr. A. SETTAF

Professeur de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive

PRESIDENT &
RAPPORTEUR

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Digestive

Mr. L. IFRINE

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صِدْقُ
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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



Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

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

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

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation



Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKIMounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

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

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



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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

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

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



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

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

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ezzohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie Directeur Hôpital My Ismail
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

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

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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





Dédicaces



A ma chère maman Mme Naima SALAMA

Aucune dédicace ne peut exprimer ce que je ressens en pensant :

A toute la tendresse et l'amour dont vous m'avez généreusement entourée

*A l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour pouvoir
m'éduquer et me voir heureuse*

A vos encouragements qui m'ont toujours soutenue et guidé

Vous avez fait, chère maman, exemple de patience et de compréhension.

Vous n'avez cessé de lutter pour nous satisfaire

Je ne saurais comment vous exprimer mon estime, mon affection et ma gratitude

*Je vous prie d'accepter ce modeste travail qui grâce à vous a pu voir le jour et qui
n'est qu'une simple récolte de ce que vous avez semé vous et cher papa.*

A mon cher papa Mr Ahmed EL MOUSSAOUI

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté de la droiture et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

*A ma très chère sœur Nada, a son mari Abdessamad, et a
ses deux chers enfants Abderrahmane et Lynn*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de
tendresse envers vous. Je vous remercie énormément et j'espère que vous
trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui vous unissent.

A ma très chère sœur Narjiss

Tu es la sœur dont rêvait tout le monde, tu étais toujours douce, généreuse, et à mes côtés dans mes meilleurs et mes pires moments.

Nullle dédicace ne saurait exprimer ma grande reconnaissance et ma profonde affection.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour, mon respect et ma gratitude.

Tu m'as énormément aidé durant ce long parcours.

Je te dis tout simplement merci et je prie Dieu le tout puissant de t'accorder bonheur, santé et succès, de nous garder, à jamais unis en plein amour, joie et prospérité

A mes très chers frères Zakaria, Yahya et Ilyass

Vous avez toujours été là pour moi, à partager les moments difficiles mais aussi les plus joyeux, je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur, de santé, de succès et de réussite.

Je prie Dieu le tout puissant de nous garder, à jamais unis en plein amour, joie et prospérité. J'espère que vous soyez aujourd'hui fières de moi. Je vous aime.

A Mohamed Amine Imlahi

Ton soutien moral et ta compréhension ont été présents aux moments les plus difficiles.

Symbole de patience et de sympathie, je voudrais pouvoir t'apporter ici la chaleur de mon affection et de mon respect.

Ce travail a été réalisé grâce à toi, au temps que tu as bien voulu m'accorder, par respect vis-à-vis de mon objectif. Je me dois de considérer ma réussite comme une œuvre commune.

Je te serais toujours reconnaissante pour tous les encouragements que tu m'as prodigués, et qui ont permis à ce travail de voir le jour.

Que nos liens restent toujours solides et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos vœux.

À tous mes amis :

*Sarah, Sanaa, Yousra, Liqaa, Naouar, Mouna, Iman, Jihan, Oumaima, Samar,
Loubna, Najoua kh, Dahbia, Nihad, Salma, Rim, Najoua C, Yousra kh,
OuidadA, Sara A, Sara B, Soukaina, Saad, Ismail, Yassin, Simo F...*

*À tous les inoubliables moments que nous avons passés ensemble Avec toutes mes
prières d'une longue vie pleine d'amour, de bonne santé et de réussite*

A ma grand-mère et mon grand-père

A la mémoire de mes grands-parents

A mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A la mémoire de mon cher cousin Ayman

A mes enseignants de primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Rabat

A tous les collègues de classe, d'amphithéâtre et des stages hospitaliers

A tous le personnel médical et paramédical

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

A tous les patients, que Dieu vous guérisse



Remerciements



A Notre Maître Rapporteur et Directeur de thèse

Monsieur Abdellatif SETTAF

Professeur de chirurgie digestive et du foie

Vous nous avez confié ce sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir ont été un enseignement complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer notre plus grand respect et notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur MDAGHRI Jalil

Professeur de chirurgie digestive

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger cette thèse.*

*Nous avons apprécié, durant notre passage dans votre service, vos qualités
d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et
notre gratitude.*

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur IFRINE Lahssan

Professeur de chirurgie Viscérale

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail.*

*Veillez accepter ce travail, cher Maître, en gage de notre grand respect et notre
profonde reconnaissance.*

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur JAHID Ahmed

Professeur d'Anatomopathologie

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable et votre aide précieuse.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.

Liste des abréviations

TNEs	: Tumeurs Neuroendocrines
PHNET	: Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TACE	: Transarterial chemoembolization
APUD	: Precursor and Uptake Decarboxylation
VCI	: Veine Cave Inférieure
PC1	: Proprotein Convertase 1
NSE	: Neuron Specific Enolase
Sst1	: Somatostatine receptor1
Cg A	: Chromogranine A
ENETS	: European Neuroendocrine Tumor Society
OMS	: Organisation mondiale de la santé
CNE	: carcinome neuroendocrine
MiNEN	: mixte neuroendocrine non neuroendocrine neoplasms
NNE	: néoplasies neuroendocrines
SZE	: Syndrome de Zollinger-Elisson
5-HIAA	: acide 5 hydroxy-indol-acétique
5-HT	: 5-hydroxytryptamine

AFP : alpha foeto-proteine

CAE : carcinoembryonic Antigen

CA19-9 : antigène carbohydate 19-9

FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale

PET-Scan : positron Emission Tomography

2-DG : 2-déoxyglucose

11C-5-HTP: 5-hydroxytryptophane marqué au carbone 11

DOPA : dihydroxyphenylalanine

18-FDG : 18F (2)-fluoro-2-deoxy-D-glucose

MIBG : méta-iodobenzylguanidine

IHC : immunohistochimie

N-CAM : neural Cell Adhesion Molecule

SSA : analogue de la somatostatine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Développement de l'appareil digestif

Figure 2 : Développement des veines du foie

Figure 3 : Veines intrahépatiques : embryon de 16,5mm

Figure 4 : Vue antéro-supérieure du foie. Ligaments du foie : Ligament falciforme*, ligament triangulaire gauche**, ligament triangulaire droit***, Ligament coronaire -->

Figure 5 : Vue postéro-inférieure du foie. Ligaments du foie.

Figure 6 : Vue postéro-inférieure du foie. Ligament du foie et rapports avec la veine cave inférieure rétrohépatique.

Figure 7 : Systématisation portale intrahépatique.

Figure 8 : Vue antéro-inférieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Veine porte (VP) en bleu, artère hépatique (AH) en rouge, voies biliaires en jaune et veine cave inférieure et veines hépatiques en vert. L'artère hépatique du segment IV naît de l'artère hépatique droite.

Figure 9 : Foie humain injecté de silicone colorée. Vascularisation et drainage veineux hépatique du lobe dorsal. Les veines portales* du lobe dorsal (I) naissent de la veine portale gauche (VPG). Le drainage veineux hépatique se fait directement dans la veine cave inférieure (VCI) par 3 veines dorsales : veine dorsale principale du Spiegel, veine dorsale de la partie paracave et veine hépatique du processus caudé.

Figure 10 : Vue antéro-supérieure d'un foie humain injecté de silicone colorée.

Disposition des veines hépatiques majeures. Veine hépatique droite***, veine hépatique sagittale** et veine hépatique gauche*.

Figure 11: Vue antéro-supérieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Scissures portales droite, sagittale et gauche et scissure ombilicale.

Figure 12 : Foie éclaté étalé (disposition ex vivo). Le secteur postérieur droit est antériorisé.

Figure 13 : Vue antéro-supérieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Veines hépatiques majeures. Veine hépatique droite*** drainant le secteur postérieur, Veine hépatique sagittale** drainant le secteur antérieur et le segment IV et la veine hépatique gauche* drainant les segments II et III. Le pédicule glissonien du segment VIII (Flèche jaune) trifurque pour donner naissance aux pédicules des sous segments antérieur, postérieur et interne.

Figure 14 : Foie éclaté in vivo. Le secteur postérieur (Segments VI et VII) est derrière le secteur antérieur (Segments V et VIII). Le secteur dorsal (I) est profondément enchâssé au contact de la veine cave inférieure rétrohépatique.

Figure 15: Foie éclaté in vivo. Systématisation biliaire intrahépatique (Type modal).

Figure 16 et 17 : Vascularisation portale et drainage sus-hépatique du lobe dorsal. Les veines portales du lobe de Spiegel (partie gauche du lobe dorsal) naissent de la veine porte gauche.

La partie paracave et le processus caudé est irrigué par des branches naissant de la veine portale droite (schéma de gauche). Le drainage veineux hépatique est assuré par plusieurs veines dorsales se jetant directement dans la veine cave inférieure (schéma de droite). Veine dorsale principale du lobe de Spiegel, veine dorsale principale de la partie paracave et veine hépatique du processus caudé →(limite droite du lobe dorsal).

Figure 18 : Schéma montrant le lobule hépatique

Figure 19 : Schéma montrant l'espace porte

Figure 20 : Schéma montrant le parenchyme hépatique

Figure 21 : Schéma montrant les hépatocytes

Figure 22 : néoplasies neuroendocrines selon l'OMS 2017

Figure 23 : coupe tomodensitométrique abdominale sans injection de produit de contraste montrant une masse hypo dense au dépens du segment VII hépatique mesurant 6 cm x 7,4 cm.

Figure 24 : coupe tomodensitométrique abdominale sans injection de produit de contraste montrant une masse hypo dense aux dépens de segment VII hépatique avec des contours irréguliers.

Figure 25: coupe de scannographie abdominale après injection du produit de contraste montrant une masse hypodense d'environ 6 sur 7 cm situé au niveau du segment VII du foie, se rehaussant modérément après injection de contraste et de manière hétérodense avec un halo périphérique hypodense.

Figure 26 : coupe de scannographie abdominale après injection du produit de contraste montrant une masse hypodense d'environ 6 sur 7 cm situé au niveau du segment VII du foie, se rehaussant modérément après injection de contraste

Figure27 : pièce opératoire de l'hépatectomie droite représentant la tumeur au niveau du lobe droit du foie

Figure 28 : Prolifération tumorale diffuse avec un stroma grêle vasculaire, HEx40

Figure 29 : cordons et travées de cellules tumorales d'aspect monomorphe avec stroma endocrinoïde HEx100

Figure 30 : immunomarquage positif par l'anticorps anti synaptophysine

Figure 31 : Cellules tumorales immunoréactives à l'anticorps CD56

Figure 32 : image échographique montre une masse hypoéchogène

Figure33 : image par résonance magnétique du foie montrant une masse solide de 6,8 cm dans les segments 8 et 7. **A :** l'image obtenue à la phase artérielle, montrant un renforcement lobulé de la masse ; **B:** Image obtenue dans la phase portale, montrant l'évolution de masse en une masse de faible densité.

Figure 34: octréoscan au ¹¹¹In-pentétréotide: fixation hétérogène limitée au foie gauche, correspondant à la tumeur vue sur le scanner (68)

Figure 35 : ¹⁸F-FDG image montre une absorption accrue dans le foie, avec un maximum d'absorption d'une valeur standard de 5,04 (**A**). Image TEP/CT fusionnées montre clairement que l'accumulation correspond à une masse du foie (**B**) (106)

Figure 36 : aspect macroscopique d'un CNE du foie (pièce de hépatectomie).

Figure 37 : les marqueurs généraux des cellules endocrines

Figure 38 : conduite à tenir devant une TNE digestive.

Figure 39 : comparaison de la survie à 5 ans des TNE digestives, des TNE grêliques et TNE toutes localisations confondues (base de données SEER, US National Cancer Institute).

Liste des tableaux :

Tableau 1 : seuils de l'indice mitotique et l'index Ki67 définissant le grade histologique.

Tableau 2 : grades histologiques des TNE digestives selon la classification OMS 2017

Tableau 3 : grade de différenciation selon TNM

Tableau 4 : syndrome carcinoïde lié à l'hypersécrétion hormonale des TNEPs du foie

Tableau 5 : sd de Zollinger Ellison lié à l'hypersécrétion hormonale du TNEPs du foie

Tableau 6 : médiane de survie en fonction de la différenciation morphologique et du stade tumoral



Sommaire



Introduction	1
Etude théorique	4
I. Historique :	5
II. Embryologie :	10
1. Développement du foie et des voies biliaires :	10
1.1. Le diverticule hépatique.....	10
1.2. Le mésogastre ventral.....	12
2. Développement des veines du foie :	12
2.1. Les veines afférentes	12
2.2. Les veines efférentes	15
2.3. Les veines anastomotiques.....	15
2.4. La veine porte	15
III. Anatomie du foie :	16
1. Anatomie morphologique	16
1.1. Morphologie.....	16
1.2. Moyens de fixité du foie	17
1.2.1. Amarrage du foie aux pédicules vasculaires (VCI et veines hépatiques majeures) :	17
1.2.2. Formations péritonéales qui relie le foie à la paroi et aux viscères :	17
2. Anatomie descriptive.....	19
2.1. Les pédicules du foie.....	19
2.1.1. Le pédicule glissonien.....	19
2.1.2. Le «pédicule sus-hépatique»	23
3. Anatomie chirurgicale	25
3.1. Les scissures du foie.....	26
3.2. Segmentation hépatique	27
3.3. Systématisation des veines hépatiques.....	28
IV. Histologie hépatique :	33
V. Pathogénie :	36

1. La cellule neuroendocrine :.....	36
1.1. Origine embryologique :	36
1.2. Localisations anatomiques :.....	37
1.3. Fonctions.....	38
2. Détection des cellules neuroendocrines.....	40
2.1. Les marqueurs généraux :	40
2.2. Les marqueurs de produits de sécrétion spécifique.....	41
3. Origine des TNEs du foie	42
VI. Classification anatomopathologique.....	43
1. Classification OMS	43
2. Classification TNM :	47
Etude pratique	49
A. Observation.....	50
B. Discussion.....	58
I. Définition :.....	58
II. Epidémiologie.....	60
1. Epidémiologie descriptive	60
2. Epidémiologie causale.....	61
III. Etude clinique.....	62
1. Circonstances de découverte.....	62
2. Signes cliniques.....	63
3. Signes physiques	66
4. Signes généraux	67
5. Complications	67
5.1. Les métastases	67
5.2. Complications du syndrome carcinoïde.....	68
5.2.1. La cardiopathie carcinoïde	68
5.2.2. Fibrose péritonéale et rétro péritonéale	68
5.2.3. Crise carcinoïde	69

5.2.4. Pseudo-pellagre	69
IV. Etude paraclinique.....	71
1. Biologie.....	71
1.1. Les marqueurs généraux	71
1.1.1. Physiopathologie.....	71
1.1.2. Techniques de dosage.....	72
1.1.3. Interprétation des résultats.....	72
1.1.4. Sensibilité et spécificité	72
1.2. Les marqueurs spécifiques.....	73
1.2.1. 5 HIAA : acide 5 hydroxy-indol-acétique	74
1.2.1.1. Physiopathologie	74
1.2.1.2. Méthodes de dosage.....	75
1.2.1.3. Interprétation des résultats	75
1.2.1.4. Sensibilité et spécificité	75
1.2.2. Les autres marqueurs spécifiques de sécrétion	76
1.3. Récapitulatif.....	76
2. Imagerie	78
2.1. Imagerie conventionnelle :.....	78
2.1.1. L'échographie.....	78
2.1.2. TDM.....	79
2.1.3. IRM :.....	80
2.1.4. L'échographie cardiaque	81
2.2. Endoscopie.....	81
2.2.1. FOGD.....	82
2.2.2. Rectosigmoïdoscopie/ coloscopie.....	82
2.2.3. Echoendoscopie.....	82
2.2.4. Vidéo capsule	82
2.3. Imagerie fonctionnelle	83
2.3.1. Scintigraphie à l'111In-octréotide	83

2.3.2. PET-scan	86
2.3.3. Scintigraphie à la 123I-MIBG.....	87
2.3.4. Scintigraphie osseuse.....	87
2.4. Fusion d'images.....	88
2.5. Récapitulatif.....	88
3. Etude anatomopathologique.....	90
3.1. Techniques d'études.....	90
3.1.1. Etude macroscopique.....	90
3.1.2. Etude microscopique.....	91
3.2. Mise en évidence des cellules neuro endocrines	92
3.2.1. Histochimie et techniques d'imprégnation argentique.....	92
3.2.2. Microscopie électronique	93
3.2.3. Immunohistochimie (IHC)	93
3.2.4. Marqueurs neuroendocrines généraux	94
3.2.5. Marqueurs spécifiques	97
3.3. Etude anatomopathologique selon la différenciation.....	97
3.3.1. TNE bien différenciées.....	97
3.3.2. Carcinome peu différenciée à petite cellules.....	98
3.3.3. Carcinome neuroendocrine à grande cellules.....	98
3.3.4. Carcinome neuroendocrine mixte	98
3.4. Anatomopathologie selon la localisation tumorale	99
V. Diagnostic différentiel.....	100
VI. Traitement.....	101
1. Moyens thérapeutiques.....	101
1.1. Traitement chirurgical.....	101
1.2. Les analogues de la somatostatine :	102
1.3. Chimiothérapie systémique :	103
1.4. Chimioembolisation intra-artérielle hépatique :.....	104
1.5. Injection d'éthanol percutané :	106

1.6. La radiofréquence percutanée :	106
1.7. Transplantation hépatique :	107
2. Récapitulatif :	107
VII.Surveillance :	109
1. Surveillance des TNEs bien différenciées G1 G2 :	109
2. Surveillance des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3) :	110
VIII.Evolution-Pronostic :	112
1. Le grade histologique :	112
2. La différenciation morphologique :	113
3. Le stade tumoral.....	113
4. Marqueurs tumoraux :	114
5. Autres facteurs pronostiques :	114
5.1. Traitement chirurgical :	114
5.2. L'évolutivité de la tumeur :	115
5.3. L'invasion vasculaire :	115
6. Récapitulatif :	116
Conclusion	117
Résumés	119
Références	123



Introduction



Les tumeurs neuroendocrines constituent une variété de tumeurs rares et particulières, originaire des cellules neuroendocrines dispersées dans tout l'organisme. Ces cellules ont la capacité de synthétiser, stocker et sécréter des neurohormones, des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs et peuvent être des tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles.

Les TNEs fonctionnelles peuvent mener au syndrome carcinoïde en raison de la sécrétion de sérotonine et d'autres hormones vasoactives incluant la gastrine, l'insuline, le glucagon et la somatostatine. La symptomatologie des TNEs est polymorphe et très variable du fait qu'elle peut siéger dans tous les organes abdominaux en plus du système neuroendocrine, compliquant ainsi le traitement du patient.

Donc il est essentiel de diagnostiquer cette tumeur rapidement pour commencer le traitement le plus tôt possible.

Ce type de tumeur affecte principalement le tractus gastro-intestinale et le pancréas plutôt que le foie. Des TNEs primitives du foie sont un type de tumeur rare avec une incidence de 1-2 % de toutes les tumeurs du foie [1, 2]. En raison du syndrome carcinoïde, les symptômes des TNEs primitives du foie peuvent être variés et différents de ceux du carcinome hépatocellulaire (CHC) ou des autres tumeurs du foie.

Cette caractéristique et la rareté de ces tumeurs rendent difficile le diagnostic à un stade précoce.

A ce jour, le diagnostic des TNEs primitives du foie est souvent fait par biopsie écho ou scanno guidé, ou par étude anatomopathologique de la pièce de resection. La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique

(IRM) constituent les deux techniques les plus utiles cliniquement dans l'oncologie. Ces techniques peuvent être utilisées pour le diagnostic, le contrôle de traitement et la compréhension de la physiopathologie de ces tumeurs. Cependant, il est souvent impossible de les diagnostiquer précisément en comptant seulement sur la TDM ou l'IRM. L'examen anatomopathologique est actuellement l'examen clé pour le diagnostic. [3]

Le traitement des TNEs primitives du foie inclut la résection chirurgicale du foie (hépatectomie partielle), la chimioembolisation intra-artérielle hépatique (TACE), la transplantation du foie, la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'ablation par radiofréquence, et l'administration des analogues de la somatostatine (c.-à-d. de l'hormone de croissance, hormone inhibant). Le choix du traitement dépend du stade tumoral, de l'emplacement de la tumeur dans le foie, et du caractère fonctionnelle ou non de la tumeur. [4],[5]

Nous rapportons dans ce travail un cas de TNEs primitives du foie colligé au service de chirurgie B du CHU de Rabat.



Etude théorique



I. Historique :

La nomenclature des tumeurs neuroendocrines a connu plusieurs modifications dans la littérature.

- 1838 : Merlin a rapporté une tumeur de l'appendice qui pouvait être de nature carcinoïde [6].
- 1888 : Lubarsch a donné une description classique de carcinoïdes multiples dans l'iléon chez deux patients et il a appelé ces tumeurs carcinomata [7].
- 1890 : Ranson aurait décrit pour la première fois un cas présentant un syndrome carcinoïde [8].
- 1907 : Oberndorfer a introduit pour la première fois le terme « carcinoïde » pour décrire un groupe de tumeurs intestinales morphologiquement distinct et de caractère bénin [9].

Lorsque Oberndorfer a présenté ses résultats sur le carcinoïde devant la Société de Pathologie Allemande à Dresde, il a suggéré que ces lésions représentaient un cancer particulier [10]. Plusieurs anatomo pathologistes les considéraient comme des malformations, des adénomyomes, ou des formations tumorales d'une ébauche pancréatique hétérotopique [11]. Cependant, comme ces petites tumeurs ont été de plus en plus détectées et décrites dans l'intestin, la nature néoplasique de la lésion a été généralement acceptée. En outre, il est reconnu que des carcinoïdes peuvent non seulement siéger dans l'iléon ou l'appendice, mais peuvent aussi se proliférer dans d'autres sites de l'appareil gastro-intestinal et même à l'extérieur de l'intestin [12].

- 1910 : Hübschmann [13] a comparé les cellules tumorales et les cellules qui ont été décrits par Kultchitzky dans les cryptes de Lieberkühn. Ces cellules correspondent à celles qui avaient déjà été trouvées dans l'estomac et décrites par Heidenhain [14] et par Schmidt et Ciaccio [15] en 1870 dans le tractus gastro-intestinal des humains et des espèces animales. Ciaccio a inventé le terme « cellules enterochromaffines ».

- Peu après Hübschmann, Masson [16] a développé la réaction d'argentaffinité et a démontré que les granules dans les cellules de Kultchitzky et les cellules du carcinoïde sont toutes les deux colorées avec sa technique d'argent. Par la suite, Masson a créé le terme « de carcinoïde argentaffine intestinal » [17]. Il a également suggéré que les cellules Kultchitzky et les cellules de la tumeur ont une fonction endocrine et a conclu que les carcinoïdes sont des tumeurs endocrines.

Bien que de nombreuses autres voies d'histogenetique ont été discutées au cours des années qui suivirent, l'origine des cellules enterochromaffine de la muqueuse intestinale a été finalement acceptée [18].

- 1938 : Le système endocrinien diffus, qui a donné naissance à des carcinoïdes, a été précisé et étendu grâce aux travaux de Friedrich Feyrter sur le système endocrinien diffus composé de cellules argentaffines positives et des cellules claires argyrophiles [19, 20].

- 1969 : Une étape supplémentaire dans la caractérisation de ces cellules endocrines a été faite par Anthony Pearse [21]. Par l'application de méthodes histochimiques, il a découvert que certaines cellules endocrines, dont les cellules endocrines du tube digestif et du pancréas, sont capables de « l'absorption et décarboxylation des précurseurs amines », Amine Precursor and Uptake

Decarboxylation (APUD). Par conséquent, il a appelé ces cellules « cellules APUD ». Cette découverte a constitué un progrès important permettant ainsi une classification des TNEs selon des critères biochimiques. Dans une deuxième étape, ce même auteur a postulé que ces cellules proviennent de la crête neurale. Cependant, la crête neurale comme origine du système neuroendocrinien diffus s'est avéré fausse et a été remplacée par le concept de l'ectodermal comme origine des cellules neuroendocrines du tractus gastro-intestinal [22-23]. Cette conception fut par la suite remise en question et est actuellement abandonnée. Cependant, le concept de Pearse et Feyrter suggère qu'il existe une famille de cellules endocrines dont les membres proviennent de différents sites de l'organisme, mais en raison de leurs caractéristiques communes elles donnent lieu à des tumeurs aux caractéristiques semblables.

Par la suite, il a été reconnu que les carcinoïdes et les îlots des cellules tumorales semblables peuvent causer des syndromes hormonaux. Le premier syndrome hormonal attribué à une tumeur endocrine était un syndrome d'hypoglycémie associé à une tumeur des cellules des îlots pancréatiques [24]. Les descriptions des patients souffrant de diarrhées, de cyanose, de toux a commencé en 1931 [25, 26]. Le premier rapport d'un syndrome carcinoïde était probablement élaboré par Ransom [8], qui a rapporté une femme de 50 ans avec une diarrhée sévère et une tumeur métastase provenant de petits nodules dans l'iléon.

- Ce n'est qu'en 1953 que le syndrome carcinoïde a été entièrement reconnu et puis lié à l'hypersécrétion de sérotonine à partir de la tumeur carcinoïde [27-28].

- En 1958, Edmondson était le premier à décrire une tumeur neuroendocrine primitive du foie [29].

- En 1995, Cappella suggéra le terme « tumeur neuroendocrine » pour désigner toute tumeur développée à partir du système endocrinien diffus [30].

À l'origine, Oberndorfer a considéré les carcinoïdes comme étant bénins, même si le cas de Ransom avait clairement des métastases [8] et probablement l'un des cas de Lubarsch aussi [7]. Avec l'élévation des cas de carcinoïdes avec métastases hépatiques et ganglionnaires, il a admis que certains des carcinoïdes peuvent aussi être malignes.

La discussion sur la nature bénigne et/ou maligne du carcinoïde a continué pendant une longue période jusqu'à ce qu'il a été généralement admis que tous les carcinoïdes gastriques ont un potentiel de malignité [31, 32], bien que variant de bas grade à haut grade [30].

Comme les caractéristiques histologiques de "high grade" ou "atypiques" carcinoïdes se ressemblait à peine ou n'avait pas de ressemblance avec les carcinoïdes décrits par Oberndorfer, le terme tumeur neuroendocrine ou carcinome a été introduit, d'abord pour les poumons [32] et plus tard pour les autres localisations [30].

Au cours des dernières années, il est devenu évident que les caractéristiques biologiques et morphologiques de tumeurs neuroendocrines (TNEs), en particulier celles découlant du système gastroentéropancréatique, sont hétérogènes, non seulement sur le plan biologique à cause de leur contenu mais aussi d'hormones différentes morphologiquement. Bien que similaire en apparence, des différences subtiles ont été détectées dans les TNEs. Elles ont été attribuées à la présence de tumeurs dans des sites spécifiques et avec une hormone spécifique.

En outre, la large utilisation de marqueurs neuroendocrines généraux, tels que l'énolase spécifique des neurones, la chromogranine A, ou synaptophysine, a révélé que les tumeurs épithéliales également, dont les caractéristiques histologiques ne sont pas évocatrices d'une tumeur endocrine, peuvent être de nature neuroendocrine [30].

Enfin, il a été montré que les TNEs peuvent être nettement différentes dans leur histoire naturelle et leur capacité à métastaser.

Au cours des deux dernières décennies, des efforts ont donc été faits pour définir les caractéristiques des TNEs, qui constituent une discrimination nette des tumeurs à bas grade avec presque aucun risque ou à faible risque de malignité, des carcinomes endocriniens bien différenciés et à haut grade de malignité, et des carcinomes peu différenciés.

II. Embryologie : (34)

1. Développement du foie et des voies biliaires :

Le foie se forme, au début de la quatrième semaine du développement, à partir d'une évagination de l'épithélium de la partie terminale du préentéron, le diverticule hépatique.

1.1. Le diverticule hépatique

Il est situé dans le mésogastre ventral et prolifère dans le septum transversum :

a) *Sa partie craniale* se ramifie en trabécules, constituant l'ébauche du parenchyme hépatique; le septum transversum constituant le conjonctif hépatique. Après la sixième semaine, le lobe droit devient plus volumineux, et la fonction hématopoïétique débute.

b) *Sa partie caudale* donne le conduit hépato-pancréatique. De ce dernier naît le bourgeon pancréatique ventral et le conduit cholédoque qui émet ensuite le bourgeon cystique. Celui-ci donne la vésicule biliaire et le conduit cystique. La bile est sécrétée entre la treizième et la seizième semaine.

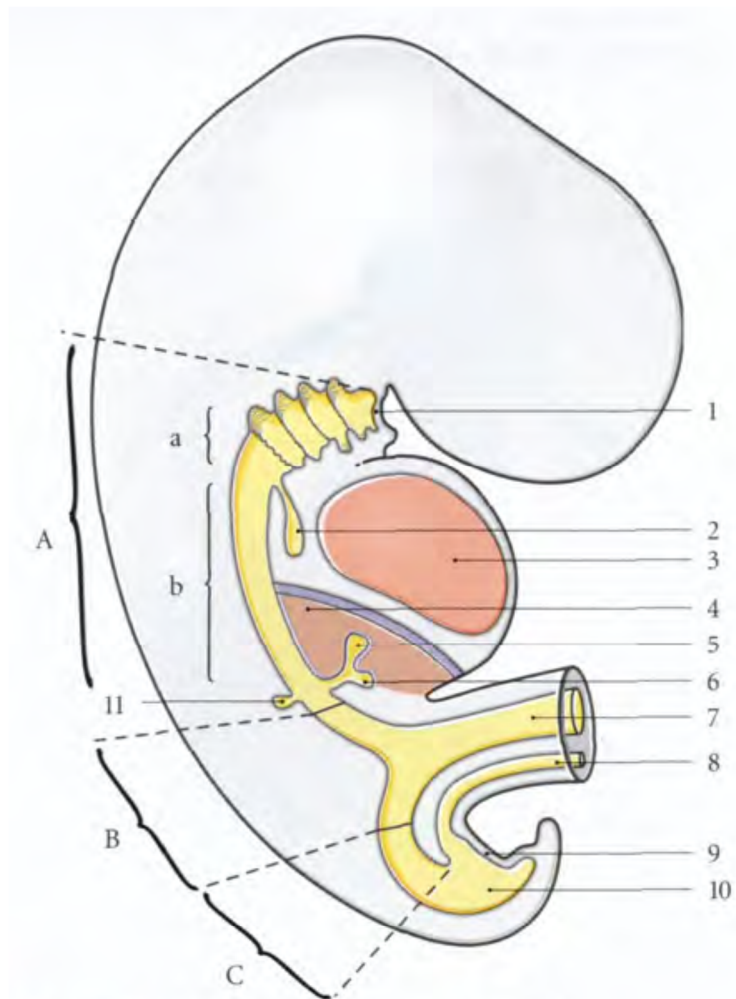


FIG. 17.1. Développement de l'appareil digestif
(embryon de 5 semaines)

- | | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| A. proentéron | 4. septum transversum |
| B. mésentéron | 5. ébauche hépatique |
| C. métentéron | 6. bourgeon pancréatique ventral |
| a. pharynx primitif | 7. conduit vitellin |
| b. œsophage primitif | 8. allantoïde |
| 1. membrane bucco-pharyngienne | 9. membrane cloacale |
| 2. bourgeon pulmonaire | 10. cloaque |
| 3. cavité péricardique | 11. bourgeon pancréatique dorsal |

Figure 4 : Développement de l'appareil digestif

1.2. Le mésogastre ventral

La partie du mésogastre ventral comprise entre le foie et le septum transversum devient le ligament falciforme, et la partie située entre le foie et l'estomac, le petit omentum.

2. Développement des veines du foie :

Au cours de la cinquième semaine, les trabécules hépatiques rencontrent les veines vitellines et ombilicales, qu'elles décomposent en une série d'espaces vasculaires irréguliers, les sinusoides hépatiques.

2.1. Les veines afférentes

La régression de la veine ombilicale droite et des anastomoses ombilico-cardinales communes droite et gauche fait de la veine ombilicale gauche la veine afférente fonctionnelle du foie. Elle est volumineuse et donne :

a) *Une branche ombilicale droite*, à concavité craniale.

Elle est destinée au foie droit et draine une veine porte de petit calibre.

b) *Deux branches ombilicales gauches*, dorsale et ventrale, destinées au futur segment latéral.

c) *Des branches ombilicales supérieures*, pour le futur segment médial.

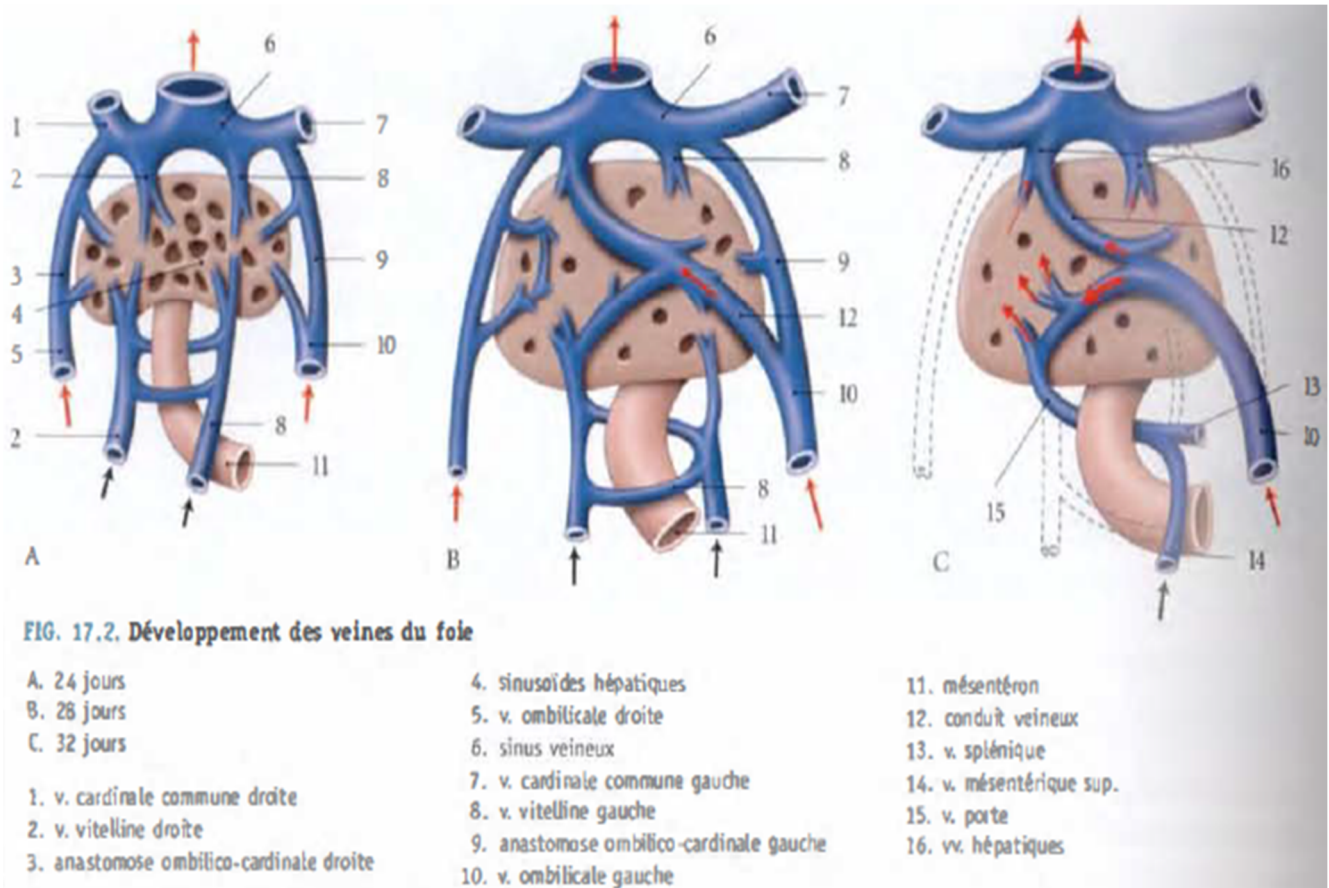


Figure 5 : Développement des veines du foie

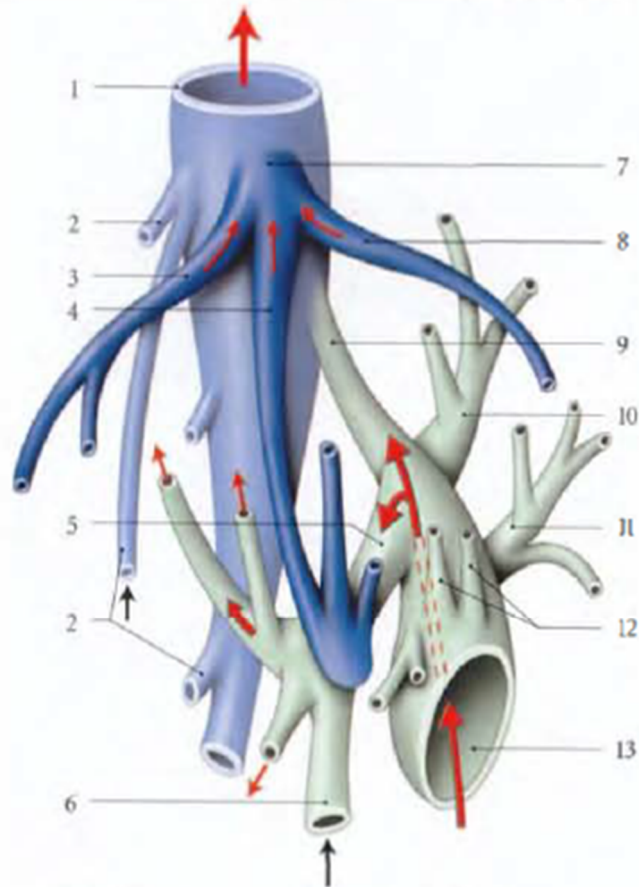


FIG. 17.3. Veines intrahépatiques : embryon de 16,5 mm
(P. Kamina, 1963)

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. v. cave inf. | 9. canal veineux |
| 2. vv. hépatiques accessoires | 10. branche ombilicale gauche dorsale |
| 3. v. hépatique droite | 11. branche ombilicale gauche ventrale |
| 4. v. hépatique moyenne | 12. branches ombilicales sup. |
| 5. branche ombilicale droite | 13. v. ombilicale |
| 6. v. porte | |
| 7. tronc hépatique | |
| 8. v. hépatique gauche | |

Figure 6 : Veines intrahépatiques : embryon de 16,5mm

2.2. Les veines efférentes

L'embryon de six semaines présente :

- a) *Un tronc hépatique* qui draine les trois veines hépatiques dans la veine cave inférieure ; la veine hépatique moyenne présentant une concavité crâniale
- b) *Des veines hépatiques* accessoires, qui rejoignent directement la veine cave inférieure.

2.3. Les veines anastomotiques

Elles sont nombreuses et unissent les veines afférentes et efférentes. L'une d'elles, plus volumineuse, le canal veineux, unit la veine cave inférieure à la jonction de la veine ombilicale et de la branche ombilicale droite. Son calibre est très inférieur à celui de la veine ombilicale.

L'installation de ce courant préférentiel ombilico-hépatique gauche s'accompagne de la régression de la veine ombilicale droite et de certains segments veineux.

2.4. La veine porte

Elle dérive de la terminaison de la veine vitelline droite, de la première anastomose intervitteline et de la partie distale de la veine vitelline gauche.

III. Anatomie du foie : [35]

1. Anatomie morphologique

1.1. Morphologie

Le foie est un organe massif de consistance ferme, de coloration rouge brun, entouré d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, (tunica fibrosa), émanation des gaines fibreuses entourant les vaisseaux portaux.

Son poids, chez le vivant, est de 2,3 à 2,5 kg. Ses dimensions chez l'adulte sont d'environ 28 cm de long sur 15 cm dans le sens antéropostérieur, et 8 cm d'épaisseur au niveau de la partie droite.

Le foie a trois faces : supérieure, inférieure et postérieure.

La face supérieure ou diaphragmatique est moulée sur le diaphragme.

La face inférieure ou viscérale comporte 3 sillons dessinant la lettre H :

- *Un sillon transversal* correspondant au hile hépatique (porta hepatis), point de pénétration et d'émergence des éléments du pédicule hépatique,

– *Un sillon antéropostérieur droit* (fossa vesica felleae) correspondant au lit de la vésicule biliaire (fossette cystique),

– *Un sillon antéropostérieur gauche* (fossa ligamentum teretis) contenant dans sa moitié antérieure le reliquat fibreux de la veine ombilicale gauche (ligament rond), et dans sa moitié postérieure le reliquat fibreux du canal veineux d'Arantius.

Ces trois sillons divisent le foie en 4 «lobes» :

– *Le «lobe droit»*, situé à droite de la vésicule biliaire ;

– *Le lobe carré* (lobus quadratus), limité par le sillon ombilical à gauche, le lit vésiculaire à droite et le hile en arrière (Correspondant en fait au segment IVb) ;

– *Le lobe gauche* à gauche du sillon ombilical,

– *Le lobe de Spiegel* ou lobe caudé (lobus caudatus), situé entre la veine cave inférieure en arrière, le hile en avant et le sillon d'Arantius sur la gauche.

La Face postérieure est moulée sur la face antérieure de la veine cave et sur la convexité du rachis.

1.2. Moyens de fixité du foie

1.2.1. Amarrage du foie aux pédicules vasculaires (VCI et veines hépatiques majeures) :

L'adhérence à la veine cave inférieure par le ligament hépato-cave (Ligament de Makuuchi) et par les veines hépatiques, constitue le moyen de fixité principal du foie.

1.2.2. Formations péritonéales qui relient le foie à la paroi et aux viscères :

Le ligament phrénohépatique, zone d'adhérence lâche de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme ;

Les ligaments péritonéaux :

- Le ligament falciforme ou ligament suspenseur,
- le ligament rond, reliquat de la veine ombilicale, le ligament coronaire,
- Les deux extrémités latérales du ligament coronaire constituent les ligaments triangulaires droit et gauche.

- Le petit épiploon avec ses trois parties : Pars condensata, pars flaccida et pars vasculosa.

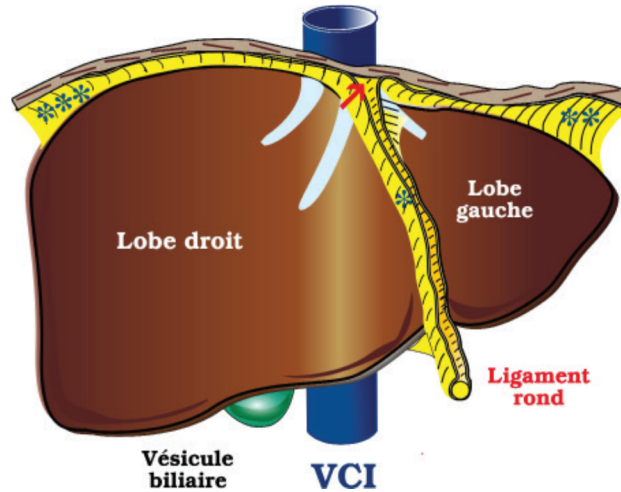


Figure 4 : Vue antéro-supérieure du foie. Ligaments du foie : Ligament falciforme*, ligament triangulaire gauche**, ligament triangulaire droit***, Ligament coronaire -->

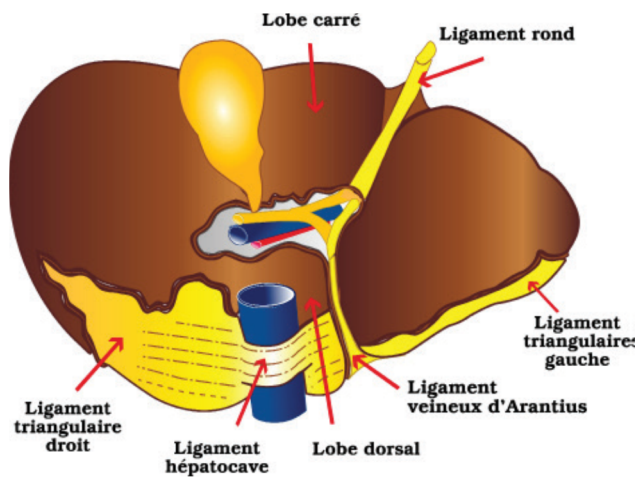


Figure 5 : Vue postéro-inférieure du foie. Ligaments du foie.

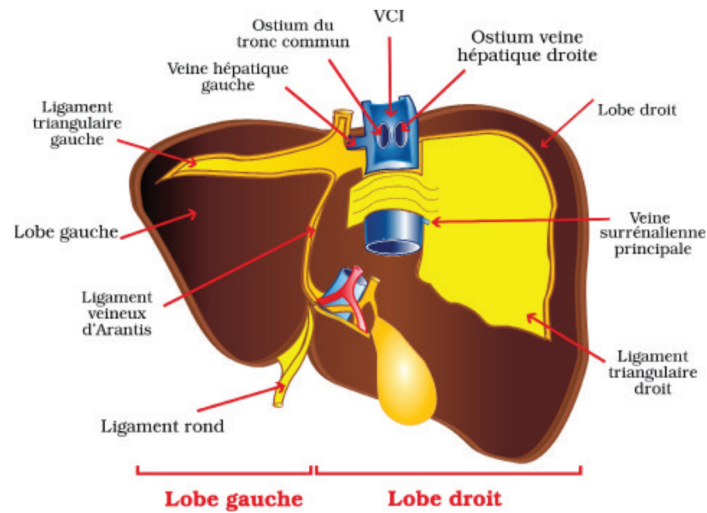


Figure 6 : Vue postéro-inférieure du foie. Ligament du foie et rapports avec la veine cave inférieure rétrohépatique.

2. Anatomie descriptive

2.1. Les pédicules du foie

2.1.1. Le pédicule glissonien

Il comporte 3 éléments qui cheminent groupés à l'intérieur du parenchyme hépatique : La veine porte, l'artère hépatique et le canal biliaire.

a. La veine porte :

Élément le plus volumineux et le plus postérieur. Il constitue l'axe du pédicule glissonien. Le tronc porte se divise au niveau du hile en 2 branches droite et gauche selon un angle de 90 à 100 degrés.

- La veine porte droite continue la direction du tronc porte et se divise à 3cm plus haut en 2 branches : les veines sectorielles antérieure et postérieure droites.

- La veine sectorielle postérieure continue la direction de la veine droite. Après un court trajet transversal, elle décrit une courbe à concavité gauche et postérieure et se divise en 2 branches segmentaires VI et VII.

- La veine sectorielle antérieure droite fait un angle aigu avec la direction générale de la veine porte droite. Elle décrit une courbe à concavité postérieure et donne les veines segmentaires V et VIII.

- La veine porte gauche est longue de 3 à 5 cm et se dirige transversalement dans la partie gauche du hile hépatique, puis se coude à angle droit dans le sillon ombilical (Récessus de Rex) pour prendre une direction postéro-antérieure le long du sillon ombilical. Elle se termine en cul-de-sac à l'insertion du ligament rond à 2 cm du bord antérieur du foie.

La veine porte gauche donne naissance à 4 types de branches :

- Les veines du segment I, au nombre de 2 à 6, naissent dans le hile hépatique à la face postérieure de la veine et se dirigent d'avant en arrière.

- La veine latérale gauche destinée au segment II naît au niveau du coude et continue la direction transversale de la veine porte gauche.

- Les veines latérales des segments III et IV prennent naissance au niveau du cul-de-sac terminal du récessus de Rex.

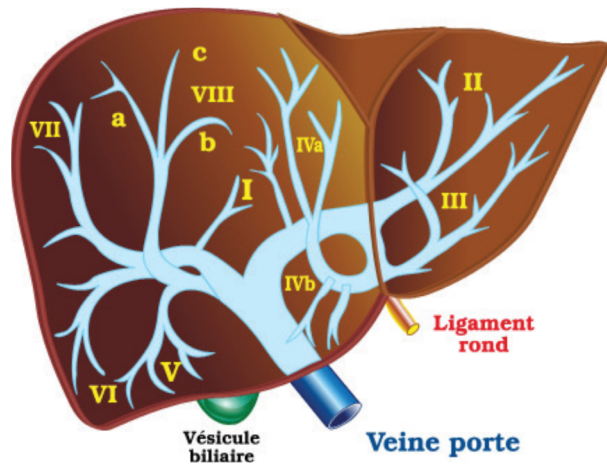


Figure 7 : Systématisation portale intrahépatique.

b. L'artère hépatique :

La distribution artérielle suit dans l'ensemble la division portale.

- La branche artérielle droite chemine d'abord entre le canal biliaire en avant et la branche portale droite en arrière, puis se place en avant de la veine et au-dessus du canal biliaire et se divise rapidement en 2 branches :
- Postérieure pour le secteur postérieur (segments VI et VII).
- Antérieure pour le secteur antérieur (segments V et VIII).
- La branche artérielle gauche se dirige d'abord transversalement en avant et au-dessous de la branche portale. Elle devient hypo-portale au niveau du récessus de Rex où elle donne ses branches de division.

c. Les voies biliaires intrahépatiques:

Le canal biliaire propre se divise au niveau du hile en ses 2 branches droite et gauche.

- **La branche droite** se dirige transversalement dans la partie droite du hile en avant puis au-dessus de la branche portale droite et se divise en 2 branches sectorielles antérieure et postérieure.
- **La branche gauche** suit le trajet transversal de la veine portale gauche, d'abord en avant puis rapidement au-dessus de la veine. Le canal biliaire gauche reçoit :
 - Au niveau du hile à sa face postérieure les branches biliaires du segment I, et à sa face antérieure les canaux biliaires du segment IV.
 - Au niveau du récessus de Rex les canaux postérieurs et antérieurs des segments II et III.

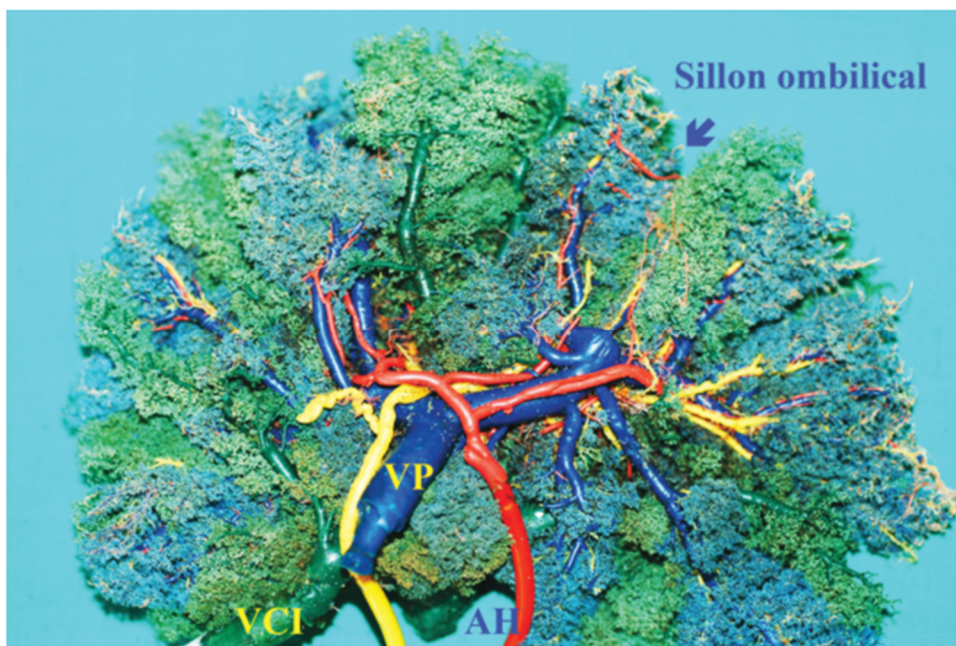


Figure 8 : Vue antéro-inférieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Veine porte (VP) en bleu, artère hépatique (AH) en rouge, voies biliaires en jaune et veine cave inférieure et veines hépatiques en vert. L'artère hépatique du segment IV naît de l'artère hépatique droite.

2.1.2. Le «pédicule sus-hépatique»

Il est constitué par plusieurs veines qui s'abouchent le long du segment rétro et sushépatique de la veine cave inférieure. Ces veines amarrent la face postérieure du foie aux faces antérieures et latérales de la veine cave inférieure rétrohépatique.

a. Les veines du foie dorsal :

Les veines dorsales ou spigeliennes drainent le segment 1. Elles sont au nombre de 1 à 4 et s'abouchent dans le tiers inférieur de la veine cave rétrohépatique.

b. Les veines du foie ventral ou principal :

Elles constituent les veines hépatiques principales qui s'abouchent au niveau du confluent cavo-sus-hépatique. La veine sushépatique gauche draine le lobe gauche et est formée par la confluence d'un nombre variable de veines qui convergent en éventail à la partie postérieure et droite du lobe, au contact du sillon d'Arantius.

Le segment terminal de la veine forme souvent le bord postérieur du foie, recouvert simplement par le tissu conjonctif du ligament triangulaire gauche.

Les veines sus-hépatiques accessoires

Elles sont au nombre de 2 : Les veines hépatiques moyenne et inférieure droites.

Elles ont un trajet oblique de bas en haut et de dehors en dedans vers le segment rétrohépatique de la veine cave inférieure.

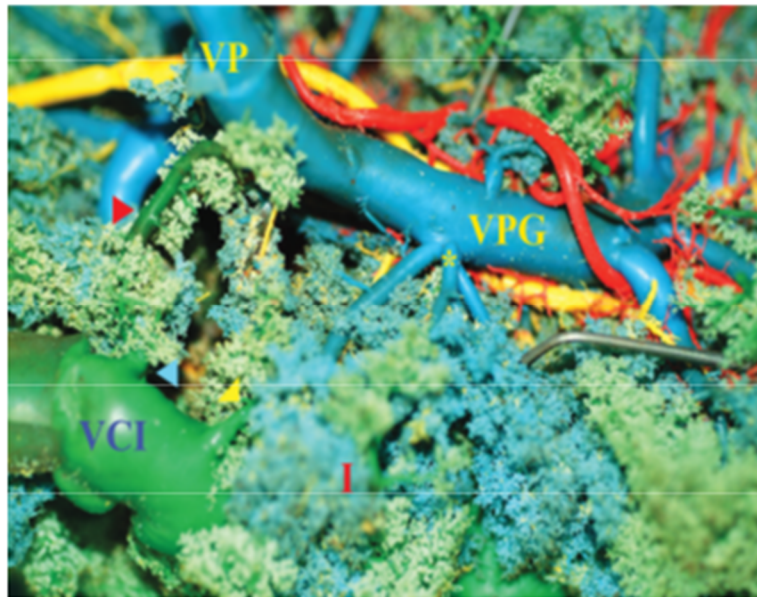


Figure 9 : Foie humain injecté de silicone colorée. Vascularisation et drainage veineux hépatique du lobe dorsal. Les veines portales* du lobe dorsal (I) naissent de la veine portale gauche (VPG). Le drainage veineux hépatique se fait directement dans la veine cave inférieure (VCI) par 3 veines dorsales : veine dorsale principale du Spiegel (□), veine dorsale de la partie paracave (□) et veine hépatique du processus caudé (□).

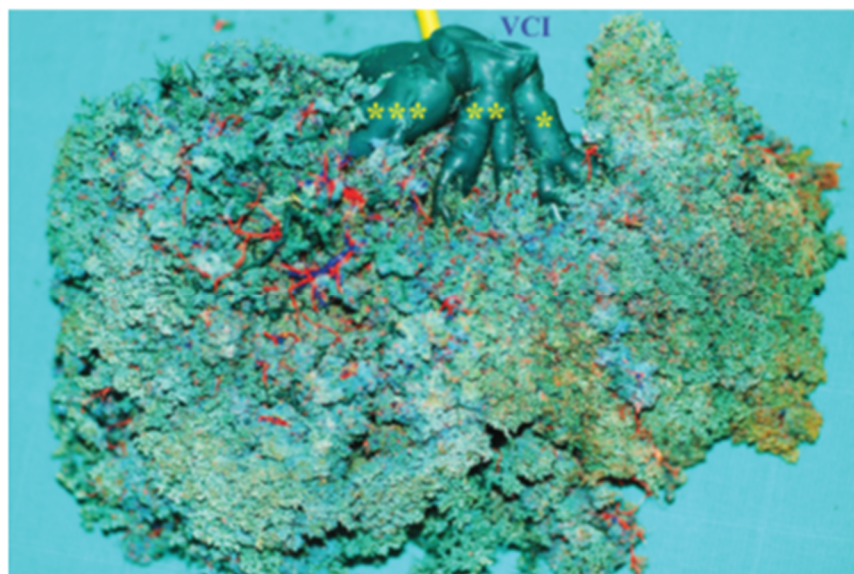


Figure 10 : Vue antéro- supérieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Disposition des veines hépatiques majeures. Veine hépatique droite*, veine hépatique sagittale** et veine hépatique gauche*.**

3. Anatomie chirurgicale

Le foie est un organe porte, interposé entre deux circulations veineuses : la circulation porte et la circulation cave par l'intermédiaire des veines hépatiques.

Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique, avec leur canal biliaire correspondant, se divisent au fur et à mesure de leur cheminement, ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule.

L'ensemble est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par une émanation fibreuse de la capsule de Glisson, (pédicule Glissonien).

Le pédicule hépatique se divise au niveau du hile en deux branches pédiculaires déterminant deux parties, une droite et une gauche séparées par la scissure principale (foies droit et gauche). Chacune de ces branches se divise elle-même en deux branches, une antérieure et une postérieure, donnant ainsi quatre secteurs, deux à droite et deux à gauche,

Chacune de ces branches se divise à son tour en deux, une supérieure et une inférieure, déterminant les segments.

Entre ces territoires cheminent les veines hépatiques qui drainent le sang des deux parties du foie contiguës vers la veine cave.

Les segments sont indépendants les uns des autres, et sont séparés par les veines hépatiques et peuvent, de ce fait, être réséqués sans compromettre le fonctionnement du parenchyme restant. Ce concept est à la base de la chirurgie hépatique moderne : la chirurgie d'exérèse anatomique.

3.1. Les scissures du foie

La chirurgie du foie exige la connaissance précise de 4 scissures : la scissure principale qui sépare les foies gauche et droit, la scissure ombilicale, seule visible à l'examen du foie, la scissure latérale droite et la scissure latérale gauche.

- *La scissure principale*, suit le milieu du lit vésiculaire, coupe le hile du foie et aboutit au bord gauche de la veine cave inférieure. Cette scissure est occupée par la veine sus-hépatique sagittale, véritable axe vasculaire du foie.

- *La scissure ombilicale* suit à la face inférieure du foie le sillon du ligament rond en avant et le sillon d'Arantius en arrière et à la face antéro-supérieure du foie, elle suit le bord gauche du ligament falciforme.

- *La scissure latérale droite* répond en profondeur à la veine sus-hépatique droite.

Elle divise le foie droit en 2 secteurs :

-Le secteur paramédian de Couinaud ou secteur antérieur, foie in vivo (segments V et VIII).

-Le secteur latéral en fait postérieur in vivo (segments VI et VII).

Le plan de la scissure est oblique en bas et à gauche suivant un angle ouvert à droite de 30 à 45° environ.

- *La scissure latérale gauche*, suit une ligne arciforme oblique à gauche et en avant, allant de la veine sus-hépatique gauche à un point situé à droite du milieu du bord antérieur du lobe gauche.

3.2. Segmentation hépatique

La connaissance de l'architecture vasculaire du foie est à la base de la description moderne des territoires hépatiques. Le foie peut être divisé en un foie gauche et un foie droit séparés par la scissure sagittale.

Chaque foie comporte 2 secteurs : l'un près de la scissure principale dit secteur paramédian et l'autre distal dit secteur latéral.

Le lobe caudé et le parenchyme sous-jacent forment le secteur dorsal.

Le foie droit est donc constitué de 2 secteurs que nous pouvons dénommer in-vivo :

- *Secteur postérieur* situé en arrière et à droite de la scissure latérale droite. Il est constitué des segments VI et VII.
- *Secteur antérieur* en avant du précédent subdivisé en segment V inférieur et VIII supérieur.

Au total :

A droite : 2 pédicules glissoniens, un antérieur et l'autre postérieur pour les secteurs correspondants. Chacun se divise en deux branches, une supérieure et une inférieure. Au-delà, chaque division individualise des sous-segments.

C'est le cas du segment VIII : Un VIIIa antérieur, un VIIIb moyen, et un VIIIc postérieur.

A gauche : la division est plus complexe.

Le pédicule gauche se divise en deux branches au niveau du coude qui se forme entre sa portion hilare et la partie antéropostérieure qui se termine par le récessus de Rex.

Le foie gauche comporte aussi 2 secteurs :

- *Le secteur paramédian* correspond aux segments III et IV (Selon Couinaud) ou IV (Selon la nomenclature anglo-saxonne).
- *Le secteur latéral* constitué des segments II (Selon Couinaud) ou II et III (Selon la nomenclature anglo-saxonne).

Cette division vasculaire permet d'individualiser 8 segments indépendants : La numérotation de ces segments a été déterminée en partant du centre vers la périphérie [1].

- le segment 2 correspond au secteur latéral gauche.
- les segments 3 et 4 constituent le secteur paramédian.
- le segment 5 (inférieur) et le segment 8 (supérieur) constituent le secteur antérieur droit.
- le segment 6 (inférieur) et le segment 7 (supérieur) constituent le secteur postérieur droit.
- Le segment 1 correspond au lobe de Spiegel.
- Le lobe carré ne correspond qu'à la partie antérieure et inférieure du segment IV (IVb).

3.3. Systématisation des veines hépatiques

3 veines hépatiques principales s'abouchent dans la veine cave inférieure : les veines hépatiques droite, médiane (ou sagittale) et gauche.

Les veines hépatiques divisent le foie en 4 secteurs. Les limites ou scissures entre les secteurs ne sont pas apparentes à la surface du foie.

La veine hépatique droite est un gros tronc veineux qui se jette au bord droit de la veine cave. Elle draine principalement le secteur postérieur et accessoirement et en partie le secteur antérieur droit.

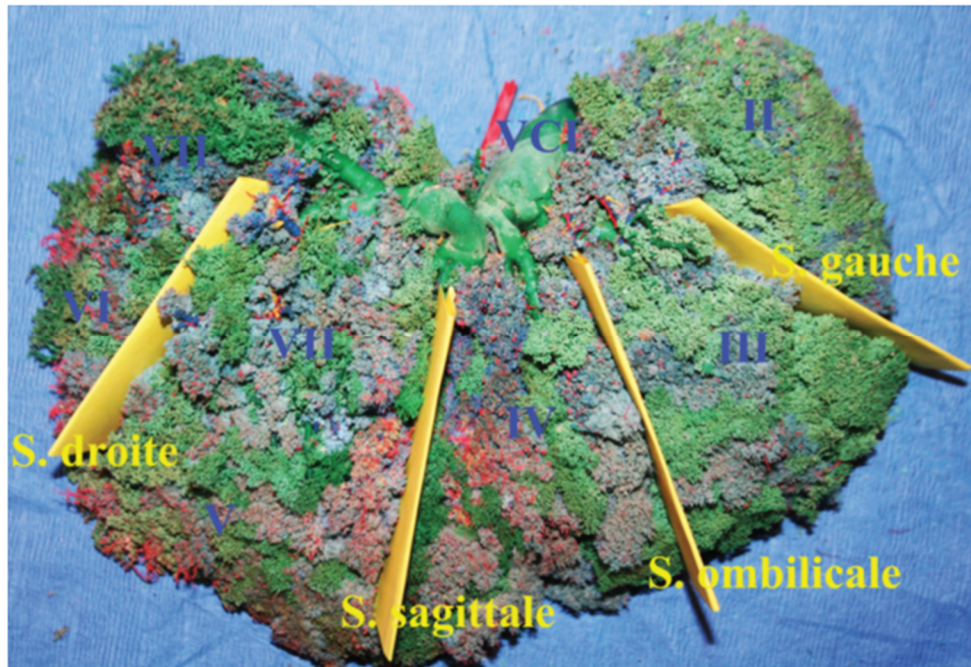


Figure 11: Vue antéro-supérieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Scissures portales droite, sagittale et gauche et scissure ombilicale.

La veine sus-hépatique gauche chemine entre les secteurs paramédian et latéral du foie gauche qu'elle draine.

La veine sus-hépatique médiane est formée par la jonction de deux branches droite et gauche à la partie moyenne du foie, dans le plan du hile. Elle chemine dans la scissure principale du foie qui sépare le foie droit du foie gauche. Le lobe dorsal a des veines hépatiques indépendantes (Veines dorsales) qui se jettent directement dans la veine cave rétrohépatique.

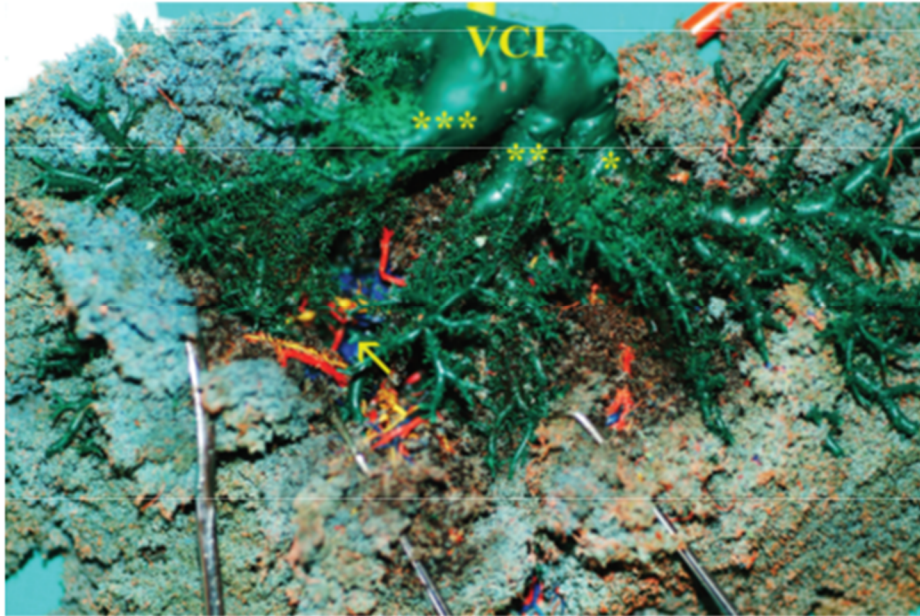


Figure 12 : Foie éclaté étalé (disposition ex vivo).Le secteur postérieur droit est antériorisé.

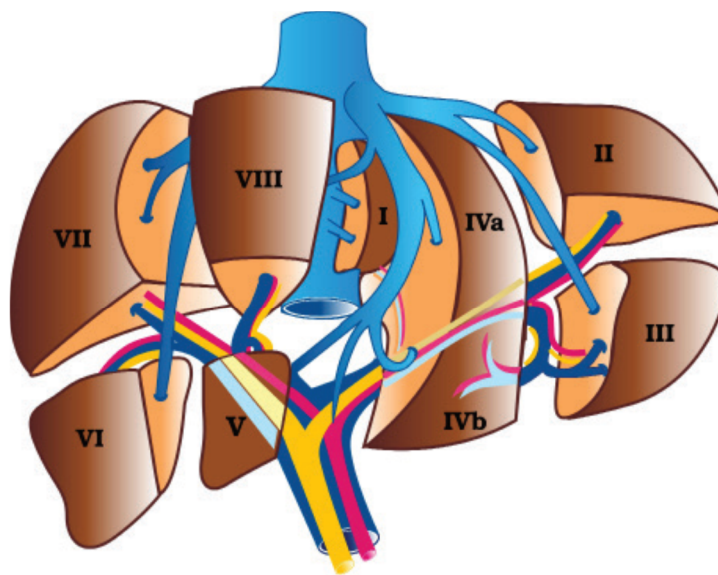


Figure 13 : Vue antéro- supérieure d'un foie humain injecté de silicone colorée. Veines hépatiques majeures. Veine hépatique droite* drainant le secteur postérieur, Veine hépatique sagittale** drainant le secteur antérieur et le segment IV et la veine hépatique gauche* drainant les segments II et III. Le pédicule glissonien du segment VIII (Flèche jaune) trifurque pour donner naissance aux pédicules des sous segments antérieur, postérieur et interne.**

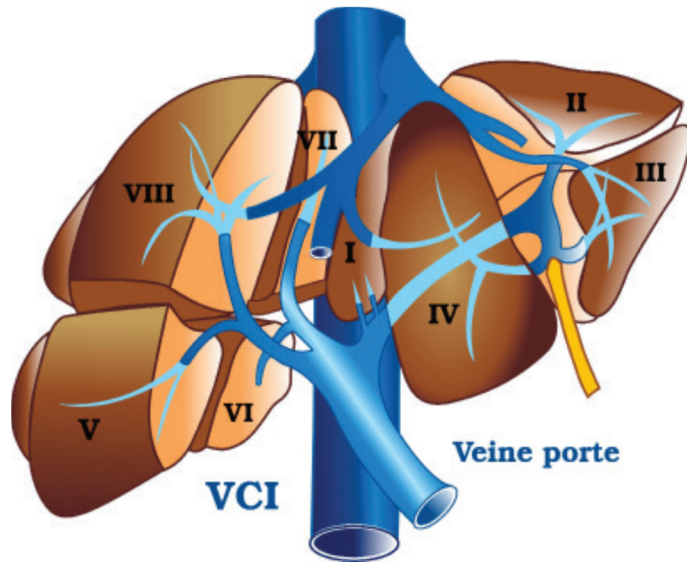


Figure 14 : Foie éclaté in vivo. Le secteur postérieur (Segments VI et VII) est derrière le secteur antérieur (Segments V et VIII). Le secteur dorsal (I) est profondément enchâssé au contact de la veine cave inférieure rétrohépatique.

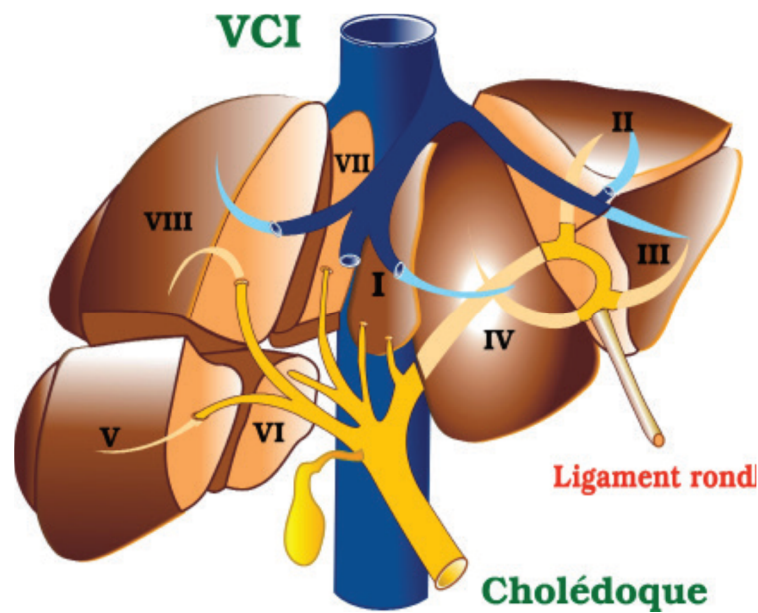


Figure 15 : Foie éclaté in vivo. Systématisation biliaire intrahépatique (Type modal).

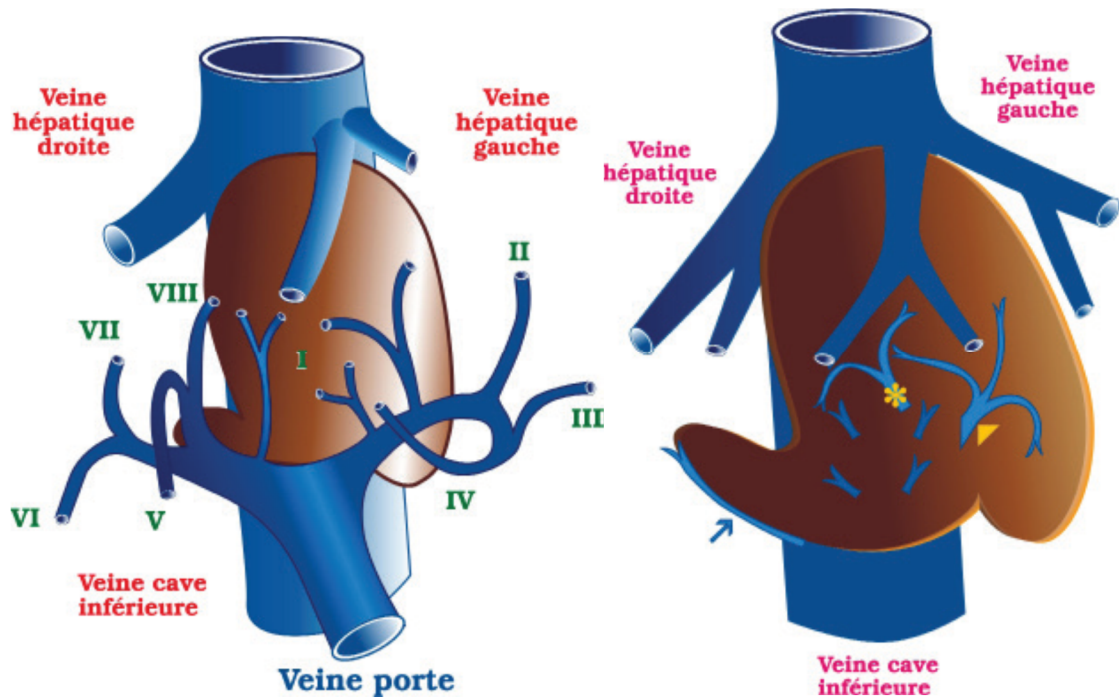


Figure 16 et 17 : Vascularisation portale et drainage sus-hépatique du lobe dorsal. Les veines portales du lobe de Spiegel (partie gauche du lobe dorsal) naissent de la veine porte gauche.

La partie paracave et le processus caudé est irrigué par des branches naissant de la veine portale droite (schéma de gauche). Le drainage veineux hépatique est assuré par plusieurs veines dorsales se jetant directement dans la veine cave inférieure (schéma de droite). Veine dorsale principale du lobe de Spiegel, veine dorsale principale de la partie paracave et veine hépatique du processus caudé →(limite droite du lobe dorsal).

IV. Histologie hépatique : (36)

Le foie est organisé en unités structurales appelées lobules hépatiques. Ces derniers ont une forme hexagonale irrégulière et sont séparés entre eux par de fins septa de tissu collagénique de soutien. Aux coins de l'hexagone, on peut trouver 3 à 6 espaces appelés espaces portes. Ces derniers sont constitués d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte et d'un canal biliaire.

Le lobule hépatique est centré par une veine dite veine Centro-lobulaire. Par ailleurs, de la périphérie du lobule au centre, on trouve des travées dénommées travées de Remak, qui ont une disposition radiaire et sont essentiellement constituées d'hépatocytes, de cellules endothéliales et de macrophages ou cellules de küpffer. Entre les travées cheminent des capillaires sinusoïdes. Le sang provenant des espaces portes converge par les sinusoïdes vers les veines centro-lobulaires, puis ces dernières se jettent dans les veines sus hépatiques. A l'opposé, la bile circule par voie centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires des espaces portes.

L'espace de Kierman ou espace porte est formé de tissu conjonctif fibreux à l'intérieur duquel on trouve des vaisseaux sanguins (branches de la veine porte et de l'artère hépatique), des vaisseaux lymphatiques, et un ou plusieurs canaux biliaires à lumière arrondie et épithélium cubique ou prismatique.

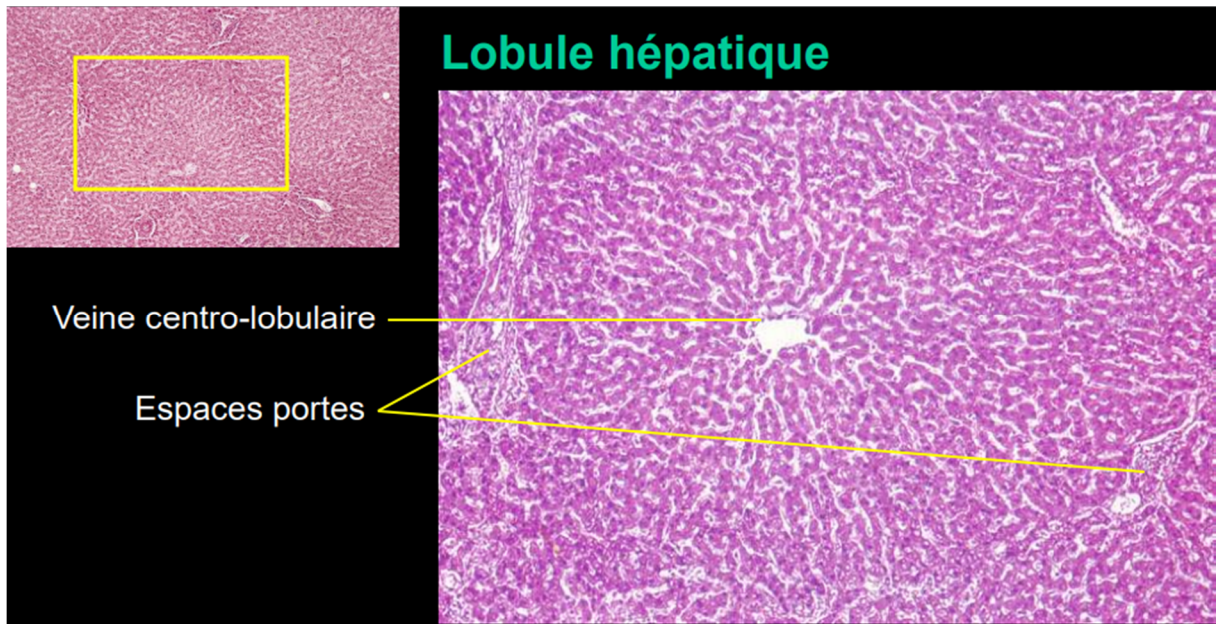


Figure 18 : Schéma montrant le lobule hépatique

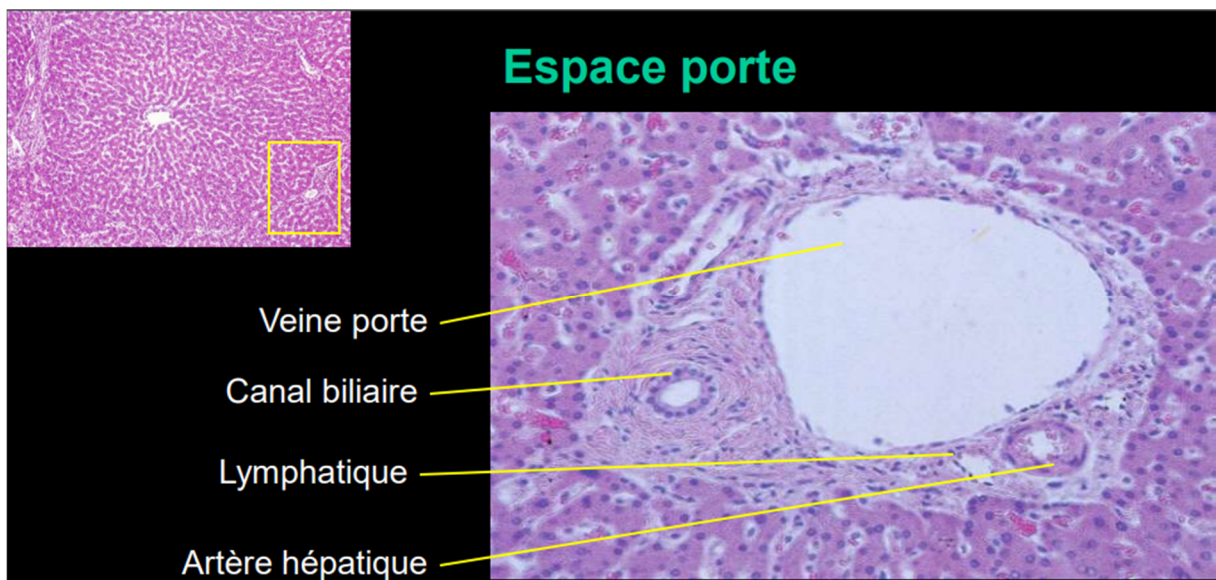


Figure 19 : Schéma montrant l'espace porte

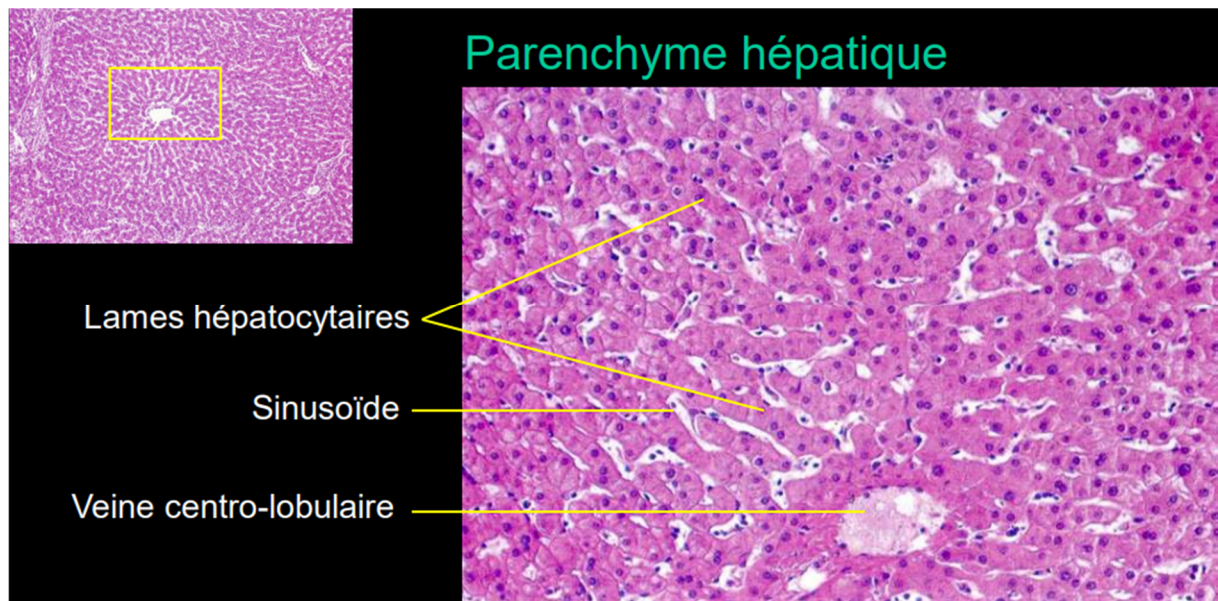


Figure 20 : Schéma montrant le parenchyme hépatique

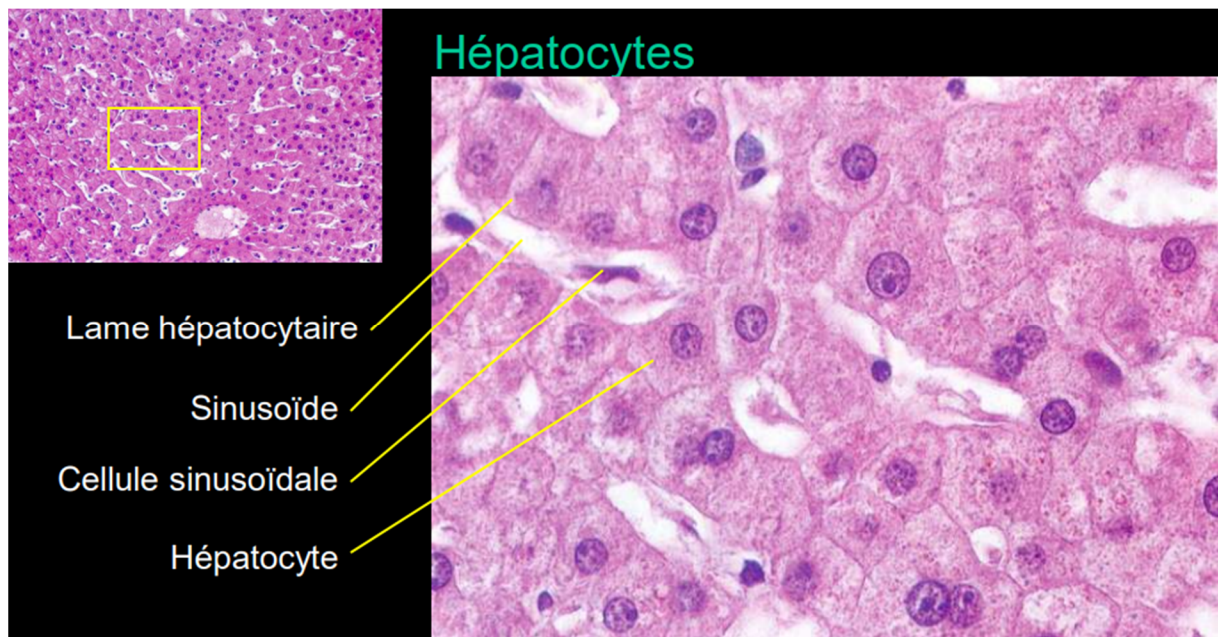


Figure 21 : Schéma montrant les hépatocytes

V. Pathogénie :

1. La cellule neuroendocrine :

1.1. Origine embryologique :

L'essor de l'embryologie et de la biologie moléculaire a permis d'améliorer les connaissances concernant les cellules du système endocrinien diffus et leur origine embryologique. En effet, bien que certaines cellules dérivent effectivement de la crête neurale (c'est le cas des cellules de la médullo-surrénale et les cellules para-folliculaires de la thyroïde par exemple), il est actuellement démontré que les cellules neuroendocrines proviennent des mêmes précurseurs que les cellules épithéliales avoisinantes [23].

Ainsi, dans le pancréas la même cellule souche est responsable du développement des cellules acinaires, canalaire, centro-acinaire et endocrine. La situation est plus complexe au niveau du tube digestif. L'intestin embryonnaire est subdivisé en 3 segments : intestin antérieur, moyen et postérieur [37] chacun possédant un pool de cellules souches d'où dérivera l'ensemble des cellules épithéliales du segment considéré. Les cellules endocrines digestives ne dérivent donc pas d'un précurseur unique mais d'un précurseur spécifique à chacun des trois segments digestifs. Toutefois, comme dans les autres organes périphériques, ce précurseur est commun aux cellules endocrines et aux différents types de cellules exocrines qui les entourent.

La différenciation des cellules souches en cellules endocrines se fait sous l'effet de plusieurs facteurs différents en fonction de l'organe considéré ; mais le schéma reste similaire et la différenciation suit globalement 3 étapes successive [38] :

- L'émergence du précurseur commun à l'ensemble des cellules endocrines de l'organe en réponse à l'induction d'un facteur de transcription spécifique tel que la neurogénine 3 pour le tube digestif et le pancréas endocrine [39,40] ;
- L'émergence des précurseurs des différentes lignées endocrines présentes au sein de l'organe, cette étape dépend de l'activation séquentielle de plusieurs facteurs de transcription ;
- La différenciation terminale des cellules endocrines en cellules spécialisées, étape elle-même contrôlée par différents facteurs spécifiques.

1.2. Localisations anatomiques :

Les cellules neuroendocrines sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme où elles forment :

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

Ceci explique la possibilité des TNEs d'émerger à partir de tout organe ou tissu comportant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastro-entéro-pancréatique qui est atteint.

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

1.3. Fonctions

La cellule neuroendocrine a la propriété de synthétiser puis de sécréter une ou plusieurs hormones. Ces substances chimiques peuvent être de nature lipidique : c'est le cas des hormones stéroïdes (testostérone/oestrogène) ou protidique (solubles dans le plasma).

L'hormone, une fois sécrétée, agit d'une manière sélective sur une cellule cible. Cette dernière exprime des récepteurs spécifiques qui, stimulés par la fixation de l'hormone, lui permettent de modifier l'activité biologique de la cible et induire un rétro contrôle négatif sur la production de l'hormone. Il y'a ainsi un équilibre entre la synthèse/sécrétion des hormones.

Trois voies d'action des hormones sont possibles :

- La mode endocrine : la voie endocrine qui correspond au passage de l'hormone dans la circulation sanguine et à sa diffusion dans l'ensemble de l'organisme, opérant ainsi une action sur des cibles cellulaires situées à distance ;
- La voie paracrine : qui correspond à la diffusion locale de l'hormone, permettant ainsi une action sur des cibles cellulaires à courte distance;
- La voie autocrine : où le médiateur chimique est libéré dans le milieu extracellulaire pour agir en retour directement sur la cellule responsable de sa synthèse.

Les hormones peptidiques, après leur synthèse au niveau des cellules endocrines, vont être stockées dans des vésicules ou grains de sécrétion. Ces derniers après une stimulation extra cellulaire, libèrent leur contenu hormonal par exocytose dans le tissu conjonctif pour rejoindre le réseau vasculaire. Les grains de sécrétion, en plus de leur rôle de stockage, assurent aussi la maturation des hormones qu'ils contiennent. En effet, et moyennant un équipement enzymatique et moléculaire riche, ils permettent l'activation de la pro-hormone inactive en hormone prête à être secréter dans le milieu extracellulaire [41]. L'exemple le plus connu de ces enzymes est celui des convertases PC1 2 et 3 [42].

La matrice de ces grains comporte également des constituants spécifiques qui interviennent probablement dans la maturation, le stockage et la sécrétion des hormones : les mieux connus sont les chromogranines (A et B).

Les grains de sécrétion ne sont pas les seuls organites caractéristiques des cellules endocrines.

Un autre exemple est constitué par les vésicules neurosécrétoires (ou small synaptic vesicles).

Ces organites ne sont pas spécifiques des cellules endocrines : ce sont les homologues des vésicules présynaptiques des neurones. Il n'est donc pas surprenant que les constituants moléculaires des vésicules neurosécrétoires soient identiques à ceux des vésicules présynaptiques : les plus caractéristiques sont la synaptophysine, la synaptotagmine et la synaptobrévine [43]. Les fonctions physiologiques des vésicules neurosécrétoires restent encore mal connues ; il est probable que les neuropeptides qu'elles contiennent et libèrent dans le milieu extracellulaire par exocytose, contribuent à la régulation de certaines fonctions des cellules endocrines.

2. Détection des cellules neuroendocrines

Les protéines composant les organites des cellules neuroendocrines (*marqueurs généraux*) ainsi que leurs produits de sécrétion (*marqueurs spécifiques*) servent comme marqueurs pour détecter ces cellules dans leur état normal mais aussi néoplasique.

2.1. Les marqueurs généraux :

Ils peuvent être regroupés en grandes catégories de spécificité variable [44] :

i. *Marqueurs cytosoliques* : Ils sont représentés essentiellement par la Neuron Specific Enolase (NSE), qui est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines (ou encore la protéine la protéine PGP9.5)

ii. *Marqueurs associés aux petites vésicules* : La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire de 38 KDa qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines.

iii. *Marqueurs associés aux granules de sécrétion* : Les chromogranines A, B et C sont des protéines solubles faisant partie de la famille des Granines qui comportent les chromogranines et sécrétogranines. On connaît actuellement six types de Cg : CgA, CgB ou sécrétogranine I, CgC ou sécrétogranine II puis les sécrétogranines III, IV, V et VI. Ces protéines sont synthétisées et stockées dans les granules des cellules neuroendocrines dont elles font partie des constituants de la matrice cellulaire [45,46].

La chromogranine A est un déterminant essentiel de la formation des grains de sécrétion [47, 48] ; elle joue un rôle important dans le processus de fusion déclenchant l'exocytose et la libération du contenu des grains de sécrétion dans le milieu extracellulaire [49].

iv. *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 neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNEs, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs d'où un manque important de spécificité.

2.2. Les marqueurs de produits de sécrétion spécifique

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les TNEs peuvent être détectés par immunohistochimie. Les anticorps utilisés permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs, les TNEs pouvant synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones.

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

Mise à part leur capacité à produire et sécréter des amines et peptides, ainsi que leur expression de marqueurs endocrines généraux et spécifiques, et toujours dans le cadre de leur phénotype commun, les TNEs, quelles que soient leurs localisations, expriment à leurs surfaces des récepteurs peptidiques tels que les récepteurs à la somatostatine. Cinq récepteurs ont été découverts, membres de la famille de la protéine G, codés par des gènes distincts sur les chromosomes [11, 14, 16, 17, 20].

Ces récepteurs ont été numérotés par ordre chronologique de leur découverte, Sst1, Sst2, Sst3, Sst4 et Sst5. Tous ces récepteurs ont une forte affinité pour la somatostatine endogène, mais une affinité variable pour les différents analogues synthétisés. En effet, plusieurs techniques ont été mises au point utilisant les caractéristiques des cellules endocrines (sécrétion de métabolites et expression des récepteurs à la SSA) et ont permis une amélioration de la détection des TNE mais aussi d'élargir le spectre des traitements proposés.

3. Origine des TNEs du foie

L'origine des PHNETs continue d'être une enquête en cours et un mystère avec trois théories avancées au cours de la dernière décennie [50].

Ces théories comprennent :

- 1- La transformation possible de cellules souches malignes du foie [51] ;
- 2- La différenciation des cellules pancréatique hétérotopique ectopique ou tissu surrénalien situé dans le foie [52] ;
- 3- La transformation de cellules neuroendocrines dans l'épithélium des voies biliaires intrahépatiques [53].

La théorie des voies biliaires est la plus favorisée et la plus précise, étant donné que le canal biliaire contiennent des cellules neuroendocrines argentaffine [54, 55], et l'hypothèse que l'inflammation chronique dans le système biliaire peut induire une métaplasie intestinale conduisant au développement de tumeurs neuroendocrines [56].

VI. Classification anatomopathologique

1. Classification OMS

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

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. Les TNE bien différenciées présentent un aspect morphologique similaire aux cellules normales au contraire des TNE peu différenciées.

- *Le grade histologique* : cette notion fut introduite pour la première fois par l'European Neuroendocrine Tumor Society (l'ENETS) en 2006. Le grade histologique se réfère à l'agressivité biologique inhérente de la tumeur. Il prend en compte les capacités prolifératives de la lésion et il est défini par deux paramètres : l'indice mitotique et l'indice Ki67 [57].

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 est un antigène présent dans les cellules prolifératives en phases G1, S, G2 et M.

Il est détecté par immunohistochimie ou immunofluorescence. Selon les recommandations de l'OMS, l'index Ki67 doit être évalué à l'aide de l'anticorps

MIB-1 en comptant le pourcentage de cellules positives dans au moins 500 cellules tumorales après avoir repéré les zones de plus fort marquage nucléaire.

Le grade final est déterminé par l'indice (mitotique ou Ki67) qui place la tumeur dans la plus haute catégorie de grade.

Trois grades ont été définis et des seuils ont été fixés selon les études précédentes et l'expérience des experts [58] :

- Le grade 1 : correspond à des tumeurs peu proliférantes et relativement indolentes.
- Le grade 2 : représente des tumeurs de capacité proliférative intermédiaire et modérément agressives.
- Le grade 3 : correspond à des tumeurs fortement prolifératives et de haute agressivité.

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 TNEs 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 TNEs G2, ont été identifiées et ont nécessité ainsi une nouvelle catégorie : *les TNEs bien différenciées de G3* [59].

Ceci a imposé une modification de la classification OMS des TNEs du tube digestif. Ainsi, la classification OMS 2017 sépare, actuellement, les TNEs bien différenciées G1, G2 ou G3 des CNE peu différenciés G3 [60].

Tableau 1 : 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%

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

- Les tumeurs neuroendocrines G1, définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un index mitotique inférieur à 2 et un indice de prolifération Ki67 inférieur ou égale à 3%.
- Les tumeurs neuroendocrines G2, définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un index mitotique compris entre 2 et 20 et un indice de prolifération Ki67 compris entre 3 et 20%.
- Les tumeurs neuroendocrines G3 sont des tumeurs morphologiquement bien différenciées, qui présente un index mitotique $> 20/10$ HPF et un index Ki67 $>20\%$.
- Les carcinomes neuroendocrines, correspondent au grade 3 (G3) et sont définis comme des tumeurs peu différenciées, susceptibles de se présenter sous deux types :
 - Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules,
 - Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

Ces deux dernières catégories (TNE G3 et CNE) sont rassemblées sous le terme « néoplasies neuroendocrines NNE ».

• 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). L’existence de précurseurs communs aux cellules endocrines et aux autres populations de

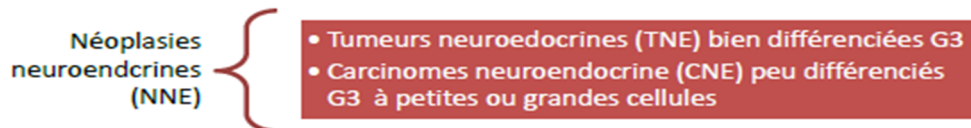


Figure 22 : néoplasies neuroendocrines selon l’OMS 2017.

cellules épithéliales qui les entourent explique ces tumeurs mixtes. Les deux composantes doivent être gradées en fonctions des classifications spécifiques de chacune. Par ailleurs, chaque composante doit représenter au moins 30% de la population cellulaire de la tumeur pour que cette dernière puisse être qualifiée de MiNEN.

La classification OMS 2017 des TNE digestives devient ainsi :

Tableau 2 : Grades histologiques des TNE digestives selon la classification OMS 2017

Grade histologique	Indice mitotique	Index ki-76
• <i>Tumeur neuroendocrine (TNE)</i>		
<i>Grade 1 (TNE G1)</i>	<2	<3%
<i>Grade2 (TNE G2)</i>	2-20	3-20%
• <i>Néoplasie neuroendocrine (NNE)</i>		
<i>Grade 3 (TNE G3)</i>	>20	>20%
<i>Grade 3 (CNE)</i>	>20	>20%

L'extension ganglionnaire et à distance n'apparaît pas dans cette classification purement histologique ; seule la classification TNM, comme dans les autres modèles de tumeurs cancéreuses, donne cette information.

Parce que cette classification est fondée sur des caractéristiques pathologiques bien définis tels que la taille, l'invasion lymphovasculaire, le nombre de mitose, l'étiquetage K-67, l'invasion des organes adjacents, le grade cellulaire, les marqueurs de la prolifération cellulaire, et la production de substances biologiquement actives, elle pourrait être appliquée à différents sites autres que le tractus gastro-intestinal et le pancréas (p. ex., le foie), et c'est le cas de notre étude [61].

2. Classification TNM :

Cette classification est publiée pour la localisation pancréatique mais elle est déjà utilisée en pratique pour les autres localisations digestives. La grande modification par rapport à la classification OMS 2010 est l'inclusion du groupe des TNEs bien différenciées de grade 3. Le terme MiNEN remplace celui de MANEC. Le cut-off de du Ki-67 entre les grades 1 et 2 y a été revu afin d'inclure dans le grade 1 les valeurs strictement <3% (soit un index compris entre 2 et 3% avec un ou plusieurs chiffres après la virgule). Le cut-off reste inchangé pour les mitoses. Les lésions hyperplasiques n'y sont plus définies.

- Tumeurs neuroendocrines G1
- Tumeurs neuroendocrines G2
- Tumeurs neuroendocrines G3
- Carcinomes neuroendocrines G3 (de type à grandes ou à petites cellules)
- Tumeurs mixtes neuroendocrines - non neuroendocrines (MiNEN) (62)

Définition du grade :

* 10 CFG (champs à fort grandissement) = 2 mm². Au moins 50 champs sont évalués dans les zones de plus haute densité mitotique; la valeur est ramenée à une valeur moyenne pour 10 champs représentant 2 mm² d'anticorps MiB1 ; % sur 500 cellules tumorales dans les zones les plus riches en cellules positives ; il est préconisé de faire un compte manuel précis à partir d'images imprimées, et non de faire une simple estimation visuelle [REID 2015].

Tableau 3 : Grade de différenciation selon TNM

Grade	Indice mitotique (pour 10 CFG*)	Indice de prolifération Ki67 (%□)
G1	< 2	< 3
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20



Etude pratique



A. Observation

Présentation de l'observation :

Il s'agit de Mme B. K. âgée de 33 ans, mariée et mère de 5 enfants, originaire de Tafraout et résidente à Casablanca, ayant comme antécédents personnels une allergie à la pénicilline, et comme antécédents familiaux un cancer du sein chez la mère.

La patiente a été admise pour douleur abdominale chronique avec altération de l'état général (en 2011). Le début de sa symptomatologie remonte à 3 mois par l'installation progressive d'une asthénie et de douleur abdominale avec notion d'amaigrissement chiffré à 25kg en 3 mois, sans notion de fièvre, de nausées, des vomissements, ni d'ictère.

A l'examen, la patiente était asthénique, avec une légère pâleur cutanéomuqueuse, et un examen abdominal normal.

A la biologie, la numération formule sanguine et l'ionogramme étaient sans anomalies. Le bilan hépatique était normal, la sérologie de l'hépatite B était positive, l'alpha foeto-proteine était élevée à 320 ng/ml.

L'échographie abdominale a mis en évidence un foie d'hépatopathie chronique avec présence d'une image hypo échogène hétérogène de 3,1/ 7,2 cm en faveur d'un CHC sans notion de thrombose ni d'ascite.

L'examen tomodensitométrique abdominal a objectivé une masse hépatique au niveau du segment VII de 7 cm x 6 cm d'allure suspecte.

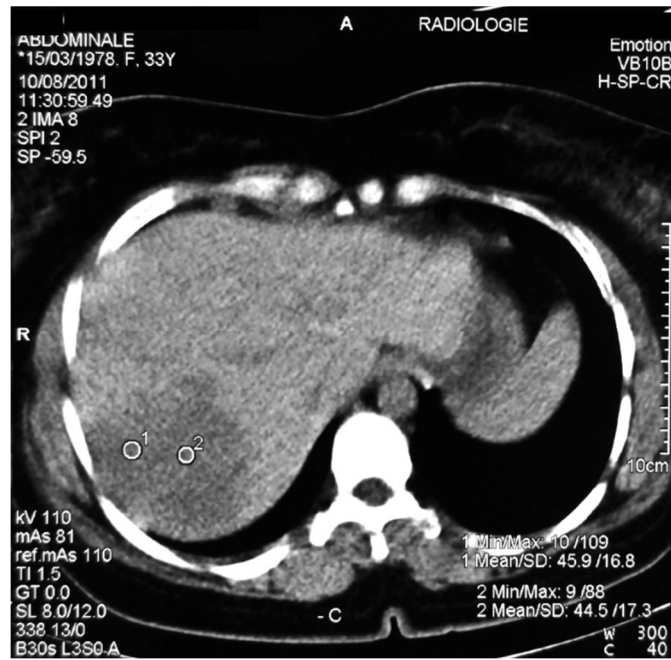


Figure 23 : coupe tomodensitométrique abdominale sans injection de produit de contraste montrant une masse hypo dense au dépens du segment VII hépatique mesurant 6 cm x 7,4 cm.

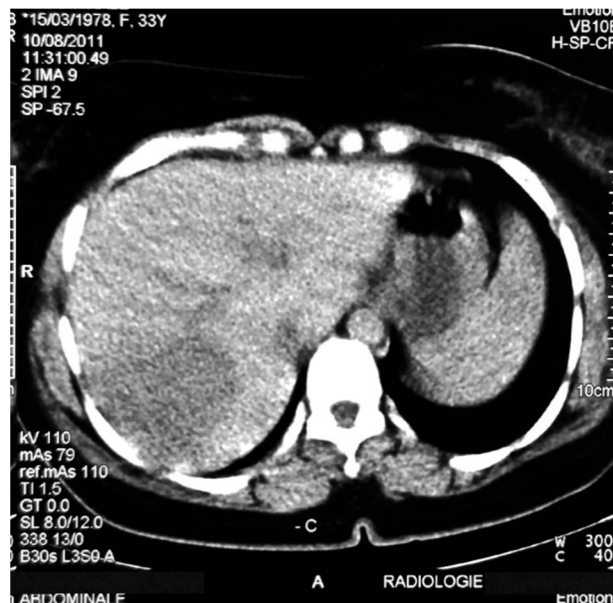


Figure 24 : coupe tomodensitométrique abdominale sans injection de produit de contraste montrant une masse hypo dense aux dépens de segment VII hépatique avec des contours irréguliers.

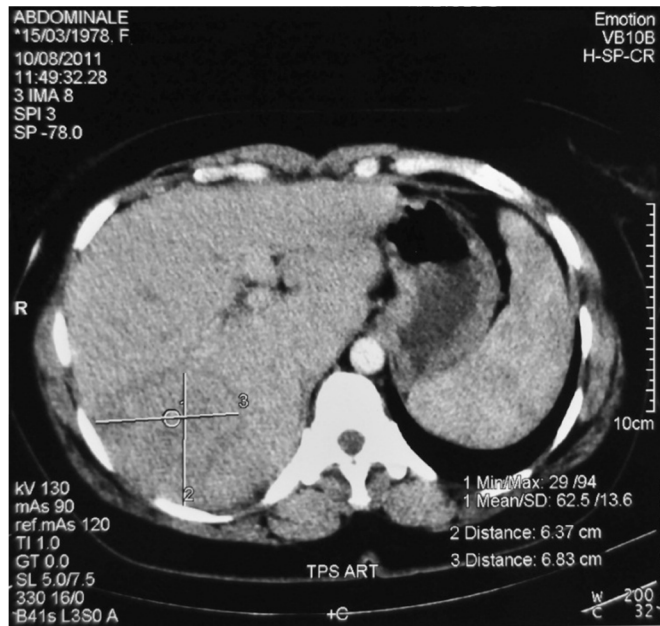


Figure 25: coupe de scannographie abdominale après injection du produit de contraste montrant une masse hypodense d'environ 6 sur 7 cm situé au niveau du segment VII du foie, se rehaussant modérément après injection de contraste et de manière hétérodense avec un halo périphérique hypodense.

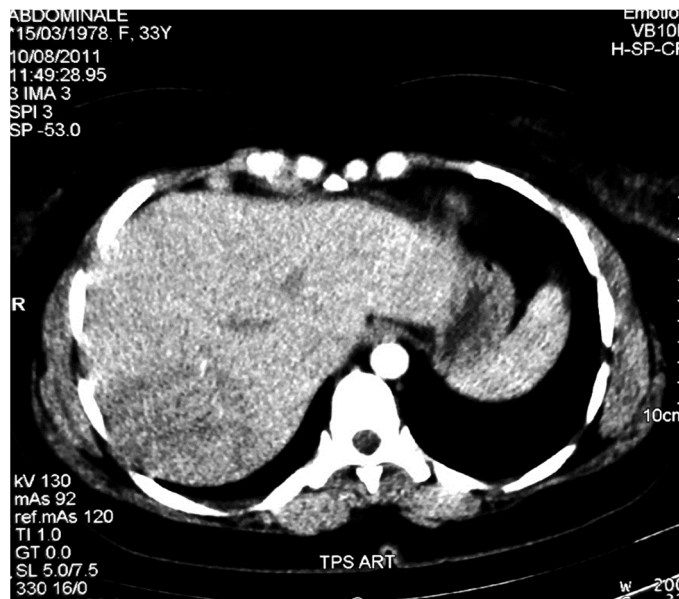


Figure 26: coupe de scannographie abdominale après injection du produit de contraste montrant une masse hypodense d'environ 6 sur 7 cm situé au niveau du segment VII du foie, se rehaussant modérément après injection de contraste

La **FOGD** n'a pas trouvé de tumeur ni de varices oesophagiennes.

La **TDM thoraco-abdomino-pelvienne** n'a pas montré d'autres localisations tumorales.

L'indication opératoire a été retenue pour carcinome hépatique évoluant sur un foie cirrhotique avec un bilan d'extension négatif.

La patiente a été opérée, au cours de l'intervention on a constaté l'existence d'une tumeur hépatique au dépens du segment VII et VIII sans notion de carcinose et sur foie non cirrhotique.

Une *hépatectomie droite avec cholécystectomie rétrograde* a été réalisée sans clampage vasculaire intermittent.



Figure27 : pièce opératoire de l'hépatectomie droite représentant la tumeur au niveau du lobe droit du foie

L'analyse histologique des coupes réalisées montre une prolifération tumorale carcinomateuse faite de cellules de grande taille à cytoplasme éosinophile abondant et à noyau volumineux nucléolé. Les figures de mitose sont rares. Ces cellules s'agencent en cordons et en travées au sein d'un stroma fibreux organisé en bandes larges d'aspect lamellaire qui dissocient les nodules et enserrant les cellules tumorales. Le foie adjacent est fait de travées d'hépatocytes régulières sans signe de choléstase sans cirrhose et sans nécrose. On note l'absence d'emboles vasculaires. Donc, l'aspect morphologique a évoqué un carcinome hépatocellulaire en premier lieu, sans éliminer une origine métastatique.

Elle a été complétée par **une étude immunohistochimique** qui a montré un marquage cytoplasmique diffus des cellules tumorales par la chromogranine H et un marquage négatif par CK7, CK20, synaptophysine et CD56, et qui a été en faveur d'une localisation hépatique d'un carcinome neuro-endocrine bien différencié selon la classification de l'OMS (grade II).

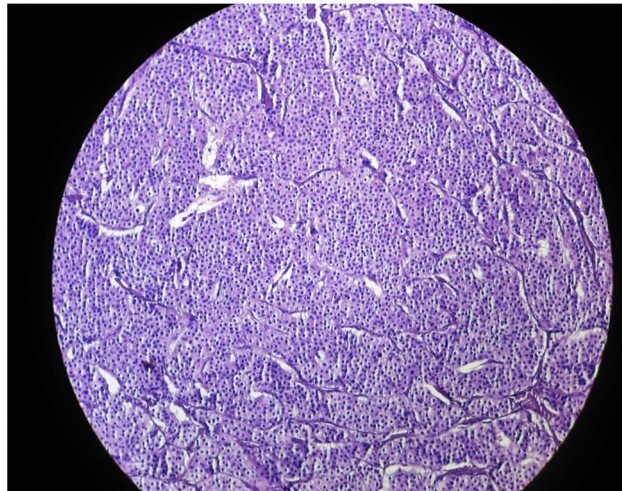


Figure 28: Prolifération tumorale diffuse avec un stroma grêle vasculaire, HEx40

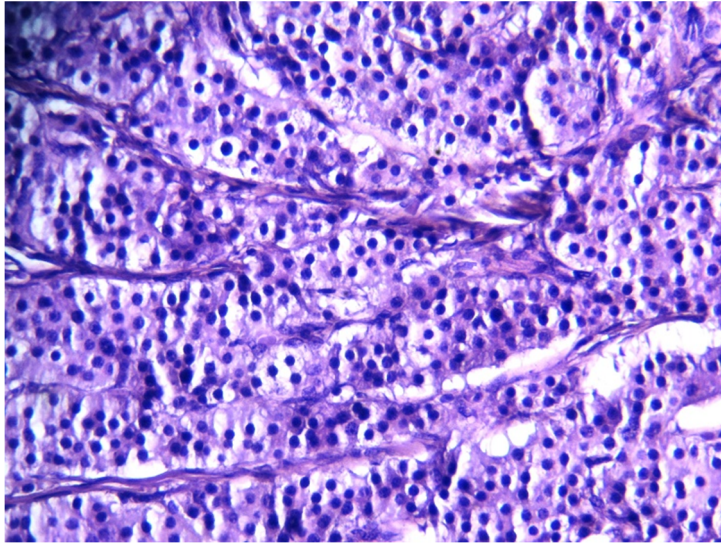


Figure 29: cordons et travées de cellules tumorales d'aspect monomorphe avec stroma endocrinoïde HEx100

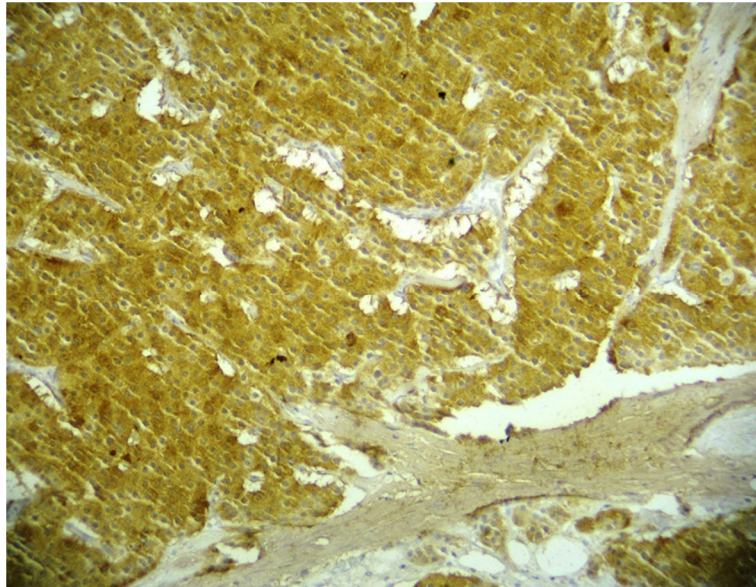


Figure 30: immunomarquage positif par l'anticorps anti synaptophysine

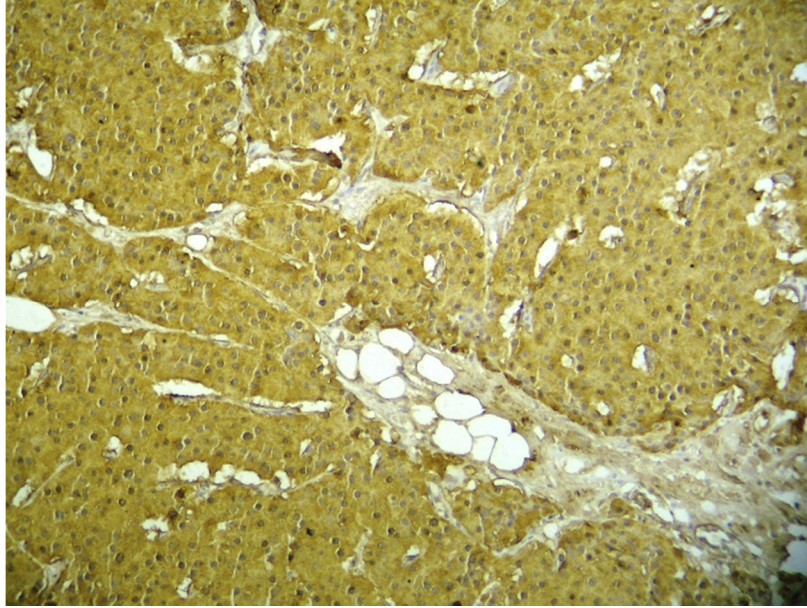


Figure 31: Cellules tumorales immunoréactives à l'anticorps CD56

Les suites opératoires sont simples.

La patiente s'est améliorée pendant les mois qui suivent, avec un examen clinique normal et des images échographiques sans anomalie.

Elle a eu une récurrence 3 ans après avec notion de douleurs abdominales et d'ascite de grande abondance, et est décédée en 2014, 2 mois après le début des symptômes.

B. Discussion

I. Définition :

Les tumeurs neuroendocrines (TNEs) sont des tumeurs hétérogènes qui dérivent des neurones peptidergiques et des cellules neuroendocrines, qui se produisent dans tous les organes et tissus neuroendocrines [63].

Les carcinomes neuroendocrines de l'appareil gastro-intestinal sont souvent métastasés au foie, alors que le carcinome neuroendocrine primitif du foie est très rare [64].

Ils sont décrits comme une tumeur épithéliale maligne de l'appareil gastro-intestinal avec un comportement de différenciation neuroendocrine prédominant et qui est différent du carcinoïde, carcinoïde atypique, et adénocarcinome avec différenciation neuroendocrine.

Les tumeurs neuroendocrines primitives du foie sont une pathologie rare. En effet, uniquement une centaine de cas sont rapportés dans la littérature [4,65]. Leur pathogénie n'est pas encore élucidée. Il existe des hypothèses postulant que ces tumeurs se développent à partir de tissu pancréatique ou surrénalien ectopique ou à partir de cellules endocrines dispersées le long de l'épithélium biliaire. D'autres auteurs pensent que ces tumeurs se développeraient sur métaplasie intestinale consécutive à une inflammation biliaire chronique [4].

Selon une revue récente de la littérature, ces tumeurs n'ont pas de prédominance d'âge ni de sexe [66].

Le diagnostic de PHNEC est souvent fait par biopsie écho ou scanno guidé, ou par étude anatomopathologique de la pièce opératoire. La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées pour le diagnostic, le contrôle de traitement et la compréhension de la physiopathologie de TNEPs du foie [67].

Le diagnostic de tumeur neuroendocrine primitive du foie est difficile dans la mesure où le foie est le site de prédilection des métastases des tumeurs endocrines extra-hépatiques, notamment digestives. La démarche diagnostique comporte donc deux étapes : la première est le diagnostic de la nature endocrine de la tumeur, la deuxième est le diagnostic de son caractère primitif [68].

Les modalités du traitement sont variables, associant une chirurgie, une chimiothérapie, une chimioembolisation intra-artérielle hépatique, une injection d'éthanol percutané, une radiofréquence percutanée, et parfois on a recours à la transplantation hépatique [50].

II. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

Les tumeurs neuroendocrines du foie sont une entité rare, possédant des présentations anatomo-cliniques variées. Les progrès des connaissances médicales ont conduit à modifier leur classification et terminologie au fil du temps, ce qui a rendu difficile l'interprétation des données épidémiologiques qui restent éparses..

- Incidence : Les tumeurs neuroendocrines sont habituellement observées dans les systèmes gastro-intestinaux (GIST) et bronchopulmonaires.

Les TNEs primitives du foie sont rarement observées, avec un taux de 1-2% de toutes les tumeurs gastro-intestinales [1]. L'intestin grêle (45%) est le site le plus commun des TNEs ; on les voit moins souvent dans le rectum (20%), l'appendice (17%), le côlon (11%) et l'estomac (7%) [64].

- Age et Sexe : Les TNEs du foie ne montrent pas de prédominance de sexe [50, 69]. Une revue des cas des TNEs primitives du foie a estimé l'âge moyen à 49.8 (déviation standard : +/- 16.0) au temps du diagnostic et que 58.8% des patients étaient des femmes [4]. En revanche, une autre revue de littérature a estimé l'âge moyen à 66.5 et que 58.3% étaient des hommes [70].

- Facteurs de risques : aucun facteur de risque n'a été mentionné dans la littérature [5].

- Epidémiologie au Maroc : Nous ne disposons, dans notre contexte d'aucune donnée concernant l'incidence ni les caractéristiques épidémiologiques des TNEs gastro intestinales.

Récemment, le nombre de cas de TNEs du foie décrits dans la littérature a augmenté, en partie du fait d'une meilleure connaissance de la maladie. Plus de 124 cas ont été décrits [50].

2. Epidémiologie causale

A ce jour, la littérature ne mentionne pas de données causales des TNEs primitives du foie.

Ainsi, afin de mieux définir les causes de ces tumeurs, des études prospectives sont nécessaires mais restent difficiles à mener du fait de la rareté de la maladie.

III. Etude clinique

1. Circonstances de découverte

Les TNEPs du foie sont détectées normalement à un stade avancé quand la tumeur est volumineuse [5].

Les TNEPs du foie peuvent s'intégrer dans deux groupes selon l'existence d'une sécrétion hormonale et sa nature ; ainsi on distingue :

- Les TNEs fonctionnelles associées à un syndrome de sécrétion et responsables de symptômes spécifiques ;
- Les TNEs dites non fonctionnelles qui n'induiront pas de syndrome fonctionnel.

Dans la plupart des cas, elles sont de découverte fortuite au cours d'un examen radiologique réalisé pour une autre raison [71].

Le tableau clinique des TNEPs du foie est généralement pauvre et les symptômes rapportés sont dus à l'effet de masse de la tumeur sur les organes adjacents.

Moins de 20% des patients avec TNEPs du foie se présentent avec un syndrome carcinoïde classique, [4, 72, 73] avec la présence dans certains cas du syndrome de Zollinger-Elisson.

D'autres circonstances de découverte sont représentées par l'examen histologique d'une pièce opératoire ; ou la recherche dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique (tumeur chez un apparenté).

Devant la suspicion d'une TNEPs du foie sur des arguments cliniques, la démarche diagnostique a pour objectifs de :

- Localiser la lésion par le biais de l'imagerie ;
- Affirmer la nature neuroendocrine de la tumeur qui repose sur des arguments anatomopathologiques, morphologiques et immunohistochimiques ;
- Établir le grade histologique qui renseigne sur le risque évolutif ;
- Évaluer sa dissémination et son stade évolutif afin d'instaurer un traitement adapté.

2. Signes cliniques

Les symptômes rapportés ne sont pas spécifiques et sont dus à l'effet de masse exercé par la tumeur sur les organes adjacents.

Ces symptômes incluent :

- Douleurs abdominales vagues,
- Ictère,
- Masse palpable au quadrant supérieur droit,
- Perte de poids,
- Asthénie,
- Diarrhée...

La douleur abdominale est le symptôme le plus fréquent chez les patients symptomatiques [4, 72, 73, 74].

Au stade métastatique, les TNEs sont associées à des symptômes liés aux localisations secondaires.

- Le syndrome carcinoïde

Dans certains cas (20%), les TNEPs du foie se présentent avec **un syndrome carcinoïde** classique [72, 73, 74], qui est dû à l'action de substances vasoactives (sérotonine surtout mais aussi bradykinine, histamine, substance P...) sécrétées par la tumeur et qui sont normalement dégradées au niveau du foie [4, 75].

Ce syndrome se traduit par [76] :

Un flush cutané: c'est le symptôme le plus fréquent sous forme d'un érythème paroxystique vasomoteur de la face, du cou et de la face antérieure du thorax pouvant apparaître spontanément mais souvent déclenché par une émotion, l'exercice, certains aliments ou la prise d'alcool.

Une diarrhée chronique de type motrice faite de selles impérieuses et liquides. Plus rarement il s'agit de diarrhées par malabsorption.

Des douleurs abdominales: Il peut s'agir de coliques intestinales induites par l'hyper motricité, elle-même source de diarrhée ; Les autres causes des douleurs abdominales (obstruction intestinale, métastases hépatiques ou infarctus entéro mésentérique par ischémie ou fibrose) sont le fait de la tumeur primitive ou de ses métastases et non pas du SC.

Un bronchospasme peut s'associer au flush dans certains cas, ou être induit par une induction anesthésique. Il doit donc être prévenu avant tout geste opératoire.

Tableau 4 : syndrome carcinoïde lié à l'hypersécrétion hormonale des TNEPs du foie

Syndromes hormonaux	Hormones/ Peptides	Manifestations cliniques	Manifestations biologiques	Traitement
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, histamine, dopamine, prostaglandines, tachykinines	Flushs, diarrhée, douleurs abdominales, valvulopathie, tégangiectasies, cyanose faciale, bronchospasme, pellagre	Elévation des 5-HIAA urinaires	Analogues de la somatostatine, interféron

- Le syndrome de Zollinger Ellison : (SZE)

Dans certains cas, on note la présence du syndrome de Zollinger Ellison [4, 77, 78] qui est secondaire à la sécrétion de la gastrine.

Cette hormone est responsable d'une hypersécrétion d'acide gastrique qui se manifeste par [79] :

- Maladie ulcéreuse : sévère et récidivante, associant des ulcères de siège atypique (D2, D3 ou même D4) souvent multiple mais parfois unique ;
- Douleurs abdominales à type d'épigastalgies ;
- Reflux gastro oesophagien ;
- Nausée et vomissements ;
- Troubles du transit, essentiellement diarrhée. Elle est liée à l'augmentation des sécrétions digestives gastriques, bilio-pancréatiques, duodéno-jéjunales induites par l'hyperacidité intra-intestinale, mais également à la mal digestion (pH intra luminal acide), à la malabsorption (jéjunite) et à l'accélération de la motricité intestinale ;
- Un amaigrissement ;
- Une oesophagite peptique est possible.

Tableau 5 : sd de Zollinger Ellison lié à l'hypersécrétion hormonale du TNEPs du foie

Syndromes hormonaux	Hormones/ Peptides	Manifestations cliniques	Manifestations biologiques	Traitement
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrine	Douleurs abdominales, ulcères peptique, reflux gastro-œsophagien avec œsophagite, hémorragie digestive, diarrhée cédant aux IPP, nausées/vomissements, perte de poids	Hypergastrinémie à jeun, élévation débit acide basal, test à la sécrétine	Inhibiteurs de la pompe à protons

Bien qu'il n'est pas clair pourquoi les TNEPs du foie sont endocrinologiquement silencieux, d'autres attribuent cela au renversement de la dégradation enzymatique hépatique des produits dérivés néoplasiques directement dans la circulation portale [80].

3. Signes physiques

L'examen physique au moment du diagnostic est souvent normal.

Il est réalisé à la recherche des signes en faveur d'un syndrome fonctionnel ou des symptômes en rapport avec l'envahissement tumoral :

- Une sensibilité abdominale ;
- Décoloration des conjonctives en rapport avec un syndrome anémique ;
- Un ictère en rapport avec une compression ou un envahissement des voies biliaires ;
- Une Masse abdominale témoin d'une tumeur évoluée ;
- Une hépatomégalie en rapport avec une tumeur volumineuse ;

- Une ascite évoquant une maladie évoluée avec carcinose péritonéale ;
- Un ganglion de Troisier ;
- Un toucher rectal à la recherche d'une carcinose.

4. Signes généraux

On note une altération de l'état général avec asthénie, anorexie et/ou amaigrissement.

Ces signes témoignent d'un stade tumoral avancé.

5. Complications

5.1. Les métastases

Les principaux sites métastatiques sont : le péritoine, l'os, les poumons, le cerveau [81], les métastases péritonéales sous forme de carcinose péritonéale ou d'ascite réactionnelle.

Les localisations secondaires osseuses peuvent se manifester par des douleurs osseuses, des fractures pathologiques ou des signes en rapport avec une hypercalcémie.

Les métastases pulmonaires sont le plus souvent asymptomatiques, cependant, certains signes à type d'hémoptysie, de toux chroniques ou encore de pneumonie peuvent se voir.

5.2. Complications du syndrome carcinoïde

5.2.1. La cardiopathie carcinoïde

La cardiopathie carcinoïde est liée à l'épaississement fibreux de l'endocarde au niveau des valvules cardiaques. Le plus souvent il s'agit de la valvule tricuspide et pulmonaire, et se manifeste par une insuffisance tricuspidiennne et un rétrécissement pulmonaire, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. L'atteinte gauche est plus rare et survient toujours après celle du cœur droit. Cette cardiopathie est en corrélation directe avec l'importance de la sécrétion de la sérotonine (ou 5HT) et la concentration urinaire du 5-HIAA.

L'échocardiographie couplé au Doppler est l'examen de référence pour le diagnostic de la cardiopathie et permet de faire son suivi [82].

10–20% des patients présentant un syndrome carcinoïde ont déjà développé une cardiopathie carcinoïde au moment du diagnostic [83].

5.2.2. Fibrose péritonéale et rétro péritonéale

Selon un mécanisme physiopathologique non complètement élucidé, mais probablement proche de celui observé au niveau cardiaque, l'hypersécrétion de la sérotonine serait responsable de complications fibrotiques. Une fibrose mésentérique rétractile, parfois majeure, peut être responsable de douleurs abdominales et d'occlusion intestinale. Plusieurs cas de fibrose rétro péritonéale, parfois associées à des complications rénales à type de sténose urétérale et en conséquence une insuffisance rénale obstructive, ont également été rapportés [84].

5.2.3. Crise carcinoïde [76] :

Elle peut apparaître spontanément ou, le plus souvent, être déclenchée par une induction anesthésique, une chimiothérapie systémique ou une chimioembolisation, un stress physique, la palpation de la tumeur ou de ses métastases. Elle se manifeste par un flush intense et généralisé qui peut persister plusieurs heures ; elle comporte des manifestations cardiovasculaires (tachycardie, hypotension sévère ou hypertension rebelle au traitement, arythmie) avec parfois une exacerbation de la diarrhée et d'intenses douleurs abdominales.

Des anomalies du système nerveux central sont habituelles, tels que les vertiges ou une somnolence pouvant aller jusqu'au coma. La plupart de ces malades ont connu une augmentation brutale et importante de l'excrétion urinaire de 5-HIAA, spontanée ou provoquée. Cette crise doit être impérativement prévenue par l'injection d'Octréotide avant toute anesthésie générale et avant le début d'une chimiothérapie ou d'une chimioembolisation.

5.2.4. Pseudo-pellagre [9] :

Une pseudo-pellagre peut survenir surtout en phase avancée de la maladie quand les apports nutritionnels sont significativement réduits, associée à une cachexie. Elle est due à l'utilisation excessive du tryptophane alimentaire pour la synthèse de la sérotonine responsable d'un déficit en niacine. Les symptômes sont représentés par une dermatose caractéristique touchant les zones exposées au soleil qui deviennent hyper pigmentées puis sèches, squameuses et rugueuses au toucher. Une chéilite ou une stomatite sont souvent observées. Il s'y associent également des poussées de douleurs abdominales ou de diarrhées et des signes

d'atteinte du système nerveux central de type insomnie, amnésie, anxiété pouvant évoluer vers une démence.

Notre patiente s'est présentée avec des douleurs abdominales chroniques.

Elle n'a pas présenté un syndrome carcinoïde, ni un syndrome de Zollinger-Elisson.

Elle avait une altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement.

Son examen physique était sans anomalie.

IV. Etude paraclinique

1. Biologie

Le diagnostic des TNEPs du foie repose sur plusieurs éléments :

Le tableau clinique ;

Le dosage des marqueurs biologiques ;

Et l'apport de l'anatomopathologie.

Le diagnostic biologique vise à rechercher d'éventuelles sécrétions hormonales et vient confirmer un syndrome fonctionnel clinique.

On distingue les marqueurs neuroendocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion : peptides et amines biogènes (Les tumeurs neuroendocrines se développent dans les organes ou tissus qui contiennent des peptides et des cellules productrices d'amine et présentent différents profils hormonaux en fonction de leur site d'origine [85, 86, 87]).

1.1. Les marqueurs généraux

Le marqueur le plus caractérisé et le plus utilisé pour le diagnostic et le suivi des TNEs primitives du foie est **la chromogranine A**.

1.1.1. Physiopathologie

La chromogranine A est une glycoprotéine soluble et acide faisant partie de la famille des Granines qui comportent les chromogranines et sécrétogranines. On connaît actuellement six types de Cg : CgA, CgB ou sécrétogranine I, CgC ou sécrétogranine II puis les sécrétogranines III, IV, V et VI. Ces protéines sont

synthétisées et stockées dans les granules des cellules neuroendocrines où elles font partie des constituants de la matrice cellulaire [45, 46].

C'est la CgA que l'on dose car sa distribution est la plus ubiquitaire. Il s'agit en effet, d'une prohormone.

Elle représente le seul marqueur sérique général qui doit être dosée systématiquement [88] puisque elle est exprimée et sécrétée par différentes tumeurs primitives ; elle est considérée, de ce fait, comme un dénominateur commun aux différentes TNEs.

1.1.2. Techniques de dosage

Les plus anciennes ont été des dosages compétitifs utilisant un anticorps polyclonal, les plus récentes, des dosages immunométriques avec deux anticorps monoclonaux ou un anticorps polyclonal associé à un monoclonal. Les traceurs sont radioactifs, enzymatiques ou luminescents [89,90]. La sensibilité est plus élevée avec les méthodes radioimmunologiques, mais la spécificité est meilleure avec les méthodes immunoradiométriques [91].

1.1.3. Interprétation des résultats

Le taux normal de chromogranine A doit être inférieur à 100 ng/ml. Il n'y a pas d'influence ni de l'âge, ni du sexe.

1.1.4. Sensibilité et spécificité [84]

La sensibilité est corrélée au stade de la tumeur : elle va de 60 à 100% au stade métastatique contre <50% au stade localisé ; mais aussi au volume tumoral et au caractère fonctionnel. En effet, la sensibilité est plus élevée chez les patients ayant une tumeur volumineuse et/ou hormonosécrétante.

La sensibilité de ce marqueur peut être mise à mal dans plusieurs cas de figures puisque certaines TNEs primitives du foie (peu différenciées et bien différenciées) perdent l'expression de la CgA (grains de sécrétion en faible nombre ou activité sécrétoire trop intense).

Le taux de la chromogranine A peut être augmenté dans d'autres situations, il s'agit par exemple :

- Toutes les tumeurs neuroendocrines extradiigestives ;
- Les adénomes parathyroïdiens et hypophysaires ;
- L'insuffisance rénale ;
- L'hypergastrinémie ;
- La prise d'inhibiteur de la pompe à protons ;
- Plus rarement, prise de corticoïdes ou d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

Les faux-négatifs sont dus aux phénomènes de protéolyse, à une faible taille tumorale et à la prise d'analogues de la somatostatine.

Enfin, la CgA représente un marqueur intéressant pour le suivi des TNEs parce qu'il existe une corrélation entre le taux de chromogranine et le volume tumoral. Il semblerait aussi qu'elle reflète la progression tumorale et la réponse au traitement [92].

1.2. Les marqueurs spécifiques

Les TNEPs du foie sont capables de synthétiser et/ou de sécréter une ou plusieurs hormones, il convient d'établir un profil hormonal du patient porteur de la tumeur.

Ces dosages hormonaux dépendent de la présentation clinique (syndrome fonctionnel).

1.2.1. 5 HIAA : acide 5 hydroxy-indol-acétique

Il s'agit d'un produit de dégradation de la sérotonine très spécifique des TNEPs du foie.

Le dosage des 5-HIAA est d'ailleurs recommandé pour ce type de tumeurs [93].

1.2.1.1. Physiopathologie

Le 5-HIAA est le produit du catabolisme de la sérotonine (5-HT ou 5-hydroxytryptamine), elle-même synthétisée à partir du tryptophane. Cette synthèse a lieu dans le compartiment cérébral, et dans le compartiment extra-cérébral, où sa demi-vie est d'une dizaine d'heures.

Ce compartiment est représenté essentiellement par les cellules entérochromaffines du tractus digestif. La 5-HT est ensuite stockée dans le système nerveux, les cellules entérochromaffines digestives et les plaquettes sanguines. Ces dernières ne la synthétisent pas, mais la fixent à partir du plasma où les cellules entérochromaffines la libèrent.

La 5-HT est ensuite catabolisée au niveau hépatique, par une monoamine oxydase puis un aldéhyde réductase, en 5-HIAA, lui-même éliminé finalement par le rein. Normalement moins de 1% du tryptophane est catabolisé en 5-HT.

Dans les TNEs digestives, le métabolisme du tryptophane est déséquilibré et dévié, aboutissant à une surproduction du 5-hydroxytryptophane (5-HTP), du 5-HT et finalement du 5-HIAA (94).

1.2.1.2. Méthodes de dosage

La sérotonine est dosée dans le sang total (numération de plaquettes indispensable) ou dans le plasma (sérotonine plasmatique).

Le 5-HIAA est dosé dans les urines de 24 h déprotéinisées et filtrées. Plus récemment, une technique de dosage sanguin a été mise au point [95].

Les dosages de 5-HT et 5-HIAA doivent être fait après 48h de régime pauvre en tryptophane et sérotonine, les résultats sanguins dépendent de la vitesse de centrifugation, les résultats urinaires dépendent de la qualité du recueil des urines sur 24 h.

1.2.1.3. Interprétation des résultats

Les valeurs normales :

- 5-HT sang total : de 0,10 à 1,50 μ m/l ;
- 5-HT urinaire : de 50 à 700 nm/24 h ou de 5 à 90 nm/mm créatinine ;
- 5-HIAA urinaire : de 5 à 45 μ m/24 h ou de 0,7 à 3,60 μ m/mm créatinine.

Une augmentation de l'un des 3 paramètres évoque la présence d'une tumeur endocrine.

1.2.1.4. Sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité du 5-HIAA urinaire pour le diagnostic de TNEs digestives sont respectivement de 50–70% et 90–100%, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde [94].

Le 5-HIAA sanguin a une spécificité et une sensibilité respectivement de 89% et 97%, mais ce n'est pas, pour l'instant, un dosage de routine.

1.2.2. Les autres marqueurs spécifiques de sécrétion

L'existence d'un syndrome clinique évocateur d'une TNEPs du foie fonctionnelle impose une recherche biologique adaptée qui confirmera l'hypersécrétion hormonale.

On note comme marqueurs sérologiques spécifiques du foie :

L'alpha-fœtoprotéine (AFP) ;

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) ;

Et l'antigène du cancer (CA) 19-9.

Pourtant, selon la littérature, ces marqueurs ne mènent pas au diagnostic et sont donc inutile [80].

1.3. Récapitulatif

Traditionnellement, le diagnostic des TNEs est basé sur la mesure de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), qui est le métabolite inactif de la sérotonine dans les échantillons d'urine de 24 h.

5-HIAA, exige que la tumeur sécrète de la sérotonine, et ne peut pas être mesurée dans les tumeurs quand elles ne montrent pas les fonctions endocrines, ce qui aboutit à l'abaissement de la sensibilité du test. 5-HIAA dans l'urine de 24h peut être réalisée avec une haute spécificité (90%) et une faible sensibilité (73%), de sorte qu'elle est encore utilisée [96]. La mesure de ce métabolite dans les échantillons d'urine de 24h est importante en raison de la fluctuation de la sérotonine pendant 24h.

L'analyse du sérum de la chromogranine A (CgA) est le marqueur spécifique de la plupart des TNEs parce qu'il est sécrété par les cellules neuroendocrines. Alors que la spécificité de la CgA sérique varie de niveau 84% à 95 %, la sensibilité varie de 87 % à 100 % [97}. En outre, contrairement à la mesure de 5-HIAA, le CgA sérique élevé peut être utilisé pour diagnostiquer les deux tumeurs, sécrétante la sérotonine ou non sécrétante dite atypique.

Cependant, la mesure de la CgA peut obtenir de faux positifs chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique rénale, gastrite atrophique, ou une atteinte de l'inhibiteur de la pompe à protons chronique [98]. La CgA peut aussi être utilisée pour la surveillance des récurrences des tumeurs.

À l'heure actuelle, les marqueurs tumoraux CEA, CA 19-9, et l'AFP ne sont pas spécifiques dans PHNETs [99].

Parce qu'un diagnostic de TNEs n'a pas été considéré dans notre cas, 5-HIAA dans les urines et CgA sérique n'étaient pas au niveau de la mesure préopératoire. Les marqueurs tumoraux ont été négatifs dans ce cas. L'AFP était à 320ng/ml.

2. Imagerie

2.1. Imagerie conventionnelle :

En imagerie, les TNEPs du foie peuvent être uni- ou pluri nodulaires.

Il est difficile de distinguer les TNEPs du foie des autres tumeurs du foie, en se basant sur les résultats radiologiques [4].

Aucune imagerie n'est spécifique des TNEPS du foie.

2.1.1. L'échographie

L'aspect en échographie est généralement non spécifique sous forme d'une masse solide hypo ou hyperéchogène, associée à une composante kystique dans 18% des cas [4].



Figure 32: image échographique montre une masse hypoéchogène

2.1.2. TDM

C'est l'examen de base, elle permet d'apprécier la diffusion de la maladie et son évolution [100, 101].

L'aspect n'est pas équivoque avec souvent une tumeur spontanément hypodense, associée à une composante kystique dans 34% des cas. Une prise de contraste à la phase artérielle avec washout à la phase portale est notée dans 26% des cas, mimant ainsi un CHC [4].

Elle permet aussi la détection des métastases ganglionnaires abdominales dans 46% et les métastases osseuses dans 10% des cas. 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.

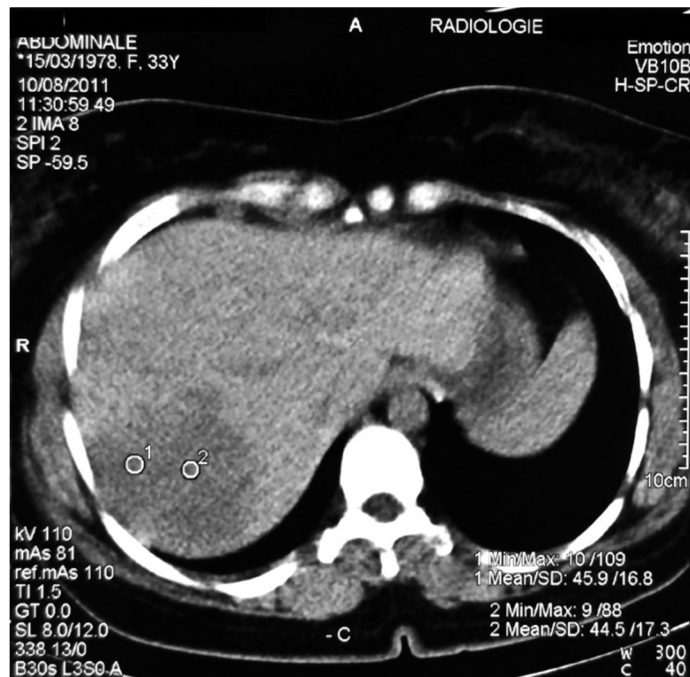


Figure 24: coupe tomодensitométrique abdominale sans injection de produit de contraste montrant une masse hypo dense au dépens du segment VII hépatique mesurant 6 cm x 7,4 cm.

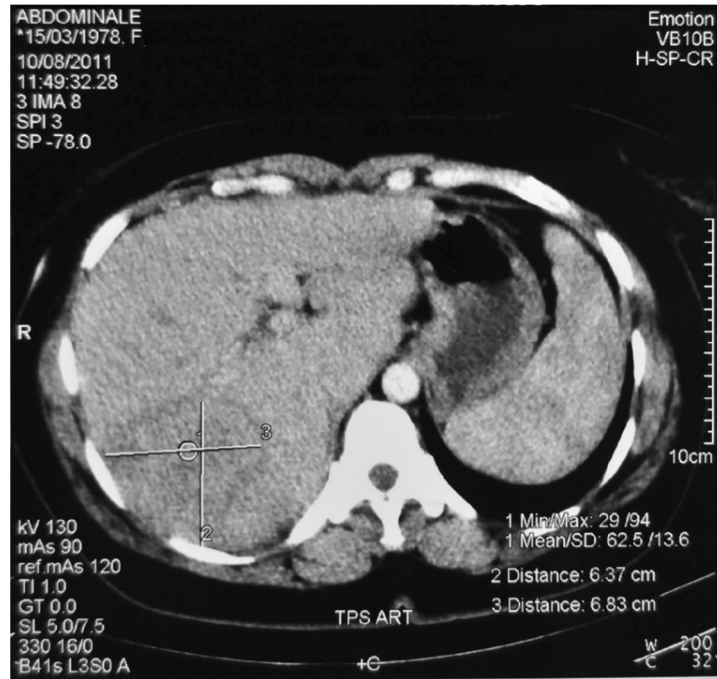
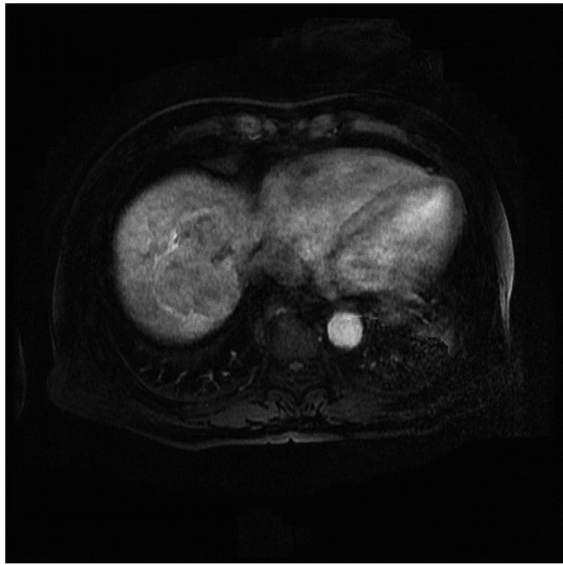


Figure 26: coupe de scannographie abdominale après injection du produit de contraste montrant une masse hypodense d'environ 6 sur 7 cm situé au niveau du segment VII du foie, se rehaussant modérément après injection de contraste et de manière hétérodense avec un halo périphérique hypodense.

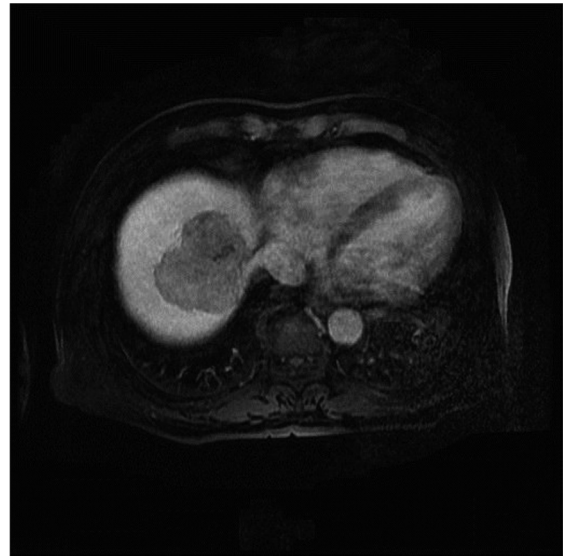
2.1.3. IRM :

L'IRM a de meilleures performances dans la détection des métastases [101].

L'angioTDM et l'angioIRM ont supplanté l'angiographie plus invasive. La vascularisation des lésions et surtout les rapports de la masse tumorale avec les branches artérielles.



A



B

Figure 33 : image par résonance magnétique du foie montrant une masse solide de 6,8 cm dans les segments 8 et 7. A : l'image obtenue à la phase artérielle, montrant un renforcement lobulé de la masse ; B: Image obtenue dans la phase portale, montrant l'évolution de masse en une masse de faible densité. (71)

2.1.4. L'échographie cardiaque

Une échographie cardiaque s'impose devant une TNEPs du foie sécrétante la sérotonine ou devant un syndrome carcinoïde clinique, pour évaluer la fonction cardiaque d'autant plus si une intervention chirurgicale est prévue [82].

2.2. Endoscopie

Les examens endoscopiques permettent d'éliminer les tumeurs gastro-duodénales et colorectales. Les tumeurs iléales peuvent être recherchées par le transit du grêle ou mieux par la vidéo-capsule [68].

2.2.1. FOGD

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

On réalise la FODG pour éliminer la présence d'une TNE primaire au niveau de :

- L'œsophage (tiers inférieur de l'œsophage) ;
- Estomac (exploration+ biopsies avec études anatomopathologique) ;
- Duodénum (au niveau du bulbe, le duodénum ou la papille).

2.2.2. 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.

2.2.3. Echoendoscopie

Elle améliore la détection des lésions gastriques et duodénales, petites et sous muqueuses, et permet d'évaluer l'envahissement pariétal et locorégional.

2.2.4. Vidéo capsule

La sensibilité de la capsule endoscopique est de 42 % à 76 %. La capsule permettrait de découvrir dans 66 % des cas des TNEs GI non détectées par les examens fonctionnels ou morphologiques standards. Le taux de détection de la capsule est de 90 % lors d'exploration complète du grêle qui est possible seulement dans 67 % des cas. Mais ses indications sont extrêmement limitées du fait du risque d'incarcération.

2.3. Imagerie fonctionnelle

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.

2.3.1. Scintigraphie à l'¹¹¹In-octréotide

Les cellules endocrines expriment à leur surface des récepteurs (sstR) ayant une forte affinité pour la somatostatine. Il existe 5 récepteurs à la somatostatine, nommés sst1 à sst5.

Les TNE expriment tous les sstR, mais dans plus de 80 % l'expression de sst2 est prédominante [102, 103].

La forte affinité des sstR pour la somatostatine permet donc de localiser les tumeurs endocrines.

Cependant, la demi-vie courte de la somatostatine native (demi-vie intraveineuse de 3 min) a imposé la mise au point d'analogues à demi-vie plus longue. Deux analogues sont actuellement utilisés en routine : l'octréotide et le lanréotide.

Les scintigraphies par injection intraveineuse de *¹¹¹In-DTPA octréotide* « *octréoscan* », sont actuellement la meilleure méthode de détection des TNEs 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 radiotracteur.

La *sensibilité* et la *spécificité* de l'Octréoscan sont évaluées respectivement à 90% et 86%, le taux de détection étant de 84 % [104, 105].

Les TNEs digestives fonctionnelles sont toutefois mieux détectées que les TNE non fonctionnelles, avec des taux de détection estimés respectivement à 82% et 73% [100]. 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 TNEPs du foie 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.

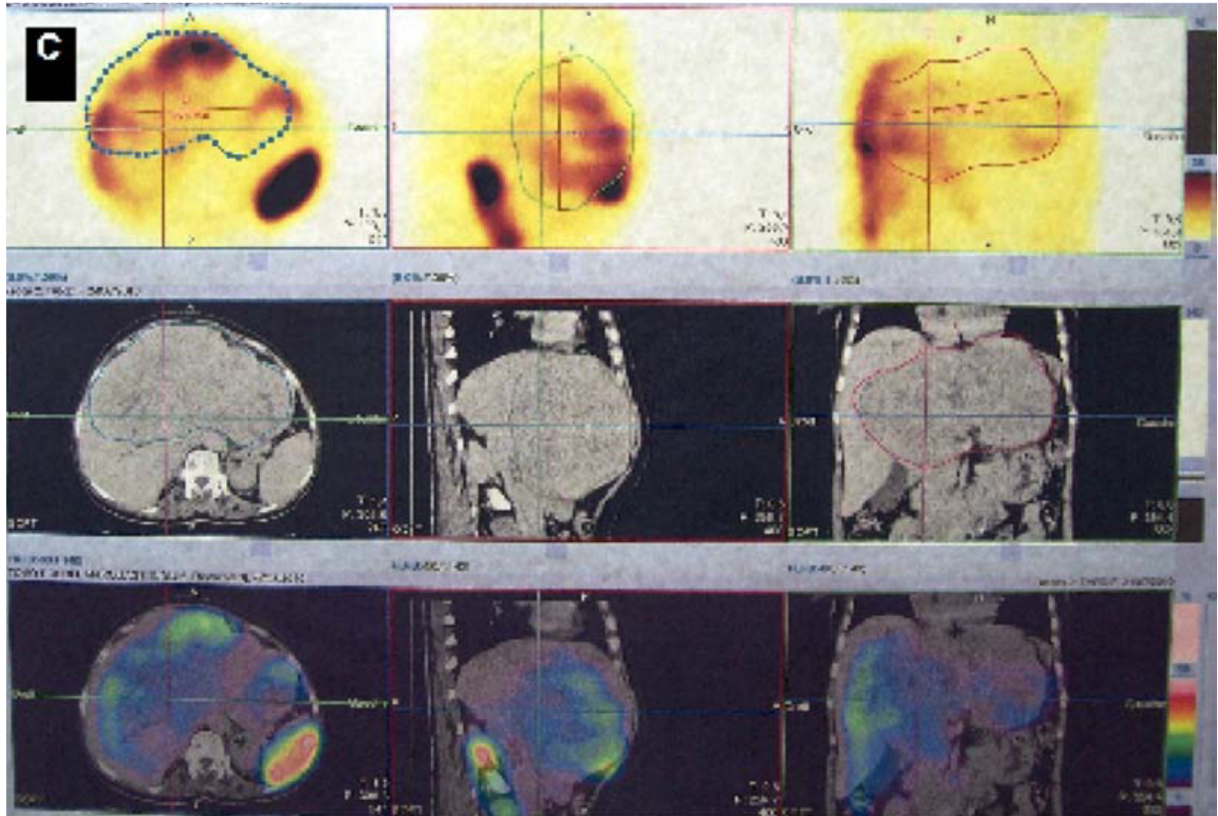


Figure 34: octréoscan au ^{111}In -pentétréotide: fixation hétérogène limitée au foie gauche, correspondant à la tumeur vue sur le scanner [68]

2.3.2. PET-scan [104]

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

Le 2-déoxyglucose (2-DG) a été le premier utilisé. C'est un analogue du glucose, non métabolisable qui pénètre dans les cellules par les transporteurs du glucose et s'y accumule.

Marqué au fluor 18, le 2-DG devenu *18F (2)-fluoro-2-deoxy-D-glucose* (18-FDG), il peut alors être détecté par une gammacamera adaptée à la détection des positons par coïncidence [106].

Deux traceurs semblent plus spécifiques des TNE digestives : **1)** le *5-hydroxytryptophane marqué au carbone 11* (11C-5-HTP) qui est un métabolite de la sérotonine capté préférentiellement par les TNEs sécrétant de la sérotonine et ; **2)** la *dihydroxyphenylalanine* (DOPA) *marquée au 11C* pour la forme lévogyre (L-DOPA) ou au 18F.

- *Le taux de détection du FDG PET* pour les TNEs digestives est en moyenne de 50 %, et la sensibilité de 30 %. En fait plus la TNE est indifférenciée et agressive, meilleur est le taux de détection [107]. La spécificité du FDG est médiocre, plusieurs sites pouvant le fixer soit de façon physiologique soit parce qu'ils sont le siège d'une atteinte inflammatoire ou infectieuse.

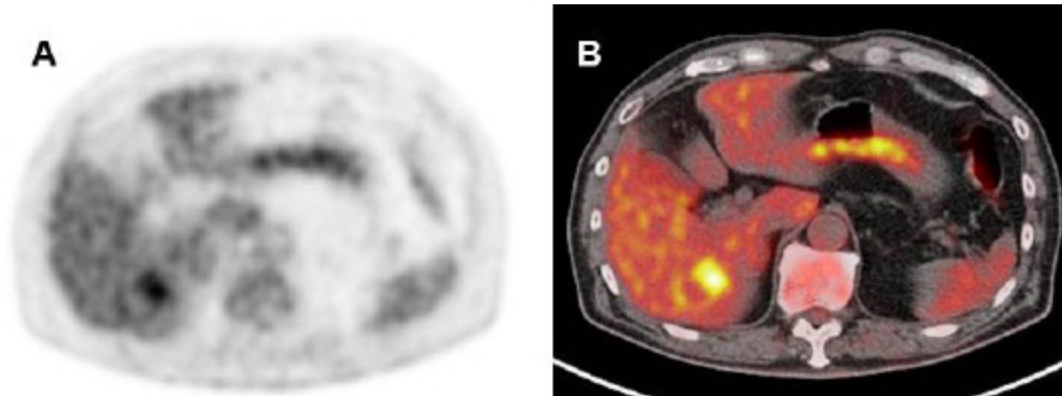


Figure 35 : 18F-FDG image montre une absorption accrue dans le foie, avec un maximum d'absorption d'une valeur standard de 5,04 (A). Image TEP/CT fusionnées montre clairement que l'accumulation correspond à une masse du foie (B) [106].

2.3.3. Scintigraphie à la 123I-MIBG

La MIBG (méta-iodobenzylguanidine) est un analogue d'un précurseur des amines, captée par les cellules neuroendocrines et stockée dans leurs vésicules.

Pour la détection des TNEs, l'octréoscan a une meilleure sensibilité que la MIBG, 76 % contre 50 % [108]. Toutefois le couplage des 2 scintigraphies, octréoscan et MIBG, améliore la sensibilité de détection des TNEs digestives, celle-ci atteignant alors 95 % [109].

2.3.4. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc MDP est actuellement l'un des examens les plus performants pour détecter la diffusion osseuse des TNEs, sa sensibilité est de 90%. En comparaison, la sensibilité de la radiographie standard est de 44 %, celle de l'octréoscan 60 % et celle de l'IRM 100 %.

2.4. Fusion d'images

La fusion d'images consiste à superposer les données de l'imagerie fonctionnelle (FDGP et octréoscan) et celles de l'imagerie conventionnelle (TDM ou IRM) et permet d'améliorer sensiblement les seuils de détection :

- 100 % pour l'octréoscan couplée à la TDM ;
- 99 % pour 18F-DOPA-PET couplée à la TDM ou l'IRM ;
- 95 % pour la MIBG couplée à l'octréoscan (110).

2.5. Récapitulatif

L'aspect des TNEPs du foie en **échographie** est non spécifique sous forme d'une masse solide hypo ou hyperéchogène, associée à une composante kystique dans 18% des cas [4].

Sur le **scanner**, l'aspect n'est pas équivoque avec souvent une tumeur spontanément hypodense, associée à une composante kystique dans 34% des cas. Une prise de contraste à la phase artérielle avec washout à la phase portale est notée dans 26% des cas, mimant ainsi un CHC, comme c'était le cas de notre patiente [4].

L'échographie, la TDM et l'IRM sont sensibles pour la stadification de la tumeur, mais ils ont une faible spécificité [111, 112, 113].

Le diagnostic du caractère primitif de la tumeur endocrine hépatique revient à éliminer une autre localisation pouvant donner des métastases au niveau du foie. Cette étape de la démarche diagnostique n'est pas toujours aisée dans la mesure où une petite tumeur, en particulier idéale ou duodéno-pancréatique, peut être à l'origine de métastases hépatiques et risque d'être

méconnue. Le caractère unique et la localisation centrale sont deux éléments en faveur, mais non formels, de l'origine hépatique primitive de la tumeur [65, 67].

Les examens endoscopiques permettent d'éliminer les tumeurs gastro-duodénales et colorectales. Les tumeurs iléales peuvent être recherchées par le transit du grêle ou mieux par la vidéo-capsule. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien permet de rechercher des tumeurs endocrines pancréatique et bronchique.

Le meilleur examen pour la mise en évidence de tumeur endocrine reste l'octréoscan, avec une sensibilité 75 à 95%, à condition que la tumeur exprime des récepteurs à la somatostatine de sous-type 2 [65, 114, 115]. Ainsi, l'absence de localisation extra-hépatique à l'octréoscan permet en général d'affirmer le caractère primitif de la tumeur endocrine.

Dans le cas de notre patiente, elle n'a pas bénéficié de l'octréoscan ni de PET-scan vu que les résultats de l'échographie et de la TDM était en faveur d'un carcinome hépatocellulaire.

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une fibroscopie ont été réalisées pour éliminer une localisation digestive ou pancréatique des TNEs.

3. Etude anatomopathologique

L'apport de l'anatomopathologie est crucial en ce qui concerne les TNEPs du foie puisqu'elle permet :

- La confirmation de la nature neuro endocrine 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.

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, puisque tous les critères de classification utiles peuvent être obtenus sur la plupart de ces échantillons.

3.1. Techniques d'études

3.1.1. Etude macroscopique

Le recueil des données macroscopiques doit être méthodique et minutieux.

De nouvelles incisions sont pratiquées de façon à obtenir des tranches régulièrement parallèles d'un à deux millimètres d'épaisseur.

Il est nécessaire de préciser l'aspect des contours, la couleur, la consistance, le degré d'hétérogénéité de la tumeur. Les zones d'hémorragies ou les zones de nécrose doivent être repérées et quantifiées.

Les rapports avec les tissus avoisinants et les structures anatomiques normales doivent être notés. On évaluera également la marge minimale de sécurité et sa topographie. Le nombre de prélèvements à effectuer pour l'examen microscopique varie suivant la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur.



Figure 36 : aspect macroscopique d'un CNE du foie (pièce de hépatectomie).

3.1.2. 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 faible et 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 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.

A ce stade et sur la base de critères morphologiques, le diagnostic d'une TNE est aisé si elle est bien différenciée et d'aspect typique.

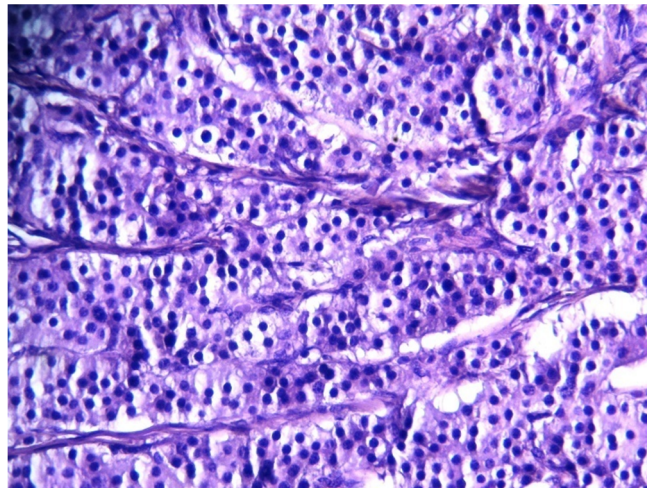


Figure 29 : cordons et travées de cellules tumorales d'aspect monomorphe avec stroma endocrinoloïde HEx100

3.2. Mise en évidence des cellules neuro endocrines

3.2.1. Histochimie et techniques d'imprégnation argentique

Elles ont été utilisées très largement pour caractériser les cellules neuroendocrines qui sont rarement visibles, lorsqu'elles sont isolées, sur les colorations usuelles.

- L'argentaffinité, c'est-à-dire la capacité de ces cellules de réduire les sels d'argent sans apport de réducteur extérieur. Elle est mise en évidence par la réaction de Fontana-Masson et est liée à la présence de sérotonine.

- L'argyrophilie est mise en évidence par la réaction de Grimelius en particulier. Elle traduit la capacité des cellules endocrines à réduire les sels d'argent en présence d'un réducteur extérieur. Beaucoup plus sensible que la réaction d'argentaffinité, elle est liée à la présence des chromogranines.

Ces techniques sont nettement moins utilisées depuis l'avènement de l'immunohistochimie.

3.2.2. Microscopie électronique

Technique de moins en moins utilisée compte tenu de la lourdeur de la technique et du son cout. Elle est citée ici à titre informatif.

Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuroendocrine en raison de la présence de granules sécrétoires : ceux-ci ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire. Les cellules neuroendocrines contiennent également des petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones.

3.2.3. Immunohistochimie (IHC)

C'est la technique la plus couramment utilisée pour mettre en évidence les cellules euroendocrines normales ou pathologiques et pour en caractériser les sécrétions. Cette technique est basée sur une réaction spécifique antigène-anticorps utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique en lumière blanche ou

ultraviolette. Ces techniques sont effectuées sur coupes en paraffine ou à congélation.

On distingue les marqueurs neuroendocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine (TNE) et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes).

3.2.4. Marqueurs neuroendocrines généraux

Ils peuvent être regroupés en grandes catégories, de spécificités variables.

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.

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. En revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A et peut être exprimée par d'autres tumeurs endocrines.

Protéines membranaires :

La plus connue est la N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) qui est une molécule d'adhérence (reconnue par les anticorps anti-CD 56) présente sur la plupart des cellules neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNEs. Ce marqueur doit cependant être interprété avec beaucoup de précaution : les anticorps anti-N-CAM reconnaissent en effet les membres d'une famille de protéines dont les formes normales sont typiques des cellules nerveuses et neuroendocrines, mais dont des formes anormales peuvent être exprimées par n'importe quel carcinome agressif d'où un manque important de spécificité. Les recommandations européennes insistent donc sur le fait qu'un diagnostic de différenciation neuroendocrine ne doit pas être porté sur une expression membranaire isolée de N-CAM, ce marqueur étant insuffisamment spécifique [116].

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

Marqueurs cytosoliques :

Ils sont représentés essentiellement par la PGP 9.5 et la NSE (Neuron Specific Enolase), qui est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines. L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuroendocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, des isomères de la NSE étant présents dans divers types de cellules normales et tumorales. L'utilisation de la NSE est fortement déconseillée par les recommandations internationales en raison de son absence totale de spécificité [117].

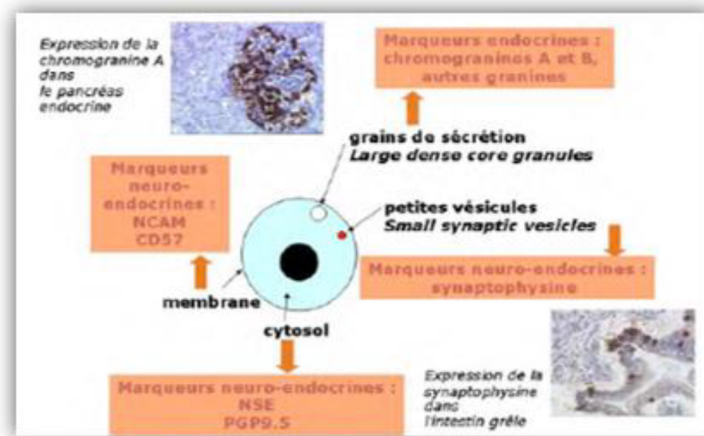


Figure 37 : les marqueurs généraux des cellules endocrines

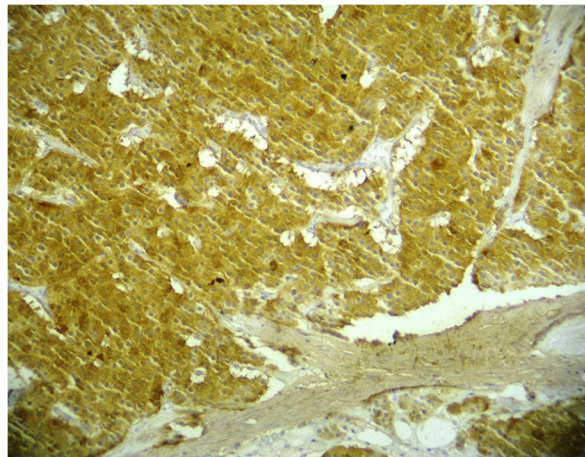


Figure 30 : IHC : marquage positif à la synaptophysine

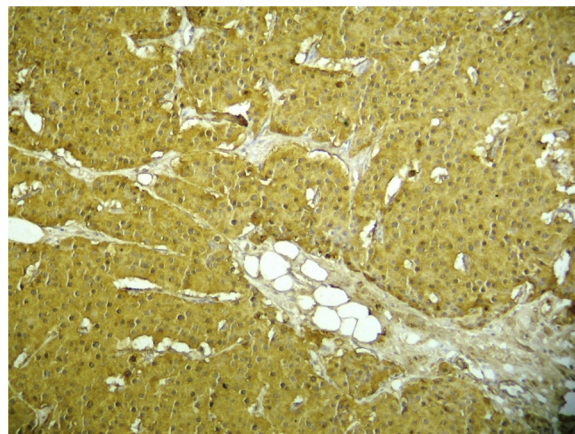


Figure 31 : IHC : marquage positif à la CD56

3.2.5. Marqueurs spécifiques

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les TNEs peuvent être détectés par IHC. Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs, les TNEs pouvant synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones. De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides; cependant il existe le plus souvent une sécrétion prédominante, qui n'est pas toujours symptomatique. L'IHC permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique.

L'étude immunohistochimique prend tout son intérêt lorsque le diagnostic morphologique est difficile, c'est le cas des formes peu différenciées par exemple, où elle permet de confirmer la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale. Cette étude est cependant recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, pour apporter la preuve objective de la nature neuroendocrine de la lésion.

La chromogranine A et la synaptophysine sont les marqueurs à utiliser en première intention selon les dernières recommandations [117, 118,119]. En effet, s'ils sont positifs, ils sont suffisants pour affirmer le diagnostic de TNE. L'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention.

3.3. Etude anatomopathologique selon la différenciation

3.3.1. 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 hyper vasculaire [119].

3.3.2. Carcinome peu différenciée à petite 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 retrouvées plus fréquemment au niveau du poumon et plus rarement au niveau du tube digestif.

3.3.3. Carcinome neuroendocrine à grande 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. 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 [118].

3.3.4. 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 [120].

3.4. Anatomopathologie selon la localisation tumorale

TNEs du foie

L'aspect histologique n'est pas spécifique et peut être confondu avec celui d'un CHC (11% des cas), comme c'était le cas de notre patiente [4].

Les formes bien différenciées ont une architecture organoïde en lobules ou en travées. Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille souvent moyenne, l'index mitotique est faible.

Les formes peu différenciées sont organisées en massifs larges et de forme irrégulière sans structure organoïde. La nécrose est fréquente. Les cellules sont souvent de taille intermédiaire, bien qu'elles soient souvent décrites à petites cellules. L'index mitotique est élevé [121].

L'étude immunohistochimique demeure le seul moyen fiable pour affirmer la nature endocrine de la tumeur. Les marqueurs spécifiques sont la chromogranine A, la NSE et la synaptophysine [4, 75, 114].

Concernant notre patiente : L'étude anatomopathologique a évoqué en premier lieu un carcinome hépatocellulaire, sans éliminer la possibilité d'une origine métastatique. Elle a été complétée par une étude immunohistochimique qui a montré la présence d'une localisation hépatique d'un carcinome neuroendocrine bien différenciée selon la classification de l'OMS (grade II).

V. Diagnostic différentiel

Le diagnostic le plus courant se représente par les tumeurs neuroendocrines métastatiques :

- Le diagnostic différentiel entre TNE primitive et secondaire doit être établi par le nombre de masses et leur taille. Une seule grande tumeur centrale est évocatrice d'une tumeur primaire alors que les métastases hépatiques endocrines se présentent généralement sous forme de plusieurs masses hépatiques diffuses [122].

- Le diagnostic du caractère primitif de la tumeur endocrine hépatique revient également à éliminer une autre localisation pouvant donner des métastases au niveau du foie. Cette étape de la démarche diagnostique n'est pas toujours aisée dans la mesure où une petite tumeur, en particulier iléale ou duodéno-pancréatique, peut être à l'origine de métastases hépatiques et risque d'être méconnue. Le caractère unique et la localisation centrale sont deux éléments en faveur, mais non formels, de l'origine hépatique primitive de la tumeur [65,67, 68].

- La distinction entre une TNE primitive et secondaire est toujours un problème, et le diagnostic de PHNET est toujours réalisé par l'exclusion des foyers extra hépatiques. Parfois, la seule méthode de différenciation est un suivi à long terme [123,54, 113].

On peut trouver également comme diagnostic différentiel [50] :

- Le carcinome hépatocellulaire ;
- Le lymphome lymphocytaire à petites cellules ;
- Le cholangiocarcinome avec différenciation neuroendocrine ;
- Le carcinome métastatique de Merkel ;
- Et les variantes épithélioïdes des tumeurs stromales gastro-intestinales.

VI. Traitement

En raison de la rareté de PHNETs il y a un manque d'information sur le meilleur traitement, qui jusqu'à présent semble être une résection hépatique [113].

Ce traitement a comme but de : 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.

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Traitement chirurgical

Le traitement de base de la TNEPs du foie est la résection chirurgicale hépatique. Dans la littérature jusqu'à 85 % des patients atteints de la maladie ont une tumeur résécable [124].

Son but est triple [125, 126] :

- Guérir ou assurer une survie prolongée ;
- Contrôler un syndrome sécrétoire endocrine non maîtrisé par le seul traitement médical ;
- Prévenir ou prendre en charge les complications locales.

On note deux types de chirurgie pour les TNEs primaire du foie :

- 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 » palliatif. Elle est indiquée si les lésions sont bilatérales et non résecable, en combinaison avec TACE [123].

L'étendue de la chirurgie varie selon les données des examens préopératoires (adénopathies abdominales à l'écho ou à la TDM), les résultats de l'examen extemporané et les constatations peropératoires macroscopiques (extension locorégionale).

→ *Critères d'opérabilité pour les TNE digestives* [127] :

- Recherche de comorbidités ;
- Contrôle optimal de l'éventuelle hypersécrétion hormonale et des conséquences cliniques et biologiques qu'elle engendre (exemple d'hypercalcémie ou hyperparathyroïdie). L'anesthésiste doit être informé si un traitement s'avère indispensable lors de la période peropératoire ou post opératoire (SSA...).

1.2. Les analogues de la somatostatine :

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 [128].

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 [129,130].

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 [131].

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) [132] et CLARINET [133] (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 TNEs métastatiques [134] 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.

1.3. Chimiothérapie systémique :

La chimiothérapie est utile dans certaines TNE, surtout quand il existe des métastases.

Elle peut être considérée dans les TNEs bien différenciées quand : l'index Ki67 >15%, devant une évolution tumorale rapide et/ou après échec des autres thérapies avec récepteurs à la somatostatine négatif. Plusieurs produits sont utilisés et sont le plus souvent associés entre eux.

La thérapie cytotoxique incluant la Streptozotocine associées à la 5 Fluoro-Uracile (STZ/5FU) est la plus utilisée. L'association de la doxorubicine à la Streptozotocine est une alternative même si l'usage de la doxorubicine est limité par la toxicité cardiaque qu'elle puisse induire à une dose cumulable de 500mg/m². Les régimes thérapeutiques suivant peuvent être recommandé :

- Un cycle de chimiothérapie / 6 semaines selon Moertel et al
- Un cycle / 3 semaines selon Eriksson et al [135,136]

L'association Témazolomide+ Capécitabine est de plus en plus utilisée, mais il n'y a pas de recommandations catégoriques à son égard puisque les informations concernant leTémazolomide sont encore limitées. Ils peuvent être utilisés dans les TNE G3 ou les tumeurs ne présentent pas de récepteurs à la somatostatine. L'association Capécitabine + Bévacicumab peut aussi être indiquée après échec des autres thérapies (comme les thérapies loco régionales, INF alpha ou l'Everolimus) [137,138]

Pour les TNE G3, le schéma thérapeutique est basé sur la Cisplatine : la combinaison Cisplatine/Etoposide induit un taux de réponse de 67% chez les patients atteints de tumeurs peu différenciées, tandis qu'il est de 7% pour les tumeurs bien différenciées [139,140]. Elle est, de ce fait, recommandée en traitement de première intention. La Cisplatine peut être remplacée par la Carboplatine selon les données de l'étude nordique concernant les CNE [141].

1.4. Chimioembolisation intra-artérielle hépatique :

L'ischémie semble potentialiser l'effet des agents cytotoxiques de la chimiothérapie. Sur ce principe se base *la chimioembolisation intra artérielle* (CE-IAH) : il s'agit de la combinaison de l'injection d'une chimiothérapie

(Adriamycine, Streptozotocine [STZ], 5FU–STZ ou Doxorubicine) puis d'agents emboligènes (lipiodol) via un cathéter à chambre implantable (Port-a-Cath) placé temporairement dans l'artère hépatique. Ce dernier peut être positionné lors d'une intervention chirurgicale ou bien lors d'une artériographie.

Le but de ce traitement est de pouvoir administrer à la tumeur une dose nettement plus élevée de chimiothérapie que celle administrée par voie systémique. Ce traitement peut se faire lors d'une hospitalisation de jour, il est répété, souvent à raison de deux fois par mois.

En outre, la manipulation des TNEs hépatiques s'accompagne du risque de survenue d'une crise carcinoïde aiguë. Ceci justifie la prescription, au préalable, d'un traitement par analogues de la somatostatine.

Cette technique est contre-indiquée en cas de thrombose portale et d'insuffisance hépatocellulaire.

L'existence d'une anastomose biliodigestive ou d'une prothèse biliaire en est une contre-indication relative (risque de fistule). Un seul lobe doit être embolisé par session et l'intégrité de la veine porte doit être vérifiée avant le geste. La mortalité était estimée à 2-6% et des effets indésirables ont été rapportés dans 8-17% des cas, représentés essentiellement par le syndrome post embolisation (fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, cytolysse hépatique) qui est fréquent et nécessite un traitement symptomatique adapté. Il peut s'agir aussi d'abcès hépatiques, de perturbation de la fonction hépatique, d'une crise carcinoïde ou encore des effusions pleurales.

1.5. Injection d'éthanol percutané : (142)

Dans l'injection percutanée de l'éthanol, de l'alcool pur est injecté dans les cancers du foie afin de détruire les cellules cancéreuses.

Les avantages de PEI en général sont :

- Sa simplicité ;
- La capacité des traitements ambulatoires ;
- La capacité à traiter de multiples tumeurs sur des séances répétées, et d'épargner le parenchyme hépatique.

Les inconvénients comprennent :

- La difficulté à contrôler la diffusion de l'éthanol dans le foie normal ;
- La difficulté à traiter les lésions métastatiques et les lésions de plus de 3 cm de diamètre.

En utilisant la PEI comme traitement, on ne note pas des cas de mortalité, par contre la morbidité était de 1,3 %. Les problèmes inclus :

- Hémorragie péritonéale ;
- Pleurésie ;
- Hémophilie ;
- Abscès du foie ;
- Une cholangite ;
- Et des décompensations hépatiques.

1.6. La radiofréquence percutanée :

Elle signifie l'induction d'une ischémie tumorale par hyperthermie. Elle a pour but d'exposer les cellules tumorales à une température supérieure à 60°C grâce à un courant sinusoïdal de 400 à 500 KHz provoquant ainsi une dénaturation cellulaire irréversible. [143]

La voie d'abord : percutanée ou chirurgicale (y compris coelioscopique). La radiofréquence hépatique percutanée est le plus souvent pratiquée sous anesthésie générale pour permettre une balistique précise par l'opérateur et offrir un confort au patient.

Les limites de ces techniques sont des lésions > 35 mm, un nombre > 5 et une localisation au contact des gros vaisseaux. Le type histologique n'a aucun effet sur l'efficacité de la radiofréquence. La morbidité est habituellement mineure, de rares cas d'hémorragie, d'abcès et de perforations ont été décrits.

Cette technique représente aujourd'hui le meilleur traitement démontré pour les métastases hépatiques résécables. Il peut être effectué en peropératoire (en complément d'une hépatectomie partielle) ou par voie percutanée sous contrôle radiologique [144].

1.7. Transplantation hépatique :

Actuellement, la chirurgie est le seul traitement qui fournit une survie à long terme sans maladie, bien que la plupart ne sont vu qu'à un stage avancé de la maladie et ne se prêtent pas à la résection curative. La transplantation hépatique (TA) est une option dans certains cas de tumeurs neuroendocrines non résécables.

2. Récapitulatif :

Il existe plusieurs traitements adjuvants utilisés dans la gestion des TNEs primitives du foie, cependant leur rôle et l'efficacité restent encore inconnus.

Andreona et al. ont rapporté le cas d'une femme de 19 ans qui a reçu un diagnostic de tumeur carcinoïde inopérables du foie avec des métastases aux ganglions régionaux et au canal hépatique commun (145). La chimiothérapie

systemique avec 5-fluorouracil a rendu la tumeur resécable. Dans la même série, deux autres patients n'ont pas répondu à la chimiothérapie systemique (145).

Environ 6 % des cas examinés ont été traités avec la chimiothérapie comme la principale modalité de traitement. (54,55,145,146,147,148)

La principale utilisation de la chimiothérapie est les tumeurs inopérables et celles avec des métastases à distance. (54,149,146,150,151,152)

Jusqu'à présent, la rareté des cas rend difficile à évaluer l'efficacité de la chimio-embolisation transarterielle (TACE). Cette modalité a été utilisée pour les lésions non résécables (153,154,75,155), et les tumeurs récurrentes après résection (156,145,157,65).

En outre, l'efficacité de l'ablation par la radiofréquence percutanée et le traitement par injection d'éthanol (PEIT) sont limitées. Huang et al. ont rapporté l'application de PEIT pour un patient avec trois tumeurs récurrentes 30 jours après résection avec une bonne réponse et guérison 13 mois après le traitement (65).

Enfin, aucune indication claire de transplantation hépatique n'existe, mais elle a été réalisée chez quelques patients avec des lésions non résécables, des lésions hépatiques multiples (124,158).

Pour le moment, la résection chirurgicale semble être la seule gestion efficace disponible et le traitement de choix (74,113,147,65,159).

En ce qui concerne notre patiente : Une résection chirurgicale à type d'hépatectomie du lobe droit a été réalisée.

VII. Surveillance :

1. Surveillance des TNEs bien différenciées G1 G2 :

Un objectif essentiel du suivi est de pouvoir proposer un traitement efficace, essentiellement la chirurgie, en cas de récurrence métastatique, ganglionnaire, hépatique ou autre.

Dans TNE, les métastases peuvent survenir très tardivement, le malade doit être alors informé de la nécessité d'une surveillance prolongée (au moins 10 ans, voire à vie) en espaçant progressivement les intervalles.

Le suivi est clinique, radiologique et parfois biologiques, les intervalles proposés ci-dessous, doivent être modulés selon les facteurs pronostiques, notamment le grade, le stade, le volume tumoral, la résection R0 ou R1.

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'intérêt d'un Octréoscan® régulier ou d'un TEP-scan, s'ils étaient initialement positifs, n'est pas prouvé, mais cela est recommandé par L'ENETS tous les 1-2 ans dans les tumeurs bien différenciées.

L'Octréoscan® ou une autre technique scintigraphique (TEP DOPA en cas de TNE du grêle, TEP aux analogues de la somatostatine) seraient par contre proposés en cas de doute sur l'apparition de lésions à l'imagerie conventionnelle.

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 et l'IRM a une sensibilité supérieure à celle de la TDM pour détecter des petites métastases hépatiques.

Suivi clinique : au même rythme que l'imagerie, un interrogatoire et un examen minutieux seront menés.

Suivi biologique : 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. Il faut prendre en compte l'apparition de conditions modifiant les taux de chromogranine A (IPP, insuffisance rénale...).

2. Surveillance des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3) :

Ces tumeurs nécessitent une surveillance clinique rapprochée : tous les 2 mois.

Imagerie (IRM ou TDM) doit être faite 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 et l'indication de l'examen est posée au cas par cas.

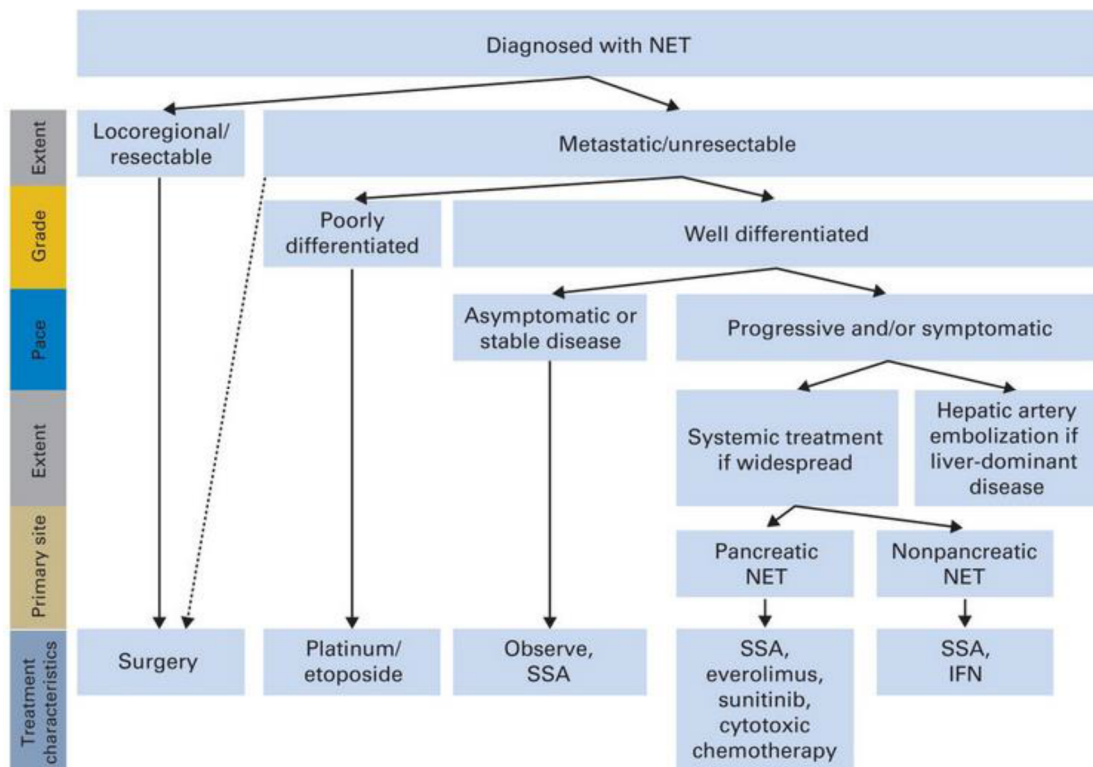


Figure 38 : conduite à tenir devant une TNE digestive.

VIII. Evolution-Pronostic :

Les rapports existants concernant les PHNETs sont dans la plupart des cas des échantillons de petite taille, et les caractéristiques clinicopathologiques et les facteurs pronostiques des PHNETs ne sont pas toujours clairs (165,69)

Le pronostic des TNEs est globalement plus favorable que celui des adénocarcinomes du tractus digestif. Néanmoins, plusieurs profils évolutifs sont rencontrés.

On distingue ainsi, quelques tumeurs présentant un comportement bénin, sans envahissement des tissus voisins, ni métastases, ni récurrence après résection ; tandis que d'autres se comportent comme d'authentiques tumeurs malignes évoluant rapidement avec risque de métastases et de rechute.

Plusieurs facteurs pronostiques sont déterminés parmi lesquels, le siège de la tumeur primitive, le volume et le stade tumoral au moment du diagnostic ainsi que le grade et le degré de différenciation sont les facteurs pronostiques majeurs communs aux TNE (160,161,162).

Par ailleurs, le sexe féminin, l'âge jeune et l'absence de symptômes au diagnostic, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation à l'Octréoscan et l'absence de fixation au FDG-PETscan sont des facteurs de bon pronostic, quelle que soit l'origine de la TNE.

1. Le grade histologique :

Le caractère peu différencié et le grade histologique élevé sont des éléments de mauvais pronostic (163).

En effet, une étude épidémiologique réalisée au Pays-Bas sur des TNEs de toutes localisations a trouvé une survie fortement corrélée au grade histologique : la survie à 5 ans était respectivement de 80 %, 63 %, 20 % et 6 %, pour les G1, G2, G3 à grandes cellules et G3 à petites cellules (164). Ces résultats ont été retrouvés également par d'autres auteurs (163,164), (141).

Le rôle pronostique de l'index de prolifération Ki67, qui reflète le grade histologique, est clairement défini et il est inversement corrélé avec la survie. En effet, un indice Ki67 bas serait lié à une progression tumorale lente de pronostic favorable. Et l'inverse est vrai : un indice Ki67 élevé témoigne d'une prolifération tumorale rapide et par conséquent un plus mauvais pronostic. (66)

Le grade histologique a démontré son intérêt pronostique, à la fois pour la prédiction de la survie sans progression (165,166) (167) et de la survie après récurrence en cas de chirurgie première (168).

2. La différenciation morphologique :

Le type histologique est un facteur pronostique important quelle que soit la localisation du primitif : les TNE bien différenciées sont toujours de meilleur pronostic que les TNE peu différenciées.

3. Le stade tumoral

Le stade au moment du diagnostic est également un facteur pronostique majeur. La présence de métastases est associée à un pronostic péjoratif. 60 à 70 % des patients atteints de CNE digestifs ont une maladie d'emblée métastatique. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les *adénopathies régionales*, suivi du *péritoine* (17–33 %) (169), *de l'os* (4–15 %) et *du poumon* (5-14%) (170).

La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur pronostique péjoratif et source d'une sur-morbidité (169).

Même si le pronostic des patients avec tumeur localisée est meilleur, la survie à long terme reste faible du fait des récurrences précoces principalement à distance (163,164).

À stade tumoral égal, notamment dans les formes métastatiques, le volume tumoral est un facteur pronostique (161).

Tableau 6 : médiane de survie en fonction de la différenciation morphologique et du stade tumoral [160,171]

Stade tumoral	Médiane de survie (mois)	
	<i>TNE bien différencié</i>	<i>TNE peu différencié</i>
Localisé	233	34-38
Régional	111	15-16
Métastatique	33	5-6

4. Marqueurs tumoraux :

De façon concordante, des taux élevés de marqueurs tumoraux (et en particulier de CgA, de 5HIAA et de la gastrine) sont associés à un plus mauvais pronostic.

5. Autres facteurs pronostiques :

5.1. Traitement chirurgical :

Dans certaines séries, la chirurgie à visée curative de la tumeur primitive était significativement associée à une amélioration de la survie à cinq ans (93).

Le rôle pronostique défavorable d'une chirurgie incomplète ou l'absence de geste chirurgical ont également été rapportés (172), (173).

5.2. L'évolutivité de la tumeur :

Des études (174) ont montré que l'évolutivité tumorale est également un facteur pronostique majeur. Dans l'étude de Madeira et al, la survie à cinq ans était de 34 % en cas de tumeur progressive (progression supérieure à 25 % à trois mois d'intervalle), alors qu'elle était de 100 % en cas de tumeur non progressive.

5.3. L'invasion vasculaire :

L'invasion vasculaire est un critère à prendre en compte en faveur du caractère agressif de la tumeur. 90% des tumeurs endocrines métastasées s'accompagnent d'emboles vasculaires. La caractérisation de ces emboles est parfois difficile et il peut être utile de s'aider d'immunomarquage avec des marqueurs vasculaires.

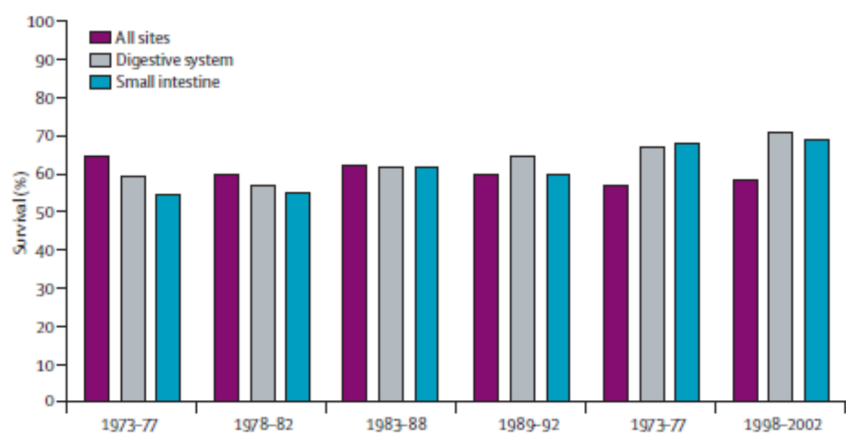


Figure 39 : comparaison de la survie à 5 ans des TNE digestives, des TNE grêliques et TNE toutes localisations confondues (base de données SEER, US national cancer institute).

6. Récapitulatif : (5)

Le pronostic des TNEs primitives du foie dépend de la taille de la tumeur, le degré de différenciation (bien, moyennement ou peu différencié), le grade histologique, Ki-67 index, et des métastases (50,161,175,160).

En ce moment, le pronostic global des TNEs primitives du foie est meilleur que les autres types de cancer du foie (124,176).

La survie médiane est de 16,5 mois (étendue, de 0,7 à 41,7 mois) sur la base d'un examen des PHNEC chez 12 patients (70).

Le taux de survie à cinq ans après résection chirurgicale pour les trois sous-types de différenciation des TNEs primitives du foie est d'environ 75 % [21]. Après la résection chirurgicale, PHNEC peut réapparaître ou métastaser dans d'un à 10 ans (70,67,77).

Pour les TNEs peu différenciées, le taux de survie à cinq ans n'est que de 6 % (161).



Conclusion



Les TNEs du foie sont des tumeurs rares, mais leur incidence est en nette augmentation. 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.

Une TNE primitive du foie doit être évoquée devant une masse hépatique associée à une élévation du taux de la 5-HIAA urinaire et de la chg A dans un contexte de douleurs abdominales avec altération de l'état général.

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

La décision thérapeutique doit tenir compte de l'état général du patient, de l'extension de la maladie et des modalités thérapeutiques disponibles.

La résection chirurgicale est la base du traitement

La chimiothérapie, la chimioembolisation intra-artérielle hépatique, sont recommandés pour les tumeurs non résécables, ou récurrentes.

La transplantation hépatique peut être une option pour certains cas de TNEs primitives du foie non résécables, qui nous permet d'espérer de meilleurs résultats en matière de survie globale.

L'efficacité de la radiofréquence percutanée et le traitement par injection d'éthanol sont limités.

Ainsi, afin de mieux définir les recommandations thérapeutiques pour les TNEs primitives du foie, des études prospectives sont nécessaires mais restent difficiles à mener du fait de la rareté de la maladie.



Résumés



Résumé

Titre : Tumeurs neuroendocrines primitives du foie

Auteur : El Moussaoui Nawar

Mots clés : Tumeur neuroendocrine – Foie – Immunohistochimie – Chirurgie

Rapporteurs : Pr. A. Settaf

Les tumeurs neuroendocrines primitives du foie sont rares. Elles sont définies comme primitives lorsqu'il existe une atteinte du foie sans atteinte des autres organes digestifs ou extra-digestif.

L'objectif de ce travail est d'analyser les caractères épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostic en se basant sur l'étude d'un cas et une revue de littérature.

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 33 ans, sans antécédents pathologiques, admise pour douleurs abdominales chroniques dans un contexte d'altération de l'état général. Le bilan morphologique a révélé une tumeur hépatique aux dépens du segment VII, avec absence d'autres localisations tumorales.

La patiente a été opérée. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire complété par une étude immunohistochimique ont conclu à la présence d'une tumeur neuroendocrine du foie.

L'état de la patiente s'est amélioré pendant les mois qui suivent, elle a eu une récurrence 3 ans après et est décédée 2 mois après le début des symptômes.

Les tumeurs neuroendocrines primitives du foie ne présente pas de prédominance de sexe, ni de facteurs de risque.

Leur diagnostic est fait par biopsie écho ou scanno-guidée, ou par étude anatomopathologique de la pièce opératoire. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont utilisées pour le diagnostic, le contrôle du traitement et la compréhension de la physiopathologie.

Les modalités du traitement sont variables, associant une chirurgie, une chimiothérapie, une chimioembolisation intra-artérielle hépatique, une injection d'éthanol percutanée, une radiofréquence percutanée, et parfois on a recours à la transplantation hépatique.

La rareté de la maladie entraîne des problèmes de diagnostic. Le traitement optimal n'est pas encore clairement établi et les résultats à long terme doivent être précisés par des études de séries plus importantes.

Abstract

Title: Primary hepatic neuroendocrine tumor.

Author: El Moussaoui Nawar

Keywords: Neuroendocrine tumor - liver – immunohistochemistry - surgery.

Supervisor: Pr. A. Settaf.

The primary hepatic neuroendocrine tumors are rare because they are defined as primitives when there is liver damage without reaching other digestive or extra digestive organs.

The objective of this study is to analyze epidemiological, clinical, para-clinical, therapeutic and prognosis based on a case study and a literature review on this subject.

We report the case of a female patient aged 33 years with no medical history, admitted for chronic abdominal pain in a context of deterioration of the general status. The morphological report revealed a unique hepatic tumor, located on segment VII.

After the operation, the immunohistochemical study with the histological examination of the surgical sample concluded the presence of a primary neuroendocrine tumor of the liver.

The patient's condition has improved during the next months. However, she had a recurrence 3 years later and deceased 2 months after the beginning of symptoms.

The Primary hepatic neuroendocrine tumors are rare and specific type of tumors, with no sex predominance and no risk factors.

The diagnosis of primary hepatic neuroendocrine tumor is often done by echo or Scanno guided biopsy, or by histological study of the surgical sample. The computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are used for the diagnosis, the control of treatment and the understanding of pathophysiology of this tumor.

The modalities of treatment are variables, associating a surgery, chemotherapy, hepatic transarterial chemoembolization, percutaneous ethanol injection, percutaneous radiofrequency, and sometimes we resort to the liver transplantation.

The rarity of the disease leads to diagnosis problems. The optimal treatment is not yet clearly established and long-term prognostic requires long and accurate studies.

المخلص

العنوان: أورام الغدد الصماء العصبية الأولية بالكبد

المشرف: الأستاذ ع. صطاف

المؤلف: المساوي نوار

الكلمات الرئيسية: أورام الغدد الصماء العصبية – الكبد – فحص الكيمياء النسيجية المناعية – جراحة.

تعتبر أورام الغدد الصماء العصبية الأولية للكبد نادرة جدا. ويتم اعتبارها أورام أولية في حال وجود إصابة في الكبد دون إصابة الأعضاء الأخرى، سواء على مستوى الجهاز الهضمي أو خارجه.

هدف هذه الأطروحة هو تحليل الخصائص الوبائية السريرية والشبه سريرية والعلاجية والتطورات المحتملة لأورام الغدد الصماء العصبية الأولية للكبد استنادا على دراسة حالة سريرية ومراجعة الأدبيات حول هذا الموضوع.

وسنستعرض في هذا البحث حالة مريضة تبلغ من العمر 33 عامًا، بدون تاريخ طبي، تشكو من ألم مزمن بالبطن وتدهور حالتها الصحية العامة، حيث أظهر التقييم المورفولوجي وجود ورم في الجزء السابع للكبد، مع عدم وجود أي مواقع ورم أخرى.

خضعت المريضة لعملية جراحية بهدف إزالة الورم، حيث اتضح من خلال التدخل الجراحي وجود الورم في الجزء السابع والثامن للكبد.

ومن خلال الفحص التشريحي للعينة الجراحية، مرفقا بفحص الكيمياء النسيجية المناعية، تم تحديد نوعية الورم كورم الغدد الصماء العصبية للكبد.

تحسنت الحالة الصحية للمريضة في الأشهر الموالية، لكنها تعرضت لانتكاسة بعد ثلاث سنوات، وتوفيت بعد شهرين من بداية الأعراض.

تشكل أورام الغدد الصماء العصبية الأولية للكبد نوعا من أنواع الأورام النادرة والمختلفة. ولا يختص بها جنس دون الآخر ولا تشكل أي عامل خطير.

ويتم تشخيص هذا المرض عبر الفحص التشريحي لخزعة تأخذ من الكبد أو من العينة الجراحية. كما يستخدم الفحص بالأشعة المقطعية والتصوير بالرنين المغناطيسي لتشخيص هذا المرض ومراقبة مراحل العلاج وفهم الفيزيولوجيا المرضية لأورام الغدد الصماء العصبية الأولية للكبد.

وبالنسبة لطرق العلاج فهي متعددة، تشمل الجراحة والعلاج الكيميائي وحقن الإيثانول عن طريق الجلد، وقد تصل أحيانا إلى زراعة الكبد.

تطرح مسألة ندرة المرض مشاكل في تشخيصه والتعامل معه ولهذا لم يتم إلى حد الان تحديد الطريقة المثالية للعلاج و يجب تحديد النتائج على المدى البعيد من خلال دراسات معمقة.



Références



- [1]. Godwin II JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-9.
- [2]. Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primates P and Reynolds DJ. The epidemiology of carcinoid tumors in England and Scotland. *Br J Cancer*, 1994 70: 939-942.
- [3]. Chen Z, Xiao HE, Ramchandra P and Huang HJ. Imaging and pathological features of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: An analysis of nine cases and review of the literature. *Oncol Lett* 2014; 7: 956-962.
- [4]. Lin CW, Lai CH, Hsu CC, Hsu CT, Hsieh PM, Hung KC, Chen YS. Primary hepatic carcinoid tumor: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2009; 2(1):90.
- [5]. Zhao, Zi-Ming, Wang, Jin, Ugwuowo, Ugochukwu C., Wang, Liming Townsend, Jeffrey P. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma: report of two cases and literature review, "*BMC Clinical Pathology*", 2018; 18: 1-3.
- [6]. Merling, F. *Anatomie pathologique de l'appendice du caecum. Expérience.* 1838; 1: 337.
- [7]. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Virchows Arch*, 1888; 111:280–317.
- [8]. Ransom WB. A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet ii*: 1890; 1020–3.
- [9]. Oberndorfer, S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankfurt Z Pathol.* 1907; 1: 426-429

- [10]. Oberndorfer S. Ueber die “kleinen Dünndarmcarcinome”. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1907; 11:113–6.
- [11]. Saltykow S. Beiträge zur Kenntnis der “karzinoiden Darmtumoren”. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1912; 15:302–7.
- [12]. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007; 18(3): 141-4.
- [13]. Huebschmann P. Sur le carcinome primitif de l’appendice vermiculaire. *Rev méd Suisse rom.* 1910; 30:317–32.
- [14]. Heidenhain R. Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. *Arch Mikr Anat.* 1870 ; 6:368–460.
- [15]. Ciaccio C. Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. *C R Soc Biol.* 1906 ; 60:76–7.
- [16]. Masson P. La glande endocrine de l’intestin chez l’homme. *C R Acad Sci (Paris).* 1914; 138:59–61.
- [17]. Masson P. Appendicite neurogène et carcinoides. *Ann Anat Pathol.* 1924; 1:3–59.
- [18]. Hamperl H. Über die “gelben (chromaffinen)” Zellen im gesunden und kranken Magendarmschlauch. *Virchows Arch path Anat.* 1927; 266:509–48.
- [19]. Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. *Leipzig: J.A. Barth;* 1938.
- [20]. Modlin IM, Champaneria MC, Bornschein J, Kidd M. Evolution of the diffuse neuroendocrine system-clear cells and cloudy origins. *Neuroendocrinology.* 2006; 84:69–82.
- [21]. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem.* 1969; 17:303–13.

- [22]. Fontaine J, Le Douarin NM. Analysis of endoderm formation in the avian blastoderm by the use of quail-chick chimaeras. The problem of the neurectodermal origin of the cells of the APUD series. *J Embryol Exp Morphol*. 1977; 41:209–22.
- [23]. Thompson M, Fleming KA, Evans DJ, Fundele R, Surani MA, Wright NA. Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. *Development*. 1990; 110:477–81.
- [24]. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas; hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA*. 1927; 89:348–55.
- [25]. Scholte AJ. Ein Fall von Angioma teleangiectaticum Cutis mit chronischer Endocarditis und malignem Dünndarmcarcinoid. *Beitr Pathol*: 1931; 86:440–3.
- [26]. Cassidy MA. Postmortem finding in a case shown on October 10, 1930 as one of abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. *Proc Roy Soc Med*: 1931; 24:920.
- [27]. Isler P, Hedinger C. Metastasierendes Dünndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose—ein eigenartiger Symptomkomplex? *Schweiz Med Wochenschr*: 1953; 83:4–7.
- [28]. Pernow B, Waldenström J. Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumours. *Lancet*: 1954; 267:951.
- [29]. Rezende MB: Primary hepatic carcinoid tumor: Case report and literature review. *Einstein (Sao Paulo)*: 2014; 12: 505-508. (In English, Portuguese)

- [30]. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*: 1995; 425:547–60.
- [31]. MacDonald RA. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. Report of four new cases of the carcinoid syndrome. *Am J Med*: 1956; 21:867–78.
- [32]. Pearson CM, Fitzgerald PJ. Carcinoid tumors: a re-emphasis of their malignant nature; review of 140 cases. *Cancer*: 1949; 2:1005–26.
- [33]. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* : 1983 ; 49:519–37.
- [34]. Kamina. P. Tome III : thorax et abdomen. *Anatomie Clinique*. 2009: 289-291.
- [35]. Settaf. A. Anatomie chirurgicale du foie. *Anatomie chirurgicale*. 2018.
- [36]. GERARD ABADJAN : site histologie du foie et du pancréas.
- [37]. Schonhoff SE, Giel-Moloney M, Leiter AB. Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*. 2004;jun; 145(6):2639-44.
- [38]. Julien Bollard. Tumeurs neuroendocrines gastroenteropancreatiques. 2014.
- [39]. Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, Guillemot F. neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 15;97 (4):1607-1.

- [40]. Wang S, Jensen JN, Seymour PA, Hsu W et al. Sustained Neurog3 expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 6;106(24):9715-20.
- [41]. Scoazec J-Y. Tumeurs endocrines : biologie et physiopathologie. *Ann Pathol*. 2005 Dec: 447-461.
- [42]. Day R, Salzet M. The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: redefining the diffuse neuroendocrine system. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002; 23(5-6):447-51.
- [43]. Wiedenmann B, Huttner WB. Synaptophysin and chromogranin/secretogranin: widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows arch*. 1989 ; 58(2) :95-121.
- [44]. Anatomie pathologique des tumeurs neuro-endocrines. JP SAINT ANDRÉ, I VALO, S GUYÉTANT. *Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2003 ; 2 (3) : 47-52. 47.
- [45]. M d'Herbomez M. Les marqueurs biologiques des tumeurs endocrines digestives. *Médecine Nucl*. 2009 ;33. (11) :677.
- [46]. Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol*. 2003; 14 (1):3-23.
- [47]. Day R, Gorr SU. Secretory granule biogenesis and chromogranin A: master gene, on/off switch or assembly factor? *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2003; Jan; 14(1):10-3.

- [48]. Kim T, Zhang C, Sun Z, Wu H, Loh YP J. Chromogranin A deficiency in transgenic mice leads to aberrant chromaffin granule biogenesis. *Neurosci*. 2005; Jul 27; 25 (30):6958-61.
- [49]. Yoo SH, You SH, Huh YH. Presence of syntaxin 1A in secretory granules of chromaffin cells and interaction with chromogranins A and B. *FEBS Lett*. 2005,
- [50]. Quartey B. Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What Do We Know Now? *World J Oncol*. 2011; 2:209–216.
- [51]. Barsky SH, Linnoila I, Triche TJ, Costa J. Hepatocellular carcinoma with carcinoid features. *Hum Pathol*. 1984; 15(9):892-894.
- [52]. Hsueh C, Tan XD, Gonzalez-Crussi F. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a child. Morphologic, immunocytochemical, and molecular biologic studies. *Cancer*. 1993; 71(8):2660-2665.
- [53]. Brown WM, 3rd, Henderson JM, Kennedy JC. Carcinoid tumor of the bile duct. A case report and literature review. *Am Surg*. 1990; 56(6):343-346.
- [54]. Pilichowska M, Kimura N, Ouchi A, Lin H, Mizuno Y, Nagura H. Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Int*. 1999; 49(4):318-324.
- [55]. Dala R, Shoosmith J, Lilenbaum R, Cabello-Inchausti B. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma: an underdiagnosed entity. *Ann Diagn Pathol*. 2006; 10(1):28-31.
- [56]. Solcia E, Kloepfel G, Sobin LH: WHO histological typing of endocrine tumors. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2000.

- [57]. 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; 451(4):757-62.
- [58]. La Rosa S, Sessa F, Leone BE, Klersy C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch Int J Pathol.* 1996; 429(6):323-33.
- [59]. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist.* 2016 ; 21(10): 1191-1199.
- [60]. Pellat A, Wislez M, Svrcek M, Hammel P. Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs. 2016.
- [61]. Kim JE, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Song HJ, Park CK. Three-phase helical computed tomographic findings of hepatic neuroendocrine tumors: pathologic correlation with revised WHO classification. *J Comput Assist Tomogr.* 2011; 35: 697–702.
- [62]. Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, Perren A, Rindi G. WHO classification of neoplasms of the neuroendocrine pancreas. pp: 211-214. In: WHO classification of tumours of endocrine organs. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. *WHO/IARC Classification of tumours, 4th Edition.* 2017; pp 210–239

- [63]. Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): Historical overview and epidemiology. *Tumori*. 2010; 96: 97-801.
- [64]. Yalav O, Ülkü A, Akçam TA, Demiryürek H, Doran F. Primary hepatic neuroendocrine tumor: Five cases with different preoperative diagnoses. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23: 272-8.
- [65]. Huang YQ, Xu F, Yang JM, Huang B. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 11 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010; 9:44–8.
- [66]. Chen, R., Qiu, M., Chen, Y., Zhang, T., He, X., Li, Y., Sun, W., Xie, T., Yang, S., Hu, J. "Analysis of the clinicopathological features and prognostic factors of primary hepatic neuroendocrine tumors". *Oncology Letters*. 2018; 8604-8610.
- [67]. Schwartz G, Colanta A, Gaetz H, Olichney J, Attiyeh F. Primary carcinoid tumors of the liver. *World J Surg Oncol*. 2008; 6, 91.
- [68]. ben ameur, Hazem & Abdelhedi, Cherif & Guerhazi, F & Boujelbene, S & Beyrouti, Mohamed. Tumeur endocrine primitive du foie : un diagnostic difficile. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*. 2012; 6: 164-165.
- [69]. Morishita A, Yoneyama H, Nomura T, Sakamoto T, Fujita K, Tani J, Miyoshi H, Haba R, Masaki T. Primary hepatic neuroendocrine tumor: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4(6):954–6.
- [70]. Park CH, Chung JW, Jang SJ, Chung MJ, Bang S, Park SW, Song SY, Chung JB, Park JY. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(8):1306–11.

- [71]. Song JE, Kim BS and Lee CH: Primary hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2016; 4: 243-247.
- [72]. Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Primary hepatic carcinoid tumours. *HPB (Oxford)*. 2004; 6(1):13-17.
- [73]. Gravante G, De Liguori Carino N, Overton J, Manzia TM, Orlando G. Primary carcinoids of the liver: a review of symptoms, diagnosis and treatments. *Dig Surg*. 2008; 25(5):364-368.
- [74]. Knox CD, Anderson CD, Lamps LW, Adkins RB, Pinson CW. Long-term survival after resection for primary hepatic carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(10):1171-1175.
- [75]. Touloumis Z, Delis SG, Triantopoulou C et al. Primary hepatic carcinoid; a diagnostic dilemma: a case report. *Cases J*. 2008 ;1:314–8
- [76]. Nahon S, Launay J-M, Matuchansky C. Syndrome carcinoïde: aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques récents. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1998.
- [77]. Rascarachi G, Sierra M, Hernando M et al. Primary liver carcinoid tumour with a Zollinger Ellison syndrome - an unusual diagnosis: a case report. *Cases J*. 2009; 2:6346–50.
- [78]. Lee SR, Choi MC, Ahn KJ. A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Primary Liver Gastrinoma. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:953–6.
- [79]. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6(6):454-63.

- [80]. Tohyama T, Matsui K, Kitagawa K. Primary hepatic carcinoid tumor with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease: a case report of a patient on long-term follow-up. *Intern Med*. 2005; 44(9):958-962.
- [81]. Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(4):1083-97.
- [82]. Mansencal N, Mitry E, Bachet J-B, Rougier P, Dubourg O. Echocardiographic Follow-Up of Treated Patients With Carcinoid Syndrome. *Am J Cardiol*. 2010; 105(11):1588-91.
- [83]. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9(1):61-72.
- [84]. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(4):491-505.
- [85]. Klöppel G, Heitz PU. Classification of normal and neoplastic neuroendocrine cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 733:19–23.
- [86]. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1014:13–27.

- [87]. Richi Nakatake, Morihiko Ishizaki, Kosuke Matui, Hiroaki Yanagimoto, Kentaro Inoue, Masaki Kaibori, Yusai Kawaguchi and Masanori Kon, Combination therapies for primary hepatic neuroendocrine carcinoma: a case report, *Surgical Case Reports*. 2017; 3: 102.
- [88]. Modlin IM, Gustafsson BI et al. Chromogranin A: biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010 ; 17(9):2427-43.
- [89]. 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; 79(1):65-71
- [90]. 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 ; 84(5): 636–642.
- [91]. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol*. 2003 ; 177(2):337-41.
- [92]. Nikou GC, Marinou K, Nikolaou P, et al. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2008; 8(4-5):510-9.
- [93]. Baudin E, Leboulleux S, Dromain C, De Baere T, Elias D, Duvillard P, et al. Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques : diagnostic, caractérisation clinique, pronostic et traitement. 2008.

- [94]. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clin Chem*. 1994; 40(1):86-95.
- [95]. Carling RS, Degg TJ, Barth JH. Evaluation of whole blood serotonin and plasma and urine 5-hydroxyindole acetic acid in diagnosis of carcinoid disease. *Ann Clin Biochem*. 2002; 39(Pt 6):577-82.
- [96]. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 309-339.
- [97]. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25: 1967-1973.
- [98]. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 33-38.
- [99]. Yang K, Cheng YS, Yang JJ, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases: a case report with review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:3132–8.
- [100]. 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; 14: 586-591.
- [101]. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182(3):559-67.
- [102]. de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003; 10(4):451-8.

- [103]. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Eijck CHJ et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*.2010; 17(1):R53-73.
- [104]. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004; 25(3):458-511.
- [105]. Modlin IM, Latich I, Eick G, Chan AKC. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(7):572-82.
- [106]. Mitamura K, Yamamoto Y, Tanaka K, Sanomura T, Murota M, Nishiyama Y. 18F-FDG PET/CT Imaging of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*. 2015; 3(1): 58-60.
- [107]. Pasquali C, Rubello D, Liessi G et al. Neuroendocrine tumor imaging: can 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J Surg*. 1998; 22(6):588-92.
- [108]. Kaltsas G, Korbonits M, Jenkins PJ et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2):895-902.
- [109]. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdés Olmos RA, Boot H. Combined diagnostic imaging with 131I-metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide in carcinoid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1996; 32A(11):1924-1932.

- [110]. Ohrvall U, Eriksson B, Hellman P, et al. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg*. 2000.
- [111]. Takayasu K, Muramatsu Y, Sakamoto M. Findings in primary hepatic carcinoid tumor: US, CT, MRI and angiography. *J Comput Assist Tomogr*. 1992; 16:99–102.
- [112]. Van Der Hoef M, Crook DW, Marincek B. Primary neuroendocrine tumors of the liver: MRI features in two cases. *Abdom Imaging*. 2004; 29:77–81.:
- [113]. Donadon M, Torzilli G, Palmisano A, Del Fabbro D, Panizzo V, Maggioni M, et al. Liver resection for primary hepatic neuroendocrine tumours: report of three cases and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32:325-328
- [114]. Fenoglio LM, Severini S, Ferrigno D et al. Primary hepatic carcinoid: A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2009 ; 15:2418–22
- [115]. Calzada M, Keller I, Potier L et al. Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines. *Médecine Nucléaire*. 2010; 34:444–50
- [116]. Mousavi SR, Ahadi M. Primary Neuroendocrine Tumor of Liver (Rare Tumor of Liver). *Iran J Cancer Prev* 2015; 8:e3144
- [117]. Klöppel G, Couvelard A, McNicol A-M, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2009 ; 90(2):162-6.

- [118]. 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; 134(2):187-91.
- [119]. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol.* 2013; 40(1):23-36.
- [120]. 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; 139(6):782-90.
- [121]. Rindi G, Couvelard A, Scoazec JY. Évaluation de la malignité dans les tumeurs endocrines digestives : recommandations pratiques. *Ann Pathol.* 2005; 25:487–98
- [122]. A. Rocca, et al., Primary giant hepatic neuroendocrine carcinoma: A case report. *International Journal of Surgery.* 2014; 12(1):218-221.
- [123]. Sano K, Kosuge T, Yamamoto J. Primary hepatic carcinoid tumors confirmed with long-term follow-up after resection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2547–60.
- [124]. Fenwick SW, Wyatt JI, Toogood GJ, Lodge JP: Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of the liver. *Annals of Surg.* 2004, 239(2):210-219.
- [125]. Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Muresan M, et al. Prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal. *Ann Chir.* 2004.

- [126]. Le Borgne J. Place de la chirurgie dans le traitement des tumeurs endocrines gastrointestinales et duodeno-pancreatiques. *J Radiol.* 2006 ; 10 :1366.
- [127]. Cadiot G, Baudin E, Partensky C, Ruzniewski P. Digestive endocrine tumors. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2006 ; 2:91-97.
- [128]. 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; 66(3):1576-82.
- [129]. Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2008; 1;13:822-40.
- [130]. Strosberg J, Kvols L et al. antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(24): 2963–2970.
- [131]. Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *The Oncologist.* 2012; 17(6):747-55.
- [132]. 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; 104(1):26-32.
- [133]. Caplin ME, Pavel M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014; 371(3):224-33

- [134]. Kulke MH, Shah MH, Blaszkowsky LS, et al. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 ; 13(1):78-108.
- [135]. Kouvaraki MA, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004 ; 22(23):4762-71.
- [136]. Fjallskog M-LH, Janson ET, Eriksson BK et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008; 88:53–58.
- [137]. Brizzi MP, Berruti A, Castiglione F, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. *BMC Cancer*. 2009; 9:388.
- [138]. Berruti A, Fazio N, Nobili E, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer*. 2014; 14:184.
- [139]. 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; 103(2):186-94..
- [140]. Moertel CG, Kvols LK et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991; 68(2):227-32.

- [141]. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013; 24(1):152-60.
- [142]. Siperstein, A. & Berber, E. Cryoablation, Percutaneous Alcohol Injection, and Radiofrequency Ablation for Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *World J. Surg.* 2001; 25: 693.
- [143]. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, et al. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol.* 2012; 7(2):107-16
- [144]. 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; 387(10022):968-977.
- [145]. Andreola S, Lombardi L, Audisio RA, Mazzaferro V, Koukouras D, Doci R, Gennari L, et al. A clinicopathologic study of primary hepatic carcinoid tumors. *Cancer.* 1990; 65(5):1211-1218.
- [146]. Primack A, Wilson J, O'Connor GT, Engelman K, Hull E, Canellos GP. Hepatocellular carcinoma with the carcinoid syndrome. *Cancer.* 1971; 27(5):1182-1189.
- [147]. Ali M, Fayemi AO, Braun EV. Malignant apudoma of the liver with symptomatic intractable hypoglycemia. *Cancer.* 1978; 42(2):686-692.

- [148]. Yasuda E, Takeshita A, Murata S, Ihaku Y, Nitta T, Akutagawa H, Egashira Y, et al. Neuroendocrine carcinoma of the liver associated with dermatomyositis: autopsy case and review of the literature. *Pathol Int*. 2006; 56(12):749-754.
- [149]. Hwang S, Lee YJ, Lee SG, Kim CW, Kim KH, Ahn CS, Moon KM, et al. Surgical treatment of primary neuroendocrine tumors of the liver. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(4):725-730.
- [150]. Walter JF, Appelman HD, Reuter SR. Angiographic and pathologic features of probable primary carcinoid-like hepatic tumors. *Gastrointest Radiol*. 1978; 3(4):397-400.
- [151]. Fukunaga M. Neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case. *Pathol Int*. 1998; 48(6):481-485.
- [152]. Garcia MT, Bejarano PA, Yssa M, Buitrago E, Livingstone A. Tumor of the liver (hepatocellular and high grade neuroendocrine carcinoma): a case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2006; 449(3):376- 381.
- [153]. Miura K, Shirasawa H. Primary carcinoid tumor of the liver. *Am J Clin Pathol*. 1988; 89(4):561-564.
- [154]. Krishnamurthy SC, Dutta V, Pai SA, Kane SV, Jagannath P, Desouza LJ, Deshpande R, et al. Primary carcinoid tumor of the liver: report of four resected cases including one with gastrin production. *J Surg Oncol*. 1996; 62(3):218-221.
- [155]. Lau PP, Tint KA, Tse GM, Lui PC. Primary hepatic carcinoid tumours: report of two cases. *Pathology*. 2006; 38(5):458-461.

- [156]. Iwao M, Nakamuta M, Enjoji M, Kubo H, Fukutomi T, Tanabe Y, Nishi H, et al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit.* 2001; 7(4):746-750.
- [157]. Iimuro Y, Deguchi Y, Ueda Y, Tanaka A, Iwasa Y, Ishihara M, Mizuta K, et al. Primary hepatic carcinoid tumor with metachronous lymph node metastasis after long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(10):1119- 1124.
- [158]. de Liguori Carino N, Manzia TM, Tariciotti L, Berlanda M, Orlando G, Tisone G. Liver transplantation in primary hepatic carcinoid tumor: case report and literature review. *Transplant Proc.* 2009; 41(4):1386-1389.
- [159]. Soga J. Primary hepatic endocrinomas (carcinoids and variant neoplasms). A statistical evaluation of 126 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002; 21(4):457- 468.
- [160]. 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; 26(18):3063-72.
- [161]. Hentic O, Couvelard A, Rebours V et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011; 18(1):51-93.
- [162]. Rindi G, Falconi M, Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(10):764-77.
- [163]. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(9):2956-62.

- [164]. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen M-LF, 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(8):1975-83.
- [165]. Dhall D, Mertens R, Bresee C, Parakh R et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2012; 43(4):489-95.
- [166]. Panzuto F, Campana D, Fazio N et al. Risk factors for disease progression in advanced neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2012; 96(1):32-40.
- [167]. Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita et al. Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence. *Diagn Pathol*. 2013; 8:65.
- [168]. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2012 ; 48(11):1608-15.
- [169]. 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 ; 101(2):105-11.
- [170]. 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; 91:341–350.

- [171]. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic highgrade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014; 120(18):2814-23.
- [172]. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997 ; 8(7):685-90.
- [173]. O'Toole D. Tumeurs endocrines de l'estomac, de l'intestin grêle, du côlon et du rectum. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2006 ; 30(2) :276-291.
- [174]. McDermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg*. 1994 ; 81(7):1007-9.
- [175]. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of Tumours of the digestive system. Fourth ed; 2010.
- [176]. Yau T, Yao TJ, Chan P, Epstein RJ, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, Poon RT. The outcomes of elderly patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2009; 115(23):5507–15.
- [177]. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(4):626–32.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلاً لصحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في.

أورام الغدد الصماء العصبية الأولية بالكبد

بصدد حالة واحدة و مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: نوار المساوي

المزودة في: 14 فبراير 1992 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم الغدد الصماء العصبية - الكبد - فحص الكيمياء النسيجية المناعية - جراحة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد: عبد اللطيف سطاف

أستاذ في جراحة الكبد والجهاز الهضمي

السيد: جليل مدغري

أستاذ في جراحة الجهاز الهضمي

السيد: لحسن إفرين

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: أحمد جهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق