



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 138

**Tumeurs neuro endocrines digestives  
Particularités diagnostiques et thérapeutiques  
Expérience du centre hospitalier universitaire  
Mohamed VI de Marrakech**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/2019

PAR

**Mlle. Yousra EL HAID**

Née Le 26 Août 1993 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

TNE digestives - Chirurgie - Thérapies ciblée

**JURY**

<b>M.</b>	<b>A. LOUZI</b> Professeur de Chirurgie Générale	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme.</b>	<b>R. BELBARAKA</b> Professeur agrégé d'Oncologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>A. FAKHRI</b> Professeur agrégé d'Anatomie Pathologique	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>S. ALJ</b> Professeur agrégé de Radiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين"



# *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.*

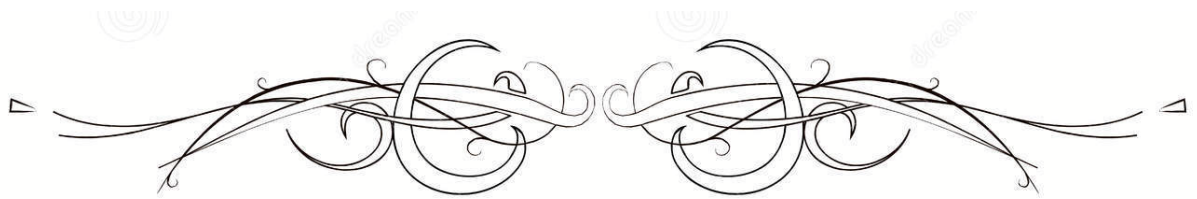
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

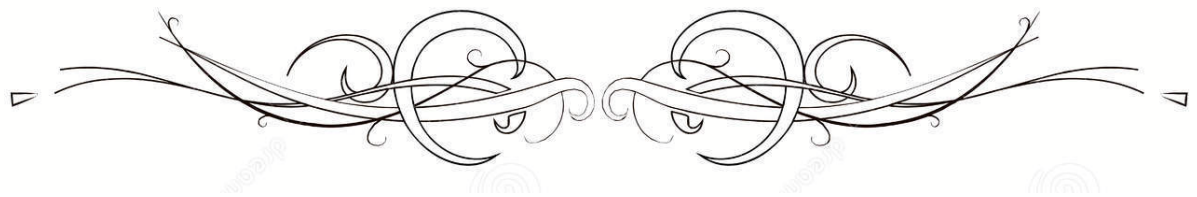
*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





***LISTE DES PROFESSEURS***



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie

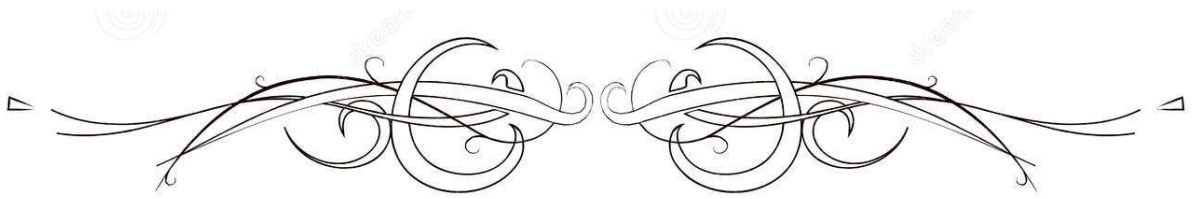
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

### Professeurs Assistants

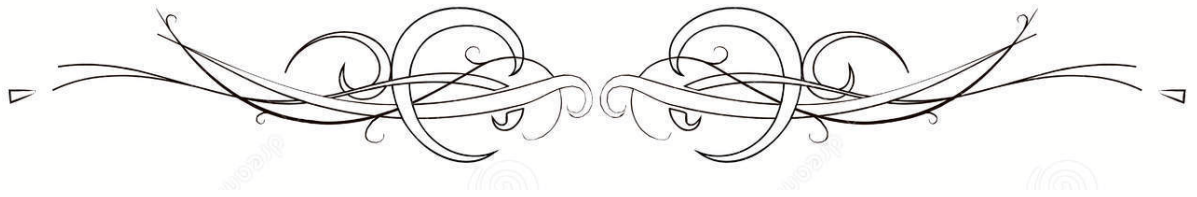
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



# ***DÉDICACES***



## *A Allah*

*Tout puissant Qui m'a inspirée, qui m'a guidée dans le bon chemin  
Louanges et remerciements*

### *A ma douce maman Mme Elmkhalfa Amina*

*A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin. J'implore dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te récompenser pour tous tes sacrifices. Je te dédie ce travail qui, grâce à toi a pu voir le jour. Tu n'as pas cessé de me soutenir et m'encourager. Ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, mon amour et mon profond respect.*

### *A mon très cher père EL HAID Mokhtar*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemple, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant de mon chemin...*

**"وقل رب ارحمنا كما ربياني صغيرا"**

*À mon chère et adorable frère Mohamed chaouki, À sa femme, Hassna.  
En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et  
reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et  
qu'Allah, le tout puissant, vous protège.*

*A ma chère sœur sara :*

*Je ne sais pas quoi dire ! Merci pour la joie que tu m'as procurée Merci  
énormément pour ton aide et ta générosité. Je te dédie ce travail, toi qui  
m'as soutenue durant ce long parcours Infiniment de fois, toi qui es  
parvenu à dessiner le sourire sur mes lèvres, je T'en serais à tout jamais  
reconnaissante. Bénie soit-tu ! Puisse Dieu te combler de bonheur, de santé  
et te procurer Longue vie.*

*A La mémoire de mon grand père Abdallah :*

*J'aurai tant aimé que tu sois aujourd'hui avec nous. Je te dédie ce travail  
en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Tes paroles, ton  
sourire, et ta personnalité aussi forte et généreuse ne quitteront jamais  
ma mémoire. Tu es un homme unique, qui a marqué ma vie et celle de  
toute personne qui t'a rencontré un jour. Je sais que tu es fière de moi  
comme tu l'as toujours été. Je te dédie ce travail en témoignage de mes  
sentiments les plus sincères Qu'Allah t'accorde sa miséricorde et  
t'accueille dans son paradis.*

*A mon cher oncle Aziz et sa femme Nezha:*

*L'affection et l'amour que je te porte khoya aziz sont sans limites. Je vous  
dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour vous.  
Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la  
prospérité. Je vous souhaite tout le bonheur du monde Parce que vous  
méritez le meilleur.*

*A mes grandes mères Lhaja Fouzia et Mima Fatna et mon grand père  
ELMokhtar :*

*Les mots seuls ne sauraient exprimer tout l'amour et l'affection que je  
Porte pour vous. Puisse Dieu, Tout Puissant, vous procurer santé et  
longue vie.*

*A mes tantes et oncles et leurs conjoints et conjointes : Khti Latifa, khti  
Najat, aamti Fatiha, khalti Hassna, Bouchra et Zahira, Dhiba,...  
J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si  
généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et  
patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis  
reconnaissante. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et  
affection*

*A Mes chers cousines et cousins et leurs maris et femmes : Laïla, síham et  
monsif, nada, manal, fouad et soumia, amine, ayman, Youssef, Hamza et  
MON CHÈRE WALID et à tout les petits enfants mes amours, Jihan et  
Imran, hiba et Mehdi, yousef, mehdi, aïssam  
Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis. L'amour et la  
gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les  
moments difficiles. Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à  
atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.*

*A mes très chères amies Oumaïma B, Mounia B, Meriem H  
et Oussama M...*

*les heures qu'on a passé ensemble, à nos moments de fous rires, nos petits  
secrets, En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs qu'on a  
accumulés, je vous dédie ce travail et Je souhaite que nous puissions rester  
unies dans la tendresse et la fidélité et j'implore Dieu qu'il vous apporte  
bonheur et réussite.*

*A Meriem EL FATIHI*

*TU ES LE PLUS BEAU CADEAU QUE La médecine m'a offert. Tu es pour moi la personne qui m'a rendu la vie plus joyeuse dans les moments les plus sombres. L'amour et la gentillesse dont tu m'as entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci d'être présente ma belle je t'adore.*

*A Mr. Raïal Sefiani*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon profond respect. Je prie dieu de vous protéger et de vous procurer santé et bonheur.*

*A tous mes amis et collègues et spécialement à Oumáïma EZHARI, Afraa, Malak, Jihad, Nassíma, Naíma, Fatíha, Isslam, Mína, Fatemaezzahra, Kawtar ...*

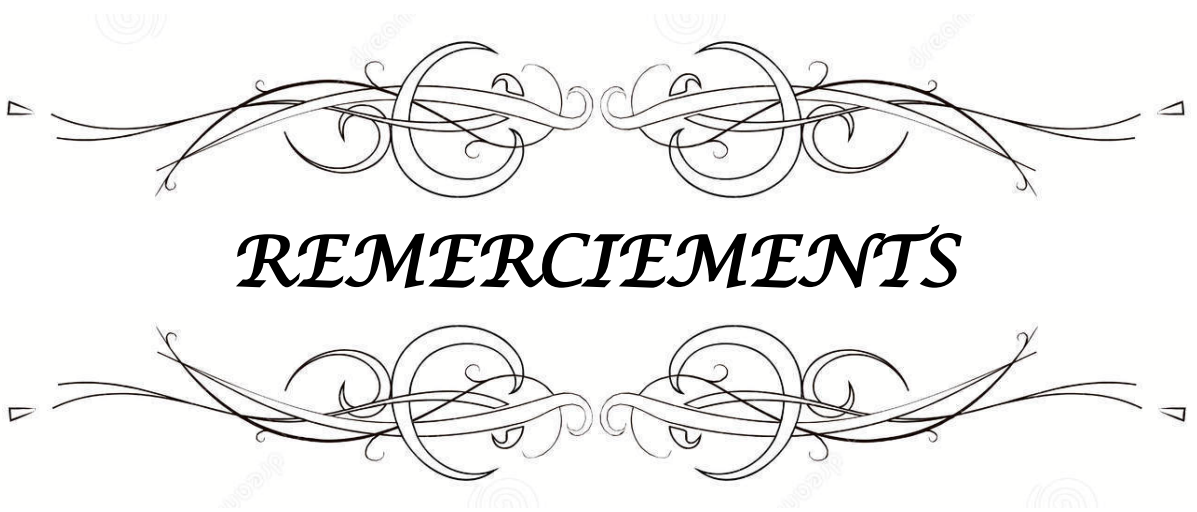
*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*A toute la promotion de médecine 2011-2012,  
A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.*

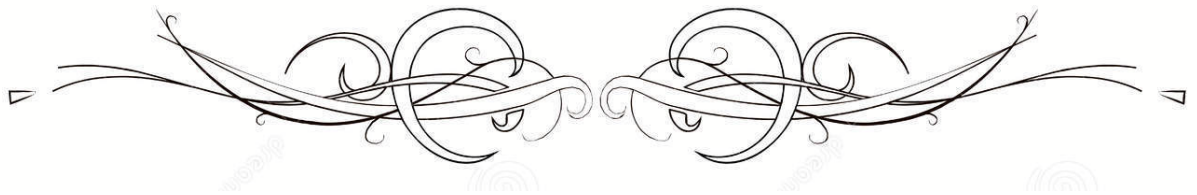
*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et  
ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....*



*Je dédie cette thèse*



***REMERCIEMENTS***



*A mon maître et président de thèse Pr. ABDELOUAHED LOUZI  
Professeur de l'enseignement supérieur en chirurgie générale CHU*

*Mohamed VI Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. J'ai eu la chance et le privilège que vous m'accordez en acceptant aimablement de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'étude et de vos conseils pour ce projet, qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération.*

*À notre maître et rapporteur de thèse : Pr. Rhizlane Belbaraka  
Professeur agrégé et chef du service d'oncologie médical au centre  
d'oncologie hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Ces quelques mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction, pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette thèse avec une grande rigueur et perspicacité. Votre compétence, votre dynamisme, votre sympathie et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse Pr. Anass Fakhri  
Professeur agrégé en anatomie pathologique au  
CHU Mohamed VI Marrakech*

*Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous avez  
bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel,  
votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines  
font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.  
Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect et  
ma haute considération.*

*A notre maître et juge de thèse Pr. ALJ Soumaya  
Professeur agrégé et chef de service de Radiologie de l'hôpital Ibn Tofail  
de Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury  
et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder.  
J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de  
l'étendue de votre savoir. Vos remarquables qualités humaines et  
professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration. Je vous prie  
d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes  
sentiments respectueux*

*A Dr. Mohamed FADLI*

*Un spécial merci à vous pour l'aide remarquable que vous avez fournie  
dans la réalisation de ce travail*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et  
notre grand respect.*

*A tout le personnel du service d'oncologie, de chirurgie viscérale et de  
médecine nucléaire au CHU Mohamed VI Marrakech, Et A l'ensemble du  
personnel des laboratoires d'anatomie pathologique en privé,  
Merci pour votre accueil chaleureux et votre contribution inestimable à  
la réalisation de ce travail de thèse.*

*A l'ensemble des enseignants de tout mon parcours scolaire et ceux de la  
faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.*

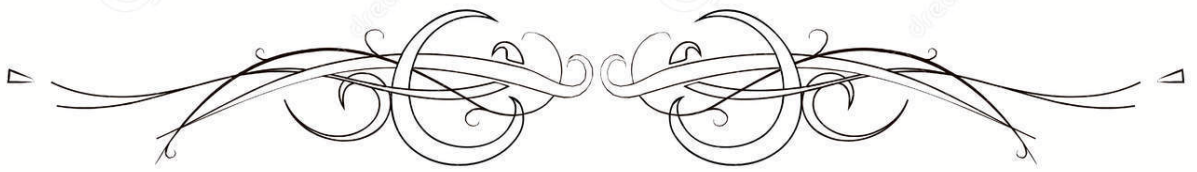


***ABBREVIATIONS***

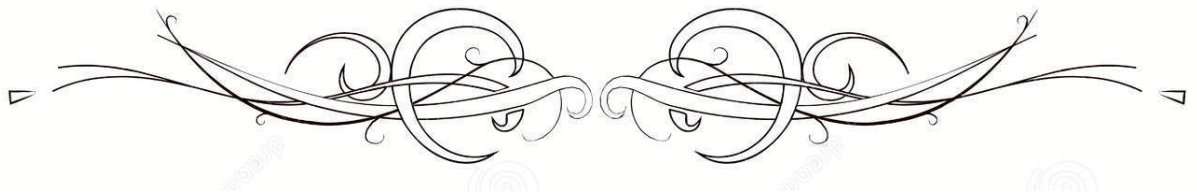


## Liste des abréviations

<b>AEG</b>	: altération de l'état général
<b>ATCD</b>	: antécédents
<b>CgA</b>	: chromogranine A
<b>Cellules ECL</b>	: cellules entérochromaffine-like
<b>CNE</b>	: carcinome neuroendocrine
<b>CRP</b>	: protéine c-réactive
<b>DCD</b>	: décédé
<b>DPC</b>	: duodéno-pancréatectomie céphalique
<b>FOGD</b>	: fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>FOLFOX</b>	: oxaliplatine-acide folinique-5 fluoracil
<b>G1, G2, G3</b>	: grade 1,2 et 3
<b>HD</b>	: hémorragie digestive
<b>HTA</b>	: hypertension artérielle
<b>5-HIAA</b>	: acide 5-hydroxy indol acétique
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>Inf <math>\alpha</math></b>	: interféron alpha
<b>MINEN</b>	: mixte neuroendocrine non neuroendocrine neoplasms
<b>NEM</b>	: néoplasie endocrinienne multiple
<b>NEN</b>	: néoplasie neuroendocrine
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>PETscann</b>	: Tomographie par émission de positrons
<b>PFS</b>	: survie sans progression
<b>RTM</b>	: radiothérapie métabolique
<b>RVI</b>	: radiothérapie vectorisée interne
<b>SSA</b>	: analogues de la somatostatine
<b>SSTR</b>	: récepteurs de la somatostatine
<b>SZE</b>	: syndrome de Zollinger Ellison
<b>TNED</b>	: tumeurs neuroendocrine digestives
<b>TNE GEP</b>	: tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatique
<b>Xelox</b>	: capécitabine-oxaliplatine
<b>UICC</b>	: union internationale contre le cancer.

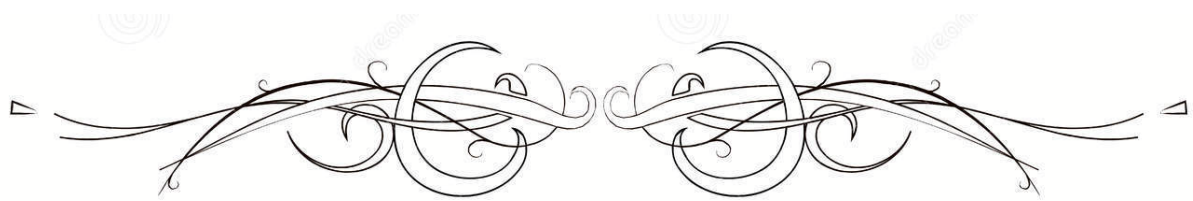


# ***PLAN***

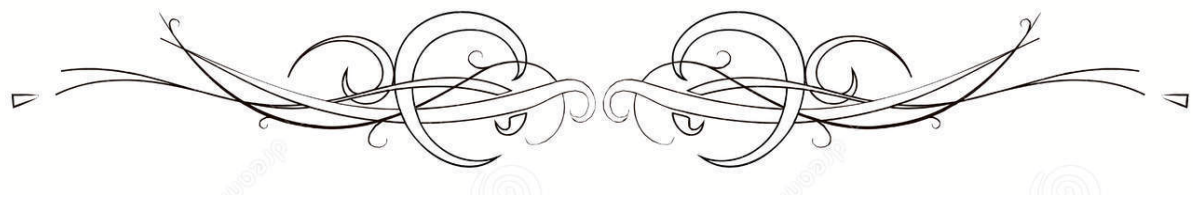


<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b>	<b>5</b>
I. TYPE DE L'ETUDE	6
II. POPULATION ETUDIEE	6
1. Critères d'inclusion	6
2. Critères d'exclusion	6
III. METHODE	7
1. Le recueil des données a été fait à partir	7
2. Les variables étudiées	7
<b>RÉSULTATS</b>	<b>8</b>
I. Données épidémiologiques	9
1. Recrutement annuel	9
2. Répartition selon l'âge	10
3. Répartition selon le sexe	10
4. Répartition selon le sexe et l'âge	11
5. Origine géographique	11
6. Niveau socio-économique	12
7. Antécédents	12
II. DIAGNOSTIQUE POSITIF	14
1. Clinique	14
1.1 Délai de consultation	14
1.2 Signes fonctionnels	15
1.3 Signes physiques	16
2. Bilan biologique	18
3. Bilan radiologique	21
4. Endoscopie	24
5. Siège de la tumeur primitive et des métastases	25
6. Etude anatomopathologique	28
6.1 Morphologie	28
6.2 Immuno-histomchimie	30
III. TRAITEMENTS	35
1. Chirurgie	35
2. Radiothérapie	37
3. Traitement systémique	37
3.1 Chimiothérapie adjuvante	37
3.2 Chimiothérapie néo-adjuvante	37
3.3 Traitement palliatif	39
3.4 Thérapie ciblée	41
3.5 Traitement anti-sécrétoire	42
4. Traitement de support	42
IV. Evolution	43
1. Surveillance	43

2. Survie .....	43
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>45</b>
I. Données épidémiologiques .....	46
1. L'incidence .....	46
2. L'âge.....	50
3. Répartition selon le sexe et l'âge .....	51
4. Sex-Ratio .....	52
5. Niveau socio-économique et l'origine géographique .....	52
6. Facteurs de risque .....	52
II. Diagnostic positif.....	63
1. Clinique .....	63
2. Para-clinique .....	67
3. Siège de la tumeur primitive et des métastases .....	76
4. Diagnostic anatomopathologique .....	78
4.1 Mode de prélèvement .....	78
4.2 Différentiation .....	79
4.3 Indice mitotique .....	79
4.4 Immunohistochimie .....	79
4.5 Grade histologique .....	81
4.6 Stade tumoral .....	82
5. Classifications .....	82
6. Bilan préthérapeutique .....	87
III. Prise en charge thérapeutique .....	90
1. Objectifs .....	90
2. Moyens .....	91
3. Indications .....	125
IV. Surveillance post-thérapeutique .....	134
V. Evolution et Pronostic .....	135
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>138</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>140</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>155</b>



***INTRODUCTION***



Les tumeurs neuro endocrines digestives (TNED) représentent un groupe hétérogène de tumeurs. Cette hétérogénéité se manifeste par les localisations variables de ces tumeurs mais également par une grande diversité clinique et biologique. C'est ainsi qu'elles occupent une place de plus en plus importante en cancérologie digestive.

Les TNE sont d'une grande rareté elles représentent environ 1% de toutes les tumeurs digestives; du fait de leur évolution le plus souvent lente. La majorité d'entre elles se développent au dépend de l'appareil digestif (67.5%) incluant le tube digestif (de l'œsophage à l'anus), le pancréas, le foie et la vésicule biliaire sont plus exceptionnellement touchés [1].

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent, après le cancer colorectal, l'un des cancers digestifs ayant la plus forte prévalence. Leur incidence, en augmentation sur les dernières décennies, est estimée à environ 1000 nouveaux cas par an en France [2]. Elle serait liée au progrès des moyens endoscopiques et radiologiques d'investigation.

Les TNE se développent au dépend des cellules endocrines du système endocrinien diffus [3] qui comporte les cellules neuroendocrines des surrénales, des parathyroïdes, des îlots pancréatiques, de l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées dans le corps entier (tube digestif, foie, voies biliaires, poumon...) par conséquent les TNE peuvent se voir dans plusieurs organes, le tractus digestif étant le plus atteint.

Ces cellules neuroendocrines, quelle que soit leur localisation :

- Sont capables de produire et de sécréter des amines et des peptides: sérotonine, chromogranines, kinines (responsables de la symptomatologie).
- Sont caractérisées par un phénotype commun: expression de marqueurs généraux (chromogranine, neurone spécifique éolase) ou spécifiques, ainsi que l'expression de récepteurs peptidiques tels que les récepteurs à la somatostatine [1].

Ces caractéristiques communes ont permis le développement de techniques améliorant nettement et sensiblement le diagnostic ainsi que le suivi des TNE du tube digestif.

Par ailleurs, on distingue selon le contexte de survenue :

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

Et selon la symptomatologie clinique :

- Les tumeurs fonctionnelles de part leur sécrétion de peptides biologiquement actifs sont responsables de manifestations cliniques, nécessitant un traitement anti-sécrétoire spécifique.
- Les tumeurs non fonctionnelles dont le diagnostic est le plus souvent tardif (symptômes non liés à une production de peptides ou amines).

Une analyse anatomopathologique permet de préciser l'indice mitotique et l'indice de prolifération (évalué par l'indice Ki67) et classifie ainsi les TNE selon leur degré de différenciation.

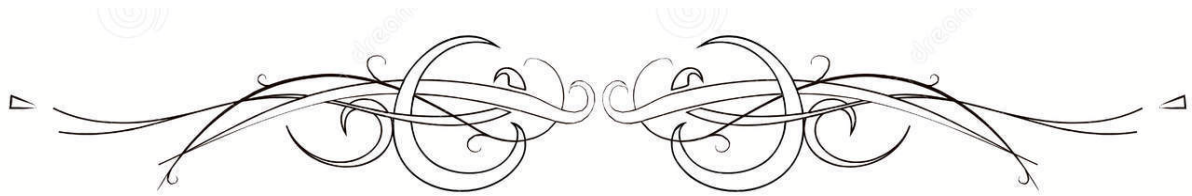
Les options thérapeutiques des TNED ont connu de nombreux progrès ces dernières années, grâce à l'amélioration des connaissances concernant le comportement clinique, biologique et histopronostique des TNE. La chirurgie reste cependant, la base du traitement curatif des TNE bien différenciées et localisées et détient de ce fait, une place importante dans la stratégie thérapeutique.

La chimiothérapie est le traitement de référence si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment si celle-ci permettrait d'envisager un geste de résection chirurgicale secondaire [4,5].

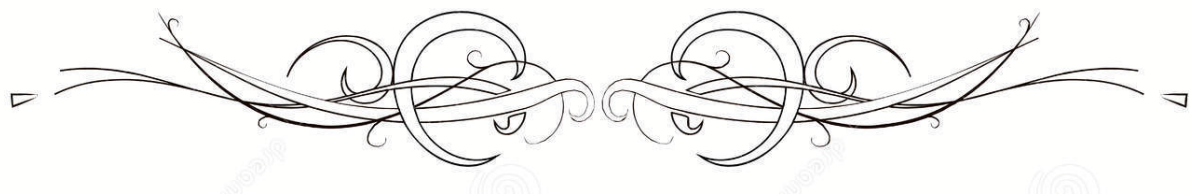
Les moyens thérapeutiques sont nombreux et le choix thérapeutique dépend essentiellement du siège de la tumeur primitive, de l'extension de la tumeur, de la résecabilité des lésions, de l'évolutivité de la maladie et du degré de différenciation ainsi que du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit être décidée dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

Plusieurs études rapportent des données concernant le profil épidémiologique des TNE digestives dans les populations américaines et européennes mais on ne dispose pas de données sur la population de l'Afrique du Nord notamment le Maroc.

L'objectif de ce travail est de décrire les particularités diagnostiques, la prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines digestives, et de rapporter l'expérience du CHU Mohamed VI de Marrakech.



***PATIENS ET MÉTHODES***



## **I. TYPE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, des dossiers des patients suivis au sein des services d'oncologie médicale et de chirurgie viscérale du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude s'est étalée sur une période de 7ans, allant de Janvier 2012 à Décembre 2018.

## **II. POPULATION ETUDIEE :**

### **1. Critères d'inclusion :**

- Adolescents et adultes  $\geq 16$  ans.
- Ayant eu une TNE digestive prouvée histologiquement.
- Suivi en collaboration entre le service d'oncologie médicale et de chirurgie viscérale.
- Ayant au moins accompli 03 consultations de suivi post thérapeutique.
- Dossiers complets exploitables.

### **2. Critères d'exclusion :**

Sont exclus :

- Les dossiers sans preuve histologique.
- Les dossiers incomplets non exploitables.
- Les patients perdu de vue après moins de 03 consultations de suivi post thérapeutique.

### **III. Méthodes :**

#### **1. Le recueil des données a été fait à partir :**

- des archives des services d'oncologie médicale au centre d'oncologie hématologie et de chirurgie viscérale à l'hôpital Errazi.
- des dossiers cliniques des malades comportant l'observation clinique, les examens para cliniques, les comptes rendus d'anatomie-pathologique, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi des patients.

#### **2. Les variables étudiées :**

Nous avons noté les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives sur une fiche d'exploitation remplie pour chaque patient. (Annexe 1)

Les données ont été saisies et traitées par le logiciel \*EPI INFO\* et EXCEL, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologique, clinique et para clinique des patients porteurs des TNE digestives.



**RÉSULTATS**



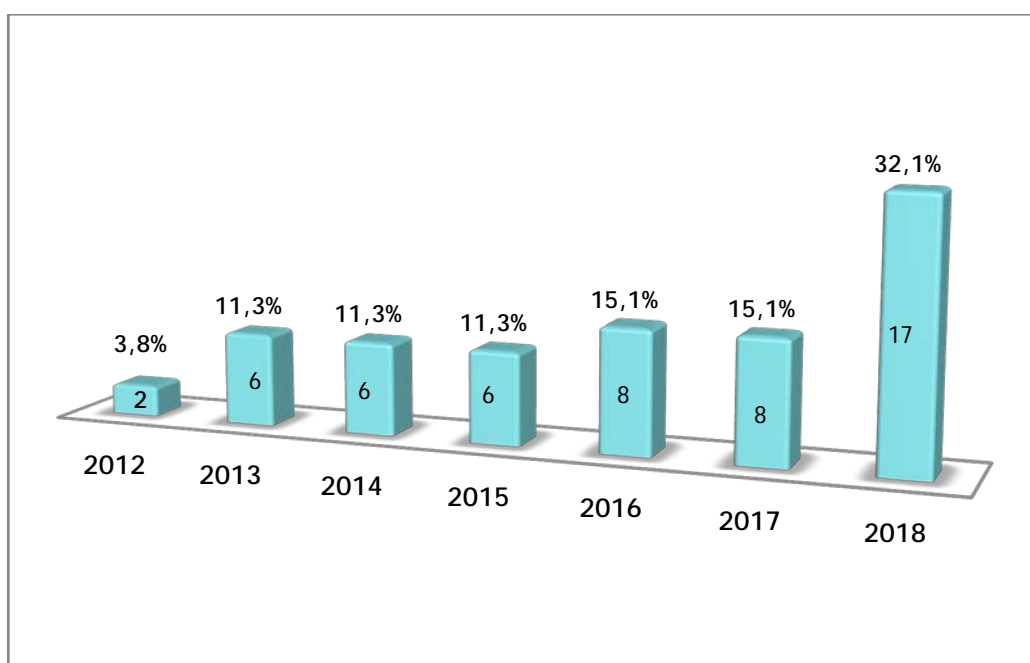
## I. Données épidémiologiques :

### 1. Recrutement annuel:

De 2012 à 2018, nous avons colligé 53 patients atteints de cancer de tumeurs neuroendocrines digestives, avec une moyenne de 7,57 malades par an avec des extrêmes de 2 et 17 malades par an (Figure1).

**Tableau I : Répartition des malades selon l'année de prise en charge**

Année	Nombre	%	% par rapport au nouveaux cas
2012	2	3.8%	0.12%
2013	6	11.3%	0.35%
2014	6	11.3%	0.34%
2015	6	11.3%	0.34%
2016	8	15.1%	0.38%
2017	8	15.1%	0.36%
2018	17	32.1%	0.75%
Total	53	100%	<b>0.4%</b>



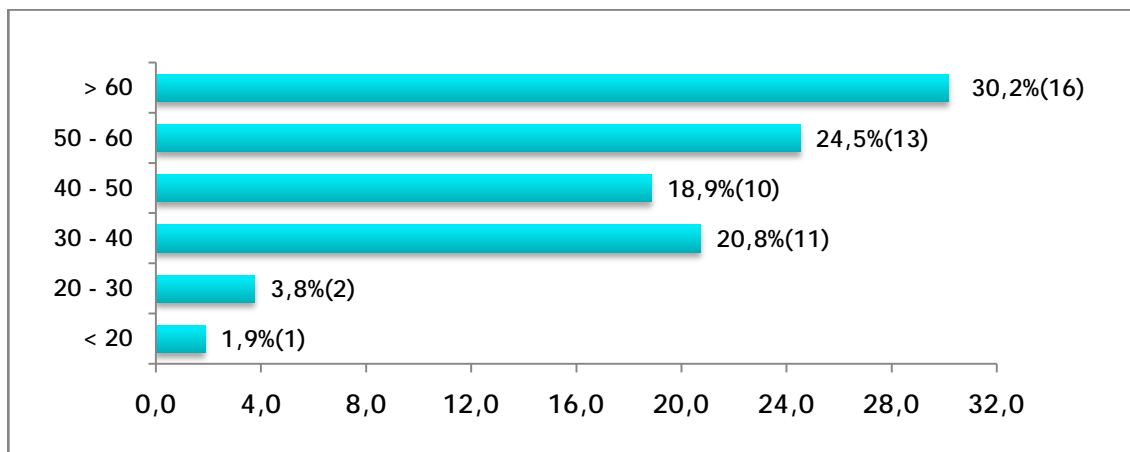
**Figure 1 : Répartition des malades selon l'année de prise en charge.**

## 2. Répartition selon l'âge :

L'âge des patients au moment du diagnostic variait entre 16 ans et 88 ans.

La moyenne d'âge était de 54.12 ans.

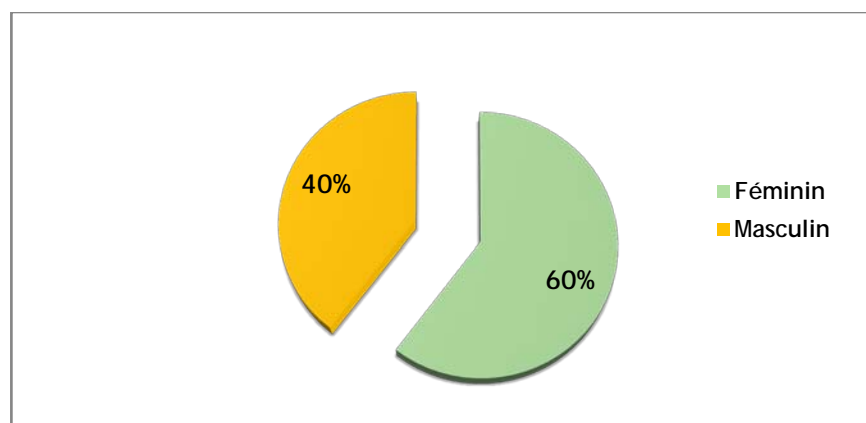
La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 60 ans (30.2%) des malades (Figure 2).



**Figure 2 :** répartition des malades en fonction des tranches d'âge

## 3. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une prédominance du sexe féminin, à savoir 32 femmes (60%) pour 21 hommes (40%), avec un sexe ratio de 0.65 (Figure3).

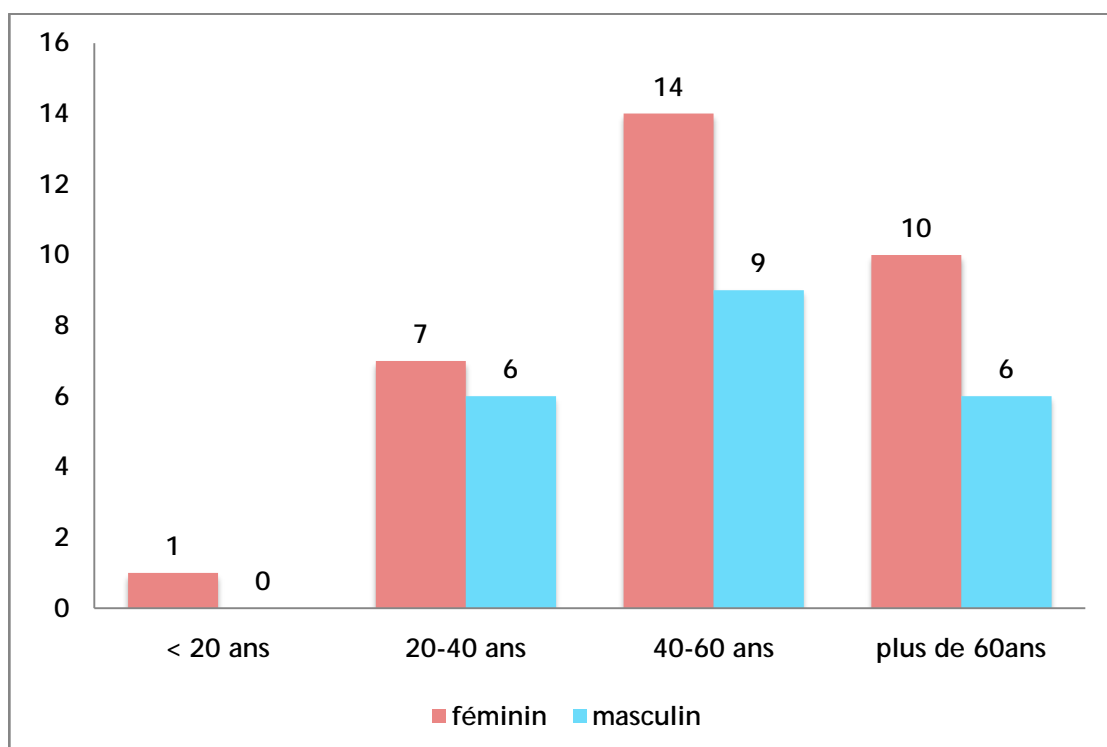


**Figure 3 :** Répartition des malades selon le sexe.

#### 4. Répartition selon le sexe et l'âge :

Les malades de sexe féminin avaient tendance à présenter la maladie plus tardivement : 31.25% avaient plus de 60 ans, 43.75% entre 40 et 60 ans et 21.9% entre 20 et 40 ans, et seulement 3.1% à moins de 20 ans.

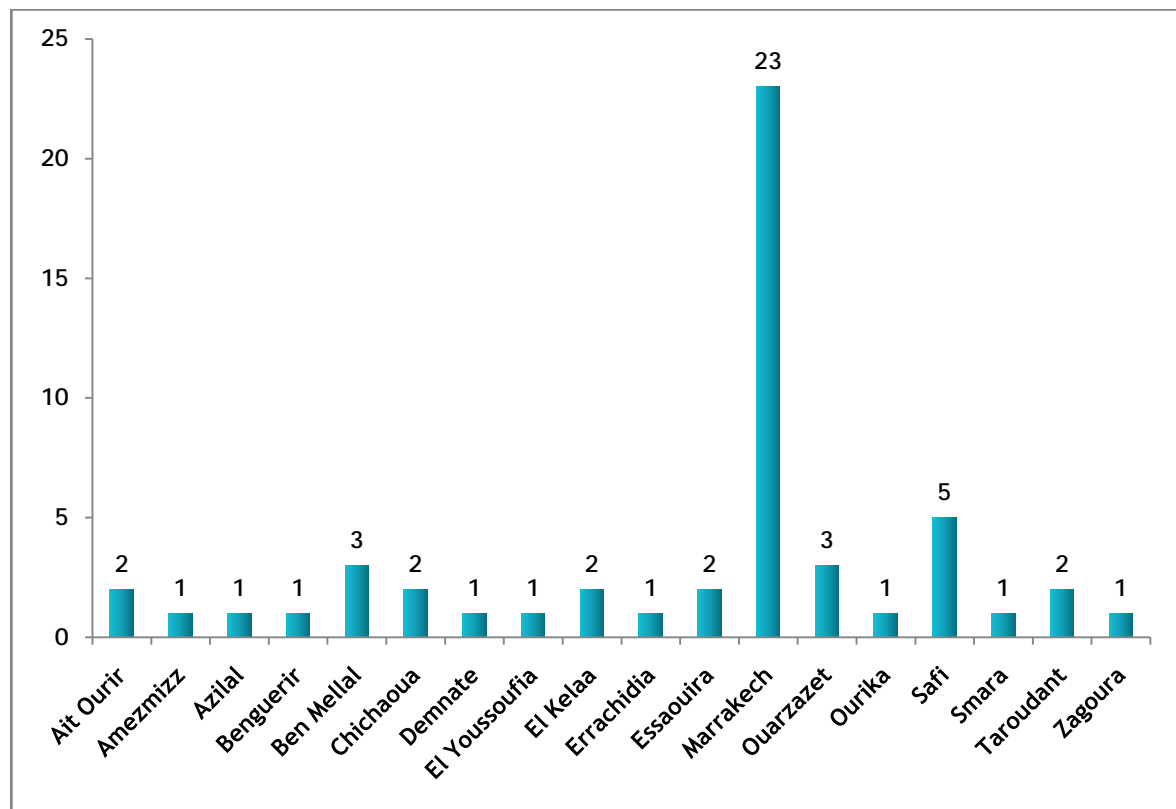
De même les hommes présentaient majoritairement les tumeurs neuroendocrines à un âge plus avancé : 28.6% ont plus de 60 ans, 42.84% entre 40 et 60 ans et 28.56% entre 20 et 40 ans et aucun patient de sexe masculin avant 20 ans (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.**

#### 5. Origine géographique :

La plupart de nos patients provenait de Marrakech (23 patients: 43.3%).



**Figure 5 :** Répartition des malades selon l'origine.

## 6. Niveau socio-économique :

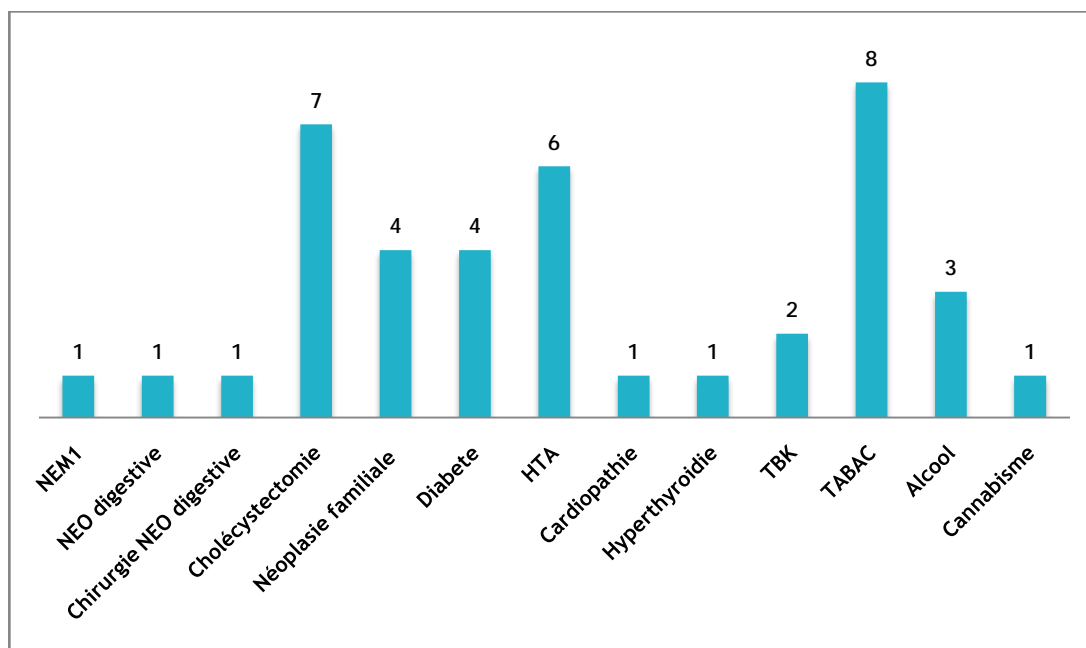
La majorité de nos patients avait un bas niveau socio-économique 94.33% (50 patients), les autres patients étaient de niveau socio-économique moyen 5.66% (3 patients).

## 7. Antécédents :

Les antécédents personnels et familiaux retrouvés dans notre série se répartissent comme le montre le tableau suivant :

**Tableau II : Répartition selon les antécédents des patients.**

Antécédents pathologiques	Effectifs	Pourcentage
<b>Personnels :</b>		
✓ NEM1 (adénome hypophysaire, hyperparathyroïdie, Tumeur pancréatique)	1	1.8%
✓ Néoplasie digestive	1	1.8%
✓ Chirurgie d'une néoplasie digestive	1	1.8%
✓ Cholécystectomie	7	13.2%
<b>Comorbidités :</b>		
✓ Diabète	4	7.5%
✓ HTA	6	11.3%
✓ Cardiopathies	1	1.8%
✓ Hyperthyroïdie	1	1.8%
✓ TBK	2	3.7%
<b>Toxiques :</b>		
✓ Tabac	8	15.1%
✓ Alcool	3	5.6%
✓ Cannabisme	1	1.8%
<b>Sans ATCD particuliers</b>	21	39.6%



**Figure 6 : Répartition des patients selon les antécédents.**

\*NEO digestive : néoplasie digestive

\*TBK : tuberculose.

\*HTA : hypertension artérielle

\* NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

- Un syndrome de NEM1 était retenu chez un seul patient sur la base de critères cliniques (TNE du pancréas, hyperparathyroïdie, adénome hypophysaire opéré en 2009).
- Le tabagisme chronique était retrouvé chez 8 patients (15.1%), l'alcool et le cannabisme viennent en 2ème position avec des pourcentages de 5.6% (3 patients) et 1.9% (1 patient).
- La cholécystectomie était l'antécédent le plus fréquemment rencontré chez 7 malades (13.2%), suivie de l'HTA qui était présente chez 6 malades (11.3%). et le diabète par un pourcentage de 7.5% (4 malades).
- Un seul cas a présenté un ATCD de néoplasie digestive à type de cystadénocarcinome du pancréas.
- L'ATCD familial de néoplasie était présent chez 4 patients (ATCD de tumeur cérébrale chez la mère du patient présentant la NEM1, ATCD de néoplasie gastrique chez le père d'une patiente qui a une TNE gastrique et un cancer colique chez le père d'une patiente avec TNE pancréatique, en dernier un cancer pulmonaire chez le père d'une patiente présentant une TNE appendiculaire).

## **II. diagnostic positif :**

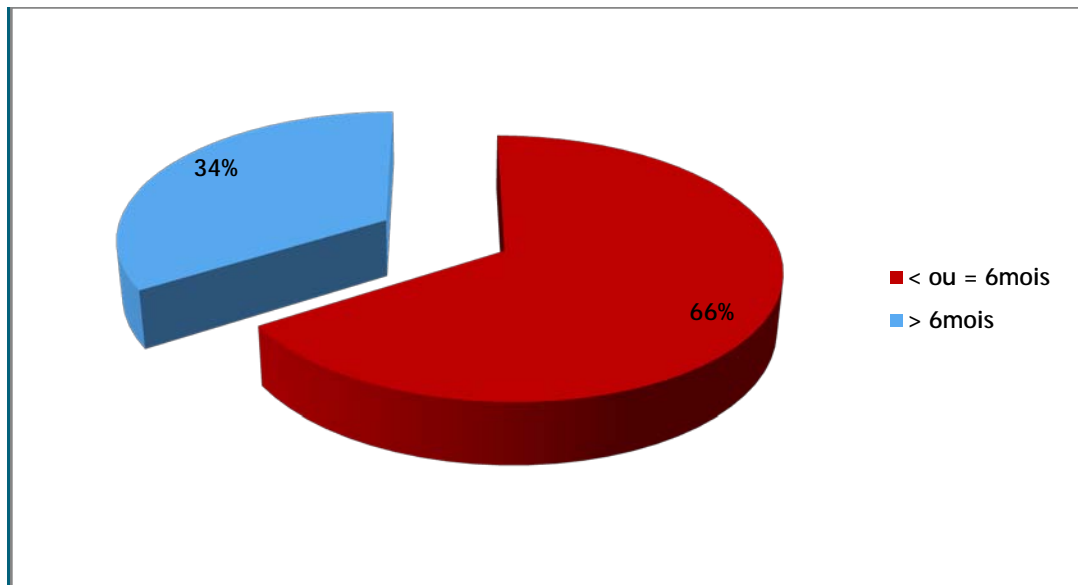
### **1. Clinique :**

#### **1.1. Délai de consultation :**

Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte de la maladie était variable.

Le délai moyen était de 13.4 mois avec des extrêmes de 1 mois et 40 mois.

Dans notre série, nous avons constaté que 35 patients (66%) ont consulté dans les premiers 6mois suivants l'apparition des symptômes, tandis que 18 patients (34%) ont consulté après 6mois (Figure 7).



**Figure 7 : délai entre le début des symptômes et la découverte de la maladie**

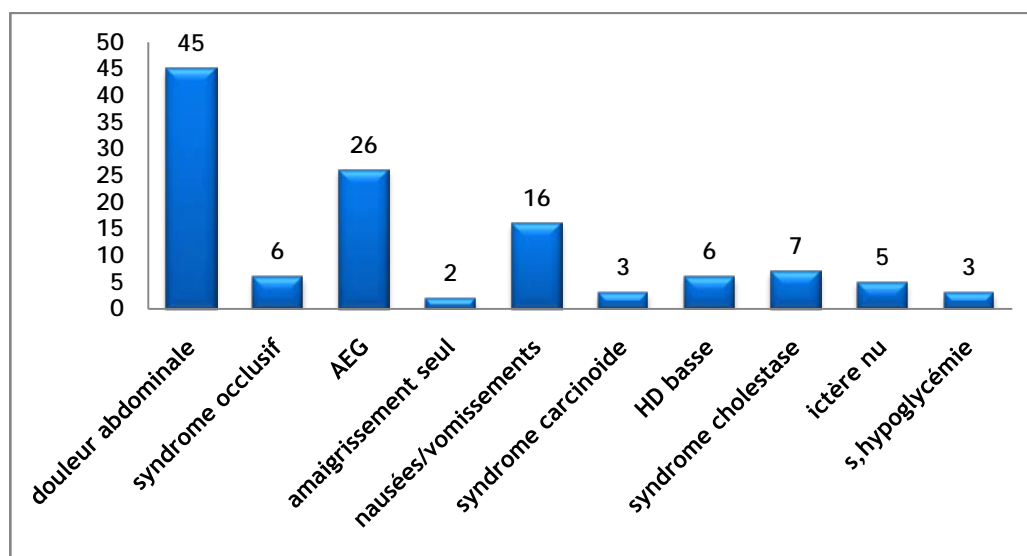
### 1.2. Signes fonctionnels :

Dans notre série :

- La douleur abdominale était le symptôme le plus fréquent ; elle était rapportée par 84.9% des patients (45 patients).
- Un syndrome carcinoïde était présent chez 3 patients (5.7%), 2 patients avaient une TNE du grêle et une TNE mésentérique chez le dernier.
- Par ailleurs, un syndrome de Koenig était présent chez 5 patients présentant une TNE du grêle (9.4%).
- 3 patients présentant une TNE du rectum et recto-sigmoïdienne ont rapporté un syndrome rectal (5.66%).
- Au moment du diagnostic, 6 patients (11.32%) des patients présentaient un saignement digestif bas (mélénas dans 3.77% et rectorragies dans 7.54% des cas).
- 7 patients ont présenté un ictère cholestatique (13.2%).
- 3 de nos patients (5.7%) ont présenté des signes d’hypoglycémie en rapport avec des insulinomes, notamment un brouillard visuel, vertiges, sueurs, palpitations...

**Tableau III : Répartition des signes fonctionnels.**

Signes révélateurs	Effectif	Pourcentage
Douleur abdominale	45	84.9%
Altération de l'état general	26	49.1%
Amaigrissement seul	2	3.8%
Nausées/vomissements	16	30.2%
Syndrome carcinoïde (diarrhées, flushes)	3	5.7%
Diarrhées (en dehors du sd carcinoïde)	2	3.8%
Hémorragie digestive basse:	6	11.3%
- Rectorragies	4	7.5%
- Mélénas	2	3.8%
Syndrome rectal	3	5.7%
Syndrome occlusif	6	11.3%
Signes d'hypoglycémie (brouillard visuel, vertiges, palpitations...)	3	5.7%
Syndrome de cholestase	7	13.2%
Ictère nu	5	9.4%



**Figure8 : Répartition des patients selon la symptomatologie.**

\*dlabdominale : douleur abdominale

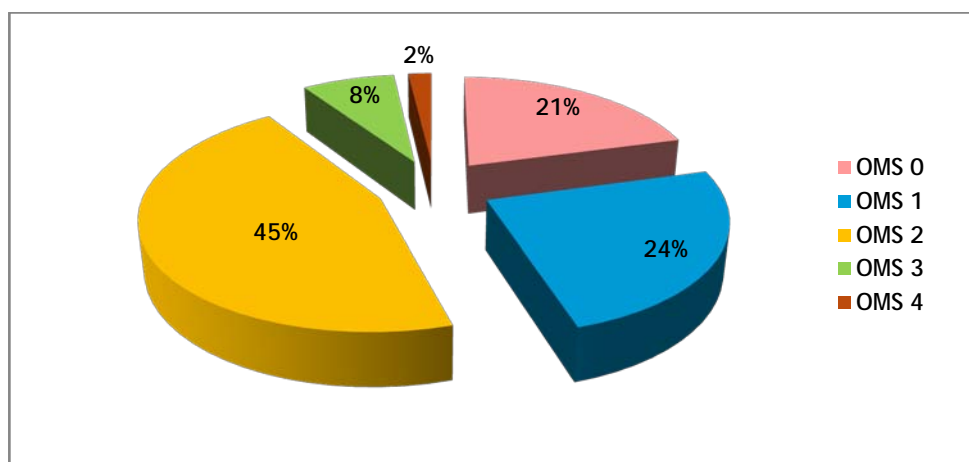
\*AEG : altération de l'état général

\*S, hypoglycémie : signes d'hypoglycémie

\*HD basse : hémorragie digestive basse.

### 1.3. Signes physiques:

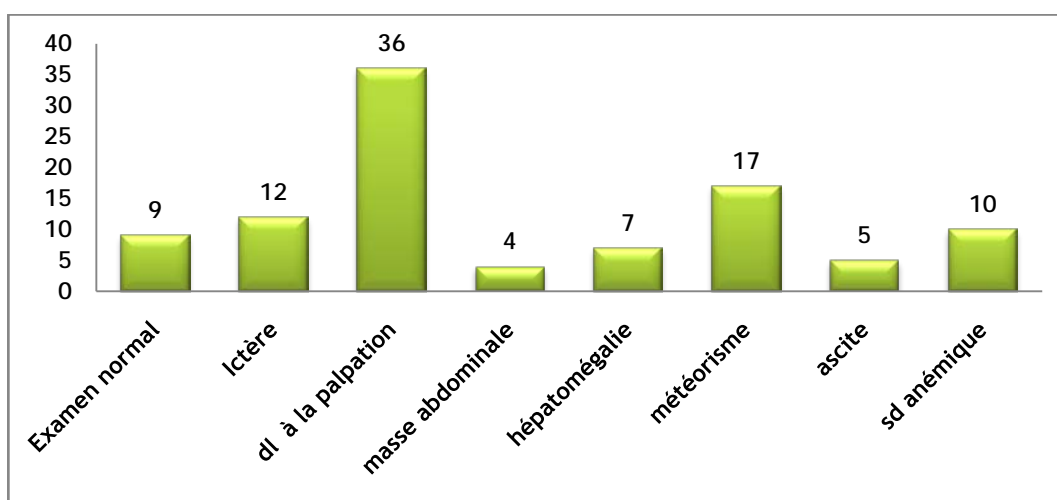
A l'examen clinique, 48 malades (90%) des cas avaient un bon état général avec un OMS entre 0 et 2, alors que 5 malades (10%) avaient un mauvais état général (un OMS  $\geq$  3).



**Figure 9 :** distribution des patients selon l'indice de l'OMS (Voir annexes).

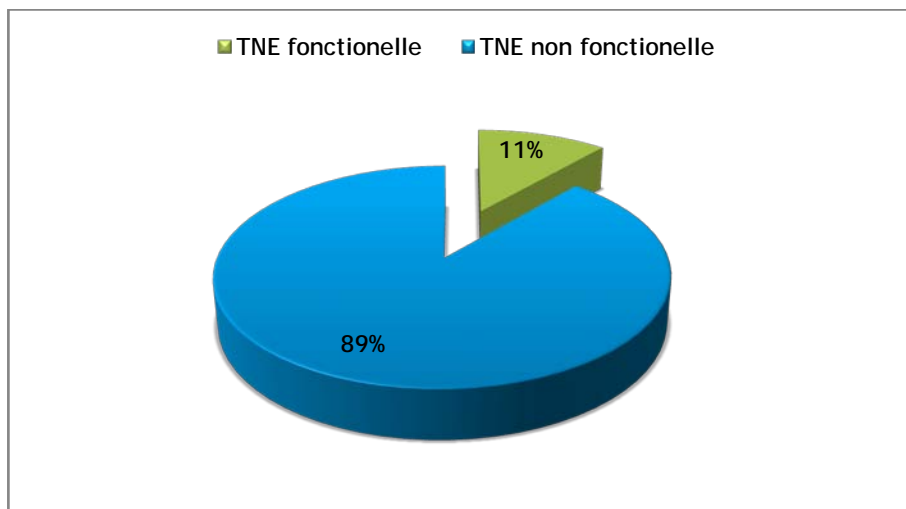
Par ailleurs, l'examen physique a été normal chez 9 patients (16.98%), 36 patients (67.9%) présentaient une douleur à la palpation, 17 patients (32.07%) avaient un météorisme, 12 patients (22.6%) avaient un ictère. Un syndrome anémique a été retrouvé dans 10 cas (18.9%).

Les autres signes retrouvés chez nos patients sont présentés dans la (figure 10).



**Figure 10 :** Répartition des patients selon les signes physiques.

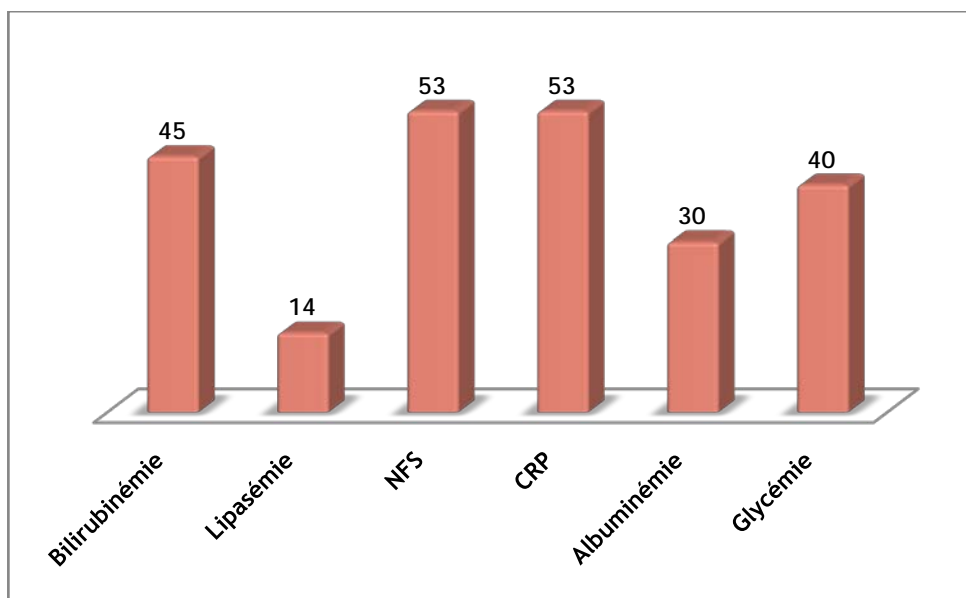
- Aucun cas de découverte fortuite radiologique ou chirurgicale n'a été retrouvé.
- On peut conclure que 6 patients de notre série (11%) ont présenté une TNE fonctionnelle à type d'insulinomes et tumeurs carcinoïdes et 47 patients (89%) avaient des tumeurs non fonctionnelles (Figure 11).



**Figure 11** : distribution des patients selon le statut fonctionnel des tumeurs.

## 2. Bilan Biologique :

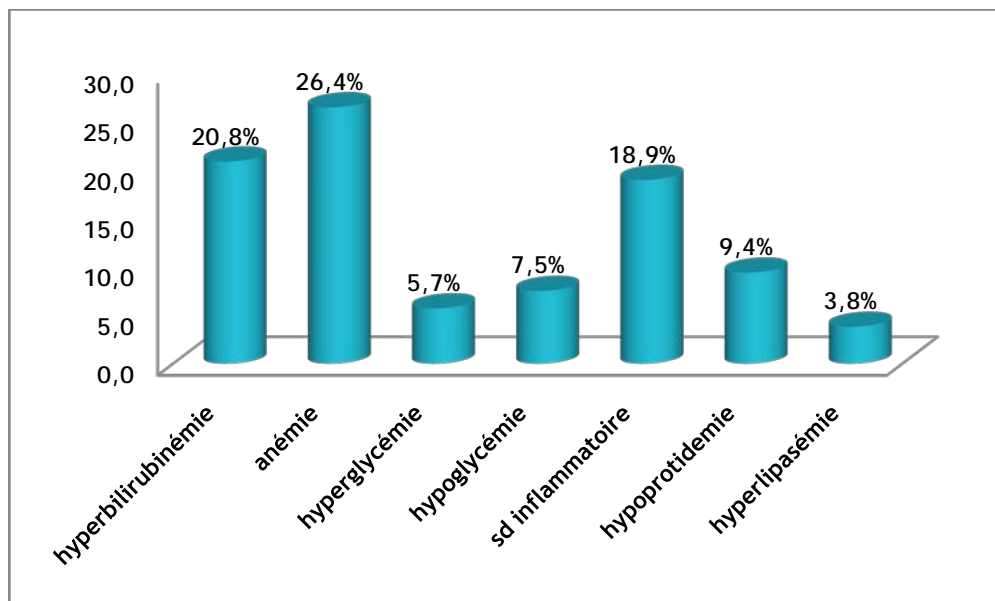
La majorité de nos patients ont bénéficié d'un bilan standard : hémogramme, ionogramme, bilan rénal, bilan hépatique, bilan de crase sanguine, dont les résultats sont schématisés dans (Figure 12).



**Figure 12** : bilan biologique de base réalisé chez nos malades.

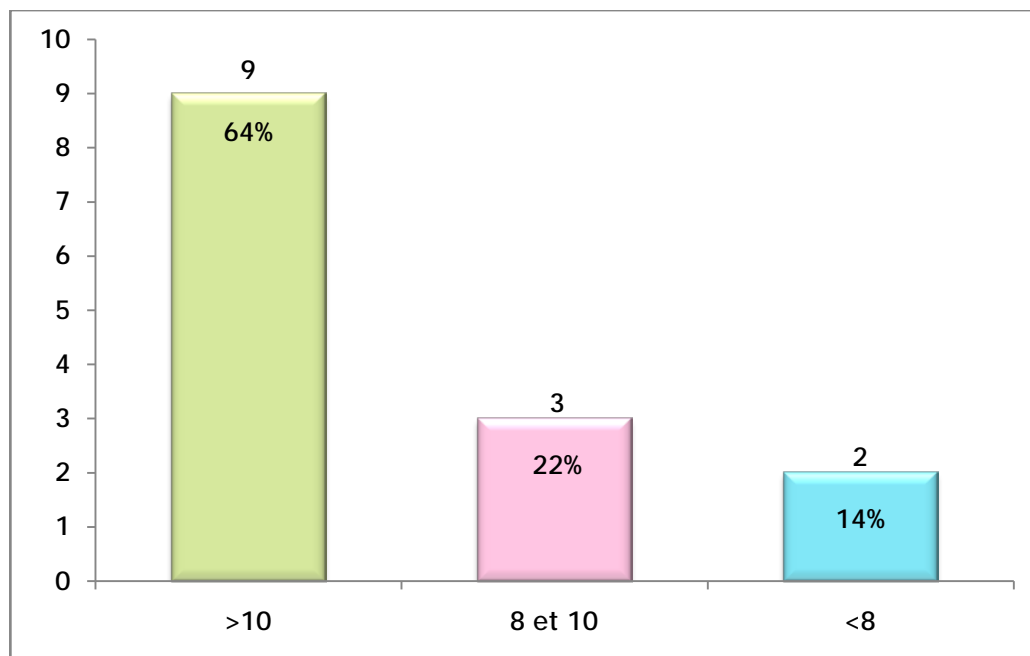
\*NFS : numération formule sanguine

\*CRP : protéine c réactive.

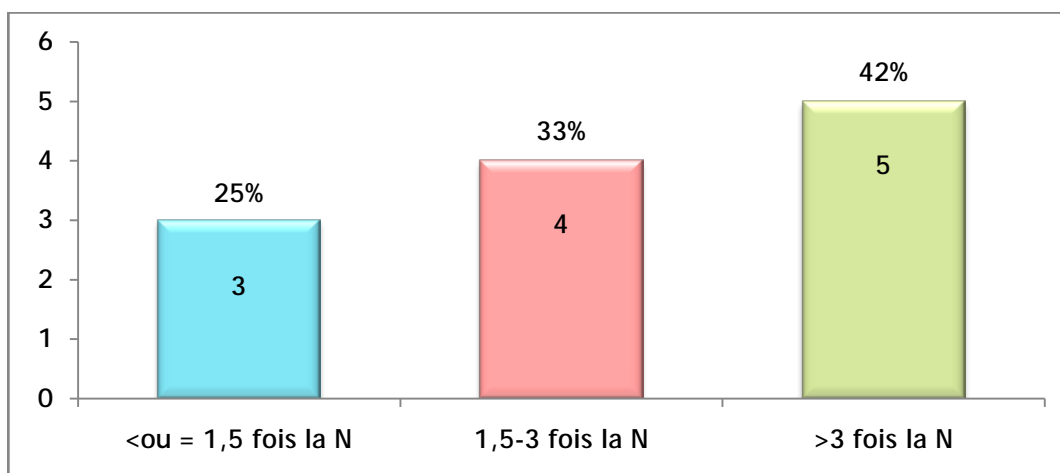


**Figure 13 :** les différents examens biologiques réalisés et leurs taux d'altération.

Dans notre étude 14 malades (26.4%) étaient anémiques, et 11 (20.8%) ont présenté une hyper-bilirubinémie. Les différents grades d'anémie et d'hyper-bilirubinémie sont présentés dans les (figures 14 et 15).



**Figure 14:** Répartition des cas selon le degré d'anémie.



**Figure 15:** Répartition des malades selon le grade de l'hyper-bilirubinémie.

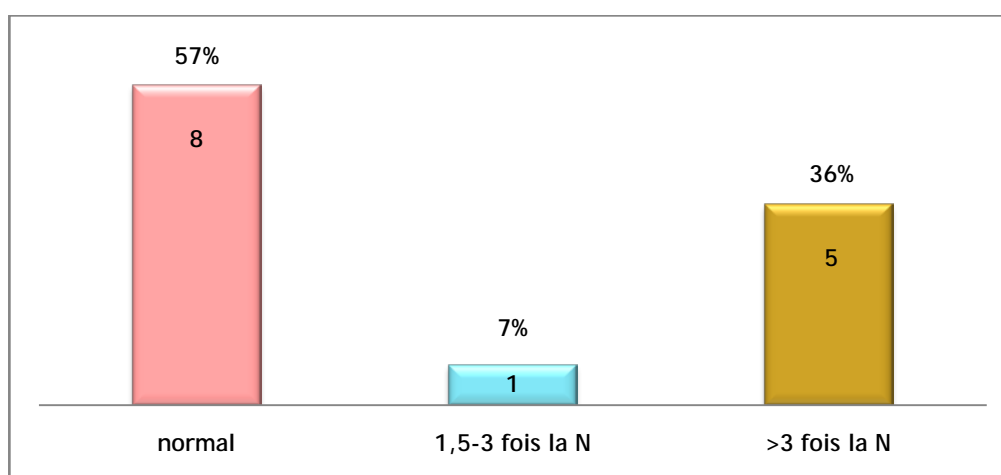
Par ailleurs **les marqueurs tumoraux** sont réalisés chez 25 patients (47.2%) :

2 patients ont bénéficié d'un dosage de **l'acide 5 hydroxy indole acétique urinaire (5HIAA)**.

Le dosage est revenu positif chez une patiente ayant une TNE pancréatique.

Sa valeur restait normale chez la deuxième patiente présentant une TNE réctale.

Le dosage du taux de **la chromogranine A plasmatique** était demandé chez 14 Patients (26.4%), 8 patients (57%) parmi les 14 avaient un taux normal, un seul patient (7%) a présenté un taux supérieur à 1.5 à 3 fois la normale et 5 patients (36%) avaient un taux de chromogranine A supérieur à 3 fois la normale (Figure 16).

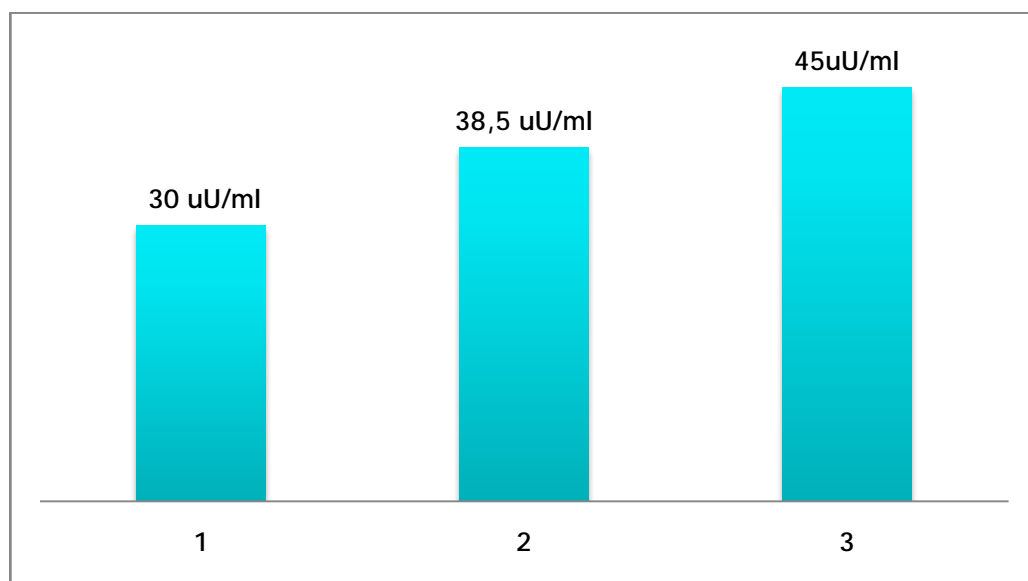


**Figure 16 :** répartition des patients selon le degré d'altération de la chromogranine A.

Le dosage du taux **d'ACE** était réalisé chez 7 patients (13.2%) et il est revenu normal dans les 7 cas.

Le dosage du taux du **CA19-9** était réalisé chez 7 patients (13.2%), un seul patient qui avait un carcinome neuroendocrine à petites cellules de vésicule biliaire a présenté un taux supérieur à 3 fois la normale (141.4 ng/ml).

Dans notre série **l'insulinémie est le seul test hormonal** réalisé, et ce chez 3 patients (5.7%), présentant des insulinomes et dont les taux d'altération sont illustrés dans la (Figure 17).

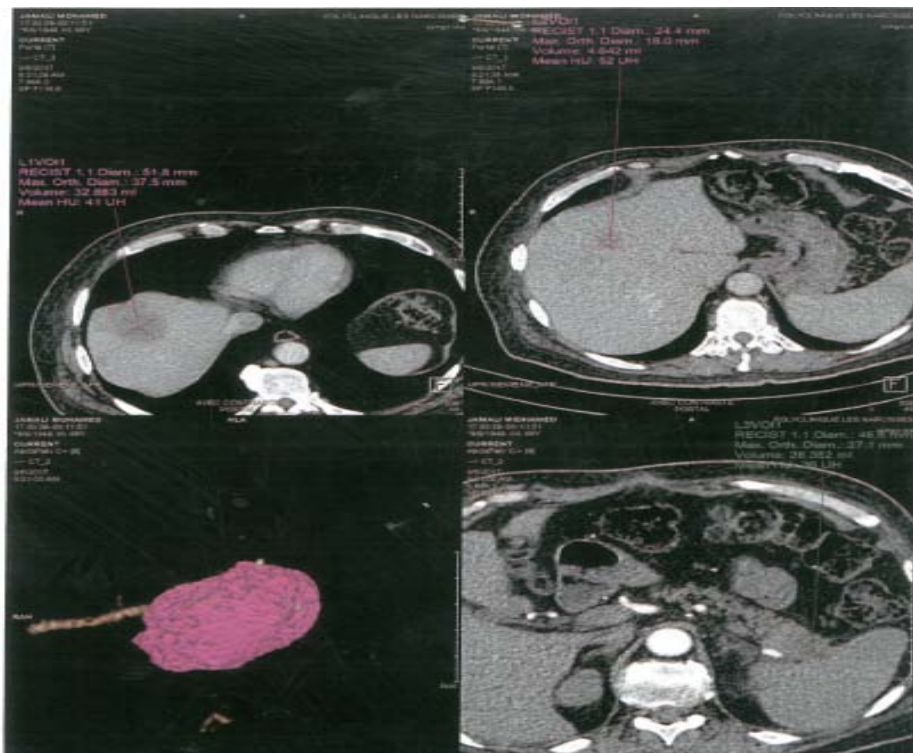


**Figure 17 : les taux d'altération de l'insulinémie chez 3 patients.**

### **3. Bilan radiologique :**

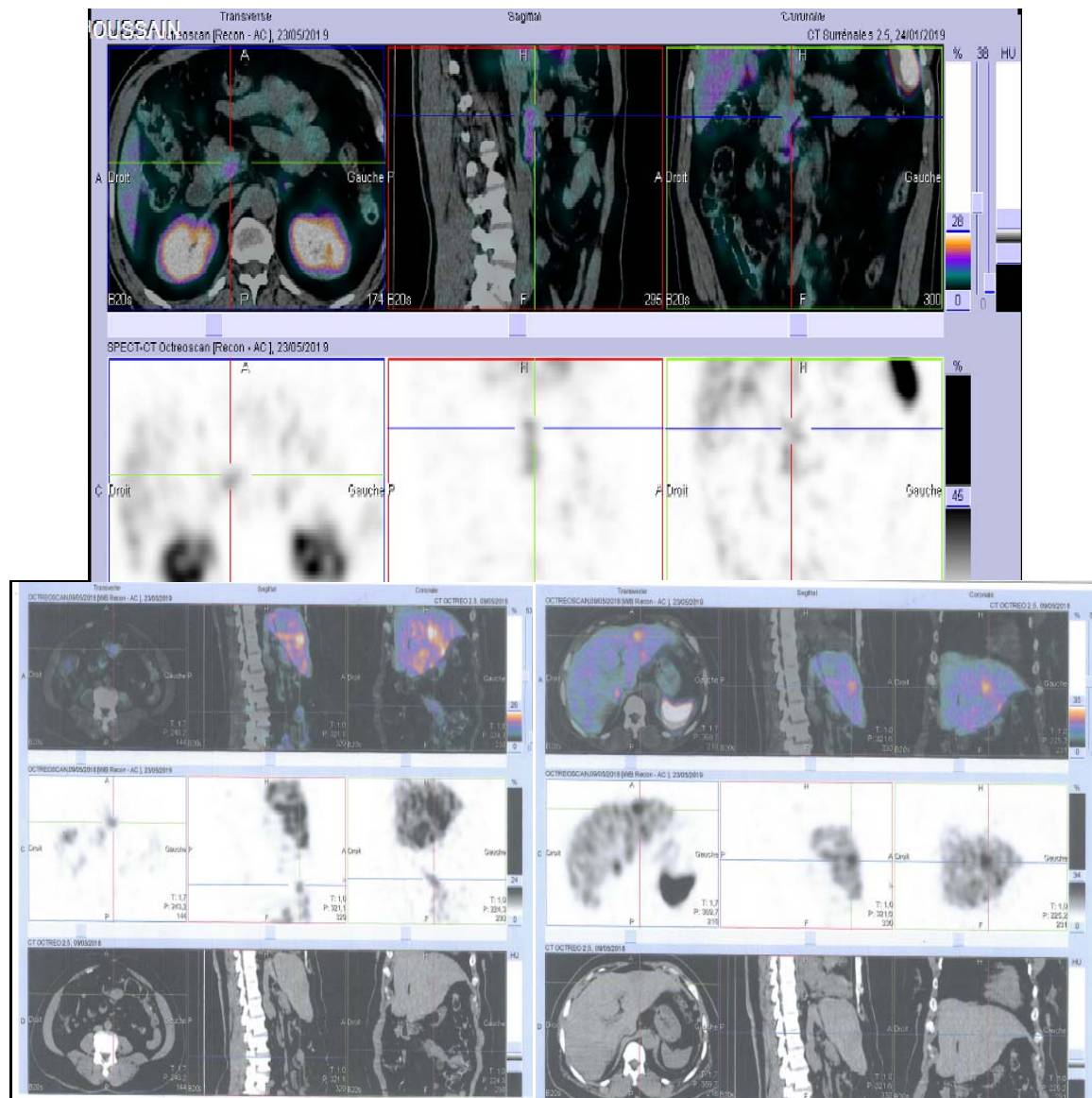
**3.1. L'échographie abdominale :** a été réalisée chez 47.2% de nos patients (25/53). Elle a montré chez 9 malades (16.98%) des images anéchogènes d'allure métastatique.

**3.2. Une TDM TAP :** a été demandée chez 94.3% de patients (50 patients/53), elle a révélé le néo primitif chez 27 patients (50.9%), des métastases hépatiques chez 21 patients (39.6%), métastases ganglionnaires chez 11 patients (20.8%), une carcinose péritonéale chez 4 patients (7.5%).



**Figure 18:** TDM abdominale montrant deux lésions hépatiques du segment IV et VIII sur une lésion tumorale de queue du pancréas (un cas de notre série).

- 3.3. **Un Enteroscanner :** a été réalisé chez une patiente avec TNE iléale et a montré une petite tumeur pariétale bourgeonnante, sténosante de l'iléon proximal avec une distension greliquie.
- 3.4. **Une IRM hépatique :** a été réalisée chez 12 patients (22.6%) en cas de doute sur la présence de d'une localisation secondaire.
- 3.5. **Une Bili-IRM :** a été demandée chez 2 patients (3.8%) et a objectivé une distension de la vésicule biliaire et du canal de Wirsung en amont d'un processus du carrefour duodénal chez un patient présentant une TNE de l'ampoule de Vater. Chez la deuxième patiente a montré un processus limité à la région céphalique du pancréas sans extension locorégionale.
- 3.6. **Une Scintigraphie aux récepteurs de la Somatostatine :** (SRS) est réalisé chez 8 patients (15.1%) dans un cadre du bilan d'extension des TNE bien différenciés.



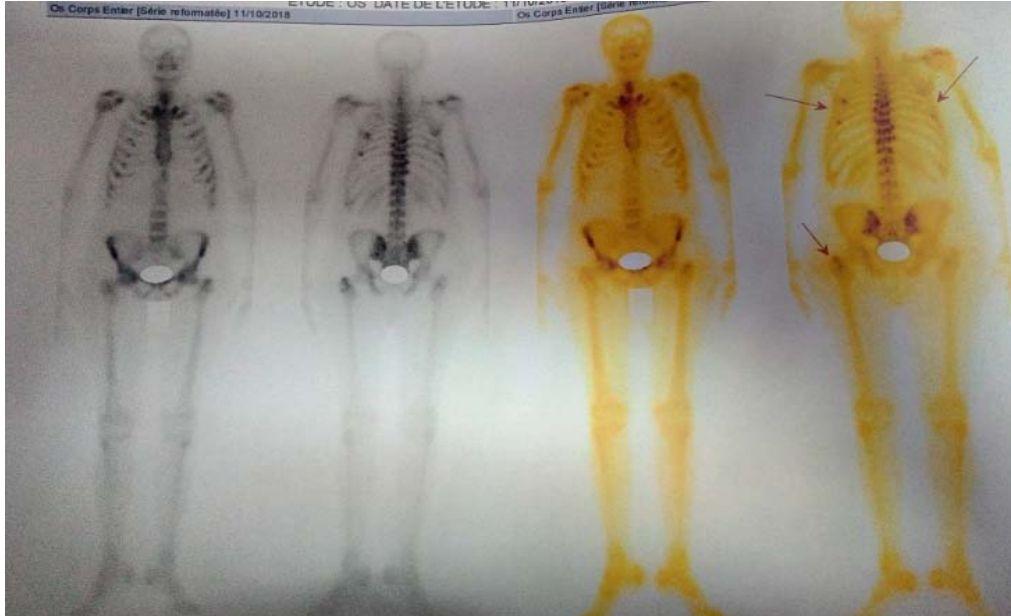
**Figure 19 : SRS montrant des foyers d'hyperfixation de partie inférieure de la tête du pancréas (cas de notre série).**

**3.7. Dans notre série la Tomodensitométrie avec émission de positrons au FDG (PETscan) :** a

été réalisée à deux reprises chez une seule patiente présentant une TNE pancréatique et a montré en 1<sup>er</sup> lieu :

- Un hypermétabolisme du 1/3 inférieur de l'œsophage d'allure infectieuse.
- Le 2<sup>ème</sup> PETscan a montré des plages hépatiques hypermétaboliques en rapport avec une localisation secondaire non décelées au premier examen.

3.8. **La SCINTIGRAPHIE OSSEUSE :** a été réalisée chez 3 patients (5.7%) rapportant des douleurs osseuses et a objectivé des métastases osseuses chez 2 patients.



**Figure 20 :** Scintigraphie osseuse montrant de multiples foyers d'hyperfixation rachis dorsolombaire, sternum, omoplate gh, gril costal, sacro-iliaques, cretes iliaques, extrémité supérieur du fémur gh en faveur de localisations secondaires (cas de notre série)

3.9. **L'IRM Hypophysaire :** a été réalisée chez notre seul patient (1.9%) avec le diagnostic de NEM1 et a montré une récurrence de son adénome hypophysaire, hypo-compressif.

3.10. **Une échographie cervicale et une scintigraphie thyroïdienne :** ont été réalisées chez un patient présentant un goitre multinodulaire dans le cadre d'une NEM1.

#### 4. **Endoscopie :**

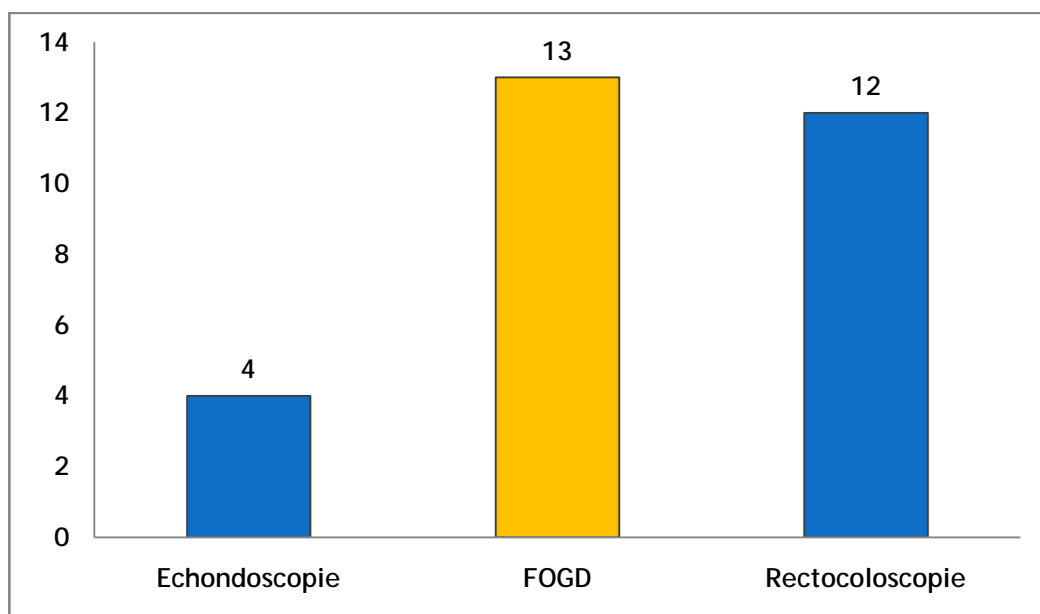
Une exploration endoscopique était réalisée chez 29 patients (54.6%) :

4.1. **Une FOGD :** a été réalisée chez 13 patients (24.5%) et elle a été positive chez 5 patients (9.4%) : 3 présentant des TNE gastriques et un seul patient avec une TNE œsophage et le dernier avec une TNE duodénale.

4.2. **Une rectocoloscopie :** chez 12 patients (22.6%), elle était positive chez 5 patients (9.4%) et elle a objectivé 2 tumeurs coliques (colon transverse et sigmoïde), 2 tumeurs rectales et une TNE iléo-caecale.

4.3. **Une écho endoscopie :** a été réalisée chez 4 patients (7.5%) elle a objectivé une dilatation de la voie biliaire principale (VBP) et du canal de Wirsung chez un patient présentant une TNE de l'ampoule de Vater et a permis de réaliser une cytoponction pancréatique chez un patient avec TNE du pancréas.

Ces différents résultats sont illustrés dans la (Figure 21).



**Figure 21 : Répartition des patients selon les examens endoscopiques.**

## **5. Sièges de la tumeur primitive et des métastases :**

### **5.1. La tumeur primitive :**

La majorité des patients de notre série ont bénéficié d'une succession logique des examens radiologiques et d'un complément anatomo-pathologique, ce qui a contribué à préciser le siège primitif de ces tumeurs.

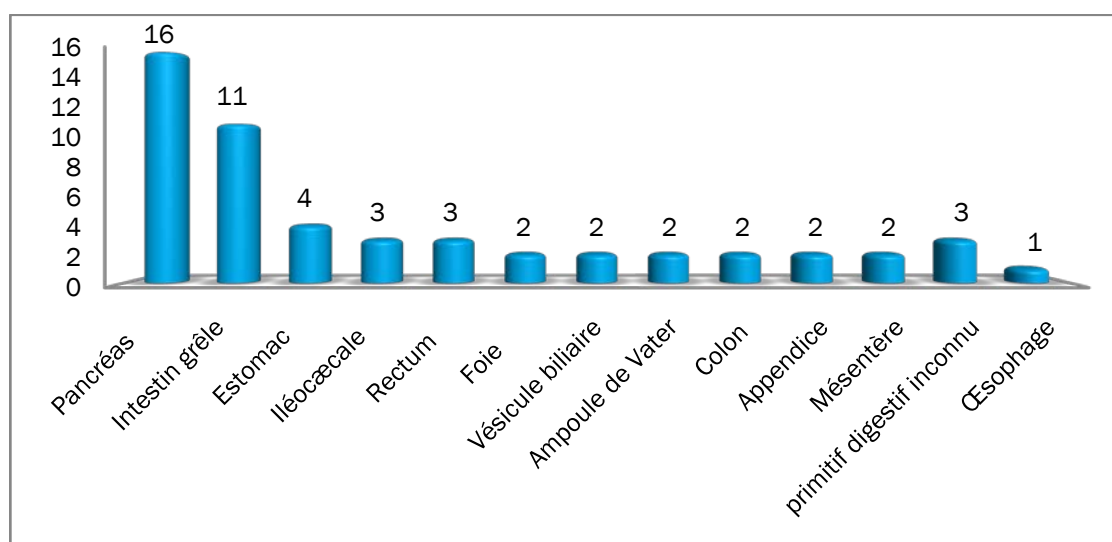
La localisation pancréatique est la plus fréquemment rencontré chez 16 patients (31%), suivie de la localisation grêlique chez 11 patients (21%), puis gastrique chez 4 patients (7.5%).

Dans notre étude on a objectivé deux cas (3.8%) de localisation péritonéale d'un primitif digestif inconnu.

Aucun des patients n'a présenté une tumeur multifocale.

**Tableau IV : répartition des malades selon le siège de la tumeur.**

SIEGE tumoral	Nombre	Pourcentage
Pancréas	16	30.2%
Intestin grêle	11	20.7%
Estomac	4	7.5%
Iléocæcale	3	5.6%
Rectum	3	5.6%
Foie	2	3.8%
Vésicule biliaire	2	3.8%
Ampoule de Vater	2	3.8%
Colon	2	3.8%
Appendice	2	3.8%
Mésentère	2	3.8%
Localisation péritonéale d'un primitif digestif inconnu	3	5.6%
Œsophage	1	1.9%
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100%</b>



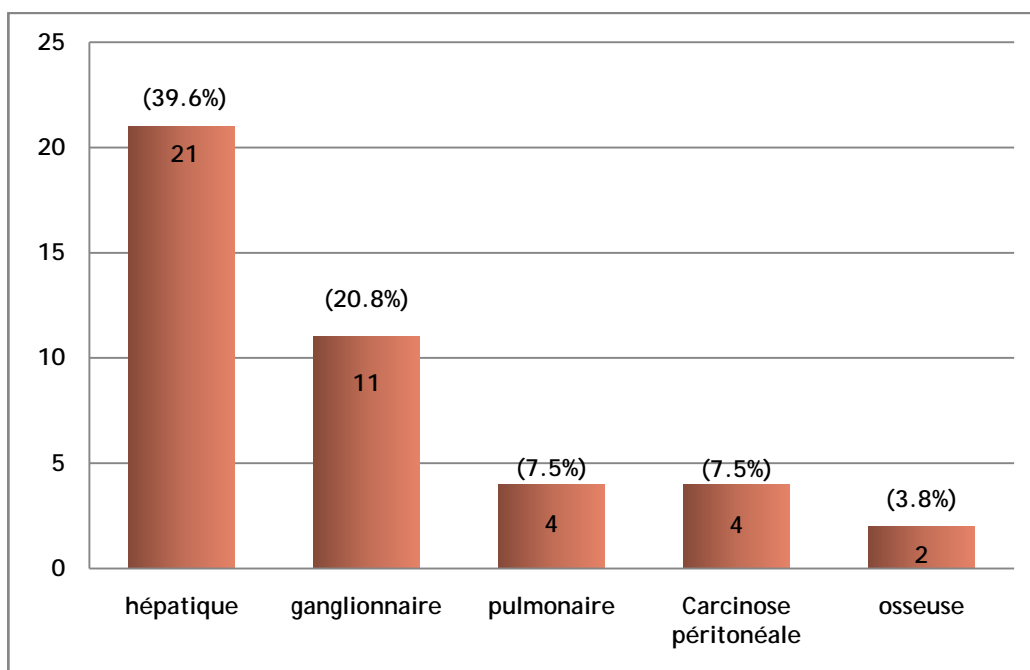
**Figure 22 : distribution des malades selon siège tumoral.**

## 5.2. Les métastases :

- Les localisations métastatiques chez nos malades étaient principalement hépatique dans 21 cas (39.6%), ganglionnaire chez 9 patients (16.9%), pulmonaire chez 4 patients (7.5%), une carcinose péritonéale chez 4 patients (7.5%) et une localisation osseuse chez 2 patients (3.8%).
- Au moment du diagnostic, 34% des patients présentaient déjà des métastases hépatiques (18/53).
- Par ailleurs, 16.9% des TNE bien différenciées et 20.8% des CNE peu différenciés étaient métastatiques au foie.

**Tableau V : Répartition des patients selon les sites métastatiques**

Métastases	hépatique	ganglionnaire	pulmonaire	Carcinose péritonéale	osseuse
nombre patients	21	11	4	4	2
Pourcentage	39.6%	20.8%	7.5%	7.5%	3.8%



**Figure 23 : Répartition des patients selon les sites métastatiques.**

## 6. Etude anatomopathologique :

L'examen histologique était réalisé soit à la suite :

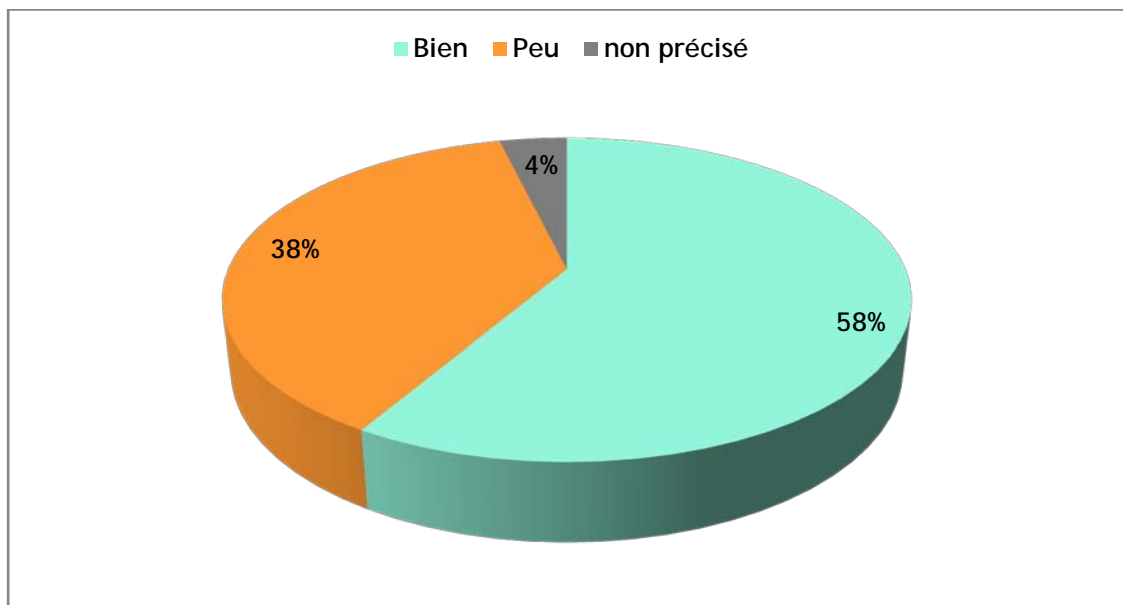
- ✚ **D'une biopsie :** 54.7% (n=29) des prélèvements analysés étaient des biopsies. leur origine était variable et même multiple selon le siège de la tumeur ou celui des métastases :
  - Les biopsies provenant de la tumeur primitive est de 26.4%
  - Les biopsies provenant des métastases hépatiques est de 30.18%
- ✚ **De la pièce opératoire:** L'examen histologique de la pièce opératoire a été réalisé chez 26 patients (49.1%).

A noter que 2 patients de notre série ont bénéficiés d'une biopsie suivie d'une résection chirurgicale, le premier avait une TNE ampullaire, la biopsie était duodénale et le geste chirurgical a consisté en une ampulectomie. Le deuxième patient a bénéficié d'une biopsie gastrique et puis d'une gastrectomie totale mettant en évidence une TNE gastrique.

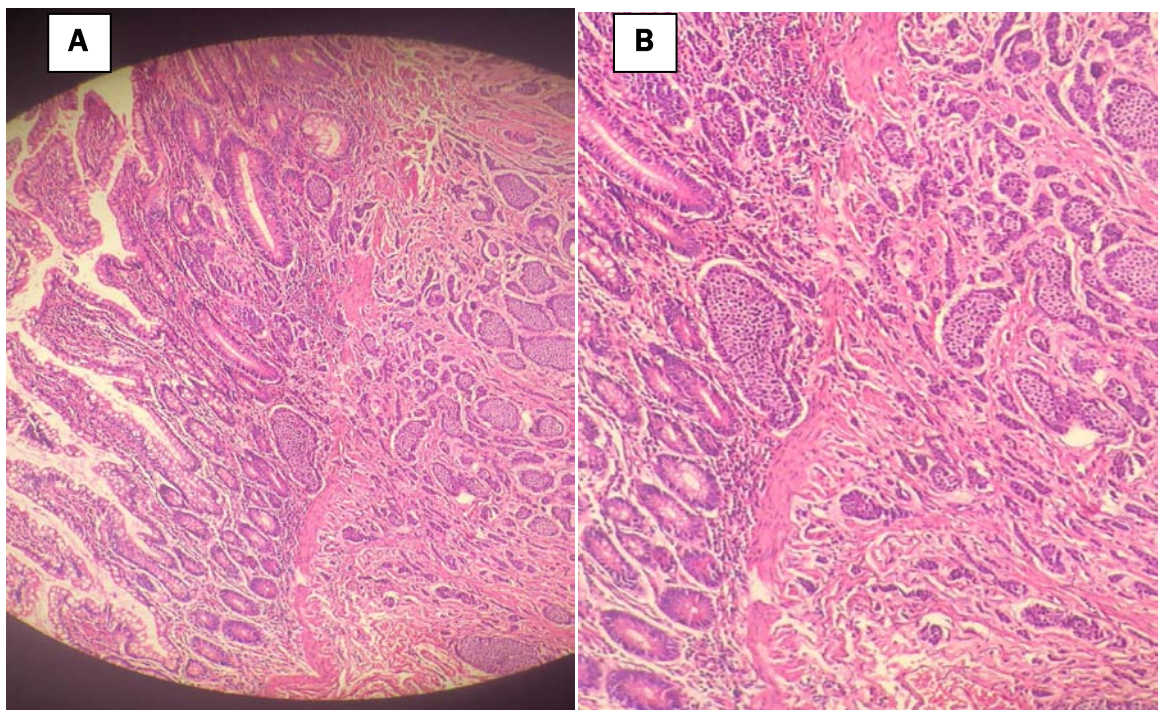
### 6.1. Morphologie :

#### a. Différenciation :

Dans notre série, 31 patients (58%) avaient des TNE morphologiquement bien différenciées et 20 patients (38%) avaient des TNE peu différenciées. A noter que le compte rendu anatomopathologique n'a pas précisé le degré de différenciation chez 2 malades (4%) (Figure24).



**Figure 24 :** répartition des malades selon la différenciation tumorale.



**Figure 25 :** TNE grêlique bien différenciée de grade2 avec engainement périnerveux

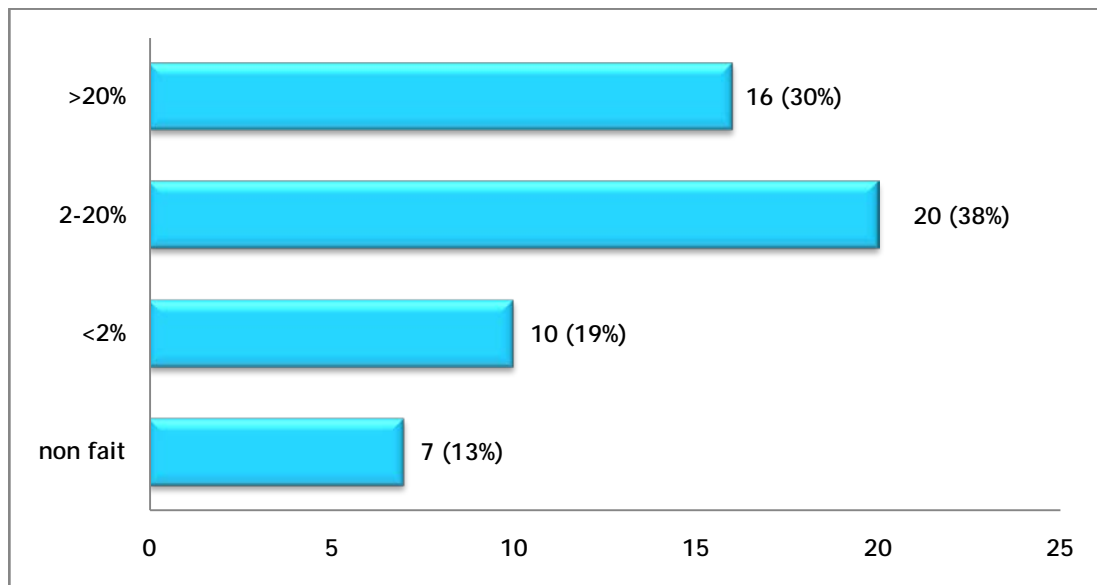
A : faible grossissement x 100 / B : fort grossissement G x 400

b. Nombre de mitoses :

Il est déterminé par l'indice mitotique (IM).

Dans notre série :

- 10 patients (19%) avaient un IM < 2%
  - 20 patients (38%) avaient un IM compris entre 2 et 20%
  - Et 16 patients (30%) avaient un IM > 20% (Figure 26).
- L'indice mitotique n'était pas mentionné dans les dossiers de 7 patients (13%).



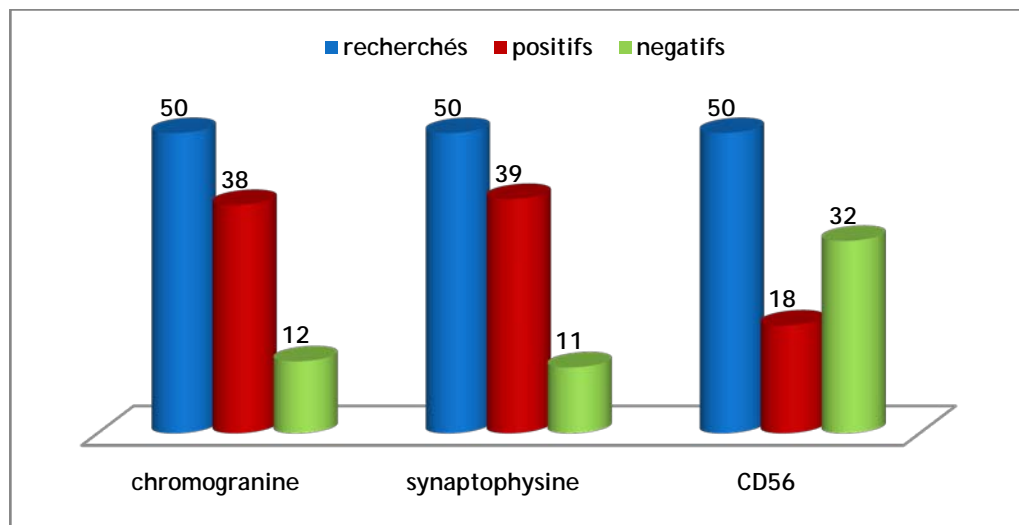
**Figure 26 : Répartition des patients selon l'indice mitotique.**

## 6.2. Immunohistochimie (IHC) :

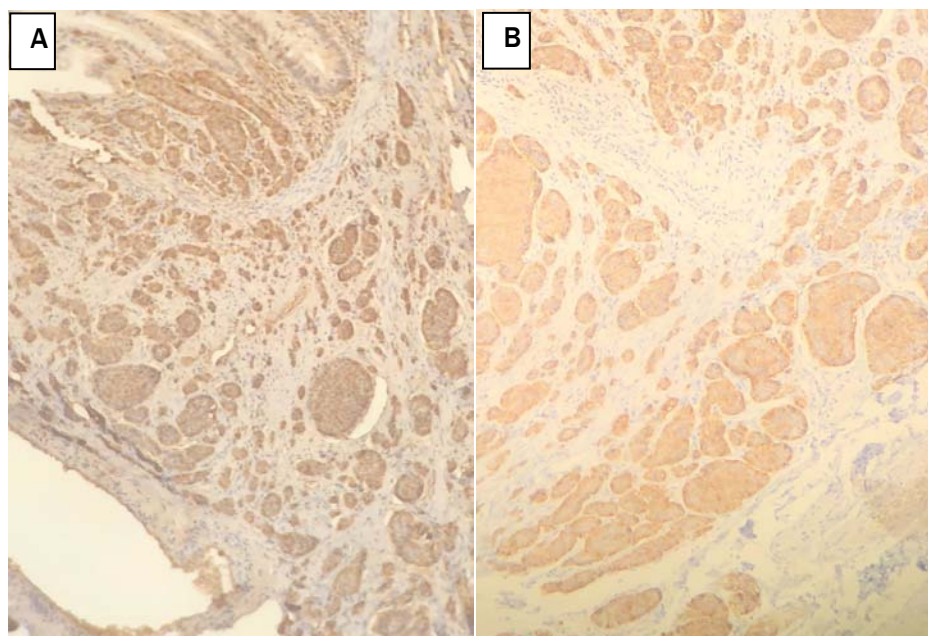
### a. Les marqueurs neuroendocrines :

La recherche de ces marqueurs a été réalisée chez 50 patients (94.3%).

- ✚ L'anticorps anti chromogranine A : a été recherché chez 50 patients (94.3%). Le marquage était positif dans 38 cas (76%).
- ✚ L'anticorps anti synaptophysine : a été recherché aussi chez 50 patients (94.3%). Avec un marquage positif chez 39 patients (78%) et négatif chez 11 patients (22%).
- ✚ L'anticorps anti CD56 : parmi les 50 patients bénéficiaire, 18 patients (36%) avaient un marquage positif.



**Figure 27 :** distribution des patients selon les anticorps recherchés en IHC.



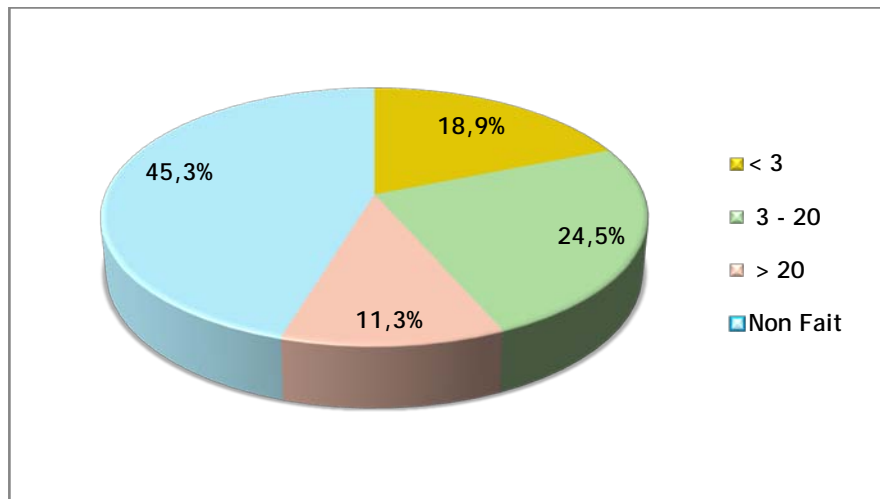
**Figure 28 :** TNE grêlique bien différenciée avec un marquage positif à l'antichromogranineA (A), et à l'antisynaptophysine (B) (cas de notre série).

**b. L'index de prolifération Ki-67 :**

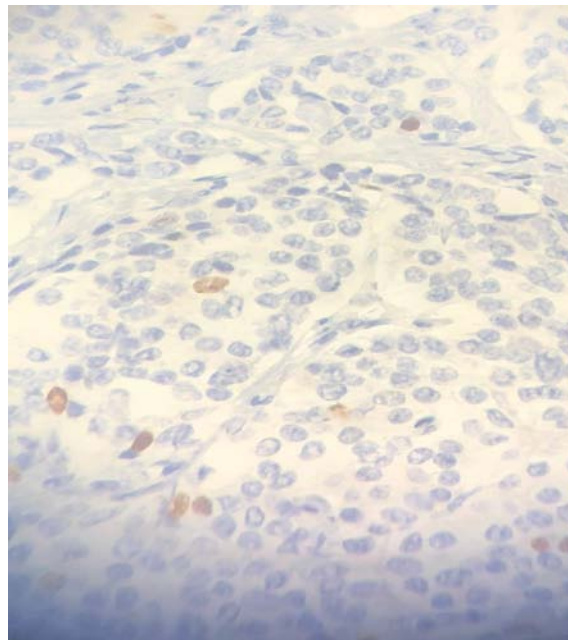
Cet index de prolifération a été déterminé chez 29 patients (54.7%) de notre série.

**Tableau VI : Répartition des patients selon l'index Ki67.**

Index Ki67	≤3%	Entre 3–20%	>20%
Nombre de patients	10	13	6



**Figure 29:** répartition des patients selon l'index Ki67.



**Figure 30:** Marquage positif de ki67 à 5%  
d'une TNE grêlique de grade 2 (cas de notre série).

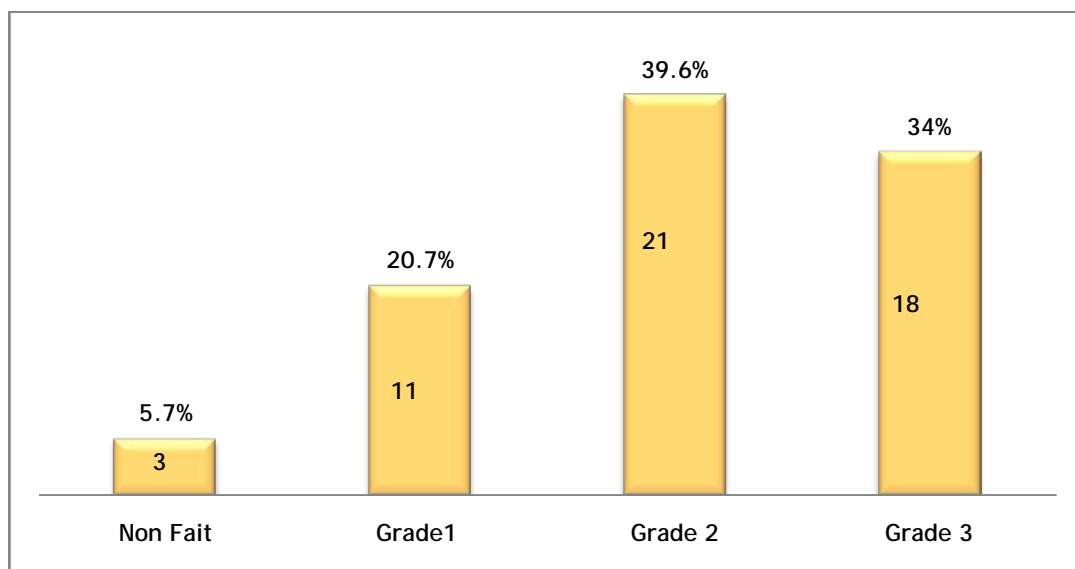
**c. Grade histologique (OMS 2010) :**

Dans notre série 32 patients (60.4%) présentaient des TNE de bas grade (G1 et G2)

- Une TNE de grade 1 a été identifiée chez 11 patients (20.7%).
- Une TNE de grade 2 a été identifiée chez 21 patients (39.6%).

Les carcinomes neuroendocrines de grade 3 représentent 34% (18) des tumeurs de notre série (Figure 31).

Le grade histologique n'a pas été établi chez 3 patients (5.7%).



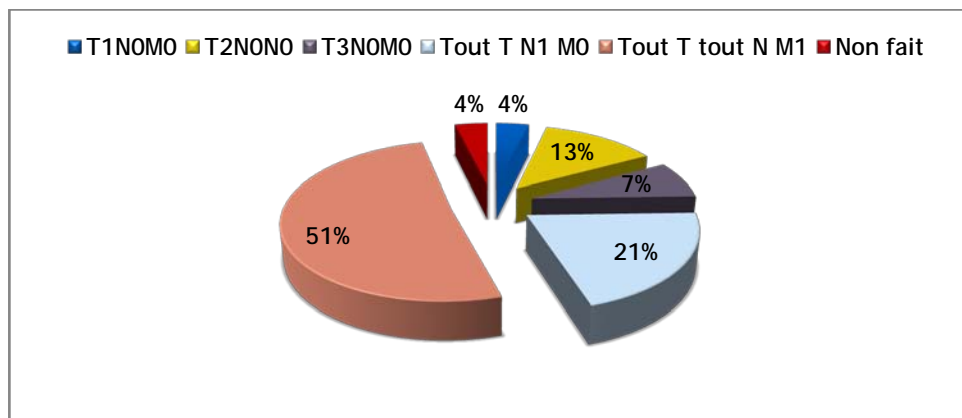
**Figure 31 : Répartition des malades selon le Grade histologique.**

**d. Classification TNM :**

Dans notre étude 51 patients (96.2%) ont pu obtenir une classification TNM, les 2 patients restants (3.8%) ont été perdu de vue avant qu'ils complètent leur bilan d'extension (Tableau VII).

**Tableau VII : classification TNM chez nos patients.**

TNM	Nombre de patients	Pourcentage
T1N0M0	2	4%
T2N0N0	7	13%
T3N0M0	4	7%
Tout T N1 M0	11	21%
Tout T tout N M1	27	51%
Non fait	2	4%

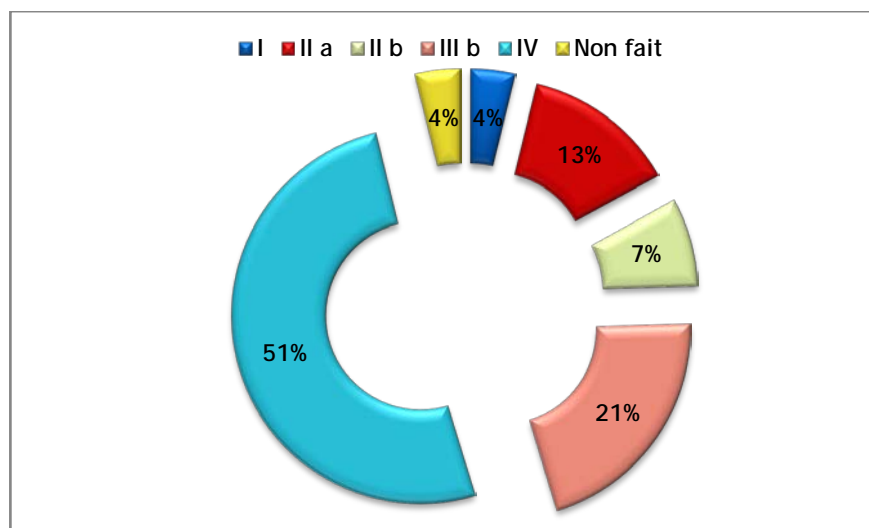


**Figure 32:** Répartitions des patients selon la classification pTNM.

**e. Stade Tumoral :**

Dans notre série :

- 2 malades (4%) présentaient un stade I.
- 7 patients (13%) avaient un stade IIa.
- 4 patients (7%) présentaient un stade IIb.
- 11 patients (21%) présentaient un stade IIIb.
- 27 patients (51%) avaient un stade IV.
- Chez 2 patients (4%) le stade n'était pas précisé.



**Figure 33 :** Répartition des malades selon le stade tumoral.

### III. traitement :

#### 1. Chirurgie :

##### 1.1. Chirurgie de la tumeur primitive :

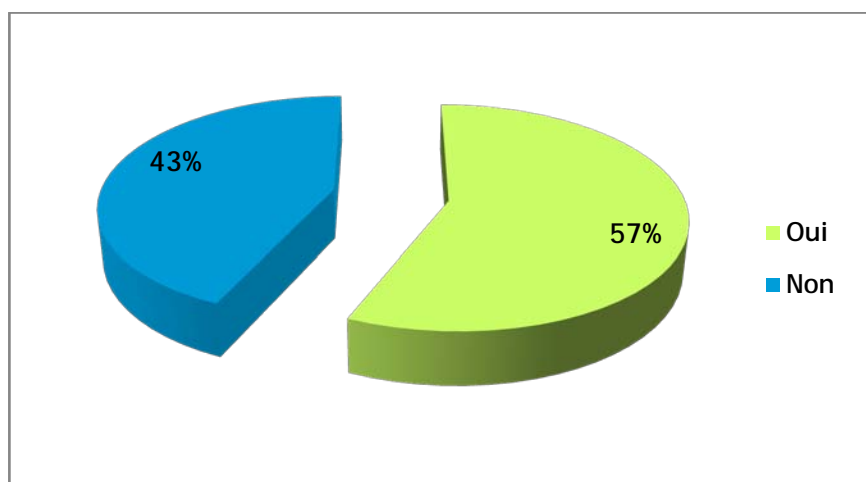
Dans notre série de 53 cas, 30 patients ont été opérés ce qui représente un taux d'opérabilité de 57%.

Chez les 23 patients non opérés, c'est l'importance de l'extension locorégionale de la tumeur ou les métastases à distance qui ont contre indiqué tout geste d'exérèse.

En fonction du siège de la tumeur primitive et de son extirpabilité, le traitement Chirurgical était radical ou palliatif.

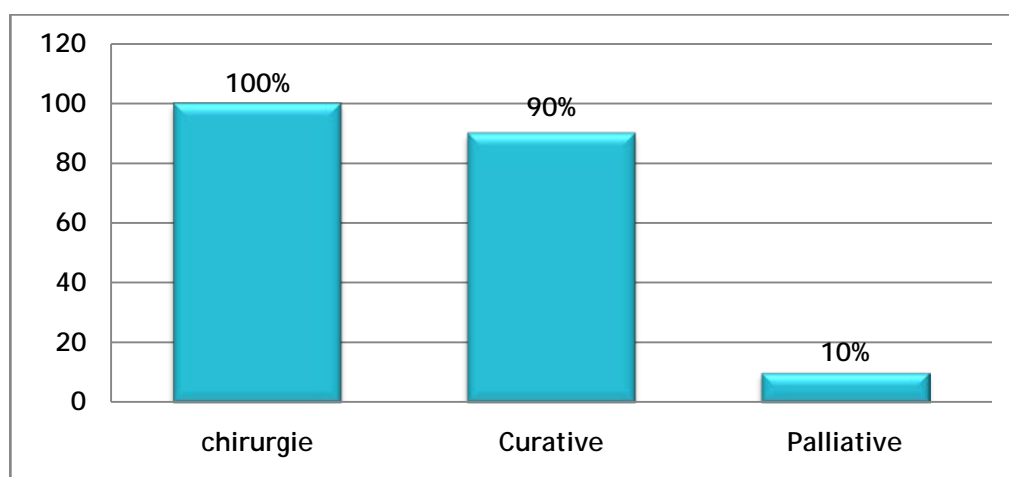
**Tableau VIII : Répartition des malades selon le taux d'opérabilité.**

Taux d'opérabilité	Nombre	Pourcentage
Malades opérés	30	57%
Malades innopérés	23	43%
Total	53	100%



**Figure 34 : Répartition des malades selon le taux d'opérabilité.**

Parmi les 30 patients opérés, 27 ont été réséqués ce qui représente un taux de résécabilité de 90%.



**Figure 35 : Répartition des patients selon le type de chirurgie.**

Dans notre étude 3 patients (10%) ont reçu une chirurgie palliative à types de dérivations digestives, ou de jéjunostomie d'alimentation.

**Tableau IX : Répartition des patients selon le geste chirurgical.**

Siège	Technique	Nombre	Pourcentage
Pancréas	DPC avec cholécystectomie puis hépatectomie droite	1	3.7%
	DPC	1	3.7%
	Pancréatectomie caudale	1	3.7%
	Résections atypiques	2	7.4%
Intestin grêle	Résection du segment greliqu atteint avec anastomose termino-terminale	9	33.3%
Estomac	Gastrectomie totale avec métastasectomie	1	3.7%
Iléocaecal	Résection iléocœcale avec hémi-colectomie droite	3	11.1%
Rectum	Exérèse des polypes rectales	1	3.7%
Vésicule biliaire	Cholécystectomie	2	7.4%
Ampoule de Vater	Ampulectomie avec reconstruction du wirsung	1	3.7%
	DPC	1	3.7%
Colon transverse	Résection segmentaire colique transverse.	1	3.7%
appendice	Appendicectomie avec toilette péritonéale	1	3.7%
Localisation péritonéale d'un primitif digestif inconnu	Résection du kyste péritonéale et exérèse maximale des nodules péritonéaux	1	3.7%
Total		27	100%

\* DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique.

### **1.2. Chirurgie des métastases:**

Dans notre série, une patiente avec une métastase hépatique d'emblée résécable (1 cas de TNE pancréatique) a bénéficié d'une hépatectomie segmentaire droite. Chez la 2<sup>ème</sup> patiente qui avait une réponse partielle à une chimiothérapie néoadjuvante pour une TNE gastrique avec métastases hépatiques, elle a bénéficié ensuite d'une résection tumorale et des métastases. Alors que le reste des patients avec des métastases hépatiques ont été classés non résécables.

## **2. Radiothérapie :**

Dans notre série aucun cas n'a bénéficié d'un traitement par radiothérapie.

## **3. Traitement systémique :**

### **3.1. Chimiothérapie adjuvante :**

Parmi les patients opérés, une seule patiente présentant un carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules grêlique a reçu une chimiothérapie adjuvante à base de 04 cures de CARBOPLATINE-ETOPOSIDE.

La patiente a présenté comme effets indésirables :

- Une asthénie grade1 et neutropénie qui se sont résolues rapidement..

### **3.2. Chimiothérapie Néo- adjuvante :**

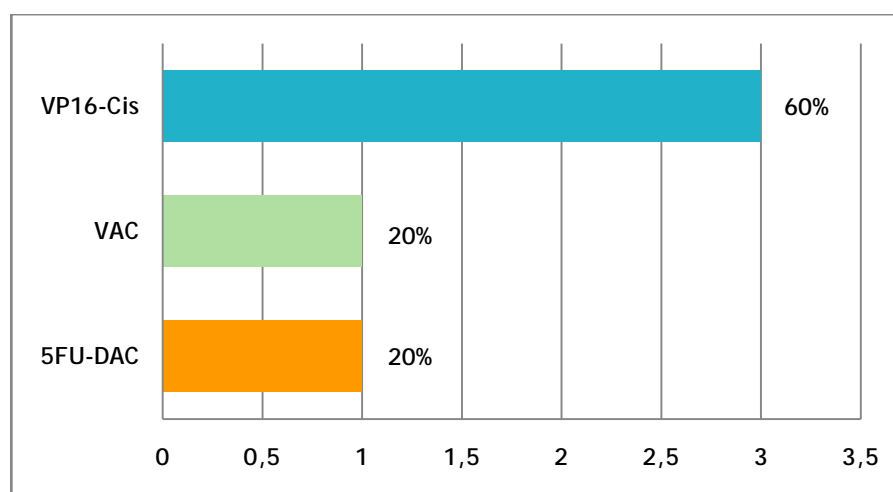
La chimiothérapie péri opératoire a été indiquée chez 5 patients de notre série (9.5%) après l'étude de leurs dossiers.

#### **a. Protocoles:**

Les protocoles suivi en préopératoire étaient :

- ETOPOSIDE-CISPLATINE pour 2 patients présentant des TNE pancréatiques et un seul patient avec TNE gastrique,

- **5-FLUOROURACILE-DACARBAZINE** chez un patient avec TNE pancréatique bien différenciée de grade 2, avec métastases hépatiques.
- **ADRIAMYCINE-ETOPOSIDE-CISPLATINE** chez un patient qui avait une TNE gastrique bien différenciée, avec métastases hépatiques (Figure36).



**Figure 36:** Présentation des Protocoles de chimiothérapie néoadjuvante.

\* VP16-Cis : ETOPOSIDE- CISPLATINE

\*VAC : ADRIAMYCINE- ETOPOSIDE- CISPLATINE

\* 5FU-DAC : 5FLUORACILE-DACARBAZINE.

**b. Les effets indésirables des protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante :**

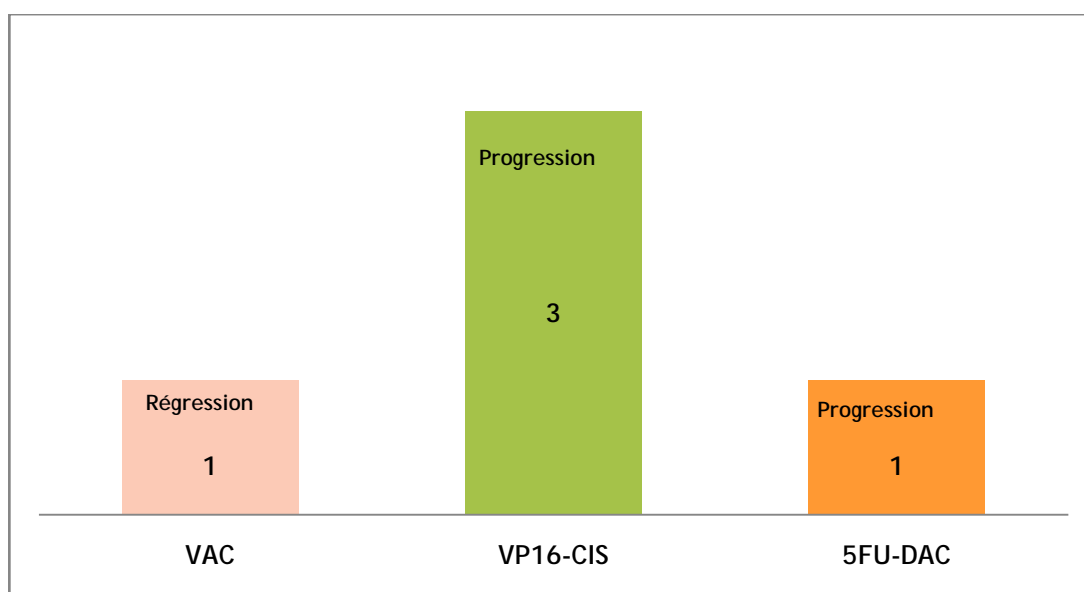
**Tableau X : les effets indésirables rapportés par les patients traités par chimiothérapie dans le cadre néo-adjuvant.**

Toxicité		protocole	VP16-CIS	5FU-DAC	VAC
Digestive	Nausées /vomissement		3	-	1
	Mucite		2	-	-
Hématologique	Neutropénie		1	-	1
Asthénie			2	1	1

5 patients ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante dans le but de rendre leurs tumeurs résécables, cette chimiothérapie a entraîné une **réponse partielle** chez **un seul patient** (20%) ce qui a permis une résection de sa tumeur (TNE gastrique) et des métastases

hépatiques. Alors que chez les **3 patients** (soit 60% des patients traités dans ce cadre) qui ont **une progression** de la maladie n'ont pas pu être opérés (Figure 37).

A noter qu'une patiente qui a pris 03 cures d'ETOPOSIDE-CISPLATINE en néoadjuvant, pour une TNE pancréatique métastatique, arrêtée pour survenue d'une grossesse au cours de la chimiothérapie, la patiente a refusée toute interruption médicale de la grossesse, la chimiothérapie a été donc suspendue et la patiente est décédée au 5<sup>ème</sup> jour du post partum.



**Figure 37 : Répartition des malades sous chimiothérapie Néo-adjuvante selon la réponse au traitement.**

### **3.3. Traitement Palliatif :**

Les patients ayant des tumeurs non résécables principalement les TNE peu différenciées ou métastatiques ont reçu une chimiothérapie palliative pour améliorer la qualité de vie et allonger la survie. Leur pourcentage était de **18.9%** (10patients) à savoir que 20 patients (37.7%) de notre série porteurs de tumeurs non résécables ont reçu uniquement les meilleurs soins de support du fait de leur état général altéré.

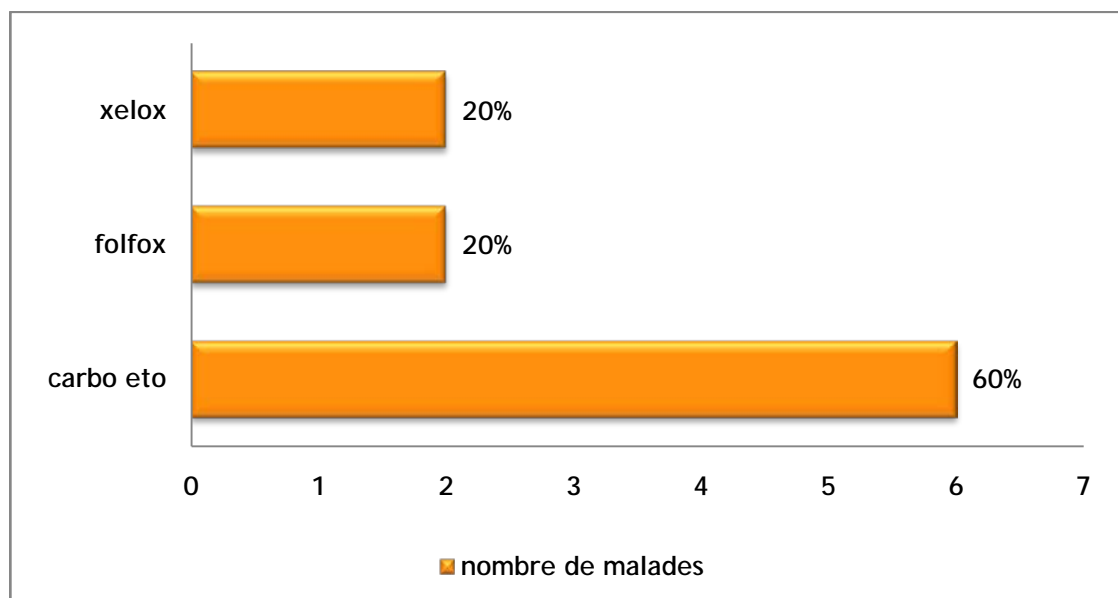
Les patients de notre étude ayant des tumeurs non résécables ont reçu une **chimiothérapie palliative dite de première ligne** (n'ayant pas été précédée par un autre traitement) et leur pourcentage était de 18.9% comme déjà suscité.

7 patients (70%) ont eu une progression de leur maladie suite une chimiothérapie de 1ere ligne, et vu leur état général altéré n'ont pas pu bénéficier d'un traitement anti-tumoral ultérieur. Un bénéfice clinique a été noté chez 2 patients (20%) avec une stabilité radiologique, ce qui a indiqué la poursuite de la même chimiothérapie déjà initié. chez le troisième patient une stabilité tumorale a été notée, mais la chimiothérapie n'a pas pu être poursuivi vu l'altération de son état général.

**a. Protocoles de la chimiothérapie palliative :**

10 cas de notre série ont reçu une chimiothérapie palliative (soit 18.9%). Les protocoles utilisés :

- **CARBOPLATINE–ETOPOSIDE** : administré chez 6 patients de notre série (60% des malades traités par chimiothérapie palliative).
- **FOLFOX** : chez 2 patients (20% des malades traités dans ce contexte).
- **XELOX** : chez 2 patients (20% des malades ayant reçu une chimiothérapie palliative).



**Figure 38 : Protocoles de la chimiothérapie palliative.**

**b. Cures administrés dans le cadre de la chimiothérapie palliative :**

**Tableau XI : Cures de la chimiothérapie palliative.**

Protocole	Médiane des cures	Nombre minimal des cures	Nombre maximal des cures	Nombre de patient
CARBOPLATINE-ETOPOSIDE	2.5	02	03	6
FOLFOX	4	01	07	2
XELOX	1.5	01	02	2

**c. Les effets indésirables des protocoles de chimiothérapie palliative :**

**Tableau XII : Les effets indésirables des différents protocoles de chimiothérapie palliative.**

Toxicité		CARBOPLATINE-ETOPOSIDE	FOLFOX	XELOX
protocole				
Digestive	Nausées vomissement	6	1	2
	Mucite	1	-	-
	Diarrhée	-	1	-
Hématologique	Thrombopénie	1	-	-
	Anémie	1	-	-
Neurologique	Neuropathie périphérique	-	1	-
Asthénie		4	2	1

**d. Traitement adjuvant à la chimiothérapie :**

- ✚ Les IPP sont administrés chez 15 patients de notre série (28.3%) en traitement adjuvant à la chimiothérapie.
- ✚ La corticothérapie à forte dose était administrée chez 8 malades (15.1%).

**3.4. Thérapies ciblées :**

Dans notre étude, 2 patients (soit 3.8%) ont bénéficié d'un traitement par thérapie ciblée à base de Sunitinib.

- Le 1<sup>er</sup> patient présentant une progression tumorale après 07 cures de chimiothérapie palliative d'une TNE pancréatique peu différencié et métastatique, l'administration de 02 cures de Sunitinib avait une bonne réponse clinique.

- Chez la 2ème patiente présentant une TNE grêlique bien différencié, métastatique, l'administration de 04 cures de Sunitinib en traitement de 1ère intention avait comme évolution une stabilisation tumorale.

### **3.5. Traitement anti-sécrétoire :**

#### **a. Analogues de la somatostatine :**

Parmi les patients de notre série, 3 patients présentant des tumeurs fonctionnelles (5.7%) ont été mis sous Somatuline :

- Le 1<sup>er</sup> patient a reçu 04 cures pour TNE du pancréas peu différencié et métastatique, l'évolution a noté une stabilisation des lésions pancréatiques.
- Un 2<sup>ème</sup> patient a reçu 02 cures pour TNE pancréatique bien différenciée et métastatique avec une réponse partielle. A noter que les 2 patients cités ci-dessus ont arrêtés la Somatuline pour son indisponibilité et pour manque de moyens.
- Le 3<sup>ème</sup> patient présentant une TNE grêlique a reçu 02 injections de Somatuline, arrêtée par la suite pour intolérance digestive.

A noter que les 3 patients avaient une régression partielle du flush syndrome, et de la diarrhée.

## **4. Traitements de support :**

- ✚ **L'anémie ferriprive** est pratiquement la seule maladie carencielle pour laquelle la majorité de nos malades ont été traités.

L'anémie a été présente chez 14 de nos patients (26.4%), dont chez 11 (20.8%) était d'allure carencielle et a été corrigé par une supplémentation en fer.

- ✚ **Traitement de la douleur** : La majorité des patients porteurs des TNE digestives étaient mis sous antalgiques allant du 1<sup>er</sup> palier jusqu'aux dérivés morphiniques en fonction du degré de la douleur (39 patient soit 73.6%).

## IV. EVOLUTION :

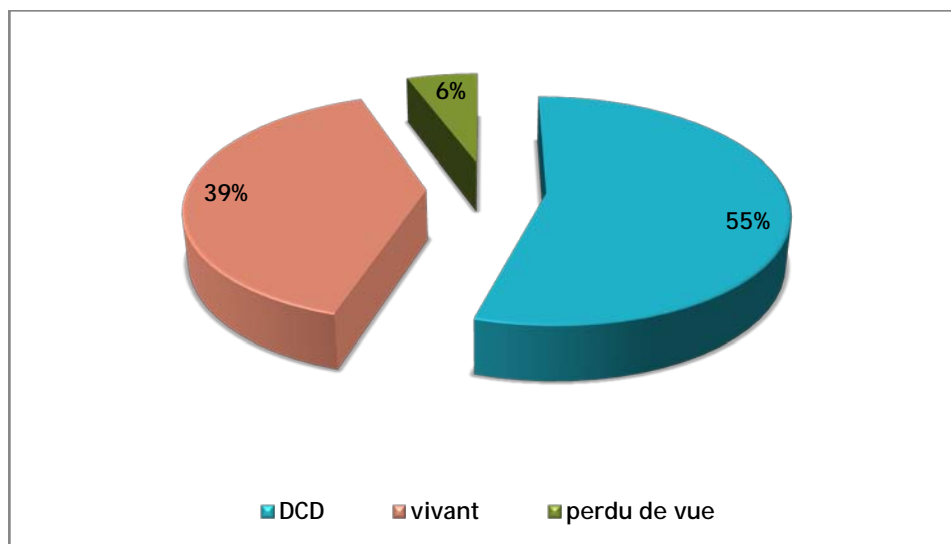
### 1. La surveillance thérapeutique :

La majorité des malades ont été suivis en consultation. La surveillance a reposé sur l'examen clinique, l'échographie abdominale, la radiographie du thorax, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, et un bilan biologique comprenant le dosage des marqueurs tumoraux.

### 2. La survie :

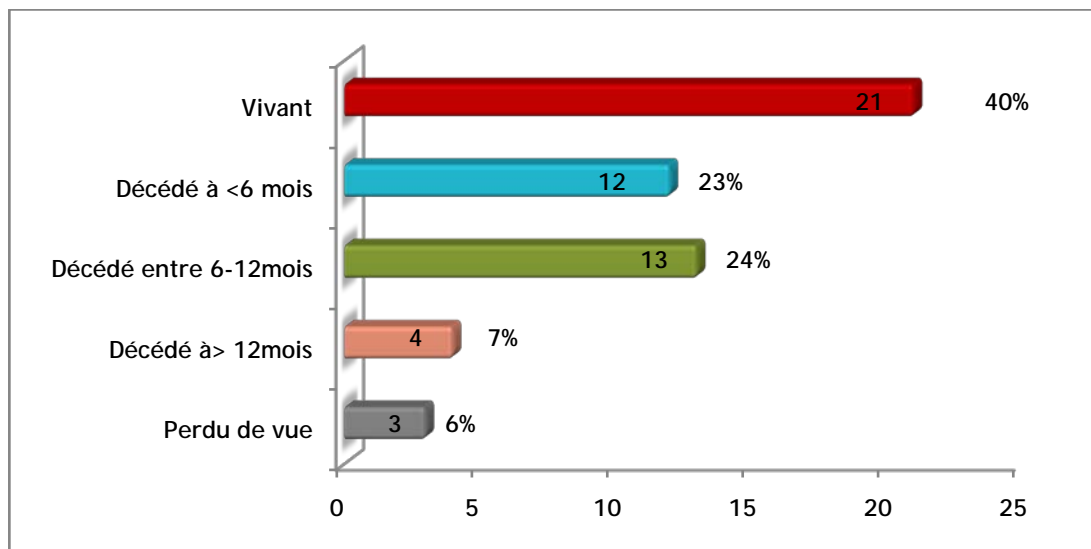
Parmi les 53 malades de notre étude, 29 patients (55%) sont décédés. Et 21 patients (39%) sont vivants, alors que 3 (6%) ont été perdus de vue.

L'évaluation de ce paramètre n'a pas pu être effectuée chez les malades que nous avons surveillés jusqu'à leur dernier rendez-vous de consultation ou après leur décès confirmé par leurs proches lorsque ces derniers ont été joignables.



**Figure 39** : Répartition des patients selon le statut de survie.

La survie globale médiane des patients était de 12.8 mois en moyenne avec des extrêmes de 1 et de 41 mois.



**Figure 40 :** Distribution des patients selon le statut de survie et la survie globale.

Il est important de noter que les 4 patients ayant une survie globale de plus 12 mois avaient initialement une maladie localisée qui a pu bénéficier d'un traitement chirurgical :

– 2 patientes (3.8%) présentaient une TNE grélique bien différenciée, ont bénéficiés d'une résection grélique emportant la tumeur avec anastomose grêlo-grélique termino-terminale :

➤ La 1<sup>ère</sup> patiente a décédée 3 mois après la survenue de métastases à distance, sa survie globale était de 41 mois.

➤ La 2<sup>ème</sup> patiente a décédée suite à l'altération de son état général après recours aux meilleurs soins de support, sa survie globale était de 26 mois.

– La 3<sup>ème</sup> patiente avait une TNE gastrique peu différenciée avec métastases hépatiques, la patiente a bénéficiée de 06 cures de chimiothérapie néo-adjuvante à base d'ETOPOSIDE-CISPLATINE suivie d'une chirurgie curative de la tumeur primitive et des métastases, ce qui a permis d'allonger la survie globale à 20 mois.

– Chez la 4<sup>ème</sup> patiente présentant une TNE pancréatique bien différenciée, la duodéno-pancréatectomie caudale avec curage ganglionnaire lui a permis une survie globale de 18 mois.



***DISCUSSION***



## **I. Données épidémiologiques :**

### **1. Incidence :**

Les TNE digestives sont des tumeurs rares, elles représentent 1% de toutes les tumeurs digestives. Par ailleurs, il est important de noter que malgré leur incidence faible, les TNE sont des tumeurs fréquentes en terme de prévalence du fait de leur relative longue survie, et sont ainsi le 2<sup>ème</sup> cancer le plus prévalent après le cancer colorectal [18]. La prévalence est estimée aux USA à 35/100000.

Leur incidence, en augmentation sur ces dernières décennies, est estimée à environ 1000 nouveaux cas par an en France [6]. Cette augmentation est due à un meilleur dépistage endoscopique, à l'octréoscan, et à une meilleure connaissance de la maladie.

En France, l'épidémiologie des TNE est encore peu décrite. Le registre bourguignon estime que l'incidence des TNE digestives malignes est de 1,1/100000 pour les hommes et de 0,9/100000 pour les femmes.

Dans deux études françaises, 778 [7] et 668 [8] cas ont été enregistrés au cours de périodes d'environ un an. Dans la base TENpath, 1 350 cas ont été inclus en 2011, dont 975 (72 %) TNE digestives, un chiffre supérieur aux estimations prévues. Ces données, issues principalement des centres spécialisés et non exhaustives, suggèrent que le nombre de cas réel pourrait être supérieur. Le plus souvent, les registres de tumeurs ne prennent pas en compte les TNE bénignes dans l'estimation des taux d'incidence. Si l'on considère également ces TNE bénignes (le plus souvent gastriques et appendiculaires), l'incidence des TNE digestives est alors nettement supérieure [9] [11].

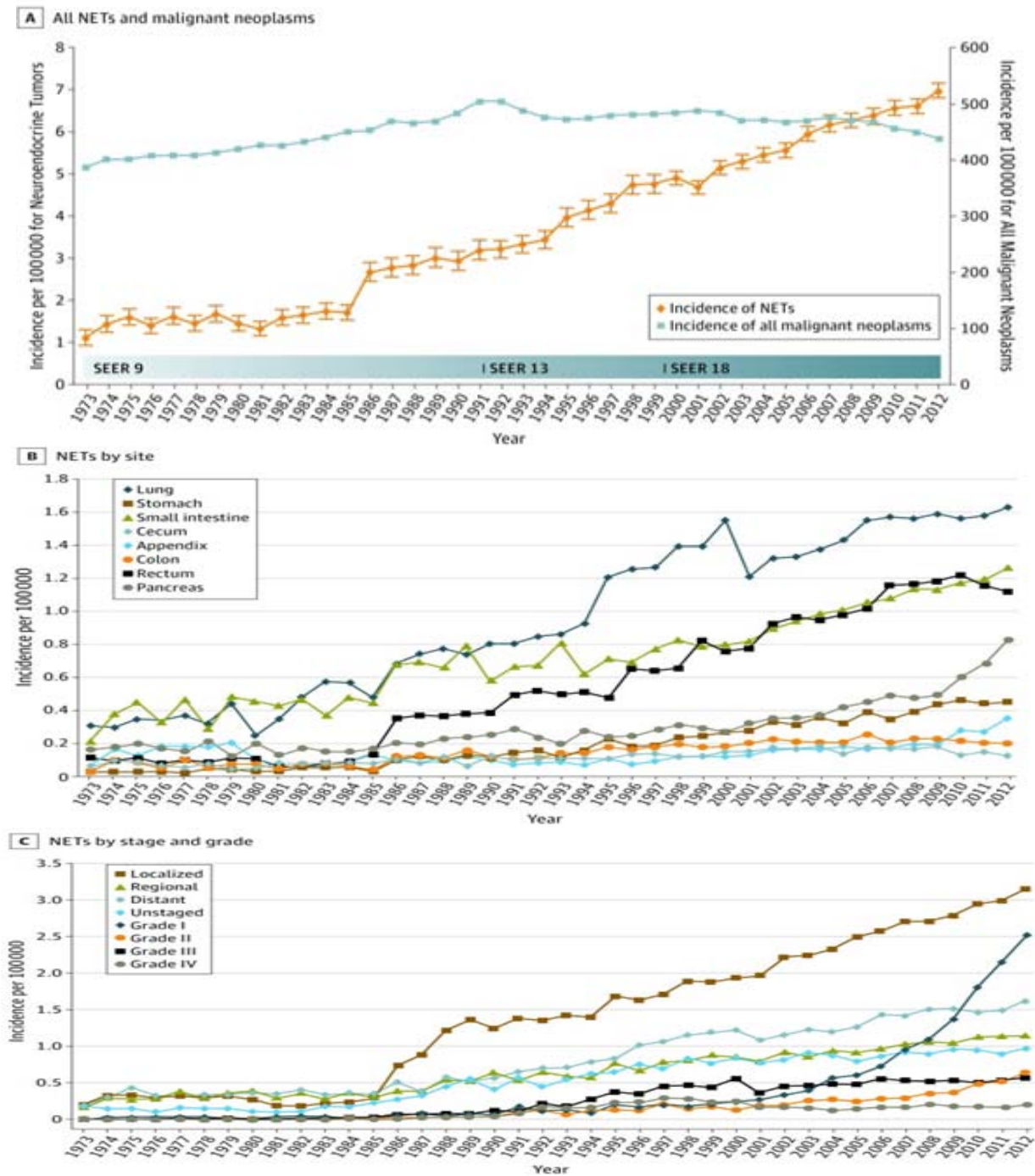
Cependant, plusieurs études à l'échelle internationale mettent en évidence une augmentation de l'incidence des TNE digestives. En Allemagne, l'incidence ajustée pour l'âge est passée de 2,7 à 3,4 fois entre 1976 et 2006 [10]. Ainsi, Aux Etats unis, l'incidence des TNE digestives a connu une augmentation constante durant ces quatre dernières décades. Les études

épidémiologiques les plus récentes proviennent de la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) rapportent 29664 cas de TNE gastro-entéro-pancréatiques sur une période s'étalant de 1973 à 2007 [12]. Ainsi, l'incidence a grimpé de 1.00 entre 1973-1977 à 3.65 en 2003-2007 [2]. Au Royaume Uni, l'incidence des TNE digestives s'est multipliée par 4.8 chez les hommes et 3.8 chez les femmes sur une durée de temps allant de 1970 à 2006 [14]. En Norvège, une étude a identifié l'incidence des TNE digestives à 6.62 par 100000 habitants et reste parmi les incidences les plus élevées enregistrées dans le monde [15].

**Tableau XIII : incidence des TNE par 100000 habitants selon les différentes études.**

Norvège [15]	USA [13]	UK [14]	France [2]	Japon [16]	Italie [17]	Notre étude
6.62	6.98	1.32	1	1.27	2-2.4	0.4

Selon les données SEER (programme de surveillance, épidémiologie et résultats finaux) (1973-2012), L'incidence annuelle des TNE ajustée en fonction de l'âge était de 1,09 pour 100 000 personnes en 1973 et est passée à 6,98 pour 100 000 en 2012[13]. (Figure 41A )



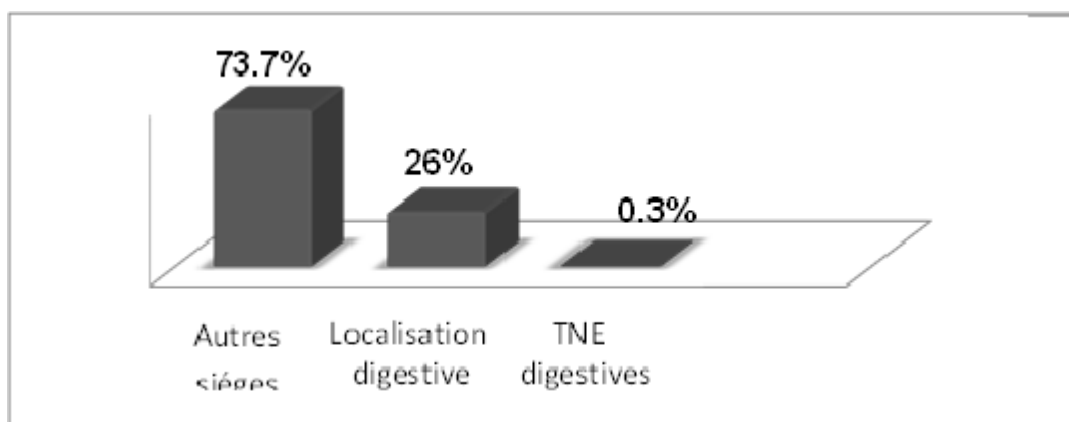
**Figure 41** : incidence des TNE par 100000 habitants selon le SEER entre 1973–2012 [13].

Plusieurs facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette augmentation de l'incidence des TNE : l'amélioration des connaissances concernant les TNE par les endoscopistes et les pathologistes, la généralisation de l'utilisation des moyens de diagnostic avancés (tel que la

scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, la TDM, l'endoscopie et les marqueurs spécifiques en IHC) qui garantissent un meilleur dépistage ; mais aussi un nombre de plus en plus important d'imageries réalisées pour d'autres raisons permettant plus de découvertes fortuites de ces TNE. L'accroissement de la population des sujets âgés a également été évoqué ; il contribuerait à cette augmentation puisque la fréquence des TNE augmente avec l'âge, comme ce qui a été retrouvé dans l'étude Norvégienne.

Les TNE sont mal connues, et représentent environ 1% des cancers digestifs. Son incidence en Algérie est estimée à environ, 150 à 200 nouveaux cas, par an [20].

Dans une étude rétrospective menée en service d'oncologie médical au CHU Constantine en Algérie sur une période de 5 ans, allant du janvier 2010 jusqu'au décembre 2015, durant cette période les registres du service d'Oncologie font état d'un nombre total des tumeurs de 5803, dont 26 % des cas sont atteints des cancers de localisation digestive, 0.3 % des cas sont atteints des TNE digestives, ainsi que les autres cas (soit 73.7%) sont atteints des tumeurs de différentes localisations (Figure 42).[21]



**Figure 42** : Incidence des TNE digestives selon une étude du CHU Costantine en Algérie [21].

Au MAROC l'incidence de cette pathologie est méconnue en raison de l'inexistence de données nationales en provenance des registres régionaux de Casablanca et de Rabat. En revanche une étude rétrospective étalée sur une période de 5 ans faite par l'Institut National d'Oncologie de Rabat a observé une augmentation de l'incidence des TNE digestives entre l'année 2010 et 2015, avec 5 cas recrutés en 2010 comparés à 13 cas en 2015 [22].

D'après une autre étude rétrospective menée au service de chirurgie B du Centre Universitaire Hospitalier Ibn Sina de Rabat étalée sur une période de 8 ans allant d'Octobre 2008 à Septembre 2016, les TNE ont reconnu une augmentation de l'incidence avec 1 seul cas pris en charge en 2008 et 4 cas en 2016 [23].

Notre série, comporte 53 malades, avec une moyenne de 7.57 malade par an, et des extrêmes de 2 et 17 patients par an. On a ainsi noté une augmentation de l'incidence des TNE avec un pourcentage de 0.4% de l'ensemble de tous les cancers pris en charge dans le centre d'oncologie du CHU Mohamed VI.

Cette augmentation est liée à une meilleure connaissance de cette pathologie, un meilleur diagnostic anatomopathologique et une meilleure prise en charge.

## **2. ÂGE :**

Selon les revues de la littérature, les TNE surviennent avec prédilection chez l'adulte aux alentours de la 5ème et la 6ème décennie, avec un âge moyen dans les alentours de 55ans [24,19].

Dans notre série, nous avons relevé que l'âge moyen chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines était de 54.12 ans. L'âge de nos patients était compris entre 16 et 88 ans, ce qui rejoint les données de littérature.

Plusieurs rapports dans la littérature ont rapporté un âge moyen autour de 54 ans [25,26,27].

Nos résultats se rapprochent de ceux des études d'Ito, de Zhang, de Garcia-Carbonaro et de Sandvik et Faggiano. Ainsi que celle d'une étude descriptive impliquant 36 cas faite en Tunisie dans le service d'anatomie pathologique de la RABTA en 2013 et qui rapporte un âge moyen de 50 ans, avec des extrêmes entre 16 et 94 ans [28].

En Algérie, une étude rétrospective menée en service d'oncologie médical au CHU Constantine a identifiée 6 tranches d'âge, dont l'âge moyen des patients était entre 41 et 50 ans avec des extrêmes allant de 18 ans jusqu'à 70 ans, La médiane d'âge est égale à 49,5 [21].

Au Maroc selon une étude de l'Institut National d'Oncologie de Rabat, les extrêmes d'âge entre 20 ans et 70 ans, faisant une moyenne d'âge de 56 ans [22].

Tandis que l'étude de Lepage et al a retrouvé un âge moyen élevé à 67ans [24].

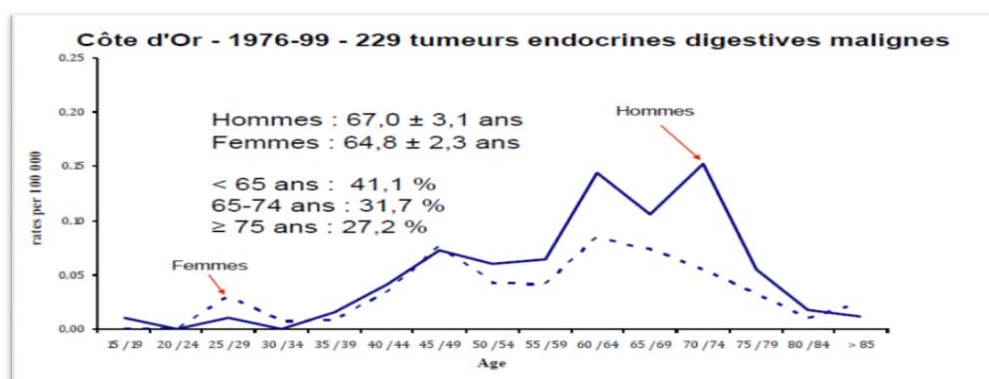
**Tableau XIV : L'Age moyen selon les différentes études.**

Ito et al 2010 (Japon) [16]	Faggiano et al 2010 (Italie) [17]	Zhang et al 2014 (Chine)[19]	Sandvik et al 2015 (Norvège)[15]	Lepage et al 2004 (France)[24]
57.6 ans	60 ± 16.4 ans	51.83 ± 14.08 ans	61 ans	67 ans
Yao et al 2008 (USA) [18]	Garcia- arbonero et al 2009 (Espagne) [30]	A.Zehani (Tunisie) 2013 [28]	Etude de l'INO ( Maroc) 2016 [22]	Notre étude Age moyen
63 ans	60 ans	50 ans	56 ans	54.12 ans

### 3. Répartition selon le sexe et l'âge :

Ces TNE digestives malignes sont rares avant l'âge de 40 ans dans les deux sexes, leur incidence augmente ensuite plus rapidement chez l'homme que chez la femme [2].

Les TNE surviennent le plus souvent aux alentours de la cinquième ou la sixième décade, autant chez l'homme que chez la femme. En moyenne 10 ans avant l'âge moyen des tumeurs d'organe [45], ce qui concorde avec les résultats de notre étude où on a trouvé que les hommes ont tendance à présenter les TNED à un âge entre 40 et 60 ans (42.84%), de même que les femmes qui ont présentés majoritairement la maladie entre 40 et 60ans (43.75%). La Figure ci-dessous montre la répartition des TNED selon l'âge et le sexe au Cote d'Or [29].



**Figure 43 : Répartition des TED selon l'âge et le sexe au Cote d'Or en France [29].**

#### 4. Sex-Ratio:

Le sexe ratio est presque égal à 1 en France [8] comme dans les autres régions du monde [18], [11], [31], [32]. Cependant il existe une légère prédominance masculine sexe ratio de 1.5 dans l'étude du registre Bourguignon.

Dans notre étude le sex-ratio était de 0.65 avec une légère prédominance féminine. Ce résultat se rapproche de celui retrouvé chez Ito [16] et l'étude faite en Tunisie qui a mentionnée un sex-ratio de 0.44 avec une prédominance féminine [28]. Contrairement à l'étude de l'Institut National d'Oncologie marocain [22] et l'étude rétrospective du CHU Costantine [21], l'étude de Sandvik [15], Garcia-Carbonero et Zhang qui ont retrouvé une prédominance masculine [30,25].

**Tableau XV : Le sexe ratio selon les données de littérature :**

Lepage et al 2004 [24]	Yao et al 2008 [18]	Sandvik et al 2015 [15]	Garcia et al 2009 [30]	Zhang et al 2014 [19]
1.5	1.1	1.24	1.20	1.5
L'INO Maroc 2016 [22]	Mechhoud N. Algérie [21]	Ito et al 2010 [16]	A.Zehani Tunisie 2013 [28]	Notre étude
1.20	2	0.62	0.44	0.65

#### 5. Le Niveau socio-économique et l'origine géographique :

Chez la plupart des patients, aucun facteur environnemental ou comportemental connu ne les prédispose à développer des TNE. La race, le statut socioéconomique et les variations géographiques ne sont pas réputés avoir d'incidence sur la probabilité de développer des TNE [33].

#### 6. Les facteurs de risques :

Sont très peu les travaux qui ont été consacrés à la caractérisation des facteurs de risque et des ATCD personnelles et familiaux impliqués dans la pathogénie des tumeurs neuroendocrines digestives.

Selon la littérature les principaux facteurs de risque pour les TNE digestives : [34, 35, 36, 37, 38].

### 6.1. Prédisposition génétique :

Bien que la grande majorité des TNE gastro-entéro-pancréatiques soit sporadique, néanmoins certaines TNED peuvent faire partie d'un syndrome familial prédisposant comme : La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1), le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville. [38]

- Situations où la recherche d'une prédisposition génétique est inutile :

TNE oesophagienne, appendiculaire, iléale et jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé)

- Situations où la recherche d'un syndrome de prédisposition (essentiellement NEM1) est indispensable :

TNE duodénale ou pancréatique (ainsi que thymique et bronchique) [39].

**Tableau XVI : Principaux syndromes génétiques associés à des TNE digestives.[6]**

Syndrome	Prévalence (pour 100 000)	Protéine mutée (localisation du gène)	Fréquence des TNE pancréatiques	Atteintes associées
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)	4-10	Ménine (11q13)	70-90 %, dont 30-40 % sont infra-cliniques	Hyperparathyroïdie (99 %), adénomes antéhypophysaires (47 %), TNE bronchiques (8 %), thymiques (1 %) et gastriques (7 %), angiofibromes (64 %) et collagénomes (62 %), tumeurs surrénaliennes (16 %)
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	2-3	VHL (3p25)	12-17 %	Kystes (80 %) et cystadénomes séreux du pancréas (10 %), hémangioblastomes du névraxe (80 %) et rétinien (50 %), tumeurs du sac endolymphatique (10 %), carcinomes et kystes rénaux (50 %), phéochromocytomes (15 %), cystadénomes de l'épididyme (40 %)
Maladie de von Recklinghausen (VRH) ou neurofibromatose de type 1 (NF1)	20	Neurofibromine (17q11.2)	0-10 %	Taches café au lait (100 %), neurofibromes cutanés (100 %), hamartomes de l'iris (95 %), gliomes des voies optiques (15 %), troubles neuropsychiatriques (50 %), phéochromocytomes (2 %)
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	8-10	TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)	<5 %	Taches hypomélaniques (90 %), tumeurs sous-épendymaires (90 %), épilepsie (70 %), troubles neuropsychiatriques (70 %), angiomes faciaux (75 %), angiomyolipomes rénaux (80 %), rhabdomyomes cardiaques (35 %), fibromes unguéaux (50 %), hamartomes hépatiques (30 %), hamartomes rétinien (50 %)

**a. Le Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (NEM), particulièrement NEM1**

La NEM 1 est un syndrome génétique à transmission autosomique dominante dû à la mutation du gène NEM 1 localisé sur le bras long du chromosome 11, il code pour la ménine, une protéine à effet anti-mitotique [40].

La mutation du gène NEM 1 est présente dans 15% à 78% des TNED sporadique [41] [42].

La NEM1 se manifeste cliniquement par le développement de :

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

Les plus connues des syndromes génétiques associés aux TNE sont les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1), associées à des TNE pancréatiques dans environ 65% des cas; 7% ont des TNE gastriques. Les TNE pancréatiques chez les patients présentant NEM1 sont le plus souvent non fonctionnelles, mais des gastrinomes et des insulinomes sont fréquemment rapportés [38].

Dans notre étude un seul cas de NEM1 est retenu sur les éléments suivants : adénome hypophysaire, hyperplasie thyroïdienne et parathyroïdienne, diabète secondaire, TNE pancréatique non fonctionnelle.

**b. Le syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) :**

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

Approximativement 65% des patients atteints de cette maladie développeront une TNE, essentiellement le phéochromocytome ou TNE du pancréas [43].

En effet Les TNE pancréatiques se développent chez environ 15% des patients atteints de VHL, sont généralement non fonctionnels et asymptomatiques [38].

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

**c. La Neurofibromatose de type 1 :**

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

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

La NF1 est diagnostiquée cliniquement selon les critères développés à l'origine par le National Institutes of Health (NIH) en 1987. Ces critères sont très sensibles et spécifiques à la maladie, mais des tests génétiques de confirmation peuvent toujours être indiqués dans des cas limites ou controversés. Les critères de diagnostic pour NF1 sont énumérés dans la (Figure 44); deux ou plus doivent être présents pour établir le diagnostic [44].

**Critères de diagnostic pour la neurofibromatose de type 1**

- Au moins six macules café au lait (> 0,5 cm si pré-pubère, > 1,5 cm si post-puberté)
- Deux ou plusieurs neurofibromes ou un neurofibrome plexiforme
- Taches de rousseur de l'aisselle ou de l'aîne
- Deux ou plusieurs nodules de Lisch (hamartomes d'iris)
- Gliome de la voie optique
- Dysplasie osseuse (dysplasie de l'aile sphénoïdale, courbure / amincissement du cortex à os long)
- Parent du premier degré atteint de neurofibromatose de type 1

**Figure 44 : Critères diagnostiques de la Neurofibromatose type 1.**

La NF1 est associé aux TNED essentiellement le somatostatine duodénale. Ce sont généralement de grosses tumeurs péri-ampullaires et nécessitent généralement une résection pour traiter les complications locales. L'estomac et le pancréas sont plus rarement touchés [38].

**d. La Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB):**

La sclérose tubéreuse de Bourneville (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) est aussi un syndrome génétique de transmission autosomique dominante dû à l'inactivation de 2 gènes, TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3), Ces gènes sont des suppresseurs de tumeurs et codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Les deux protéines régulent négativement la signalisation mTOR, et l'absence d'une de ces protéines va entraîner une sur-activation de cette voie. Elle est caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes à type d'hamartomes, et de lésions néoplasiques de bas grade dans nombreux organes : cerveau, cœur, peau, rein, poumon et pancréas. Les signes cliniques principaux dans la STB sont l'épilepsie, le retard mental, liés aux proliférations intra-cérébrales, l'insuffisance rénale, les troubles de la pigmentation cutanée et de nombreuses localisations tumorales. Parmi celles-ci, environ 1 à 5 % des patients présentent des proliférations endocrines du pancréas, parfois dès la petite enfance. La prévalence du somatostatine est également à noter comme dans la NF1 [46].

La connaissance de ces syndromes familiaux et des anomalies génétiques qu'ils comportent est alors essentielle et permet le diagnostic précoce ainsi que de réaliser une recherche et un conseil génétique autour d'un cas.

Nous n'avons détecté aucun cas des autres syndromes de prédisposition génétique dans notre étude.

**6.2. La Race : (plus fréquent chez les Afro-Américains).**

Selon les données du SEER, une augmentation de l'incidence des TNE chez les Afro-Américains et les Asiatiques. Pour les carcinoïdes gastro-intestinaux, le taux d'incidence global Afro-américain: Blanc était de 1,32 et le taux d'incidence global Asiatiques: non-Asiatiques était

de 1,84. Plus spécifiquement, les patients afro-américains présentaient une incidence plus élevée de TNE du colon, du rectum et du pancréas par rapport aux patients de race blanche [47]. Les mêmes résultats ont été prouvés par une étude cas-témoin faite par le centre hospitalier universitaire de Texas qui a montré des risques significativement plus élevés de développement des TNE chez les Afro-Américains et les Asiatiques par rapport aux Blancs [37].

**6.3. Sexe :(plus fréquent chez les hommes noirs que chez les femmes noires, mais égale chez les hommes blancs et les femmes) [35] [36].**

**6.4. Âge avancé (âge moyen entre 55 et 65 ans au moment du diagnostic) [35] [36].**

**6.5. Antécédents familiaux de tumeur neuroendocrine :**

Selon la Société Canadienne du cancer et l'étude cas-témoin faite par le centre hospitalier universitaire de Texas, il existe une forte association entre les antécédents familiaux positifs de cancer et surtout l'antécédent familial de TNE et le risque de développement de ces tumeurs [36] [37].

Aucun cas de notre étude n'a présenté un ATCD familial de TNE.

**6.6. Anémie de Biermer : (pour les TNE gastriques) :**

Les TNE gastriques de type I sont les plus courantes des 3 types, comprenant environ 70% à 80% des cas de TNE gastriques. Ils sont associés à une gastrite atrophique auto-immune, qui provoque une achlorhydrie et un déficit en facteur intrinsèque [48] [49]. En raison de l'achlorhydrie chronique, il se produit une hyperplasie des cellules G, entraînant une sécrétion accrue de gastrine, suivie d'une hypergastrinémie [49]. On pense que les inhibiteurs chroniques de la pompe à protons provoquent le développement des TNE gastriques de la même manière, bien que cela n'ait pas été définitivement établi [50] [51]. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les femmes et sont généralement petites et multicentriques. Ils ont tendance à se limiter à la muqueuse ou à la sous-muqueuse et se comportent généralement de manière plus bénigne [51].

Aucun des patients de notre série n'a présenté ce type d'anémie.

#### **6.7. Antécédents familiaux positifs de tout type de cancer, surtout pour TNE pancréatiques :**

Le facteur de risque le plus fréquemment associé au développement d'une TNE est les antécédents parentaux d'une tumeur carcinoïde dans un site extra pulmonaire. Un schéma similaire a été observé avec des antécédents de tumeur carcinoïde chez la fratrie [52].

La plupart des études indiquent que les antécédents familiaux de cancer apparaissent comme un facteur de risque récurrent sur tous les sites de TNE mais surtout pour TNE pancréatiques.

Quatre études cas-témoins ont examiné l'association entre les antécédents familiaux et les TNE pancréatique [53, 54, 55, 56]. Toutes les études ont montré une association significative entre les antécédents familiaux positifs de cancer et le développement de TNE pancréatiques.

Cette découverte d'un nombre excessif de cas de tumeurs carcinoïdes chez la progéniture de parents ayant des antécédents de cancer a également été démontrée dans une étude cas-témoins menée au Texas (États-Unis) qui a révélé une forte association entre les antécédents familiaux positifs de cancer et le risque de développement de TNE [53].

Ces résultats sont consolidés par une méta-analyse de 5 études cas-témoins et cohortes [57] où les antécédents familiaux de cancer étaient également associés à un risque deux fois plus élevé de TNE pancréatiques. En ce qui concerne les cancers spécifiques, les études sélectionnées ont montré un risque accru chez les sujets ayant des antécédents familiaux d'adénocarcinome pancréatique et de néoplasie hépatobiliaire [55], un cancer de l'œsophage [53] ou des antécédents familiaux de cancer des ovaires, du sein, de l'estomac et de la vésicule biliaire [54].

Quant à notre étude, l'antécédent familial de néoplasie était présent chez 4 patients (ATCD de tumeur cérébrale chez la mère du patient présentant la NEM1, ATCD de néoplasie gastrique chez le père d'une patiente qui a une TNE gastrique et un cancer colique chez le père d'une patiente avec TNE pancréatique, en dernier un cancer pulmonaire chez le père d'une patiente présentant une TNE appendiculaire), ce qui concorde avec les données de la littérature.

#### **6.8. Tabagisme et Alcool :**

Certaines études révèlent que le tabagisme accroît le risque d'apparition des TNE dans l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas et les poumons (en particulier les tumeurs carcinoïdes atypiques).

Les résultats de la méta-analyse la plus récente portant sur 24 études (cohortes et cas-témoins) ont montré que de tels facteurs de risque pouvaient également être importants pour le développement du cancer neuroendocrinien, avec toutefois des différences pertinentes spécifiques au site. Pour le pancréas, le tabagisme et la consommation d'alcool étaient positivement associés, alors que le tabagisme seul garde une signification dans l'intestin grêle. Dans le rectum, l'alcool reste un facteur de risque moyen. Aucune étude n'a examiné l'effet de ces expositions sur les TNE appendiculaires et du côlon. Globalement, les données de la méta-analyse suggèrent une tendance à un risque plus élevé dans le tractus digestif supérieur et le pancréas [57].

Dans l'étude cas-témoin menée aux États-Unis, qui comprenait 740 patients et 924 témoins, le tabagisme et l'alcool n'avaient pas d'association significative avec l'apparition de TNE [53].

Dans notre étude 8 patients (15.1%) étaient tabagiques, dont 4 patients (7.5%) avaient des TNE du pancréas, le reste des patients (4 cas) avaient des localisations tumorales différentes (grêle, iléo-caecale et mésentère), la consommation alcoolique était présente chez 3 patients (5.6%) qui avaient successivement une TNE grêlique, pancréatique et mésentérique.

#### **6.9. Le diabète sucré : sont plus fréquentes pour TNE pancréatiques.**

Le diabète et l'obésité ont toujours été considérés comme des facteurs de risque pertinents pour le développement d'un cancer neuroendocrinien dans le pancréas [58], le syndrome métabolique induit par l'obésité et le diabète ont récemment été associés comme facteurs de risque de cancer digestif via le microbiote intestinal [59,60].

Trois études cas-témoins ont étudié l'association entre le diabète et les TNE pancréatiques [37, 54, 55]. Toutes les études cas-témoins ont signalé une association fortement significative [15]. La méta-analyse a fourni une estimation résumée des effets de 2,76 (IC à 95%:

1,65-4,64,  $I^2 = 58,5\%$ ,  $P = 0,090$ ). Lorsque les sujets atteints de diabète d'apparition récente étaient pris en compte, l'estimation de l'effet était plus élevée (OR 12,80, IC à 95%: 2,47-66,42,  $I^2 = 55,3\%$ ,  $P = 0,135$ ).

Des estimations par type de traitement du diabète ont été rapportées dans l'une des trois études. Le risque ajusté estimé était plus élevé chez les patients diabétiques traités par insuline que chez les patients non diabétiques (OR 4,80, IC à 95%: 1,20-18,90) [37]. L'association entre le diabète sucré et les TNE, en particulier les TNE du pancréas, pourrait être liée à des antécédents familiaux de NEM-1 et à la présence d'une tumeur produisant du glucagon provenant des cellules alpha du pancréas [61,62].

Une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis a montré que les antécédents de diabète constituaient un facteur de risque significatif pour les TNE gastriques (OR 4,90, IC 95%: 2,00-12h30) [37]. Cependant, les mécanismes par lesquels le diabète sucré induit des TNE gastriques sont inconnus. Il est possible que le diabète sucré à long terme joue le rôle de médiateur dans l'inflammation chronique et augmente la susceptibilité individuelle à la gastrite atrophique chronique et au stress oxydatif accru dans la cellule, ce qui peut conduire à une mutation de l'ADN et au développement de TNE gastriques [63].

La même étude a observé une association entre le diabète récent et les TNE pancréatiques chez 55% des patients, mais le diabète de longue durée n'avait aucun lien avec les TNE pancréatiques. Cette relation entre le diabète et les TNE pancréatiques pourrait être une conséquence de la tumeur elle-même, comme imputable à une altération du métabolisme du glucose associée à une tumeur maligne ou à la présence d'une métastase hépatique importante [64]

Une étude de cohorte [65] et l'étude cas-témoins [37] menées aux États-Unis ont portées sur le diabète et les TNE de l'intestin grêle. Les deux études n'ont rapportées aucune association significative. Ce qui est le cas pour les autres localisations digestives des TNE [57].

Dans notre étude parmi les 4 patients diabétiques, 2 cas présentaient une TNE pancréatique, 1 cas de TNE gastrique et 1 cas de TNE de vésicule biliaire. Mais aucune information n'a été fournie concernant le type, la durée ou le traitement utilisé dans la prise en charge de cette maladie.

#### **6.10. L'obésité :**

Les cancers courants et les TNE peuvent partager des facteurs de risque. Ceci est particulièrement évident pour le pancréas. L'obésité est classée par le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) comme facteur de risque du cancer du pancréas [66].

Le diabète de l'adulte est fortement corrélé à l'obésité, et l'obésité peut être associée à la résistance à l'insuline et au développement du diabète de type 2 chez les patients atteints de TNE; par conséquent, l'effet de l'obésité sur le risque de TNE ne peut être exclu.

Trois études cas-témoins ont examiné la masse grasse corporelle, mesurée par l'IMC, et la présence de TNE pancréatique, en indiquant des résultats contradictoires [37, 54,56]. Deux études cas-témoins ont montré que l'IMC augmentait le risque de TNE pancréatique [54,56], alors que la grande étude cas-témoin menée aux Etats Unis n'a pas montré cette association [37]. Une méta-analyse a donné une estimation résumée de l'effet ajusté de 1,37 (IC 95%: 0,25 à 7,69,  $I^2 = 98,5$ ,  $P < 0,001$ ) pour les individus obèses par rapport aux individus de poids normal [57].

Concernant l'association de l'obésité et la localisation grelique des TNE, deux études cas-témoin [37] et une étude de cohorte [65], la première a montré une association inverse entre l'obésité et les TNE de l'intestin grêle. La deuxième a mis en évidence un risque accru pour le groupe d'indice de masse corporelle le plus élevé par rapport au groupe le plus faible (HR 1,95, IC 95% 1,06-3,58) [65].

Les autres localisations digestives de TNE n'ont pas d'association significative avec le facteur d'obésité [57].

#### **6.11. La Cholécystectomie et Les Calculs biliaires :**

Une altération de la fonction de la vésicule biliaire par la présence de calculs biliaires ou d'une cholécystectomie peut être un facteur de risque à l'apparition des TNE de l'intestin grêle [57].

Dans une étude cas témoins menée en Amérique auprès de la population âgée de plus de 65 ans, à l'aide de données couplées de surveillance, épidémiologie et résultats finaux (SEER) –

Medicare, les calculs biliaires et la cholécystectomie étaient associés à un risque accru de cancers du système digestif, en plus des cancers des voies biliaires, y compris les cancers de l'estomac, du foie, du pancréas et de l'intestin grêle [67].

L'association d'une cholécystectomie avec une TNE de l'intestin grêle suggère que l'exposition à la bile pourrait être un mécanisme cancérigène important [68].

L'intestin grêle est également exposé à une augmentation des taux d'acides biliaires après une cholécystectomie [69]. L'exposition à la bile modifie la morphologie de la muqueuse intestinale et stimule la prolifération des cellules épithéliales. Une association positive de calculs biliaires [70,71] et de cholécystectomie [72] avec le cancer de l'intestin grêle a été régulièrement rapportée dans les études, dans l'étude cas-témoin menée en Amérique, l'association est restée significative plus de 6 ans après le diagnostic [67].

L'inflammation pourrait également jouer un rôle dans l'association des calculs biliaires avec le cancer du pancréas, ces derniers pouvant conduire à une pancréatite [73], facteur de risque connu du cancer du pancréas. L'association du cancer du pancréas à la cholécystectomie était d'une ampleur similaire à celle des calculs biliaires, comme indiqué précédemment [74, 75,76]. Les rapports de cotes pour cette association sont restés significatifs pendant plus de 4 ans après la cholécystectomie dans l'étude cas-témoin menée en Amérique et dans d'autres études [77 ,78]. Outre l'inflammation, les associations avec le cancer du pancréas peuvent être dues à une libération accrue de cholécystokinine [79]. Une hormone pouvant augmenter la taille du pancréas et stimuler la croissance tumorale pancréatique. Ainsi que dans une vaste étude cas-témoins menée en Italie, des antécédents de pancréatite chronique étaient associés à un risque accru de TNE dans le pancréas [55].

Alors que dans notre étude la cholécystectomie était l'antécédent le plus fréquemment rencontré chez 13.2% des patients (7 malades). Quatre d'entre eux avaient des TNE grêliques, les 3 restants avaient une localisation pancréatique.

## **II. Diagnostic positif :**

### **1. Clinique :**

#### **1.1. Délai diagnostique :**

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre. Ce délai est allongé car le diagnostic clinique des TNE est souvent tardif du fait de l'absence des signes cliniques spécifiques.

La plupart des patients de notre étude ont consulté avant 6 mois (66%), Le retard de consultation chez le reste des patients (34%) peut être expliqué par l'évolution discrète de la maladie au stade précoce, l'automédication devant la symptomatologie non spécifique, la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et endoscopiques. Dans notre étude, le délai moyen était de 13.4 mois, avec des extrêmes de 1 mois et de 40mois.

#### **1.2. Signes fonctionnelles : [6]**

Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques. Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées.

Les TNE duodéno-pancréatiques peuvent causer un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë.

Les TNE intestinales peuvent être responsables d'un syndrome occlusif ou de saignement digestif.

Ainsi, les TNE sont souvent découvertes à un stade métastatique, où elles peuvent être associées à des symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques, péritonéales ou osseuses.

Environ 10–15 % des TNE sont dites fonctionnelles lorsqu’elles sont associées à des symptômes en rapport avec l’hypersécrétion tumorale d’une hormone [80].

Les TNE de l’intestin grêle peuvent être associées à un syndrome carcinoïde, dans ce cas, la présence de métastases hépatiques est quasi constante.

Les TNE duodéno–pancréatiques peuvent être à l’origine de symptômes en rapport avec l’hypersécrétion, par ordre de fréquence, d’insuline, de gastrine, de peptide vaso–intestinal (VIP) ou de glucagon. D’autres sécrétions hormonales ectopiques (somatostatine SST, ACTH...) sont possibles mais beaucoup plus rares.

➤ **Caractérisation du syndrome fonctionnel: [81]**

Les TNE fonctionnelles sont associées à des symptômes en rapport avec l’hypersécrétion tumorale d’une hormone. On distingue dans cette catégorie plusieurs syndromes cliniques qui sont élucidés dans le tableau ci–dessous :

**Tableau XVII : principaux syndromes hormonaux liés à l’hypersécrétion hormono–peptidique par TNE. [81]**

Principaux syndromes hormonaux liés à l’hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE.

Syndromes hormonaux	Hormones/Peptides	Manifestations cliniques	Manifestations biologiques	Traitement
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, histamine, dopamine, prostaglandines, tachykinines	Flushs, diarrhée, douleurs abdominales, valvulopathie, tétangiectasies, cyanose faciale, bronchospasme, pellagre	Élévation des 5-HIAA urinaires	Analogues de la somatostatine, interféron $\alpha$
Insulinome	Insuline	Symptômes neuro-glucopéniques (céphalées, confusion, flou visuel, irritabilité, amnésie, asthénie) et symptômes adrénergiques (palpitations, tremblements, sueurs, nausées) majorés lors du jeûne	Hypoglycémie associée à des concentrations sanguines élevées d’insuline, de pro-insuline et de peptide C	Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine, évérolimus
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Elison)	Gastrine	Douleurs abdominales, ulcères peptiques, 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
VIPome (syndrome de Verner-Morrisson)	VIP	Diarrhée aqueuse, déshydratation, douleurs abdominales, perte de poids	Élévation du VIP plasmatique, hypokaliémie, hypochlorhydrie acidose métabolique	Analogues de la somatostatine, réhydratation
Glucagonome	Glucagon	Diabète, diarrhée, érythème nécrolytique migrateur, phlébite, perte de poids, troubles psychiatriques, troubles visuels	Élévation du glucagon plasmatique, hyperglycémie, anémie	Analogues de la somatostatine



**Figure 45** : TNE fonctionnelles:symptomatologie en rapport avec les hormones sécrétées.[22]

Dans notre série, deux syndromes fonctionnels en rapport avec une hypersécrétion hormonale ont été retrouvés:

Le syndrome carcinoïde était retrouvé chez 5.7% des patients (2 TNE du grêle et une TNE mésentérique) et associait une diarrhée chronique, flushs. Ce pourcentage concorde avec l'étude d'Amarapurkar publié en 2007 qui a rapporté la présence d'un syndrome carcinoïde dans moins de 10% des cas.

L'insulinome était retrouvé chez 5.7% des patients qui ont présenté des signes glucopéniques, notamment un brouillard visuel, vertiges, sueurs, palpitation, ce résultat est proche de celui retrouvé par une étude rétrospective menée au Hong Konget qui a trouvé un pourcentage d'insulinome a 7.1% [83]. Au total, 11.4% des patients de notre série ont présenté une tumeur fonctionnelle.

Les tumeurs non fonctionnelles peuvent se manifester par des symptômes digestifs non spécifiques dont le plus commun est la douleur abdominale. En effet, dans notre série, la douleur abdominale était le signe le plus rapporté par nos patients à raison de 84.9%. Suivi par les vomissements et nausées par 30.2%, l'hémorragie digestive (HD) (11.3%), qui dans notre étude, était essentiellement d'origine basse sous forme de rectorragies (5.7%) et mélénas (3.8%). Puis le syndrome occlusif (11.3%), le syndrome rectal (5.7%), le syndrome de Koenig (9.4%) et l'ictère nu chez 9.4% des patients.

On conclut alors que les tumeurs non fonctionnelles sont plus fréquentes que les tumeurs fonctionnelles. Zhang vient de confirmer ce constat, puisque dans son étude, seulement 4.7% des tumeurs étaient étiquetées comme étant fonctionnelles [19].

L'altération de l'état général était retrouvée chez 49.1%, vu que la majorité de nos patients avaient un stade tumoral avancé.

La fréquence des symptômes digestifs non spécifiques peut être expliquée par la présence d'un volume tumoral important et d'un envahissement locorégional.

**Tableau XVIII : Données cliniques des différentes séries (en %)**

	Zhang(Chine) [19] 2014	Amarapurkar(Inde) [82] 2007	Etude INO (Maroc) [22]2016	Notre étude
<b>Syndrome carcinoïde</b>	–	4.1	9.4	5.7
<b>Insulinome</b>	4.16	–	2.2	5.7
<b>Douleur abdominale</b>	29.17	40.5	63	84.9
<b>HD basse</b>	25.6	5.4	10.9	11.3
<b>Diarrhée</b>	12.5	8.1	–	3.8
<b>Découverte fortuite</b>	4.76	4.05	3.8	0

### 1.3. Les Signes physiques :

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

L'examineur devra rechercher des signes en faveur d'un syndrome fonctionnel ou des symptômes en rapport avec l'envahissement tumoral.

**Tableau XIX : Données de l'examen clinique des différentes séries (en %)**

	LAHNaoui (Maroc-IBNsina Rabat) [23]	Etude INO (Maroc) [22]	Notre étude
<b>Sensibilité abdominale</b>	66.66	–	67.9
<b>Masse abdominale</b>	27.7	17.4	7.5
<b>Syndrome anémique</b>	16.6	–	18.9
<b>Ictère</b>	–	17.4	22.6

L'examen clinique avait objectivé dans notre étude une sensibilité abdominale chez 67.9%, un météorisme chez 32.07%, un ictère chez 22.6%, un syndrome anémique chez 18.9%,

une hépatomégalie chez 13.2%, une ascite chez 9.4% et une masse abdominale chez 7.5%. À noter que 16.98% avaient un examen clinique normal. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

Selon le score de l'OMS, l'examen clinique a identifié que 90% des patients avaient un bon état général (OMS entre 0-2) et 10% avaient état général altéré (OMS > ou = 3).

## **2. Paraclinique :**

### **2.1. Examens biologiques :**

#### **a. Bilan biologique standard :**

Un bilan biologique standard est réalisé systématiquement, afin de caractériser un syndrome anémique, un syndrome de cholestase, ou un syndrome inflammatoire pouvant interférer avec les modalités de prise en charge ultérieure. Il dépend de la localisation de la TNE, de sa présentation clinique et biologique [88].

Dans notre série, la majorité des patients ont bénéficié d'un bilan biologique standard, l'anémie était présente chez 14 de nos patients (26.4%), dont chez 11 (20.8%) était d'allure carencielle et 20.8% des cas ont présenté une hyper-bilirubinémie, Ils s'agissaient en effet de patients présentant un envahissement du parenchyme hépatique.

Une hyperlipasémie chez 3.8% des patients, un syndrome inflammatoire chez 18.86% des cas, une hyperglycémie chez 5.7%, une hypoglycémie chez 5.7%, une hypoprotidémie chez 9.4% des cas.

#### **b. Les Marqueurs tumoraux :**

Le diagnostic des TNE repose sur plusieurs éléments : la présentation clinique, les dosages de marqueurs biologiques et l'apport anatomopathologique. 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 les produits de sécrétion (peptides et amines biogènes).

*b.1. Les marqueurs neuroendocrines généraux : [6]*

- La chromogranine A : (CgA) est un marqueur général des TNE. Sa sensibilité est bonne (85–96%), mais sa spécificité est moyenne (67%–93%). Le taux plasmatique de la CgA est corrélé à l'importance de la masse tumorale [84]. Par conséquent, sa sensibilité est faible pour le diagnostic de TNE localisées (< 50 %) et atteint 70–100 % au stade métastatique.
- L'acide 5-hydroxyindolacétique : (5HIAA) est un métabolite de la sérotonine qui est produite presque exclusivement par les TNE intestinales. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire pour le diagnostic de TNE intestinale sont respectivement de 50–70 % et 90–100 %, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde. Des taux élevés de 5HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde [85].

Le 5HIAA urinaire est élevé dans 88% des tumeurs de l'intestin moyen, dans 30% de l'intestin antérieur, tandis qu'une rare élévation est retrouvée dans les tumeurs de l'intestin postérieur. La chromogranine A est élevée dans 80 à 90% des TNE de l'intestin moyen antérieur et postérieur ; elle est ainsi considérée comme le meilleur marqueur pour le suivi thérapeutique des TNE digestives [86].

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

Les taux de CgA plasmatique étaient nettement élevés chez les patients avec de multiples ( $\geq 5$ ) métastases hépatiques (médiane:8374ug/l), comparés à ceux avec moins de métastases hépatiques (médiane:959ug/l) ou avec des métastases ganglionnaires (451ug/l) [87].

Dans notre série, le dosage du 5HIAA urinaire était réalisé chez 2 patients seulement, le résultat est revenu positif chez un seul patient présentant une TNE pancréatique. Et celui du taux plasmatique de la chromogranine A était demandé chez 26.4% (n=14) des patients, le résultat est revenu négatif chez 8 patients, un patient présentant une TNE pancréatique avait un taux supérieur à 2 fois la normale. Les 5 patients restants avaient un taux supérieur à 3 fois la normale avec des localisations tumorales multiples (3 TNE grêlique, une TNE pancréatique et une TNE œsophagienne).

Ces données sont peu significatives pour être comparées à celles d'autres études.

L'étude faite par l'Institut National d'Oncologie de Rabat et celle faite en Tunisie, ainsi que l'étude faite en Algérie, ont rapporté aussi des taux faibles de réalisation de ces marqueurs tumoraux [21] [22] [28].

Le manque de réalisation de ces dosages peut s'expliquer par leur indisponibilité au niveau du laboratoire du CHU et leur coût élevé dans les laboratoires privés.

Par ailleurs, le dosage de l'insulinémie était réalisé et revenu positif chez 3 patients (5.6%) permettant le diagnostic d'insulinomes.

D'autres marqueurs tumoraux ont été réalisés chez nos patients, notamment l'ACE chez 13.2% et il est revenu normal dans tous les cas. Et le CA19-9 était réalisé chez 13.2%, un seul patient qui avait un carcinome neuroendocrine à petites cellules de vésicule biliaire a présenté un taux supérieur à 3 fois la normale, leur valeur diagnostique n'est cependant pas établie en matière de TNE digestives.

## **2.2. Examens Radiologiques :**

Le diagnostic des TNE repose sur des moyens d'imagerie comme la TDM, l'IRM et l'échographie mais aussi des moyens endoscopiques qui permettent de visualiser la tumeur et de préciser ses rapports avec les organes du voisinage. L'IRM permet toutefois, une meilleure détection des métastases hépatiques [6] [89].

Le développement de nouvelles techniques comme la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (Octréoscan) et la Tomodensitométrie avec émission de positron (PETscan) permettent une bonne détection des métastases à distance.

Le bilan radiologique est orienté par la caractérisation clinique et biologique de la tumeur. Il recherche la tumeur primitive et participe au bilan d'extension, afin d'opter pour la stratégie thérapeutique la plus adaptée au stade d'évolution des TNE digestives.

La sensibilité de tous les examens d'imagerie radiologique est habituellement excellente en raison de la grande taille des lésions au moment du diagnostic. De ce fait, la plupart des séries rapportent une sensibilité proche de 95 % [90].

Les objectifs de l'imagerie sont triples : diagnostique, bilan pré-thérapeutique et de surveillance [6] [89].

**a. L'échographie abdominale :**

L'échographie abdominale est un examen incontournable dans la pathologie abdominale du fait de ses possibilités diagnostiques, de son innocuité et de sa grande disponibilité. Mais, elle a un effet restreint en matière de TNE digestives, Elle ne garde une place que dans la détection des métastases hépatiques, Sinon elle est utile pour objectiver des adénopathies abdominales, ou pour guider une biopsie d'une masse abdominale ou d'une métastase hépatique. [91]

Sa sensibilité est limitée pour la détection des TNED, avec des valeurs rapportées comprises entre 13% et 27% [92].

Dans notre étude l'échographie a été réalisée chez 47.2% de nos patients. Elle a montré dans 16.98% des images anéchogènes d'allure métastatique.

**b. Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien : [86] [91] [93]**

C'est l'un des examens essentiels pour le diagnostic des TNE primitives du tube digestif et du pancréas et de leurs éventuelles métastases. Globalement on peut retenir une sensibilité de l'ordre de 60 à 90 % pour la détection d'une tumeur primitive.

Elle montre typiquement une tumeur hypodense devenant hyperdense après injection du produit de contraste en rapport avec le caractère hypervasculaire des TNE, mais d'autres signes tels une fibrose avec rétraction du mésentère, et des ganglions du mésentère (visibles sur la TDM dans 90 % des cas) sont importants à apprécier.

En effet, la TDM permet :

- Le diagnostic de la tumeur primitive dans environ 73% des cas, bien que les taux varient considérablement (de 39 à 94%) en fonction de l'étude.
- Le diagnostic des métastases hépatiques dans 80% des cas et de métastases extra hépatiques dans 75% des cas.
- La recherche d'une extension mésentérique et ganglionnaire dans 46% des cas.
- La surveillance et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Dans notre étude la TDM TAP est le moyen d'imagerie le plus demandé, notamment chez 94.3% de patients, le plus souvent dans le cadre du bilan d'extension, avec révélation de la tumeur primitive dans 50.9% des cas, des métastases hépatiques chez 39.6%, métastases ganglionnaires dans 20.8% des cas, des métastases pulmonaires chez 7.5% et une carcinose péritonéale dans 7.5% des cas.

#### **c. L'Entéroscanner :**

L'entéroscanner est une nouvelle technique qui a supplanté les transits barytés ou aux hydrosolubles et les techniques de reconstruction permettant une meilleure détection des lésions intestinales.

Dans notre étude l'entéroscanner a été réalisé chez une seule patiente et a montré une petite tumeur pariétale bourgeonnante, sténosante de l'iléon proximal avec une distension grêlique.

#### **d. L'Imagerie par résonance magnétique :**

L'IRM est la meilleure étude conventionnelle pour détailler les métastases hépatiques et le système canalaire pancréatique dans les TNE [94]. Elle n'est pas aussi utile que le scanner pour la

détection des lésions primaires de l'intestin grêle ni pour les adénopathies associées. Elle peut être une alternative au scanner en cas de contre-indication de celui-ci. Une étude comparant l'IRM, la TDM et la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (OctreoScan) a révélé une sensibilité de 95,2% pour l'IRM, de 78,5% pour la TDM et de 49,3% pour l'OctreoScan lors de la détection de métastases hépatiques [95].

Dans notre étude, l'IRM hépatique a été réalisé chez 22.6% des patients en cas de doute sur la présence de localisation secondaire.

**e. La Bili-IRM :**

Les séquences cholangio-pancréatiques de l'IRM, visant à étudier l'implication des canaux biliaires et pancréatiques, sont utiles pour la planification chirurgicale et doivent toujours précéder la résection d'une TNE pancréatique [93, 96].

Dans notre série, la Bili-IRM a été demandée chez 3.8% des patients et a objectivé une distension de la vésicule biliaire et du canal de Wirsung en amont d'un processus du carrefour duodénal chez un patient présentant une TNE de l'ampoule de Vater. Chez la deuxième patiente a montré un processus limité à la région céphalique du pancréas sans extension locorégionale.

**f. La Scintigraphie aux récepteurs de la Somatostatine : [91] [97] [98]**

La scintigraphie à octréotide marqué à l'indium 111, ou Octreoscan, est également un examen important dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TNE digestives. Il permet de rechercher la tumeur primitive, mais aussi les atteintes ganglionnaires et les atteintes métastatiques. Chiti et AL ont découvert que l'Octreoscan avait identifié de nouvelles lésions chez 28% des patients [99].

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

C'est l'examen de référence pour la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases révélatrices isolées.

L'Octréoscan pourrait également avoir un intérêt pour prédire l'efficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine, Ainsi que la prédiction d'un effet thérapeutique bénéfique pour un éventuel traitement par radiothérapie métabolique à l'aide d'analogues radio-marqués.

Il a aussi un intérêt dans la surveillance des TNED opérées, et en cas de point d'appel clinique, en particulier en cas de suspicion de lésion secondaire osseuse.

Enfin, l'octréoscan est un des éléments essentiels du suivi dans les NEM 1.

Dans une étude prospective, la sensibilité de l'examen est variable en fonction de la tumeur : elle est excellente pour les gastrinomes (70 à 90 %), bonne pour les glucagonomes et les vipomes (75 %), médiocre pour les insulinomes (50 %) et de son degré de différenciation, l'octréoscan a une sensibilité élevée pour les tumeurs bien différenciées.

Dans notre étude, la Scintigraphie aux récepteurs de la Somatostatine est réalisé chez 15.1% des patients, surtout dans un cadre du bilan d'extension des TNE bien différenciés.

**g. La Tomodensitométrie avec émission de positrons au FDG (PETscan) :**

La TEP au 18 fluoro-désoxy-glucose (FDG PET) est une étude d'imagerie fonctionnelle utilisée pour détecter divers types de tumeurs. Son utilité est limitée pour les TNED, en particulier dans le contexte préopératoire, car la plupart de ces tumeurs sont de grade faible ou intermédiaire et métaboliquement inactives, et ne prennent donc pas bien le 18 FDG [100]. Dans ce contexte, l'absorption identifie les lésions susceptibles d'avoir une progression plus rapide [101]. Une étude récente a montré une survie globale plus courte (15 mois) chez les patients avec TNE GEP présentant une valeur d'absorption maximale normalisée de 4,5 ou plus. Les patients dont les tumeurs avaient une absorption plus faible (<4,5) avaient une survie globale de 120 mois [102] et donc les TNED hypermétaboliques au PETscan FDG sont considérés accompagner d'un mauvais pronostic.

Le taux de détection pour les TNED est en moyenne de 50%, et la sensibilité de 30%. Par ailleurs, sa spécificité est médiocre.

Dans notre étude le PETscan a été réalisé à deux reprises chez une seule patiente présentant une TNE pancréatique et a montré en 1<sup>er</sup> lieu un hypermétabolisme du 1/3 inférieur de l'œsophage d'allure infectieuse, le 2eme PETscan a montré des plages hépatiques hypermétaboliques en rapport avec une localisation secondaire non décelées au premier examen.

#### **h. La Scintigraphie osseuse :**

C'est l'examen le plus performant pour détecter la diffusion osseuse des TNED, sa sensibilité est de 90%, mais elle n'est pas systématique dans le cadre du bilan d'extension. En comparaison, la sensibilité de la radiographie standard est de 44%, celle de l'Octréoscan 60% et celle de l'IRM 100% [1].

Dans notre étude la scintigraphie osseuse a été réalisée dans 5.66% des cas rapportant des douleurs osseuses et a objectivé des métastases osseuses chez 2 patients.

#### **i. L'Echographie cardiaque:**

Une échographie cardiaque s'impose devant des métastases hépatiques ou une TNE de l'intestin grêle sécrétant la sérotonine ou devant un syndrome carcinoïde clinique, pour évaluer la fonction cardiaque et rechercher une atteinte valvulaire tricuspидienne d'autant plus si une intervention chirurgicale est prévue [108].

### **2.3. Endoscopie :**

#### **a. L'endoscopie conventionnelle:**

Les TNE digestives hautes sont accessibles à l'endoscopie haute. Elles peuvent détecter les TNE œsophagiennes, gastriques, et duodénales.

Les TNE digestives basses prédominent au niveau du rectum, une simple rectosigmoïdoscopie peut être effectuée. Toutefois, une coloscopie totale doit être faite compte tenu du fait qu'elles s'associent à un adénocarcinome du colon dans 20% des cas [1].

**b. L'échoendoscopie:**

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

Pour les tumeurs duodéno-pancréatiques sécrétantes, l'échoendoscopie est nettement performante pour chercher la tumeur primitive et étudier ses rapports avec les organes de voisinage, en particulier les vaisseaux (veines spléniques et mésentérique supérieure) et les voies biliaires [3]. Elle améliore la détection des tumeurs petites et sous muqueuses et permet d'évaluer l'envahissement pariétal et locorégional [1].

L'échoendoscopie joue un rôle important dans la détection des tumeurs pancréatiques, plus particulièrement les insulinomes primitifs (sensibilité de 85-90%). Par ailleurs, sa sensibilité est moindre dans les gastrinomes extra-pancréatiques (50-60%).

Pour les tumeurs rectales, le taux de détection à l'échoendoscopie atteint les 90% [1].

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

Dans notre travail une exploration endoscopique était réalisée chez 54.6% des patients.

La FOGD a été réalisée chez 24.5% et elle a été positive dans 9.4% des cas : 3 TNE gastriques et une TNE de l'œsophage et une TNE duodénale.

La recto-coloscopie a été faite chez 22.6% des patients, elle était positive chez 9.4% des cas et elle a objectivé 2 tumeurs coliques (colon transverse et sigmoïde), 2 tumeurs rectales et une TNE iléo-caecale.

L'écho endoscopie a été réalisée chez 7.5% et elle a objectivé une dilatation de la voie biliaire principale (VBP) et du canal de Wirsung chez un patient présentant une TNE de l'ampoule de Vater et a permis de réaliser une cytoponction pancréatique chez un patient avec TNE du pancréas.

Concernant les pourcentages de réalisation des différents examens radiologiques et endoscopiques sont proches de ceux des études de l'institut national d'oncologie de rabat et le reste des études maghrébines [19] [22] [23].

**Tableau XX : pourcentages de réalisation des examens radiologiques selon les études.**

	Echographie	TDMTAP	IRM	biliIRM	octréoscan	PETscan	SO	Endoscopie	Echoendoscopie
INO [22]	52.8	86.8	0	0	0	1.9	9.4	39.6	3.8
Etude de Zhang[19]	48.8	57.14	10.12	-	-	2.38	-	79.1	11.9
Notre étude	47.2	94.3	22.6	3.8	15.1	1.9	5.66	47.1	7.5

### **3. Siège de la tumeur primitive et des métastases :**

#### **3.1 Siège de la tumeur primitive :**

Dans la littérature, la localisation grêlique est retrouvée comme la plus fréquente en ce qui concerne les TNE. Ainsi, pour trois études françaises décrivant l'épidémiologie des TNE en France [2], les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes (21-43%) suivi par les TNE du bloc duodéno-pancréatique, les TNE gastriques (6-11%), les TNE coliques et rectales puis les TNE de l'appendice. Ce même ordre de fréquence était retrouvé au Royaume uni dans l'étude d'Ellis et al [14] et aux Etats Unis à travers le registre SEER dans l'étude de Lawrence et al [12]. L'étude de Garcia-Carbonaro a également retrouvé que les sites d'origine les plus fréquents des TNE digestives sont l'intestin grêle, puis l'estomac, le colon et l'appendice [30]

En outre, une étude japonaise menée par Ito et al a retrouvé que les TNE siègent plus fréquemment au niveau du rectum, colon et l'iléon [103]. Ce résultat est similaire à celui d'une étude chinoise de Zhang et al [19]. Ceci suggère une différence des sites des TNE entre les populations Asiatiques et Américaines/ Européennes.

Pour la population africaine peu d'études qui sont faites, l'étude rétrospective réalisée en Tunisie a rapporté que la localisation la plus fréquente des TNED est l'appendice 30.6%, puis le pancréas 22.2%, puis l'intestin grêle dans 22.2%. L'étude faite par l'institut national d'oncologie

de Rabat a trouvé que le pancréas est la localisation la plus fréquente 22.7%, suivi du rectum 15.1% puis l'intestin grêle dans 7.8% des cas.

Dans notre étude, le site le plus fréquent des TNED était représenté par le pancréas dans 30.2% des cas, suivi du grêle chez 20.7%; Suivi de l'estomac chez 7.5%, la localisation iléocœcale a été retrouvé chez 5.6% des patients et rectale chez 5.6%.

Nos résultats se rapprochent plus ou moins de ceux retrouvés par l'institut national d'oncologie de Rabat, et de Walter, Ellis, Garcia-Carbonero et Lawrence [22], [2], [14], [30], [12].

### **3.2 Les Métastases :**

Notre étude indique que la plupart des cas se sont présentés à un stade tardif. Ceci peut s'expliquer par le retard des patients à consulter devant les signes non spécifiques de la maladie.

En effet, 39.6% de nos patients avaient des métastases hépatiques, 16.9% ont présenté des métastases ganglionnaires. Des métastases pulmonaires ont été retrouvé chez 7.5%, péritonéale dans 7.5% des cas et osseuses chez 3.8% des cas.

Garcia-Carbonero a retrouvé dans son étude : une extension loco régionale dans 50.6% et à distance dans 44.2% des cas. Le premier site métastatique était le foie, suivi du péritoine, os et poumon [30].

Lombard-Bohas retrouve aussi un taux élevé de métastases à distance (73.4%) ; le foie étant toujours la première localisation des métastases [8]

Notre étude rejoint également celle réalisée à partir du registre Bourguignon en France et qui a retrouvé des métastases hépatiques dans 60% des cas, une carcinose péritonéale dans 23% et des localisations secondaires au niveau du poumon dans 4% des cas [2].

D'autre part, on a noté que parmi les TNE métastatiques de notre série, 16.9% étaient des TNE bien différenciées et 20.8% des CNE peu différenciés, ce qui rejoint l'étude de Garcia-Carbonero qui a retrouvé un taux de 38% de TNE bien différenciées et 62% de CNE peu différenciés présentant une extension à distance [30].

#### 4. Diagnostic Anatomopathologique :

L'apport de l'anatomopathologie est crucial en ce qui concerne les TNED 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. [104,105][106,107].

##### 4.1. Mode de prélèvement :

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

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

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

Dans notre étude l'examen histologique était réalisé soit à la suite :

- ✚ **D'une biopsie :** 54.7% des prélèvements analysés étaient des biopsies. leur origine était variable et même multiple selon le siège de la tumeur ou celui des métastases :
  - Les biopsies provenant de la tumeur primitive est de 26.4%.
  - Les biopsies provenant des métastases hépatiques est de 30.18%.
- ✚ **De la pièce opératoire:** chez 49.1% des patients.

#### 4.2. La différenciation :

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.

- ✚ En termes de différenciation morphologique nos résultats concordent avec la littérature, ils étaient très proches de ceux de l'étude de l'institut national d'oncologie de rabat ainsi que de Garcia-carbonero.

**Tableau XXI: le degré de différenciation des TNE selon la littérature en %.**

	bien différenciées	Peu différenciées	N'est pas clair
Zhang [19]	11.31	7.74	80.95
Garcia-carbonero [30]	51.9	11.2	38.9
Etude de l'INO [22]	47.2	49.1	3.7
Notre étude	58	38	4

#### 4.3. Indice mitotique :

Est défini par le nombre de mitoses au sein de la prolifération tumorale, à partir d'une coupe tissulaire, dans dix champs au fort grossissement (High Power Field, HPF) et pour une surface déterminée. Doit être évalué dans au moins 50 champs au fort grandissement (de 2mm<sup>2</sup> chacun selon l'OMS) et exprimé pour dix champs.

Dans notre série cet index mitotique était déterminé chez 87% des patients.

19% avaient un IM < 2% et 38% avaient un IM compris entre 2 et 20% et 30% avaient un IM > 20%.

L'indice mitotique n'était pas mentionné dans les dossiers de 13% des cas.

#### 4.4. Immunohistochimie (IHC):

Elle aide à confirmer le diagnostic de TNED déjà établi devant les aspects macroscopiques et microscopiques caractéristiques. Néanmoins, elle devient essentielle dans les formes atypiques et peu différenciées [106 ;110 ;111 ;112].

**a. Marqueurs neuroendocrines :**

L'IHC peut détecter tous les marqueurs neuroendocrines, incluant les antigènes des granules de sécrétion (comme la chromogranine A), les antigènes des vésicules neurosécrétoires (comme la synaptophysine) et les antigènes cytosoliques (comme la NSE et la protéine PGP9.5). [109]

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 [113] [114,115]. En effet, s'ils sont positifs, ils sont suffisants pour affirmer le diagnostic de TNED. L'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention. Il est recommandé pour confirmer le diagnostic de TNE d'associer deux marqueurs positifs, préférentiellement la CgA et la synaptophysine ou la CD56.

Dans notre étude La recherche de ces marqueurs a été réalisée chez 94.3% des patients.

- ✚ L'anticorps anti chromogranine A : a été recherché 94.3%. Le marquage était positif dans 76% des cas.
- ✚ L'anticorps anti synaptophysine : a été recherché aussi chez 94.3%. Avec un marquage positif chez 78% et négatif chez 22%.
- ✚ L'anticorps anti CD56 : parmi les 94.3% des patients bénéficiaire, 36% avaient un marquage positif.

**Tableau XXII : Les Taux de positivité des marquages en IHC selon la littérature en %**

	ChromogranineA	synaptophysine	CD56	NSE
Zhang [19]	72.6	76.19	-	32.75
Garcia-carbonaro [30]	93	96	-	-
INO [22]	84.9	97.1	80.8	3.8
Notre étude	76	78	36	-

- Nos résultats sont très proche de la littérature surtout de ceux de l'étude de Zhang, en terme de positivité des marquages immunohistochimiques.

**b. Index de prolifération Ki67 :**

L'index de prolifération est important à prendre en compte pour le classement pronostique des tumeurs endocrines. Son évaluation se fait par immunohistochimie avec l'anticorps MIB1 (reconnaissant la protéine Ki-67, exprimée par les cellules en dehors de la phase G0). En comptant le pourcentage de cellules positives dans au moins 500 cellules tumorales après avoir repéré les zones de plus fort marquage nucléaire.

Cet index de prolifération a été déterminé chez 54.7% des patients de notre série. En termes de taux de réalisation nos résultats étaient proches de ceux de Garcia-carbonaro, ainsi dans notre étude 24.5% des patients avaient un ki67 entre 3-20, alors que dans l'étude de l'INO 49.1% avaient un index de prolifération supérieur à 20.

**Tableau XXIII : Taux de réalisation de l'index de prolifération selon les études en %.**

Ki67	Taux réalisation	<3	3-20	>20
Zhang [19]	31.5	20.2	4.2	7.1
Garcia-carbonero [30]	35.6	15.8	13.5	6.3
Etude INO [22]	94.3	17	28.2	49.1
Notre étude	54.7	18.9	24.5	11.3

**4.5. Grade histologique :**

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'index Ki67.*

Dans notre série, 60.4% des patients présentaient des TNE de bas grade (G1 et G2)

- Une TNE de grade 1 a été identifiée chez 20.7%.
- Une TNE de grade 2 a été identifiée chez 39.6%.

Les carcinomes neuroendocrines de grade 3 représentent 34% des tumeurs de notre série.

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

Auteurs	Grade1	Grade2	Grade3	Non établi
Zhang 2014 [19]	20,2	4,2	7,1	68,5
Sandvik 2016 [15]	53,4	24	19,6	3
Zehani (Tunisie) [28]	75	8.3	8.4	-
INO (Maroc) [22]	17	30,2	49,1	3,8
Notre série	20.7	39.6	34	5.7

#### 4.6. Stade tumoral :

L'extension des tumeurs au moment du diagnostic dans notre série a été classée selon la classification TNM de l'UICC 2009. 4% des malades étaient au stade I, 13% avaient un stade IIa, 7% avaient un stade IIb, 21% présentaient un stade IIIb, 51% étaient déjà au stade IV. Ce qui reste proche de l'étude de Lepage qui a rapporté qu'en moyenne, 55% des patients, au moment du diagnostic, avaient soit des métastases extra-ganglionnaires ou des tumeurs non résécables [24].

Aucun patient au stade I n'avait de CNE grade 3, le grade avancé de la tumeur augmente avec le stade [15].

**Tableau XXV : Répartition des stades selon la classification TNM de l'UICC 2009 (%)**

Auteurs	Stade1	Stade2	Stade3	Stade4	Non défini
Sandvik2016[15](Norvège)	37,7	8,3	18,1	34,3	1,6
Zhang2014[19](Chine)	32,7	27,3	18,4	7,74	13,7
Lepage2004[24](France)	--	--	--	55	--
Zehani(Tunisie) [28]	25	41.4	13.9	17.2	--
INO (Maroc) [22]	0	5,7	9	84,9	0
Notre étude	4	20	21	51	4

## 5. Classifications :

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

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

### **5.1. Une classification anatomique :**

Selon la localisation de la tumeur. En effet les TNE peuvent dériver des trois portions du tube intestinal définies selon leur vascularisation :

- Intestin antérieur « foregut », dont la vascularisation est assurée par le tronc cœliaque: en amont de l'angle de Treitz, il comprend l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le jéjunum proximal et le pancréas.
- Intestin moyen « midgut » vascularisé par l'artère mésentérique supérieure : jéjunum bas, iléon, cæcum, appendice.
- Intestin postérieur « hindgut », vascularisé par l'artère mésentérique inférieure : colon et rectum.

En pratique, cette classification proposée en 1963 par Williams et Sandler, reste limitée puisqu'il existe des différences cliniques et anatomopathologiques considérables parmi ces 3 groupes.

### **5.2. Classification de l'OMS : [116]**

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

Il 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***
- ***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 [117].***

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 : [116].

- ✚ **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 TNE bien différenciées présentant un taux de prolifération élevé (défini soit par un indice mitotique ou un index Ki67 >20%) et dont le pronostic est plus réservé que pour les TNE G2, ont été identifiées et ont nécessité ainsi une nouvelle catégorie : ***les TNE bien différenciées de G3***.-[118]

Ceci a imposé une modification de la classification OMS des TNE du tube digestif. Ainsi, la classification OMS 2017 sépare, actuellement, les TNE bien différenciées G1, G2 ou G3 des CNE peu différenciés G3. [119]

**Tableau XXVI : 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 TNE digestives et devient :

**Tableau XXVII : 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%

- ❖ 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 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.

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

### **5.3. Classification TNM : [89]**

Elle est basée sur les résultats des examens morphologiques, et l'étude anatomopathologique. La classification TNM/UICC (Union Internationale Contre le Cancer) vient de changer en 2017 ; c'est la classification actuellement reconnue internationalement.

TNM/UICC 2017: 6 catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, duodénum et ampoule, jéjunum et iléon, pancréas, appendice, côlon/rectum). Dans la dernière classification TNM 2009, toutes les tumeurs du grêle étaient regroupées, il n'y avait que 5 catégories. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont toujours classés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation. Attention, la classification M change (M1a, b ou c) et classification N2 définie pour les TNE jéjunales-iléales.

La 8<sup>e</sup> édition de la classification TNM (publiée fin 2016 et applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2017) (voir annexes) a modifié la classification des tumeurs neuroendocrines pancréatiques [121]. Les tumeurs bien différenciées ont désormais une classification spécifique, comme leurs homologues gastro-intestinales proprement dites.

Les modifications par rapport à la 7<sup>e</sup> édition sont résumées dans le (Tableau 29). Les plus importantes sont : (a) l'abandon de la notion d'invasion de la graisse péripancréatique (souvent difficile à évaluer objectivement en pratique) pour définir le stade T3, et (b) l'abandon de la notion d'invasion des gros vaisseaux comme unique critère pour définir le stade T4. En revanche, selon l'UICC, les carcinomes neuroendocrines pancréatiques, comme leurs homologues gastro-intestinaux, sont à classer comme les autres carcinomes pancréatiques. Au contraire, selon l'ENETS, ils sont à classer comme leurs homologues bien différenciés. [120]

**Tableau XXVIII : comparaison des classifications TNM successives  
des TNE pancréatiques bien différenciées.**

Tableau 2 Comparaison des classifications TNM successives des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées. <i>Comparison of TNM classifications for well differentiated neuroendocrine neoplasms.</i>			
ENETS 2006	UICC 2009	UICC 2017	
T1 Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm	
T2 Limitée au pancréas, 2–4 cm	Limitée au pancréas, > 2 cm	Limitée au pancréas, 2–4 cm	
T3 Limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire	Extension péripancréatique, sans invasion des gros vaisseaux adjacents	Limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire	
T4 Invasion des organes adjacents ou des gros vaisseaux adjacents	Invasion des gros vaisseaux adjacents	Perforation du péritoine viscéral ou invasion des organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou des gros vaisseaux (tronc coéliquaïque, artère mésentérique supérieure ou artère hépatique commune)	

❖ **Classification TNM selon l'ENETS : l'European Neuroendocrine Tumor Society :**

Il existe une classification TNM se basant sur les recommandations de l'ENETS et qui diffère de celle de l'UICC pour les localisations pancréatiques et appendiculaires. (Voir annexes)

## **6. Bilan Pré-thérapeutique : [143]**

### **6.1. Buts :**

- Préciser l'extension loco-régionale et à distance (Métastases) de la maladie tumorale et donc déterminer le stade TNM et le grade de la tumeur qui guident la prise en charge thérapeutique.
- Juger de l'opérabilité de la tumeur
- Juger de l'opérabilité du patient.

### **6.2. Moyens :**

#### **a. Interrogatoire:**

Va préciser la qualité de vie du patient (courbe pondérale, présence d'une asthénie, d'une anorexie, apparition de nouveaux symptômes), en plus des signes fonctionnels.

**b. Examen clinique:**

Doit être minutieux, complet, appareil par appareil.

**c. Les examens paracliniques:**

Les examens complémentaires morphologiques et biologiques permettent de juger de l'extension et de l'évolutivité tumorale.

*c.1. Les examens morphologiques initiaux :*

- TDM abdomino–pelvienne
- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
- Echoendoscopie pour les tumeurs de siège gastrique, duodéal, pancréatique ou rectal.

*c.2. Les examens morphologiques complémentaires :*

- Imagerie complémentaire sur les foyers de fixation à l'Octreoscan
- Si suspicion de SZE : gastroscopie avec examen attentif du duodénum (recherche de gastrinome) et examen attentif du fundus avec biopsies fundiques (hyperplasie des cellules entérochromaphines–like (ECL) et ECLomes)
- En cas de métastases hépatiques non résécables: biopsie d'une métastase avant traitement antitumoral
- En cas de métastases hépatiques paraissant résécables: IRM hépatique, TDM thoracique
- En cas de métastases hépatiques endocrines avec primitif inconnu, l'analyse immunohistochimique peut apporter des renseignements en faveur de la localisation de la tumeur primitive (sérotonine positive: recherche tumeur du tube digestif)

- Si appendicectomie antérieure, vérifier l'absence de tumeur endocrine appendiculaire; sinon échoendoscopie de la région duodéno-pancréatique, gastroscopie avec examen attentif du duodénum et de la papille, coloscopie, entéroscopie, penser à un primitif non digestif (TDM thoracique)
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde en cas de syndrome carcinoïde ou élévation des taux de sérotonine plaquettaire ou 5HIAA urinaires.

*c.3. Les examens biologiques :*

- Chromogranine A sérique
- Si tumeur endocrine duodéno pancréatique fonctionnelle: dosage du peptide en fonction de la symptomatologie fonctionnelle + tests dynamiques adaptés (test à la sécrétine si suspicion de SZE - attention au risque de décompensation du SZE lors de l'arrêt des antisécrétoires, épreuve de jeune si suspicion d'insulinome)
- Si tumeur de l'intestin grêle et du colon droit : 5HIAA urinaires de 24h pendant 2 à 3 jours sous régime approprié
- Tumeurs endocrines fundiques: gastrinémie, rechercher gastrite atrophique fundique et maladie de Biermer (biopsies fundiques à distance + immunomarquage chromogranine A pour documenter une hyperplasie des cellules endocrines; en leur absence, rechercher SZE et NEM1)
- Calcémie, phosphorémie, glycémie. Si hypercalcémie, doser PTH et, si PTH basse, doser PTHrp (parathormone related protein).

*c.4. Recherche d'une prédisposition génétique :*

- En cas de tumeur duodéno-pancréatique ou gastrique, recherche d'une NEM1

- Interrogatoire personnel et recueil des antécédents familiaux
- Calcémie ionisée basale et PTH basale
- Etre attentif à tout foyer extra-digestif à l'Octreoscan: loge thymique hypophyse.
- Dans les situations à risque élevé de NEM1: SZE, tumeurs duodéno pancréatiques multiples, histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie ou toute autre atteinte pouvant être liée à la NEM1.
- Faire en plus, avec l'aide d'un endocrinologue, une recherche d'une hyperparathyroïdie, d'adénome hypophysaire, de tumeur surrénalienne, de tumeur endocrine bronchique ou thymique.
- Recherche de mutations constitutionnelles du gène de la ménine après consentement éclairé.

### **III. Prise en charge thérapeutique :**

#### **1. Objectifs :**

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

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

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

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

## 2. Moyens :

### 2.1. Traitement anti tumoral :

#### a. Traitement endoscopique :

Un traitement endoscopique est possible pour les tumeurs neuroendocrines (TNE) gastriques, duodénoampullaires et rectales. Il est réservé aux TNE qui sont résécables en totalité avec des marges saines. Les bons candidats à un tel traitement sont les patients ayant des TNE sans critère de malignité, c'est-à-dire avec un risque ganglionnaire nul ou très faible.

D'une manière générale, il s'agit des TNE bien différenciées, de grade 1 (Ki67  $\leq$  2 %), de stade 1 (T1N0M0) soit envahissant au maximum la sous-muqueuse, de taille  $\leq$  10 mm et sans envahissement lymphovasculaire. Quelle que soit la localisation, le bilan d'extension comporte généralement une imagerie en coupes et une échoendoscopie permettant d'éliminer la présence d'adénopathies régionales suspectes. Une chirurgie radicale avec curage ganglionnaire doit être discutée en présence de facteurs pronostiques péjoratifs.

- ✚ Les TNE gastriques de type 1 sont petites, multiples, développées sur hypergastrinémie et bénignes. Les plus volumineuses peuvent être traitées par mucosectomie endoscopique. Les TNE gastriques de type 3 (sporadiques) ont un fort potentiel de malignité et doivent être traitées par résection chirurgicale radicale.
- ✚ Les TNE duodéno-ampullaires sont un groupe hétérogène regroupant des TNE non fonctionnelles, des gastrinomes et des somatostatинomes. Leur traitement endoscopique est indiqué, en l'absence de facteur de mauvais pronostic, de gastrinome ou de localisation périampullaire.

- ✚ La plupart des TNE rectales <15 mm peuvent être réséquées endoscopiquement. La polypectomie ne permet généralement pas d'obtenir des marges de résection suffisantes et des techniques de résection endoscopiques avancées (mucosectomie avec aspiration au capuchon ou ligature élastique, dissection sous-muqueuse) doivent être privilégiées [117]

**b. Traitement chirurgical :**

L'exérèse chirurgicale est le traitement curatif majeur des TNE digestives. Le geste s'adapte à la localisation, à la taille, le grade et à l'extension de la tumeur. Son but est triple : [123][124]

- ✚ 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 peut schématiquement définir deux types de chirurgie pour les TNED :

- ✚ L'exérèse à visée « curative ». Elle s'applique aussi bien à la tumeur primitive qu'à ses éventuelles métastases ganglionnaires hépatiques
- ✚ L'exérèse à visée cytoréductrice palliative ou « debulking » qui est plus rarement indiquée en cas de syndrome hormonal mal contrôlé, sous réserve de pouvoir réséquer au moins 80 % de la masse tumorale [123]. Ainsi des dérivations bilio-digestives sont destinées à supprimer la rétention biliaire et l'obstruction éventuelle du deuxième duodénum par la tumeur, peuvent être réalisées.

La chirurgie peut être indiquée en 1<sup>ère</sup> intention ou en cas de réponse objective après une chimiothérapie. L'étendue varie selon les données des examens préopératoires (adénopathies abdominales à l'échographie ou à la TDM), les résultats de l'examen extemporané et les constatations peropératoires macroscopiques (extension locorégionale).

*b.1. Critères d'opérabilité pour les TNE digestives : [125]*

- Recherche de comorbidités.
- Préalablement à tout geste chirurgical, les dossiers doivent avoir été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et l'indication du geste chirurgical et le type de geste décidés en RCP.
- Le contrôle de l'hypersécrétion hormonale et de ses conséquences biologiques et cliniques doit être obtenu avant la chirurgie (exemple d'hypercalcémie ou hyperparathyroïdie) [126].
- Au moindre doute sur un paragangliome, doser les dérivés méthoxylés urinaires (méтанéphrine et norméтанéphrine) avant une biopsie de la tumeur ou une résection chirurgicale.
- L'anesthésiste (idéalement expérimenté dans la chirurgie des TNE) valide la surveillance et les traitements indispensables pendant la période péri-opératoire (IPP à forte dose par voie iv en cas de SZE, analogues de la somatostatine en cas de TNE du grêle, de syndrome carcinoïde, d'élévation du taux de 5HIAA urinaire, de VIPome ou de glucagonome, contrôle de la glycémie en cas d'insulinome, supplémentation cortisolique en cas de syndrome de Cushing...).
- Devant la présence de métastases hépatiques : toujours envisager leur résection si possible, d'autant plus si l'exérèse de la tumeur primitive est possible. Des traitements locaux peuvent être utilisés [127,128].

*b.2. Chirurgie de la tumeur primitive:*

La résection chirurgicale de la tumeur primitive reste le principal moyen thérapeutique qui puisse être curatif. La prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines digestives doit être adaptée à chaque localisation tumorale et au bilan d'extension locale et générale.

Un geste chirurgical de cytoréduction est indiqué même en présence de métastases. Il permet d'améliorer la survie, d'alléger les symptômes liés au volume tumoral ou à la sécrétion d'hormones et de réduire le risque de survenue des complications mécaniques dues à la tumeur (occlusion, volvulus...).

✚ Du fait de l'importance de la chirurgie dans la prise en charge des TNED, la littérature rapporte des taux d'opérabilité considérablement élevés :

L'étude de Garcia-Carbonero a rapporté que les 2/3 de ses patients ont bénéficié d'un acte chirurgical. Il était à visée curative chez 65% d'entre eux et palliative dans 14% des cas. Dans cette étude le taux d'interventions chirurgicales chez les patients ayant une extension à distance était relativement élevé (41%) bien qu'il soit inférieur à celui retrouvé chez les patients ayant une extension locale (85%) ou régionale (95%) [30].

Dans l'étude de Zhang : 86.90% des patients ont été opérés [19].

Chez Lepage une résection à visée curative a été effectuée dans 54.5% des cas. Un geste palliatif était effectué dans 19.6% des cas [24].

Dans notre étude, le taux d'opérabilité était de 57%, 50.5% ont bénéficié d'une chirurgie de résection de leurs tumeurs primitives et 6.5% ont bénéficié d'une chirurgie palliative. Ce qui fait un taux de résecabilité de 90% (incluant 86.2% de tumeur primitives résecables et 3.8% de métastases hépatiques résequées).

Chez les 43.4% des patients non opérés, c'est l'importance de l'extension locorégionale de la tumeur ou les métastases à distance qui ont contre indiqué tout geste d'exérèse.

Ces constats soutiennent les recommandations d'opérer les TNE digestives malgré la présence d'extension à distance, d'autant plus que la tumeur primitive est résecable.

✚ Le geste chirurgical dépend la localisation tumorale, on cite ainsi :

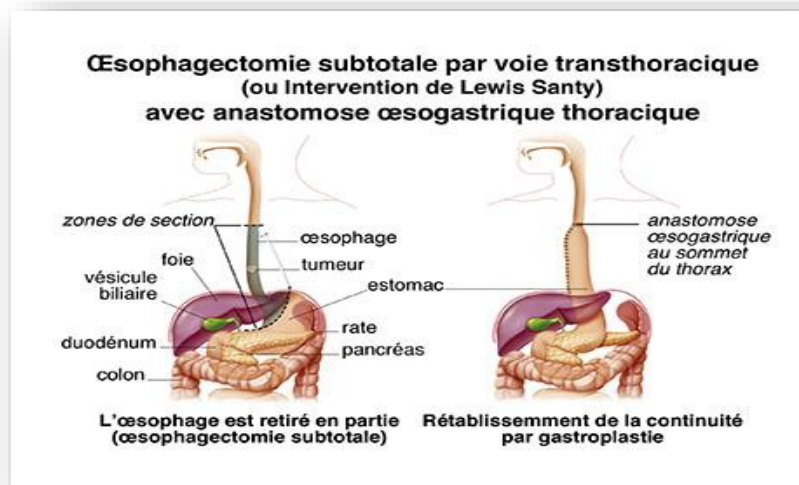
✓ **Les TNE de l'œsophage:**

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

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

✚ **Les principales techniques :**

- *Lewis Santy* : associe une laparotomie et une thoracotomie droite. S'en suit une oesogastrectomie polaire supérieure avec curage ganglionnaire puis une anastomose oeso-gastrique au sommet du thorax.
- *Akiyama* : associe une laparotomie + thoracotomie droite+ cervicotomie gauche. Une oesophagectomie subtotale et une gastrectomie polaire supérieure seront réalisées. Le rétablissement de la continuité se fait par une gastroplastie et une anastomose oesogastrique au cou.
- *Oesophagectomie sans thoracotomie* = trans hiatale: Comprend une laparotomie avec élargissement de l'orifice hiatale et cervicotomie gauche. Puis une oesophagectomie subtotale + gastroplastie médiastinale +anastomose au cou avec un curage ganglionnaire [129]



**Figure 46 :** oesophagectomie subtotale par intervention de Lewis Santy.

Dans notre étude, un seul patient qui a présenté une TNE peu différenciée de l'œsophage, de grade 3, la chirurgie était palliative à type de jéjunostomie d'alimentation.

✓ **Les TNE gastriques:**

Peuvent être traitées par :

- Exérèse endoscopique,
- Exérèse tumorale associée à une antrectomie a été proposé dans le traitement d'ECL-omes. Elle permet, en normalisant le taux sérique de la gastrine, une régression totale ou partielle de ces tumeurs.
- Ou par gastrectomie totale avec curage ganglionnaire adéquat et rétablissement de la continuité sur anse montée en Y.

Ces tumeurs comprennent 3 types: les TNE gastrique de types 1 et 2 est une TNE, petite, multiple et de faible grade (G1-G2) développée sur des cellules de type entérochromaffine (ECL), en raison d'une hypergastrinémie induite par la gastrite atrophique et le syndrome de Zollinger Ellison, respectivement. Les deux entités ne justifient généralement pas une résection

chirurgicale. Seuls les ECLomas > 10 mm ou en cas d'envahissement de la couche musculaire ou la présence de métastases ganglionnaires peuvent justifier une résection locale atypique ou une antrectomie [130,131].

Les TNE gastriques de type 3 sont généralement sporadiques, de grande taille, de haut grade (G2 ou même G3) et souvent associées à des métastases ganglionnaires; une gastrectomie partielle ou totale, avec curage ganglionnaire, est généralement indiquée [130].

Dans notre étude, 7.54% des TNE sont de localisation gastrique, un seul patient a pu bénéficier d'une chirurgie après une réponse objective à une chimiothérapie néo-adjuvante, à type de gastrectomie totale.

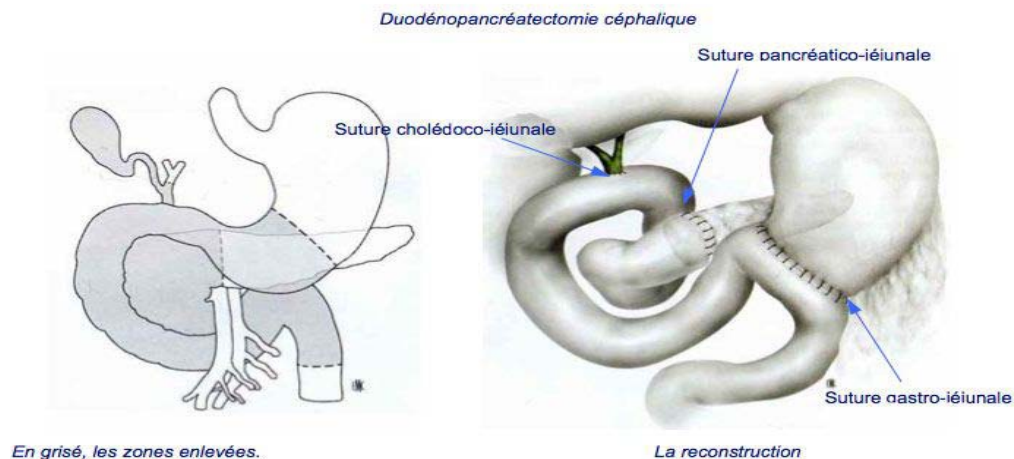
✓ **Les TNE duodénales:**

Le traitement des tumeurs endocrines duodénales peut être chirurgical ou endoscopique :

- La résection Wedge (Exérèse chirurgicale d'une partie de l'organe, le segment excisé sera en forme de coin) n'est possible que pour les tumeurs de la face antérieure.

Pour les tumeurs situées à la face postérieure du bulbe, la résection sera réalisée par duodénotomie, qui est habituellement pratiqué en chirurgie ouverte [132].

- La plupart des TNE sont indolentes et une résection locale peut être envisagée pour des lésions de petite taille.
- En cas de tumeur plus volumineuse ou en présence de métastases ganglionnaires, un geste chirurgical à visée oncologique doit être proposé [133]. C'est le cas de la duodéno- pancréatectomie-céphalique (DPC) qui inclut l'exérèse de la tête du pancréas, de la totalité du duodénum, d'une partie de l'estomac, de la voie biliaire et de la vésicule biliaire et de la première partie de l'intestin. Les différents organes du système digestif sont anastomosés entre eux par une anastomose pancréatico-digestive, anastomose bilio-digestive et anastomose gastro-jéjunale.



**Figure 47 : anastomose du système digestif après DPC.**

Dans notre série, 3.8% des patients ont présenté des TNE bien différenciées de grade 1 et 2 de l'ampoule de Vater, le premier est traité par ampulectomie avec reconstruction du canal de Wirsung, le 2<sup>ème</sup> patient avait une tumeur volumineuse infiltrante de grade 2, avec métastases ganglionnaires, chez qui on a réalisé une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).

✓ **Les TNE pancréatiques :**

Les interventions les plus pratiquées sont les énucléations et les pancréatectomies gauches. Le choix dépend essentiellement [134]:

- De la nature maligne de la lésion,
- De la taille, de la localisation,
- Des rapports de la tumeur avec le canal pancréatique principal,
- Et enfin du terrain et du caractère sporadique ou non de la maladie (multiplicité des lésions).

✚ **L'énucléation :**

Elle est proposée pour les tumeurs sporadiques, une taille < 2cm, présumées bénignes et situées à distance du canal pancréatique principal. L'information concernant la distance séparant

la lésion du canal pancréatique est fondamentale et doit être précisée sur le bilan morphologique préopératoire (écho-endoscopie et IRM). L'échographie per opératoire est systématiquement effectuée.

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

Après énucléation, la loge de l'exérèse est en général drainée [135,26].



**Figure 48** : La technique d'énucléation conservatrice du parenchyme pancréatique.

#### ✦ Exérèse pancréatique médiane ou gauche :

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

Lorsque la tumeur est située sur l'isthme ou sur la partie droite du corps, une pancréatectomie médiane peut être proposée. C'est l'intervention qui s'approche le plus d'une énucléation, en termes de préservation du parenchyme pancréatique, et qui permet de préserver les structures avoisinantes (voie biliaire, duodénum, estomac, rate). La tranche pancréatique céphalique est suturée sur elle-même. Le moignon gauche est en règle générale anastomosé à

l'estomac ou au jéjunum (sur une anse en Y). Lorsque l'exérèse est plus étendue vers la gauche ou située d'emblée dans la partie gauche du corps, le moignon restant est laissé en place et drainé sans anastomose pancréatico-digestive. Lorsque l'exérèse du pancréas gauche est complète ou caudale et que les vaisseaux spléniques sont conservés, il s'agit d'une pancréatectomie gauche sans splénectomie. Ces exérèses gauches avec ou sans splénectomie peuvent dans certaines conditions, s'effectuer sous vidéo laparoscopie [135].

#### Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) :

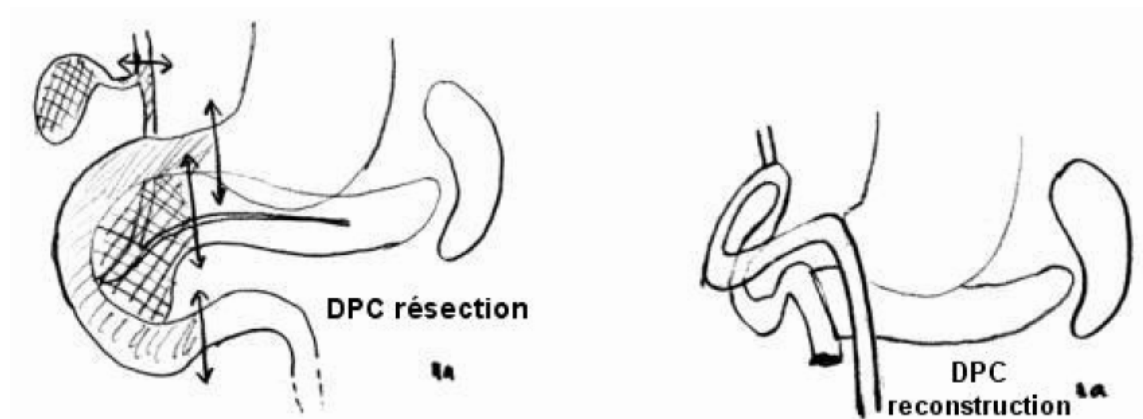
Cette intervention est effectuée dans deux situations :

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

Le taux de mortalité dans les centres chirurgicaux à gros débit, est inférieur 5 %. La mortalité augmente significativement en fonction de l'âge et de l'existence de comorbidité (diabète, bronchopathie chronique obstructive et coronaropathie). Le taux de morbidité de la DPC est de l'ordre de 20 à 70 %.

Après DPC avec anastomose pancréatico-digestive, 30 à 60 % des malades doivent être suppléés en enzymes pancréatiques pour corriger une stéatorrhée clinique [26,19].

La résection des ganglions au niveau du tronc cœliaque et du pédicule hépatique est nécessaire [26].



**Figure 49:** La résection chirurgicale en matière de DPC.

Dans notre série, la localisation pancréatique était la plus fréquente chez 30.2% des cas. Parmi les patients ayant eu une chirurgie curative, 18.5% avait une chirurgie pancréatique : une DPC avec cholécystectomie et hépatectomie droite chez un cas de TNE pancréatique peu différenciée de grade 3 (3.7%) et une DPC chez un patient avec TNE bien différenciée de grade 2 (3.7%). Une pancréatectomie caudale chez un cas d'insulinome du corps du pancréas (3.7%). En plus de 2 patients ayant des résections pancréatiques atypiques pour deux insulinomes (7.4%).

Chez deux patients le geste était de nature palliatif et consistait à des dérivations bilio-digestives.

✓ **Les TNE de l'intestin grêle:**

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

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

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

La résection complète de la tumeur permet une survie de 75% à 85% après 5 ans, mais le suivi doit être prolongé d'au moins 10 ans en raison de la lenteur de l'évolution naturelle de ces tumeurs [130, 136,137]. Les patients opérés en urgence ont fréquemment une résection initiale non radicale, mais peuvent bénéficier d'une réopération retardée pour effectuer une résection radicale incluant le curage ganglionnaire mésentérique appropriée. [136,137].

Dans notre série, 20.7% des patients avaient des TNE grêlique, tous les patients ont bénéficié d'une résection du segment grêlique atteint, avec anastomose termino-terminale et curage ganglionnaire. A l'exception de deux patients qui avaient des tumeurs non résecables.

✓ **Les TNE appendiculaires:**

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

- ✚ Si la tumeur  $\leq 1$  cm : pas de traitement complémentaire après appendicectomie ni d'explorations complémentaires si résection R0 (tumeurs bénignes)
- ✚ Si la tumeur  $> 2$  cm : colectomie droite après recherche des métastases.
- ✚ Entre 1 et 2 cm : discussion de chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage) si : base appendiculaire envahie, métastases ganglionnaires, extension dans le méso-appendice  $> 3$  mm (T3), embolies veineux ou lymphatiques.
- ✚ Il n'y a pas de recommandation pour les tumeurs G2  $< 1$  cm : simple appendicectomie ou colectomie droite.
- ✚ Pas d'indication à un traitement adjuvant.

Le taux de survie à cinq ans des lésions localisées, avec atteinte ganglionnaire et métastases à distance est de 94, 85 et 34% respectivement [138].

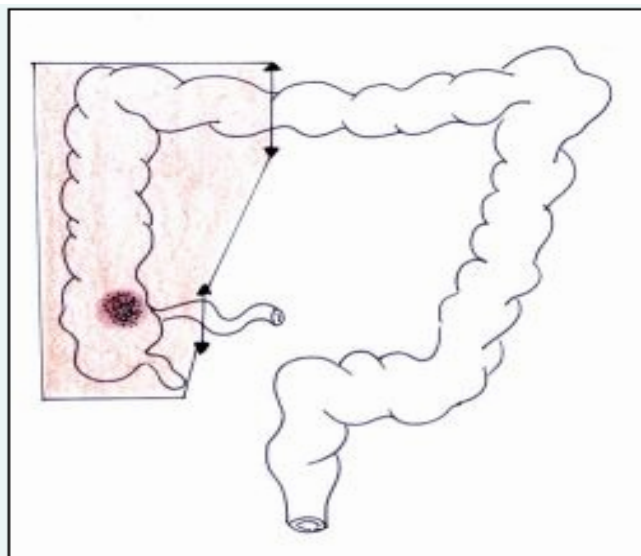
Dans notre étude, 3.8% des patients avaient des TNE appendiculaires, un seul patient a bénéficié d'une appendicectomie dans un contexte d'urgence.

✓ **Les TNE du côlon:**

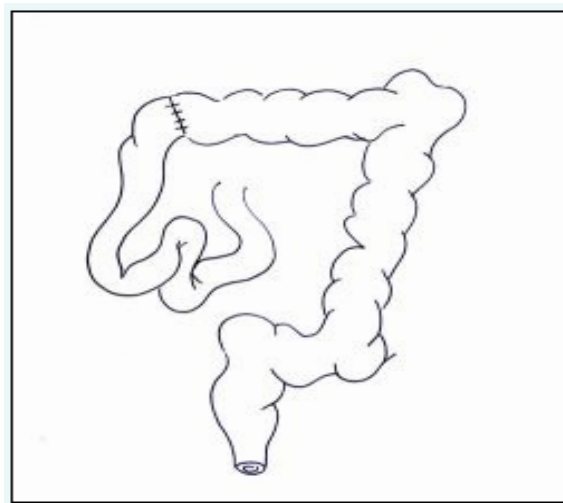
Le geste chirurgical curatif consiste en une exérèse en monobloc colique en respectant les marges de résection (proximale et distale >5cm) avec résection du mésocolon attenant et curage ganglionnaire avec ligature des pédicules vasculaires à leur origines.

Les types d'interventions réalisées par laparotomie ou cœlioscopie :

- ✚ Hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse si TNE du colon droit.
- ✚ Hémicolectomie gauche ou colectomie segmentaire gauche (haute, basse «sigmoïdectomie») avec anastomose colorectale dans les TNE du colon gauche.
- ✚ Colectomie totale et anastomose iléo-rectale.
- ✚ Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. [130,138].



**Figure 50:** La lésion se situe au niveau du colon droit nécessitant la réalisation d'une hémicolectomie droite.



**Figure 51** : Anastomose entre l'intestin grêle (iléon) et la partie transverse du côlon.[144]

Dans notre étude un seul patient avait une résection segmentaire transverse pour une TNE du colon transverse non métastatique.

Une localisation iléo-caecale était décrite dans notre série chez 5.66% des cas, le geste chirurgical a consisté en une résection iléo-caecale avec hémi-colectomie droite.

✓ **Les TNE du rectum: [138]**

Un traitement local est proposé dans certaines petites TNE bien différenciées du rectum. Il peut s'agir d'un geste de résection à l'anse diathermique ou mucosectomie ou d'une résection locale trans-anale.

Un traitement chirurgical plus extensif est discuté s'il y'a un doute sur l'extension en profondeur et l'extension loco régionale, ou si la taille de la tumeur est supérieure à 10mm. Une attitude plus radicale doit alors être proposée :

- ✚ Une résection antérieure : par voie abdominale on réalise une proctectomie partielle et résection de 5cm du mésorectum au-dessous du pôle inférieur de la tumeur suivi d'une anastomose colo rectale voire colo sus anale.
- ✚ Exérèse totale du rectum et du mésorectum par voie abdominale avec une anastomose colo-anale par voie périnéale.

- ✚ Résection inter sphinctérienne ; il s'agit d'une résection du rectum élargie à la partie supérieure et interne de l'appareil sphinctérien. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose colo-anale sur réservoir en J.
- ✚ L'amputation abdomino-périnéale qui ne conserve pas la fonction sphinctérienne. Il s'agit d'une résection par voie abdominale du bas sigmoïde et du rectum pelvien avec le mésorectum et par résection par voie périnéale du canal anal, de l'appareil sphinctérien, d'une partie des muscles releveurs de l'anus et de la peau périanale. L'opération se termine par une colostomie iliaque définitive ou une colostomie périnéale pseudo continente.

Dans notre étude, les TNE de localisation rectale sont de l'ordre de 5.6%. Un seul patient qui a bénéficié d'une résection chirurgicale des polypes rectaux alors que les deux patients restants leurs tumeurs sont classées non résecables.

### *b.3. Chirurgie des métastases hépatiques : [140]*

La chirurgie doit systématiquement être discutée en comité pluridisciplinaire comprenant des spécialistes de chirurgie hépatique ainsi que des anesthésistes. L'avis de ces derniers est important avant l'acte chirurgical, car les hypersécrétions hormonales des tumeurs fonctionnelles doivent être connues et contrôlées, leurs conséquences lors de la manipulation de la TNE peuvent engager le pronostic vital [139]. L'exérèse complète de la maladie tumorale doit systématiquement être envisagée. En effet, après hépatectomie, la survie peut être prolongée (41–86 % à cinq ans) et la mortalité opératoire est faible (0–6,7%).

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

Une hépatectomie partielle peut être réalisée à condition que le parenchyme hépatique restant représente 20–25% du parenchyme hépatique fonctionnel avec une vascularisation et

drainage biliaire suffisants. Dans les cas où ces conditions ne peuvent être remplies, (le cas des tumeurs ayant envahi les veines hépatiques ou la bifurcation porte ou encore la convergence biliaire secondaire) des métastasectomies multiples peuvent être réalisées dans le même temps opératoire ou en plusieurs temps. Elles seront combinées à des techniques de destruction locale. Ceci a pour but d'entraîner une atrophie du tissu tumoral et une hypertrophie compensatrice du parenchyme sain.

La chirurgie des métastases hépatique permet aussi d'améliorer les symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale par la tumeur primitive et ses métastases. Elle est indiquée devant des symptômes non contrôlés par un traitement médical préalable.

La transplantation hépatique trouve son indication dans le cas des TNE puisque les métastases hépatiques qu'elles causent progressent, en général lentement. Elle peut garantir une survie sans progression de 70% à 5 ans.

Les patients candidats à une transplantation doivent être minutieusement sélectionnés. Le tableau suivant résume ces critères selon le Treut et al [141] et Mazzaferro et al [142].

**Tableau XXIX : critères de sélections des patients candidats à une transplantation hépatique.**

<b>Manzafero et al</b>	Preuve histologique du bas grade tumoral avec ou sans syndrome carcinoïde. Tumeur primitive siège dans le territoire de drainage de la veine porte (pancréas, tube digestif à partir de l'estomac au colon pelvien) Chirurgie curative de la tumeur primitive et de toute localisation secondaire avant la transplantation. Extension métastatique ne dépassant pas 50% du parenchyme hépatique. Stabilisation de la maladie pour une durée d'au moins 6 mois avant la transplantation.
<b>Le Treut et al</b>	Age $\leq$ 55 ans. Hépatomégalie $\leq$ 120% du volume hépatique théorique TNE bien différenciée TNE non duodéno-pancréatique

Dans notre série, la métastasectomie hépatique a été effectuée chez 3.8% des patients, une patiente avec une métastase hépatique d'emblée résécable (1 cas de TNE pancréatique) a bénéficié d'une hépatectomie segmentaire droite. La 2<sup>ème</sup> patiente qui avait une réponse partielle à une chimiothérapie néoadjuvante pour une TNE gastrique métastatique a

bénéficié ensuite d'une résection tumorale et des métastases. Alors que le reste des patients avec des métastases hépatiques ont été classés non résécables.

Dans l'étude de Lombard-Bohas [8]: une résection chirurgicale des métastases hépatiques était réalisée chez 26% des patients.

L'étude de Garcia-Carbonero [30]: 15% des patients ont bénéficié d'une résection de leurs métastases hépatiques.

L'étude de l'Institut National d'Oncologie de Rabat [22] : a montré aussi un taux faible de métastasectomies et qui est de 5.7%.

Le taux bas noté dans les séries marocaines peut être lié à l'absence de centre référent spécialisé dans la chirurgie hépatique.

#### **c. Chimiothérapie systémique : [146]**

Les traitements chimiothérapeutiques vont varier en fonction du type de tumeur (degré de différenciation, localisation anatomique) et de la chimiosensibilité de la tumeur considérée, les TNE peu différenciées étant plus sensibles à la chimiothérapie que les TNE bien différenciés. Cette différence est expliquée par le fait que les tumeurs bien différenciées se caractérisent par un index Ki67 faible, associé à une forte expression de gènes impliqués dans la résistance aux drogues [147].

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

Dans les TNE bien différenciés G1 et G2, plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés, contenant principalement des agents alkylants (streptozotocine, dacarbazine et témozolomide), seuls ou en association avec un antimétabolite (5-fluorouracile, capécitabine). À ce jour, il n'existe pas d'essais cliniques de phase III de grande ampleur fournissant des recommandations solides fondées sur des preuves pour l'utilisation du meilleur schéma thérapeutique dans le bon sens.

Les premiers résultats qui ont démontrés l'efficacité de la chimiothérapie sur les tumeurs neuroendocrines étaient sur les TNE du pancréas en 1968. Murray-Lyon rapporta

l'efficacité de la streptozotocine (STZ) dans un cas d'insulinome [3]. Ultérieurement, une compilation de plusieurs études confirmait cette efficacité avec un taux de réponses tumorales de 42% qui était probablement surestimé puisque les évaluations des réponses n'étaient pas faites à l'époque selon les critères de l'OMS [3]. D'autres molécules sont également actives: l'adriamycine, le 5-fluorouracile, son analogue oral la capécitabine, la dacarbazine, son analogue par voie orale le témozolomide.

Pour la polychimiothérapie, plusieurs combinaisons peuvent être utilisées : 5-Fluorouracile (5FU) + STZ, adriamycine + STZ, adriamycine + 5FU, dacarbazine + 5FU, Temozolomide + Capécitabine, FOLFOX (5FU+Oxaliplatine). L'indication de la chimiothérapie et de ses modalités dépend de la localisation de la tumeur primitive mais également de la ligne de traitement.

#### *c.1. La chimiothérapie à base de Streptozotocine : [146]*

En association avec le 5FU ou la doxorubicine, est une option thérapeutique établie chez les patients atteints de pNET (TNE pancréatiques), et elle est particulièrement utilisée dans le traitement des TNE de Grade 2 progressive et / ou associées à une charge tumorale plus importante.

Par exemple, dans un groupe de 96 patients atteints de pNET, principalement de Grade 2, le schéma posologique de STZ et de 5FU a montré un taux de réponse objective de 42,7%, une maladie stable à 40,6% et une maladie évolutive à 16,7%. La survie sans progression (SSP) était de 19,4 mois et la survie globale de 54,8 mois [151].

Le groupe Uppsala a récemment publié son expérience de ce schéma thérapeutique dans le cadre d'une évaluation rétrospective de 133 dossiers médicaux des 20-25 dernières années, chez des patients atteints de pNET. La survie médiane était de 51,9 mois et la SSP de 23 mois; une réponse complète (RC), une réponse partielle (PR), une maladie stable (SD) et une maladie progressive (MP) ont été observées chez 3, 25, 64 et 8%, respectivement [152].

La combinaison de STZ + 5FU est la plus utilisée et généralement tolérable: les effets indésirables signalés le plus souvent sont les suivants: nausée, fatigue, toxicité rénale et moins souvent une suppression de la moelle osseuse [151].

L'association de la doxorubicine et 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 450–550mg/m<sup>2</sup>. Les régimes thérapeutiques suivant peuvent être recommandé :

- Un cycle de chimiothérapie / 6 semaines selon Moertel et al [164].
- Un cycle / 3 semaines selon Eriksson et al [162,163].

### *c.2. La Dacarbazine :*

A été utilisée seule ou en association avec d'autres agents pour traiter les TNE. La plupart des études portant sur la dacarbazine ont montré des taux de réponse de 20 à 40%, une survie sans progression de 11 à 21 mois et une survie médiane de 21 à 38 mois. Les toxicités les plus fréquentes étaient la suppression de la moelle osseuse, les nausées et les vomissements [153].

### *c.3. Le Témazolamide : (TMZ)*

Le témozolomide a été évalué en monothérapie ou en association avec d'autres agents [154,155]. La combinaison de capécitabine et de témozolomide (CAPTEM) est de plus en plus utilisée et aurait eu un effet synergique sur l'induction de l'apoptose dans les cellules TNE. Deux séries rétrospectives relativement petites de patients atteints de PNET avancés bien différenciés et bien traités par CAPTEM ont présenté une réponse radiologique de 60 à 70% avec une survie sans progression médiane de 14 à 18 mois [156,157]. Ils peuvent être utilisés dans les TNE G3 ou les tumeurs ne présentant pas de récepteurs à la somatostatine.

L'utilisation de TMZ seul ou en association (CAPTEM) pour traiter les patients présentant une TNE avancée est devenue une pratique courante et présente des taux de réponse prometteurs avec des toxicités tolérables; Cependant, la plupart des données proviennent de petites études rétrospectives ou prospectives de phase II, portant sur des patients, des régimes et des doses hétérogènes.

**Pour les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés de grade 3** (tous sites primitifs confondus), le traitement cytotoxique systémique de référence consiste en une

combinaison d'étoposide (VP-16) et de cisplatine (CDDP) [148]. Cette combinaison induit un taux de réponse de 67% chez les patients atteints de tumeurs peu différenciées, tandis que ce taux était seulement de 7% chez les cas de tumeurs bien différenciées [149], La Cisplastine peut être remplacée par la Carboplatine selon les données de l'étude nordique concernant les CNE [158]. Cette association a cependant une toxicité hématologique importante qui nécessite une surveillance attentive des NFS avec adaptation de dose et/ou adjonction de facteurs de croissance médullaire.

**Pour les tumeurs bien différenciées du tube digestif**, la chimiothérapie est peu efficace et n'est employée qu'après échec des traitements de première ligne. Le choix du traitement chimiothérapeutique va alors s'orienter vers une combinaison de la streptozotocine avec le fluorouracile, malgré des résultats décevants [150], elle ne donne que 20 à 30 % de RO avec un risque notable de toxicité rénale ou hépatique et n'est pas reconnu comme un traitement standard par tous [159], elle reste cependant l'association la plus souvent utilisée bien que l'association ADR + STZ ait permis d'obtenir 40 % de RO dans un essai de phase II [160]. La place des anthracyclines reste en effet discutée car dans un essai randomisé, l'association ADR + 5-FU semblait avoir une efficacité moindre que l'association 5-FU + STZ (médiane de survie : 16 mois versus 24 mois) avec une toxicité plus importante et gênante (alopécie, cardiotoxicité et neutropénies) [161].

**Tant que pour TNE bien différenciées pancréatiques**, une première étude randomisée, Ch. Moertel a montré que l'association 5-FU + STZ était supérieure au 5-FU seul en terme de réponse [164], et, dans une seconde étude que l'association STZ + adriamycine était significativement supérieure à l'association 5FU + STZ en terme de RO et de survie avec des taux de réponse de l'ordre de 70 %.

Les protocoles FOLFOX et FOLFIRI peuvent être utilisés dans le traitement de seconde ligne [165] [166].

Référence	Type d'étude	Chimiothérapie	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Médiane de survie globale (mois)
Moertel et al., 1991 [56]	Phase II	Cisplatine/étoposide	18	67 %	19
Mitry et al., 1999 [59]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	41	42 %	15
Hainsworth et al., 2006 [57]	Phase II	Paditaxel/carboplatine/étoposide	78	53 %	14,5
Iwasa et al., 2010 [76]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	21	14 %	5,8
Nakano et al., 2012 [58]	Rétrospective	Cisplatine/irinotecan	28	64 %	7,3
Sorbye et al., 2013 [16]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	129	31 %	12
		Carboplatine/étoposide	67	30 %	11
		Carboplatine/étoposide/vincristine	28	44 %	10
Ramella Munhoz et al., 2013 [77]	Rétrospective	Cisplatine/irinotecan	20	46 %	11,7
Yamaguchi et al., 2014 [78]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	46	28 %	7,3
		Cisplatine/irinotecan	160	50 %	13
Okuma et al., 2014 [79]	Rétrospective	Cisplatine/irinotecan	12	50 %	12,6

Référence	Type d'étude	Chimiothérapie	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Médiane de survie globale (mois)
Bajetta et al., 2007 [60]	Phase II	Capecitabine/oxaliplatine (XELOX)	13	23 %	5
Welin et al., 2011 [80]	Rétrospective	Témozolomide ± capecitabine ± bevacizumab	25	33 %	22
Olsen et al., 2012 [81]	Rétrospective	Témozolomide	28	0 %	3,5
Hentic et al., 2012 [61]	Rétrospective	5-Fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI)	19	31 %	18
Sorbye et al., 2013 [16]	Rétrospective	Différents régimes (à base de taxane ou de témozolomide)	100	18 %	19
Hadoux et al., 2015 [62]	Rétrospective	5-fluorouracil/oxaliplatine	20	29 %	9,9

**Figure 52 :** Les différentes études de chimiothérapie 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne des CNE disséminés [216].

La chimiothérapie systémique est indiquée essentiellement devant une tumeur d'un stade avancé et qui ne peut être réséquée. Cependant, l'utilisation de la chimiothérapie reste relativement limitée.

Dans notre série : 30.2% ont reçu une chimiothérapie systémique, une seule patiente présentant un carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules grêlique a reçu une **chimiothérapie adjuvante** à base de 04 cures de CARBOPLATINE-ETOPOSIDE, la patiente a présenté comme effets indésirables : Une asthénie grade1 et neutropénie.

**La chimiothérapie néoadjuvante** a été indiquée chez 9.5% (n=5) des patients après l'étude de leurs dossiers. Les protocoles suivi en préopératoire étaient :

ETOPOSIDE-CISPLATINE (pour 2 patients présentant des TNE pancréatiques et un seul patient avec TNE gastrique peu différenciées), 5-FLUOROURACILE-DACARBAZINE (chez un patient avec TNE pancréatique bien différenciée de grade 2, avec métastases hépatiques), ADRIAMYCINE-ETOPOSIDE-CISPLATINE (chez un patient qui avait une TNE gastrique bien différenciée, avec métastases hépatiques).

Cette chimiothérapie a entraîné une réponse partielle chez un seul patient(20%) ce qui a permis une résection de sa tumeur (TNE gastrique) et des métastases hépatiques.

**La chimiothérapie palliative** a été prescrite chez 18.9%, les protocoles utilisés sont : l'association Carboplatine – étoposide (60%) et FOLFOX (20%), ainsi que le protocole XELOX (20%).

Une stabilité radiologique, a été notée chez 3 patients (30%) traités par l'association Carboplatine–étoposide, tandis que 70% des patients ont présentés une progression tumorale avec altération de l'état général après chimiothérapie.

En effet, la combinaison cisplatine (carboplatine) – étoposide est le protocole de chimiothérapie standard dans les CNE peu différenciés. Pour les TNE bien différenciées, l'adriamycine a remplacé la streptozotocine qui n'est pas disponible au Maroc, d'autant plus qu'il s'agit d'une drogue assez toxique qui n'est pas largement utilisée à travers le monde.

Des protocoles de prise en charge ont récemment été introduit dans l'arsenal thérapeutique des TNE bien différenciées, il s'agit de l'association capecitabine– Bevacizumab, dacarbazine – 5fluorouracile et FOLFOX4 suite à des études de phase II ou des séries de cas avec des résultats prometteurs.

Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés chez Lombard–Bohas. En effet 41% des patients inclus dans cette étude ont reçu une chimiothérapie systémique [8].

#### *c.4. Traitement adjuvant à la chimiothérapie :*

##### *✓ Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : [36]*

En plus de leur importance dans le traitement symptomatique des TNED, les IPP sont prescrit comme pansements gastriques en traitement adjuvant à la chimiothérapie.

Dans notre étude les IPP sont administrés chez 28.3% en traitement adjuvant à la chimiothérapie.

✓ *La corticothérapie :*

Les stéroïdes sont largement utilisés pour leurs propriétés anti- inflammatoires et anti- œdémateuses (phénomènes inflammatoires et compressifs, syndromes subocclusifs, etc.). Les doses les plus adaptées aux situations rencontrées varient de 1 à 4 mg/kg/j, en préférant des cures courtes (<10 jours) ou en recherchant la dose minimale efficace.

Dans notre étude la corticothérapie à forte dose était administrée chez 15.1% des patients.

**d. Thérapies ciblées :**

Les TNE sont généralement bien vascularisées et expriment un grand nombre de facteurs de croissances pro-angiogéniques, rationalisant l'utilisation d'agents anti-angiogéniques, seuls ou associés à la chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement utilisant des molécules pour identifier et attaquer des types spécifiques de cellules cancéreuses, en minimisant au maximum les effets indésirables sur les cellules saines (définition du National Cancer Institute- Dictionary of Cancer Terms).

La majorité des molécules de thérapie ciblée ciblent les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente.

Dans le cadre des TNED, la thérapie ciblée va s'articuler autour de trois grandes caractéristiques de ces tumeurs :

- 1- la surexpression de certains récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs),
- 2- l'hypervascularisation et
- 3- la suractivation constitutionnelle de la voie mTOR.

**Le sunitinib**: est un inhibiteur de la tyrosine-kinases ayant une efficacité dans les TNE pancréatiques métastatiques, avec une augmentation de la survie sans progression en comparaison avec le placebo dans une étude de phase III (11,1 mois vs 5,5 mois) [175]. Actuellement validé dans le traitement des TNE bien différenciées.

**Le bévacizumab** : un anticorps monoclonal ciblant VEGF a également montré des résultats prometteurs en association avec une chimiothérapie. Dans l'étude de phase II BETTER, les taux de contrôle de la maladie et de survie globale à 2 ans étaient de 88 % et 85 %, respectivement, chez 49 patients, ayant une TNE de l'intestin grêle métastatique, traités par bévacizumab + capécitabine [176] et de 90 % et 88 %, respectivement, chez 34 patients ayant une TNE pancréatique métastatique, traités par bévacizumab + 5-fluorouracile + streptozotocine [177]. Dans d'autres études, l'association du témozolomide au bévacizumab permettait 40-65 % de réponse objective avec des médianes de survie globale souvent supérieures à 40 mois [154]. Globalement, une stabilité tumorale était obtenue chez la majeure partie des patients et une réponse partielle dans 15 à 30% des cas.

**L'évérolimus** un inhibiteur de la voie de signalisation Akt/mTOR également impliquée dans la croissance tumorale et la dissémination des TNE, il a démontré son efficacité dans les TNE pancréatiques métastatiques avec une meilleure survie progressive en comparaison au placebo (11 mois vs 4,6 mois) dans l'étude de phase III RADIANT 3 [178]. Plus récemment, l'étude RADIANT 4, a démontré que l'évérolimus permettait de prolonger la survie sans progression, en comparaison au placebo, chez des patients atteints de TNE non-pancréatiques (poumon 30 %, intestin grêle 30 %) sans syndrome carcinoïde (11 mois vs 3,9 mois) [174].

Il est important de noter que la combinaison d'évérolimus et de SSA est censée avoir un effet synergique et que, par conséquent, ces médicaments sont généralement utilisés en association chez les patients atteints de TNE progressive.

Le profil d'innocuité de l'évérolimus est difficile. Environ 60% des patients nécessitent une réduction de dose et jusqu'à 19%, un arrêt du traitement en raison d'effets indésirables tels que stomatite, éruption cutanée, diarrhée, fatigue, perte de poids, hyperglycémie, infections des voies respiratoires supérieures, etc [179,174].

Il convient de noter que des essais cliniques explorant l'évérolimus dans les TNE G3 sont en cours (EVINEC- NCT02113800, NCT02248012; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ). De plus, l'évérolimus

a prolongé significativement la survie sans progression médiane, quelle que soit la chimiothérapie antérieure, chez les patients PNET [180].

Ainsi, les thérapies ciblées, et en particulier l'évérolimus et le sunitinib, sont une option thérapeutique validée, en première ou seconde ligne de traitement, seules ou en association avec un analogue de la somatostatine [181], dans le traitement des TNE métastatiques pancréatiques et optionnellement pour celles du tube digestif métastatiques et progressives [4,5].

Dans notre étude, 3.8% ont bénéficié d'un traitement par thérapie ciblée à base de Sunitinib :

- Le 1<sup>er</sup> patient présentant une progression tumorale post chimiothérapie palliative d'une TNE pancréatique peu différencié et métastatique, l'administration de 02 cures de Sunitinib avait une bonne réponse clinique.
- Chez la 2<sup>ème</sup> patiente présentant une TNE grêlique bien différencié, métastatique, l'administration de 04 cures de Sunitinib en traitement de 1<sup>ère</sup> intention avait comme évolution une stabilisation tumorale.

**e. La Radiothérapie métabolique (RTM) ou Radiothérapie vectorisée interne (RVI) : [124,167]**

La radiothérapie « interne » est une modalité de traitement systémique. Elle est fondée sur la fixation de peptides radiomarqués (radionucléide) par les cellules tumorales quelle que soit leur localisation dans l'organisme, dans le but de leur délivrer localement une dose de radiations. Elle constitue une alternative thérapeutique qui repose sur les analogues de la somatostatine, il est ainsi évident que l'efficacité du traitement est conditionnée par la présence de récepteurs de haute affinité sur les cellules tumorales.

La thérapie par radionucléides récepteurs de peptides (PRRT) repose sur la fixation des SSA marqués sur les SSTR entraîne un effet antiprolifératif [168]. Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés : l'Yttrium 90 (ou 90Y) et/ou le Lutétium 177 (177Lu). Ce dernier est de plus en plus utilisé en raison d'une toxicité rénale moindre. Des réponses tumorales objectives et durables sont obtenues chez 10 à 30 % de patients en échec des traitements conventionnels, avec les nouveaux analogues couplés à des émetteurs  $\beta^-$  (OctréotherB et 177Lu-DOTA-

Octréotate). Ces résultats s'expliquent par leur excellente affinité pour les récepteurs tumoraux et leur large rayon d'action cytotoxique.

Par ailleurs, l'utilisation combinée de  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC et  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA- Octréotate permettrait, en bénéficiant des caractéristiques physiques des deux radiopharmaceutiques, d'obtenir un rayonnement d'émission adapté à des localisations tumorales de différents volumes et d'améliorer les résultats [169].

L'essai de phase III randomisé NETTER-1 récemment présenté au congrès de l'American society of clinical oncology (ASCO), a démontré la supériorité de la RVI au Lutétium 177 associé aux analogues de la somatostatine versus analogues de la somatostatine seuls à fortes doses dans les TNE inopérables, SSTR-positive et métastatiques de l'intestin moyen, avec une prolongation de la survie sans progression (PFS) [168].

Le but de la radiothérapie interne est d'augmenter la dose d'irradiation délivrée à la tumeur tout en diminuant les effets secondaires en limitant le plus possible l'irradiation des tissus sains. Cependant, quelques effets secondaires sont inévitables comme l'atteinte de la moelle osseuse qui est hautement radiosensible, avec risque d'hémopathie maligne ultérieure. Mais, en général la toxicité hématologique se limite à des lymphopénies et des thrombopénies modérées et transitoires. Il existe aussi le risque de toxicité rénale qui peut être prévenue par la perfusion d'acides aminés cationiques.

Dans le cas des RVI par analogues de la somatostatine, un risque d'irradiation splénique et rénale est possible et doit être pris en compte car ces deux organes fixent intensément la molécule radiomarquée.

Dans notre étude la radiothérapie vectorisée interne n'a été pratiquée chez aucun patient.

#### **f. La Radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe permet un traitement locorégional. Elle n'a pas de place dans le traitement des TNED localement avancées, ou métastatiques sauf en cas de métastases osseuses ou cérébrales en guise de traitement palliatif [146].

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par radiothérapie externe.

**g. Traitement local des métastases hépatiques :**

***g.1. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH):***

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

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

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

***g.2. La chimio embolisation hépatique:***

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

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

La nécrose tumorale est à l'origine du syndrome inflammatoire post-embolisation, qui est du probablement au relargage intense des cytokines 1 à 4 jours après la chimioembolisation [3].

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

L'immense majorité des équipes utilise la doxorubicine à des doses aux alentours de 1mg/kg, mais quelques études Nord-Américaines ont utilisé le CAM (cisplatine+doxorubicine+mitomycine C) qui est d'une toxicité très importante [3]. La streptozotocine a été utilisée dans une courte série de 15 patients, son pH acide avait causé des douleurs lors de l'injection intra-artérielle hépatique ce qui oblige à recourir à une anesthésie générale pour une efficacité équivalente à la doxorubicine d'emploi plus aisé [3].

Les taux de réponse symptomatique varient entre 40 et 80%, et entre 50 et 60% pour la réponse biochimique avec une survie globale de 5 ans [171,172].

Il faut cependant prendre en compte les contre-indications formelles à l'embolisation; l'insuffisance hépatique, la thrombose complète de la veine porte et l'ictère rétionnel [170].

### *g.3. La radiofréquence :*

Elle signifie l'induction d'une ischémie tumorale par hyperthermie. Qui a actuellement supplanté les autres techniques que sont la cryothérapie, le laser ou l'injection intra-métastatique d'alcool absolu, en raison de son efficacité et de ses effets secondaires

moindres. Elle a pour but d'exploser les cellules tumorales à une température supérieure à 60°C grâce à un courant sinusoïdal de 400 à 500 KHz provoquant ainsi une dénaturation cellulaire irréversible [173].

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 [3]. Il peut être effectué en peropératoire (en complément d'une hépatectomie partielle) ou par voie percutanée sous contrôle radiologique [174].

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'un traitement local des métastases hépatiques.

#### **h. Traitement anti-sécrétoire :**

##### *h.1. Analogues de la Somatostatine :*

La somatostatine est un neuropeptide sécrété par les cellules paracrines le long du tractus gastro-intestinal et du cerveau. Il exerce ses effets en se liant à cinq récepteurs couplés à la protéine G (récepteurs SST 1 à 5, SSTR 1-5) [183]. Il inhibe la sécrétion de nombreuses hormones, agit en tant que régulateur immunitaire, en tant que neurotransmetteur [184] et possède également des actions cytotoxiques et cytostatiques et peut induire une apoptose dans des conditions spéciales [182].

L'effet antiprolifératif de la SSA est induit par plusieurs mécanismes, soit un effet direct sur les cellules tumorales en se liant à SSTR (arrêt du cycle cellulaire, effet pro-apoptotique), soit des effets indirects en inhibant l'angiogenèse, la sécrétion d'hormones et l'immunomodulation [185]. La plupart des GEP-NET surexpriment les récepteurs de la somatostatine, principalement SSTR2 [184].

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 [187].

Des doses de SSA supérieures à celles indiquées sur l'étiquette peuvent être utilisées chez certains patients lorsque les symptômes ne sont pas maîtrisés, ainsi que pour un meilleur contrôle des tumeurs dans les tumeurs à croissance lente et avant de poursuivre d'autres traitements systémiques [186].

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) [188] et CLARINET [205] (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.

Les SSA sont généralement bien tolérés et ont des effets secondaires limités, la douleur la plus fréquente étant le site d'injection et les effets secondaires gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, nausées) [184].

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network), dans ses dernières recommandations concernant l'usage des SSA dans le contrôle de l'évolution des TNE métastatiques [189] indique les doses suivantes : 20-30 mg en une injection intra musculaire par mois pour l'Octréotide LP et pour le lanréotide autogel : 120 mg en injection sous-cutanée profonde toutes les 4 semaines.

➤ **Dans le traitement symptomatique :**

L'octréotide et le lanréotide ont des mécanismes d'actions similaires, une bonne affinité aux SSRT 2 et 5 ainsi qu'un degré de contrôle des symptômes similaires.

- Octréotide LP : 20mg/4semaines en IM pour obtenir un contrôle des symptômes. La dose de 30mg/ 4sem est très utilisée en pratique. Strosberg et al [196] rapporte la

possibilité d'augmenter la dose à 60mg/ mois ou la fréquence à 40mg/ 3 semaines en traitement de deuxième intention des syndromes de sécrétions réfractaires liés aux TNE.

- Lanréotide autogel : 3 doses sont possiblement administrées : 60, 90, 120 en sous cutané profond/ 4semaines (si nécessaire, en titration).
- En général, les formes à longue durée d'action sont préconisées dans le traitement à long et moyen terme : octréotide LP (10–30mg en IM/ mois) ou lanréotide autogel (60–120mg en une injection SC profonde/ mois). L'initiation du traitement peut toutefois se faire avec une dose plus faible d'octréotide courte durée d'action (50–70µg/ j en 2 à 3 injections sous cutanées) pendant 7 à 10 jours avant de passer aux formes à longue durée d'action; surtout chez les patients présentant des symptômes sévères.
- Devant un syndrome réfractaire, les doses peuvent être augmentées au-delà des chiffres précédemment décrits.

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

Le développement des analogues de la somatostatine (SSA) en tant qu'outil de traitement important a révolutionné la gestion clinique des patients atteints de TNE. Cependant, bien que de nombreux patients traités par SSA observent un soulagement symptomatique et une stabilisation de la croissance tumorale pendant différentes périodes, la régression tumorale est rare. Des stratégies thérapeutiques combinées sont donc nécessaires pour améliorer encore la gestion clinique des patients atteints de TNE avancée.

Parmi les patients de notre série présentant des tumeurs fonctionnels, 5.7% ont été mis sous Somatuline :

- Le 1<sup>er</sup> patient a reçu 04 cures pour TNE du pancréas peu différencié et métastatique, l'évolution a noté une stabilisation des lésions pancréatiques.
- Un 2<sup>ème</sup> patient a reçu 02 cures pour TNE pancréatique bien différenciée et métastatique avec une réponse partielle. A noter que les 2 patients cités ci-dessus ont arrêtés la Somatuline pour son indisponibilité et pour manque de moyens.
- Le 3<sup>ème</sup> patient présentant une TNE grelique a reçu 02 injections de Somatuline, arrêtée par la suite pour intolérance digestive.

A noter que les 3 patients avaient une régression partielle du flush syndrome, et de la diarrhée. Les analogues de la somatostatine n'ont reçu que récemment l'AMM au Maroc, leur utilisation reste ainsi limitée et leur coût très élevé.

#### *h.2. L'interféron $\alpha$ :*

L'interféron (IFN- $\alpha$ ) a été introduit dans le début des années 1980, comme traitement anti prolifératif et anti sécrétoire des TNE digestives. [190,191]

Plusieurs études notent un effet antiprolifératif de l'interféron- $\alpha$  via un blocage de la transition G0-G1 du cycle cellulaire et une inhibition de certaines CDKs (cyclin-dépendent kinases) [192,193]. Dans une étude étalée sur 4 ans, une stabilisation de la maladie a été constatée dans 60 - 80% des cas. Cependant, une réduction tumorale significative n'apparaît que dans 10- 15% des cas [194].

A la dose usuelle employée qui est de 3-5 million unité en injection par voie sous cutanée (combiné à des analogues de la somatostatine), l'interféron- $\alpha$  semble entraîner une augmentation de la survie et une diminution du risque de progression [195].

Néanmoins, ces doses engendrent une toxicité non négligeable. Parmi les effets secondaires de l'IFN- $\alpha$ , on retrouve une asthénie chronique, des céphalées, un syndrome pseudo-grippal, une dépression, des troubles de l'humeur, une dysthyroïdie, une pancytopenie...

L'interféron est ainsi une option pour la stabilisation de la croissance tumorale et peut être considéré comme une option thérapeutique anti proliférative pour les TNE de l'intestin moyen.

En terme de traitement symptomatique, l'interféron alpha est une thérapie validée et approuvée pour le contrôle des syndromes de sécrétion et est surtout utilisée en traitement de deuxième ligne (ou en association avec les SSA).

Le traitement doit être adapté à l'âge, au poids, et à la formule leucocytaire. La dose recommandée est de 3 à 5 MUI, 3 à 5 jours par semaine, par voie sous cutanée.

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par interféron alpha.

#### **i. Traitement Symptomatique :**

Le contrôle rapide d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale est primordial et doit être instauré immédiatement, vu le risque de complications pouvant entraver le pronostic vital.

Ce traitement peut être spécifique, c'est le cas des IPP dans les gastrinomes, ou non spécifique représenté essentiellement par les analogues de la somatostatine.

##### **i.a. Les Inhibiteurs de la pompe à protons : (IPP)**

Ils constituent une vraie avancée dans le traitement symptomatique des gastrinomes en diminuant le risque de complication inhérent aux ulcères tout en permettant un contrôle des symptômes peptiques.

Les doses des IPP doivent être adaptées à la réponse clinique, endoscopique et si possible sécrétoire (débit acide basal résiduel  $< 10$  mmol H<sup>+</sup>/h). En général les doses utilisées sont le double voire le triple des doses habituelles (débuter à la dose de 60 mg/j équivalent Oméprazole).

##### **i.b. Les analogues de la somatostatine :**

(Voir partie traitement anti-sécrétoire).

*i.c. L'interféron  $\alpha$ :*

(Voir partie traitement anti-sécrétoire).

**2.2. Traitement de support :**

**a. Les soins de support**

Les soins de supports sont définis comme "les soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques". Ils permettent de mieux prendre en compte les symptômes physiques et les difficultés psychosociales rencontrés par les patients et leurs proches.

Dans notre étude **Les meilleurs soins de support** ont été prescrits chez les 30 malades (56.6%), exclusifs chez 20 patients (37.7%) et chez 10 patients (18.86%) après arrêt de la chimiothérapie palliative.

**b. Traitement de la douleur :**

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons est très large. Le bon usage des opioïdes forts est bien codifié avec de nombreux médicaments et formes galéniques maintenant disponibles sur le marché [177]. Pour la prise en charge des accès douloureux paroxystiques, la cinétique d'action du fentanyl est beaucoup plus adaptée (par rapport à celle des autres opioïdes actuellement à notre disposition par voie orale, morphine, oxycodone). En revanche, si la morphine constitue le gold standard chez le patient cancéreux douloureux, son efficacité est relative pour l'antalgie des douleurs neuropathiques. Les antidépresseurs imipraminiques (amitriptyline : Laroxyl®, 15- 50mg/ j) et les antiépileptiques (gabapentine : Neurontin®, 1200- 3600 mg/ j ; prégabaline : Lyrica®, 150- 600 mg/ j) constituent les traitements de référence bien que leur efficacité reste partielle [197,198].

Dans notre étude La majorité des patients porteurs des TNE digestives étaient mis sous antalgiques allant du 1<sup>er</sup> palier jusqu'aux dérivés morphiniques en fonction du degré de la douleur (73.6%).

**c. Traitement de l'anémie :**

L'anémie est parmi les atteintes carencielles fréquemment retrouvés chez les patients cancéreux, elle peut être causée par les facteurs suivants : diminution de la production de GR, destruction des GR, perte de sang engendrée par un saignement important, malnutrition, un faible taux de fer, de vitamine B12 ou d'acide folique, certaines maladies chroniques,

Le cancer ou son traitement, comme la chimiothérapie et la radiothérapie, peuvent affecter la moelle osseuse, rendant ainsi insuffisante la quantité de globules rouges sains qu'elle produit [36].

Dans notre série l'anémie était présente chez 26.4% des cas, chez 20.8% était d'allure carencielle et a été corrigé par une supplémentation en fer.

### **3. Indications :**

La majorité des recommandations émanent de celles du thésaurus de la fédération française de cancérologie digestive, récemment actualisé en 2016/2017, mais aussi du référentiel national des Tumeurs neuroendocrines digestives [125], ainsi que de plusieurs revues récentes de la littérature [89] [199, 145,200]

#### **3.1. TRAITEMENT DES TNE BIEN DIFFERENCIÉES G1, G2 :**

**a. TNE de l'œsophage:**

- En cas d'atteinte du tiers inférieur ou moyen, une oesophagectomie subtotale
- Une oesophagectomie totale indiquée pour la tumeur qui intéresse le tiers moyen ou supérieur de l'œsophage.
- L'association d'une chimiothérapie s'il s'agit de CNE à base de cisplatine.

**b. TNE bien différenciées du duodénum:**

- Les tumeurs duodénales de taille <1cm : résection locale.
- Les tumeurs plus volumineuses, étendue en profondeur, ou en présence de métastases ganglionnaires : résection carcinologique avec curage ganglionnaire

- Pour les tumeurs de la face antérieure : wedge résection
- Les tumeurs de la face postérieure du bulbe sont traitées par duodénotomie.

**c. TNE gastriques bien différenciées:**

- Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 (type 1 et 2):
  - $\leq 1$  cm et G1 : ce sont des tumeurs bénignes, même si elles sont nombreuses. Pas d'exploration complémentaire à visée tumorale, notamment échoendoscopie inutile. Résection endoscopique ou surveillance simple de la muqueuse atrophique.
  - $< 1$  cm sans invasion de la musculuse (échoendoscopie) ni métastase ganglionnaire et G1 : résection endoscopique par mucosectomie.
  - $< 1$  cm et invasion de la musculuse (échoendoscopie) ou métastases ganglionnaires ou G2, en cas de gastrite atrophique fundique : discussion de résection chirurgicale de la tumeur ou des tumeurs ayant ces caractéristiques et résection endoscopique des autres tumeurs ou antrectomie en fonction du terrain, de la localisation des tumeurs et de leur nombre. Exceptionnellement gastrectomie totale (essentiellement en cas de SZE/NEM1).
- En cas de TNE gastrique sporadique type 3 : chirurgie carcinologique de type adénocarcinome : gastrectomie totale.
- Il n'y a pas d'indication au traitement adjuvant.

**d. TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées (G1, G2):**

Les indications opératoires dépendent de l'existence ou non d'une NEM1, à rechercher avant tout geste chirurgical. La chirurgie des malades atteints de TNE doit être faite dans des centres experts, afin de limiter le risque péri-opératoire, de proposer à des patients sélectionnés des pancréatectomies d'épargne parenchymateuse, et poser une indication pertinente en cas de NEM1.

*d.1. En l'absence de NEM 1:*

- Indication de chirurgie, même en cas d'extension loco-régionale, sauf risques opératoires ou de conséquences fonctionnelles trop élevés. Toute exérèse doit être associée à un curage ganglionnaire, à l'exception des insulinomes bénins. En cas de pronostic rassurant, une pancréatectomie d'épargne avec un simple picking ganglionnaire peut se discuter (compromis bénéfice-risque),
- Discuter la cholécystectomie systématique en cas de tumeur pancréatique à haut risque de récurrence (risque lithiase sous analogue de la somatostatine et de cholécystite si (chimio) embolisation.
- Les TNE G1 non fonctionnelles pancréatiques < 2 cm (T1), peuvent être surveillées, à condition:
  - a. Que la preuve de la nature neuroendocrine bien différenciée de grade1(G1) ait été apportée à partir d'un faisceau d'arguments (biopsie sous échocystoscopie, TEP au 68 Ga-DOTATOC/Octréoscan® positif, TEP-FDG négative, prise de contraste importante au temps artériel tardif en TDM ou IRM),
  - b. qu'elles ne soient pas symptomatiques (découverte fortuite),
  - c. que le bilan d'extension (ganglions, foie) soit négatif,
  - d. qu'il n'y ait pas de dilatation canalaire pancréatique ou biliaire sur l'imagerie en coupe.
- La même attitude peut être adoptée dans d'autres localisations chez des patients âgés et/ou à haut risque opératoire.
- Le suivi est effectué par l'échocystoscopie ou par l'IRM si la tumeur est parfaitement visible avec cet examen. Le rythme proposé est le suivant : à 6 mois puis tous les ans et discuter la chirurgie en cas d'augmentation de la taille.

*d.2. En cas de NEM 1:*

- Les indications chirurgicales sont limitées à des situations particulières : tumeurs pancréatique de plus de 2 cm ou dont la taille augmente ou présence d'adénopathies, tumeurs fonctionnelles de type insulinome, glucagonome ou VIPome.
- Le geste chirurgical doit être défini en RCP avec un chirurgien ayant une expertise dans la prise en charge des patients avec NEM1.
- Explorations peropératoires systématiques : exploration de toute la cavité abdominale (tumeurs de site inhabituel), échographie pancréatique, transillumination duodénale endoscopique et duodénotomie systématique à la recherche de gastrinomes duodénaux souvent infracentimétriques en cas de SZE.
- Pas d'indication de traitement adjuvant.

**e. TNE bien différenciées du grêle:**

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

La résection chirurgicale reste le traitement de référence des tumeurs neuroendocrines bien différenciées du grêle. Elle doit être accompagnée par une exploration de la cavité abdominale et l'ensemble du grêle (inspection et palpation minutieuse en raison de la multiplicité des tumeurs dans le grêle dans 20-30 % des cas) et curage ganglionnaire remontant jusqu'à l'origine des vaisseaux mésentériques supérieurs dans leur portion rétro pancréatique. Le risque que peut comporter cette chirurgie est le syndrome du grêle court surtout en cas d'envahissement ganglionnaire obligeant à réaliser des résections étendues du grêle pour des raisons vasculaires. Dans ce sens, la résection doit être aussi conservatrice que possible.

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

Il n'y a pas d'indication au traitement adjuvant.

Une cholécystectomie peut être réalisée en cas de métastases hépatiques pour éviter la cholécystite ischémique en cas d'embolisation intra-artérielle hépatique ou les complications de la lithiase biliaire favorisées par les analogues de la somatostatine.

**f. TNE bien différenciées du rectum:**

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

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

Il n'y a pas d'indication au traitement adjuvant. Les stratégies thérapeutiques sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau XXX : stratégie thérapeutique des TNE rectales en fonction de la taille de la tumeur, le grade histologique, l'extension locorégionale et l'extension à distance.**

Taille de la Tumeur	Facteurs pronostiques	Traitements recommandés
<10mm	- Pas d'envahissement vasculaire - Pas d'envahissement de la musculéuse - Et grade G1	- Exérèse endoscopique (EMR-C, ESMR-L, ESD)
	- Envahissement vasculaire, - Ou envahissement de la musculéuse - Ou grade G2	- Résection radicale avec curage ganglionnaire, - Ou exérèse endoscopique si grade 2 « faible », - Ou résection trans anale, TEM
10-19 mm	- Pas d'extension ganglionnaire, - Pas d'envahissement vasculaire, - Pas d'envahissement de la musculéuse - Et grade G1	- Résection trans anale, TEM - Ou exérèse endoscopique si taille <15mm
	- Extension ganglionnaire, - Ou envahissement vasculaire, - Ou envahissement de la musculéuse - Ou grade G2	- Résection radicale avec curage ganglionnaire - Ou exérèse locale si comorbidités contre-indiquant un curage
≥ 20 mm	Absence de métastases à distance	- Résection radicale avec curage ganglionnaire - Ou exérèse locale si comorbidités Contre indiquant un curage.

EMR-C : mucosectomie endoscopique avec aspiration au moyen d'un capuchon ESMR-L: résection sous-muqueuse endoscopique avec ligature élastique.

ESD : dissection sous-muqueuse endoscopique TEM : microchirurgie transanale endoscopique.

TEM : microchirurgie transanale endoscopique.

**g. TNE appendiculaires bien différenciées:**

- Voir partie traitement chirurgical
- Colectomie droite avec curage ganglionnaire si adénocarcinoïde (ou « *goblet cell carcinoid* ») (MiNEN).
- Pas d'indication à un traitement adjuvant sauf pour certaines MiNEN.

**h. TNE coliques bien différenciées:**

Chirurgie carcinologique type adénocarcinome.

Pas d'indication à un traitement adjuvant.

**3.2. TRAITEMENT DES TNE GI METASTATIQUES G1, G2 :**

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

Le traitement consiste en une résection de la tumeur primitive et de son extension ganglionnaire ou mésentérique pour éviter des complications ultérieures, sauf contre-indication liée à l'état général ou risque de grêle court [201,202]

Le traitement des métastases hépatiques sera détaillé plus loin.

**3.3. TRAITEMENT DES TNE BIEN DIFFERENCIÉES G3 :**

Il y a peu de données dans la littérature concernant le traitement des TNE bien différenciées G3 [203].

La chirurgie semble être la première option thérapeutique pour ces tumeurs. [188,204]

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

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

**3.4. TRAITEMENT DES CNE PEU DIFFERENCIÉS G3 :**

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

- a. La chirurgie curative si possible,
- b. La chimiothérapie : le protocole standard étant l'association Etoposide et Cisplatine.
- c. Radiothérapie externe.

**a. Sans métastases :**

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

**b. Avec métastases:**

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

**3.5. TRAITEMENT DES METASTASES :**

**a. Traitement des métastases hépatiques:**

*a.1. Métastases hépatiques résécables:*

La résection/destruction des métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE est discutée si toutes les tumeurs visibles (métastases et tumeur primitive) paraissent résécables

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

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

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

*a.2. Métastases hépatiques non résécables:*

Deux situations peuvent se présenter :

- Devant des métastases non progressives et non symptomatiques, un envahissement hépatique < 25-50 %, l'absence de métastases osseuses, un indice Ki67 < 10% : la seule surveillance peut être proposée ou un traitement antitumoral basé sur les analogues de la somatostatine (lanréotide Autogel 120mg ou octréotide LP 30mg/28j) [205,4,206]
- En présence de métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou un envahissement hépatique > 50 % et/ou des métastases osseuses et/ou un indice Ki67 > 10%:
  - ✓ Embolisation ou chimioembolisation dans un centre spécialisé [207,208] est indiquée. L'existence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais n'est pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation.
  - ✓ Les analogues de la somatostatine à dose antitumorale sont indiqués devant un envahissement hépatique < 25-50%, une progression lente et Ki67 < 5% [206,209, 210].
  - ✓ L'Everolimus : l'essai de phase III Radiant 4 a montré une augmentation significative de la PFS, mais il n'y a pas d'information spécifique sur les TNE du grêle. (niveau de la recommandation : grade B) [174].

- ✓ La radiothérapie interne vectorisée avec un analogue radioactif de la somatostatine s'il existe une fixation à l'Octréoscan® grade 3-4 (Lutétium177).
- ✓ La chimiothérapie systémique, au même titre que l'interféron  $\alpha$ , constituent une alternative thérapeutique dans le cas où la (chimio) embolisation serait contre indiquée.
- ✓ La transplantation hépatique peut être discutée en présence de métastases hépatiques diffuses non évolutives, avec Ki67 faible (seuil non déterminé formellement  $< 5\%$ ), non résécables, en l'absence de métastases extra-hépatiques, chez un sujet jeune ne présentant pas d'hépatomégalie et chez qui la tumeur primitive a été réséquée dans un premier temps.

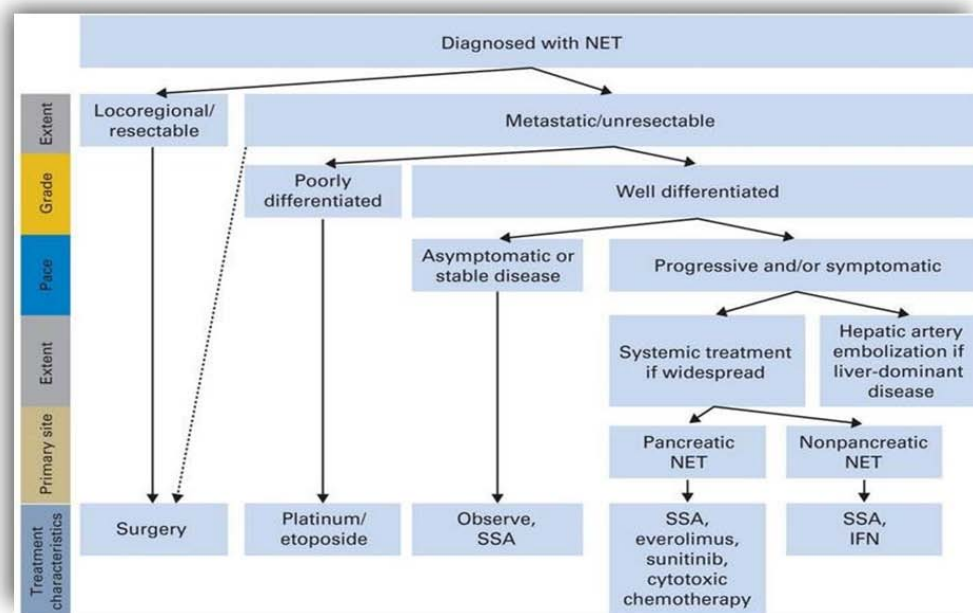
#### **IV. Surveillance post-thérapeutiques :**

Tout au long de la prise en charge. Faire attention à l'apparition de conditions modifiant les taux de chromogranine A (IPP, insuffisance rénale...).

Si syndrome héréditaire, surveillance spécifique adaptée.

Il n'est pas recommandé de surveiller les petites TNE du rectum et de l'appendice réséquées en totalité et sans facteur prédictif de récurrence, en particulier lorsqu'elles sont bien différenciées, de grade 1 et sans adénopathie suspecte [5].

Pour les autres TNE, la surveillance consiste en une imagerie conventionnelle, une SRS (ou une autre technique d'imagerie nucléaire) si initialement positive, et le dosage de la CgA et des marqueurs positifs initialement, dans les 3 mois (dans les 3-6 mois si une chirurgie a été réalisée à visée curative) puis tous les 6-12 mois pendant 5 ans, puis de façon annuelle [5]. La durée de la surveillance est parfois très longue (plusieurs décennies), certaines TNE pouvant récidiver très tardivement. Enfin, le rythme de surveillance des patients opérés d'un CNE peu différencié doit être rapproché à 2 mois et peut inclure un PETscann.



**Figure 53 : conduite à tenir devant une TNE.**

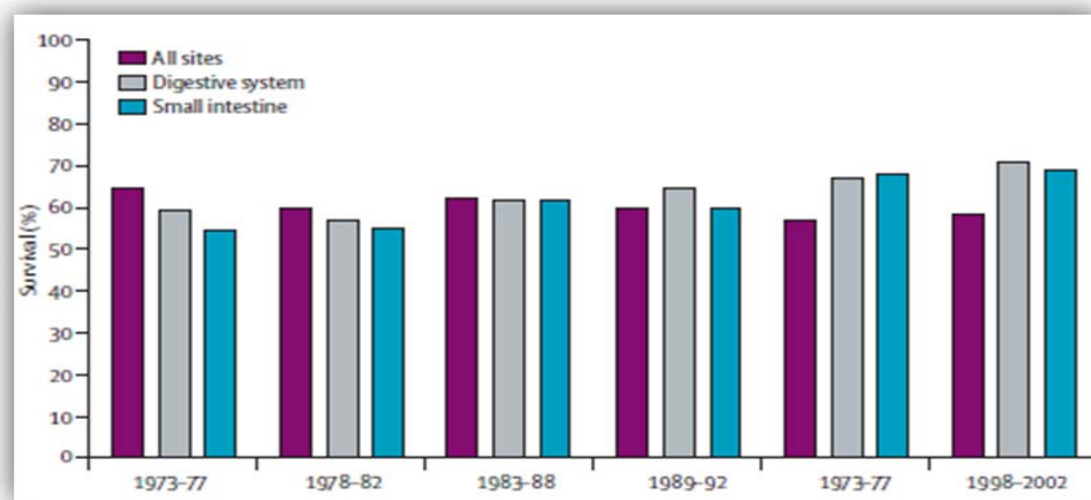
## V. EVOLUTION- PRONOSTIC :[139,216,6]

Le principal facteur pronostique des TNE est le stade tumoral. En particulier, la présence de métastases est associée à un pronostic péjoratif. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, suivi des adénopathies régionales, du péritoine (17-33 %) [215], de l'os (4-15 %) et du poumon (5-14 %) [211]. La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur pronostique péjoratif et source d'une sur- morbidité [215]. À un stade tumoral égal, notamment dans les formes métastatiques, le volume tumoral est un facteur pronostique [212]. De fac, on concordante, des taux élevés de marqueurs tumoraux (et en particulier de CgA, de 5HIAA et de gastrine) sont associés à un plus mauvais pronostic. La survie médiane est d'environ 223 mois, 111 mois et 33 mois chez les patients ayant des formes localisées, régionales et métastatiques de TNE bien différenciées [18]. Pour les CNPD, les survies médianes sont respectivement de 34-38 mois, 15-16 mois et 5-6 mois en cas de stade localisé, régional et métastatique [18,214].

Le grade histologique et la différenciation tumorale sont des facteurs pronostiques majeurs communs aux TNE [18,212,213]. De plus, le sexe féminin, l'âge jeune et l'absence de symptômes au diagnostic, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation à la scintigraphie des SRS et l'absence de fixation au PETscann sont des facteurs de bon pronostic, quelle que soit l'origine de la TNE [18,217,218,219].

**Tableau XXXI : médiane de survie en fonction de la différenciation morphologique et du stade tumoral [18,214]**

Stade tumoral	Médiane de survie (mois)	
	<i>TNE bien différenciées</i>	<i>CNE peu différenciés</i>
Localisé	223	34-38
Régional	111	15-16
Métastatique	33	5-6



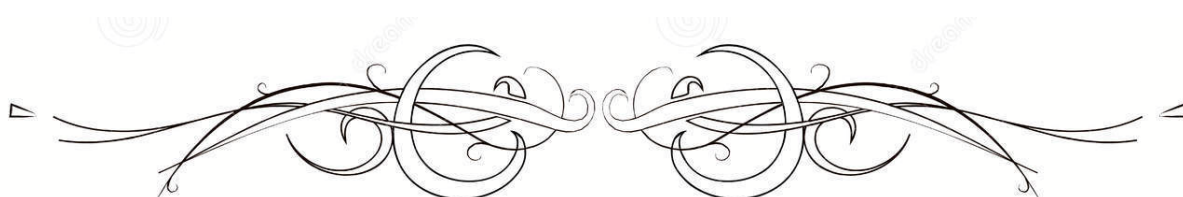
**Figure 54 : comparaison de la survie à 5 ans des TNE digestives, des TNE grêliques et TNE toutes localisations confondues (base de données SEER, US national cancer Institute).**

Globalement, les taux de survie à 5 ans et 10 ans sont similaires dans les différentes études, au tour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans pour les TNE bien différenciées [24,220]. Les taux de survie relative à 5 ans sont de 55% pour les TNED bien différenciées avec une survie médiane de 5 ans voire 8 ans pour les séries suédoises qui sont les plus performantes, versus 4,5% pour les CNE peu différenciés [220].

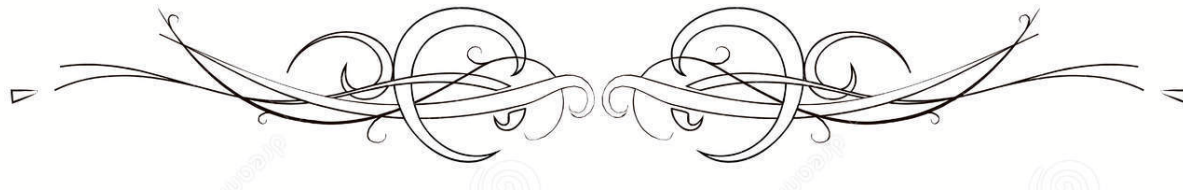
Cependant, notre étude montre une survie globale médiane plus basse de 12.8 mois avec des extrêmes de 1 mois et de 41 mois.

Le pourcentage élevé des stades avancés (51% de stade IV, 21% stade III) dans notre étude, expliquent ces taux de survie bas chez nos patients.

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



**CONCLUSION**



Les TNED 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. La place de l'immunohistochimie reste primordiale et est indispensable pour le diagnostic des TNED. Elle permet en effet, de distinguer les tumeurs bien différenciées des CNE peu différenciés qui sont deux entités très différentes aussi bien sur le plan thérapeutique qu'évolutif. Ainsi que les nouvelles techniques radiologiques notamment la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine et la tomographie par émission de positrons (PETscan).

Nous souhaitons à travers ce travail répondre à quelques questions concernant les TNED. Questions aussi simples que la fréquence de ces tumeurs, leur répartition par tranches d'âge, par sexe et leurs particularités diagnostiques et thérapeutiques. Il est certain que ce travail ne peut refléter tous les aspects épidémiologiques et que d'autres études prospectives doivent venir palier à toutes les difficultés qu'on a rencontré durant cette enquête, tel que le manque de certaines données sur les bons d'examen et au niveau même des comptes rendus.

La chirurgie reste le traitement de base, les TNED ont connu beaucoup de progrès thérapeutiques très encourageants, notamment les thérapies ciblées et les analogues de la somatostatine, ainsi que les traitements locaux des métastases hépatiques.

Notre étude étant observationnelle et rétrospective, peut être source de plusieurs biais. Néanmoins, elle pourra offrir aux futurs chercheurs une série de cas, qui fera l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection.

Ainsi qu'elle a tenté de décrire la prise en charge des TNED dans notre service et de nous inciter à réfléchir sur les moyens d'améliorer la survie des TNE qui restent de pronostic globalement bon.

Nous nous permettons aussi, à travers ce travail, d'émettre une recommandation de créer un registre national de recensement des TNE. Son intérêt est d'autant plus grand que l'incidence de ces tumeurs est en augmentation continue.



## Résumé

Les tumeurs neuroendocrines sont une entité tumorale spécifique par sa rareté (ils représentent 1% de toutes les tumeurs digestives) et son hétérogénéité à la fois clinique et biologique. Le but de notre travail était de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs neuroendocrines digestives au centre d'oncologie hématologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, à travers une série de 53 cas.

Nos patients se répartissent en 32 femmes (60%), et 21 hommes (40%) avec un sexe ratio de 0.65. L'âge moyen de découverte était de 54.12 (16-88). La tranche d'âge > 60 ans est la plus touchée.

La présentation clinique était dominée par des symptômes digestifs peu spécifiques. La douleur abdominale était le symptôme le plus fréquent présent chez 84.9% et les vomissements (30.2%), un saignement digestif bas (11.3%), un syndrome occlusif (11.3%), un syndrome carcinoïde chez 5.7% des cas, des signes glucopéniques dans 5.7% des cas. L'examen physique a retrouvé une sensibilité abdominale dans 67.9%.

La majorité des cas (58%) correspondait à des TNE bien différenciées selon la classification OMS 2010, les CNE peu différenciés représentaient 38%.

La localisation pancréatique était la plus fréquente (30.2%) des cas, suivi du grêle (20.7%); l'estomac (7.5%), la localisation iléocœcale (5.6%), rectale chez 5.6%, ainsi que les autres localisations hépatique, de la vésicule biliaire, ampoule de Vater, colon, appendice et mésentère étaient moins fréquents 3.8% pour chaque site, une localisation péritonéale d'un primitif digestif inconnu dans 5.6%. Une TNE de l'œsophage chez 1.9% des cas.

La majorité des malades se sont présentés à un stade avancé (51%), le bilan d'extension a retrouvé des métastases hépatiques chez 39.6% et locorégionales chez 39.6% des patients

50.9% des patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de leurs tumeurs primitives et 5.7% une chirurgie à visée palliative. Une métastasectomie a été réalisée chez deux patients présentant une localisation secondaire hépatique.

La chimiothérapie a été utilisée comme traitement palliatif chez 10 cas, comme traitement adjuvant chez un seul cas et comme traitement néoadjuvant auprès de 5 cas.

Le traitement par thérapies ciblées était administré chez 2 patients, les analogues de la somatostatine chez 3 patients.

La comparaison de nos résultats à ceux de la littérature nous a permis de conclure que nos malades ont été pris en charge à un stade avancé de la maladie. Donc il est nécessaire d'améliorer notre démarche diagnostique et thérapeutique des TNED.

## **Abstract**

Neuroendocrine tumors are a specific tumor entity because of its rarity (they represent 1% of all digestive tumors) and its heterogeneity both clinical and biological. The purpose of our work was to describe the diagnostic and therapeutic management of digestive neuroendocrine tumors at the hematology oncology center of Mohamed VI University Hospital of Marrakech, through a serie of 53 cases.

Our patients were divided into 32 women (60%), and 21 men (40%) with a sex ratio of 0.65. The average age of discovery was 54.12 (16–88). The age group > 60 is the most affected.

The clinical presentation was dominated by unspecific digestive symptoms. Abdominal pain was the most common symptom present in 84.9% of the cases, vomiting by 30.2%, low digestive bleeding by 11.3%, occlusive syndrome by 11.3%, carcinoid syndrome in 5.7% of cases and last but not least glycogetic signs in 5.7% of cases. The physical examination regained abdominal tenderness in 67.9%.

The majority of cases (58%) corresponded to well-differentiated NETs according to the OMS 2010 classification, with poorly differentiated CNEs accounting for 38%.

Pancreatic localization was the most common (30.2%), followed by hail (20.7%); Stomach (7.5%), ileocecal location (5.6%), rectal 5.6%, and other hepatic, gallbladder, vateral, colon, appendix and mesenteric sites were less common 3.8% for each site, a peritoneal localization of an unknown digestive primitive in 5.6%. A NET of the esophagus in 1.9% of cases.

The majority of patients were found to be in an advanced stage (51%), the extension assessment found hepatic metastases in 39.6% and loco-regional in 39.6% of patients

50.9% of patients underwent surgical excision of their primary tumors and 5.7% palliative surgery. Metastasectomy was performed in a single patient with secondary hepatic localization.

However chemotherapy was used as a palliative treatment in 10 cases, as an adjuvant treatment in a single case and as a neoadjuvant treatment in 5 cases.

Treatment with targeted therapies was administered in 2 patients, somatostatin analogues in 3 patients.

The comparison of our results with those of the literature led us to conclude that our patients were treated at an advanced stage of the disease. So it is very necessary to improve our diagnostic and therapeutic approach to digestive NETs.

## ملخص

تعد أورام الغدد الصماء العصبية مجموعة نادرة من الاورام (فهي تمثل 1% من مجموع الاورام الهضمية)، وتتميز بعدم تجانسها سواء على المستوى السريري او البيولوجي . الهدف من عملنا هو وصف الادارة التشخيصية والعلاجية لأورام الغدد الصماء العصبية الهضمية في مركز الانكولوجيا و أمراض الدم بالمستشفى الجامعي محمد السادس في مراكش من خلال سلسلة تتكون من 53 حالة ينقسم مرضانا إلى 32 امرأة (60 ٪)، و 21 رجلا (40 ٪) مع نسبة الجنس 0.65. كان متوسط العمر 54.12 (16-88). الفئة العمرية الاكبر من 60 سنة هي الأكثر تضررا هيمن على الاعراض السريرية أعراض هضمية غير مميزة . وقد شكل ألم البطن أكثر الأعراض شيوعاً في 84.9 ٪ والقيء (30.2 ٪)، النزيف الهضمي المنخفض (11.3 ٪)، متلازمة الانسداد (11.3 ٪)، متلازمة السرطانات في 5.7 ٪ من الحالات، علامات انخفاض نسبة السكر في الدم في 5.7 ٪ من الحالات. في حين ان الفحص البدني اسفر عن وجود مغص في البطن في 67.9 ٪ من الحالات معظم الحالات المسجلة كانت متباينة بشكل جيد (58 ٪) وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية 2010 ، في حين مثلت الاورام المتباينة بشكل ضعيف 38 ٪ وقد لاحظنا ان البنكرياس كان اكثر الاعضاء اصابة بنسبة (30.2 ٪)، يليه البرد (20.7 ٪)؛ المعدة (7.5 ٪)، والموقع اللفائفي (5.6 ٪)، والمستقيم 5.6 ٪، وغيرها من الكبد، والمرارة والقولون، والتذليل، ومواقع المساريق أقل اصابة بنسبة 3.8 ٪ لكل موقع، توطين الصفاق من بدائية الجهاز الهضمي غير معروفة وجد في 5.6 ٪. المريء في 1.9 ٪ من الحالات تم تشخيص (51 ٪) من الحالات المسجلة في مرحلة متقدمة من المرض ، اذ اظهرت الفحوصات وجود نقائل الكبد في 39.6 ٪ من الحالات والنقائل الموضعية والمجاورة في 39.6 ٪ من الحالات.

خضع 50.9 % من المرضى لعملية جراحية لاستئصال أورامهم الأولية وجراحة ملطفة بنسبة

5.7 %. تم إجراء استئصال النقيلي لاثنتان من المرضى مع توطين كبدي ثانوي

تم استخدام العلاج الكيميائي كعلاج ملطف في 10 حالات، كعلاج مساعد في حالة واحدة وكعلاج

أولي في 5 حالات

أعطيت العلاجات الموجهة لاثنتان من المرضى، في حين أعطيت نظائر السوماتوستاتين لثلاث

مرضى

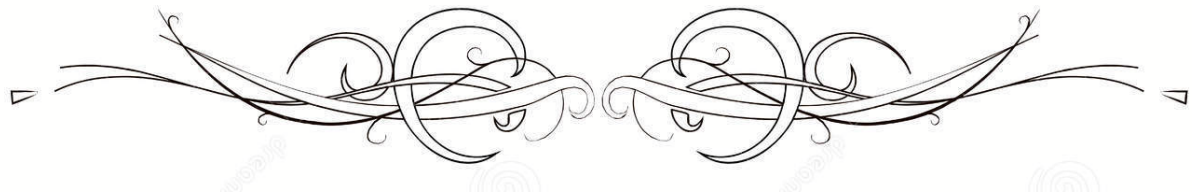
سمحت لنا المقارنة بين نتائجنا ونتائج باقي المراجع الأدبية باستنتاج أن مرضانا عولجوا في مرحلة

متقدمة من المرض . لذلك من الضروري تحسين نهجنا التشخيصي والعلاجي لأورام الغدد الصماء العصبية

بالجهاز الهضمي



# ***ANNEXES***



## Fiche d'exploitation

### LES TUMEURS NEUROEDOCRINES DIGESTIVES : Particularités Diagnostiques Et Thérapeutiques Expérience du CHU Mohamed VI de Marrakech

#### Informations personnelles & Antécédents

N° dossier : .....

N° téléphone : .....

Sexe : M  F

Age : .....

Profession .....

Origine : .....

Couverture médicale : RAMED CNOPS CNSS Autre : .....

#### Antécédents Personnels :

Médicaux : Diabète  HTA  TBK   
SD de cushing  hyperthyroïdie  hyperparathyroïdie   
Néoplasie digestive  NEM 1  Allergie   
Toxique : Alcool  Tabac  Cannabisme

Chirurgicaux : .....

Gynéco-obstétricaux : .....

#### Antécédents Familiaux :

Néoplasie digestive  NEM 1   
Autre : .....

#### La symptomatologie

Le début : .....

Douleur abdominale <input type="checkbox"/>	Diarrées chronique <input type="checkbox"/>	Rectorragie <input type="checkbox"/>
Hématémèse <input type="checkbox"/>	Maelena <input type="checkbox"/>	Syndrome rectal Vomissements <input type="checkbox"/>
Nausées <input type="checkbox"/>	Prise de poids <input type="checkbox"/>	
Crampes musculaires <input type="checkbox"/>	Flush <input type="checkbox"/>	Hypersialorée <input type="checkbox"/>
Tachycardie <input type="checkbox"/>	Eruption cutanée <input type="checkbox"/>	Signes d'hypoglycémie <input type="checkbox"/>
Perte de poids <input type="checkbox"/>	Abdomen aigu <input type="checkbox"/>	Hépatomégalie <input type="checkbox"/>
Glossite <input type="checkbox"/>	Stomatite <input type="checkbox"/>	Signes d'anémie Vulvovaginite <input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/>	Epanchement péricardique <input type="checkbox"/>	Bronchospasme <input type="checkbox"/>
Toux <input type="checkbox"/>	Dyspnée <input type="checkbox"/>	Arthrites <input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques <input type="checkbox"/>	Altération de l'état général <input type="checkbox"/>	Prurit <input type="checkbox"/>
Découverte fortuite <input type="checkbox"/>		
Autres : .....		

Délai (symptômes –diagnostic ) : .....

**Bilan :**

Radiologique :

- |                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| Echographie abdominale         | <input type="checkbox"/> |
| TDM thoraco–abdomino–pelvienne | <input type="checkbox"/> |
| IRM                            | <input type="checkbox"/> |
| Echo–endoscopie                | <input type="checkbox"/> |
| Fibroskopie digestive haute    | <input type="checkbox"/> |
| rectocoloscopie                | <input type="checkbox"/> |
| Angio IRM                      | <input type="checkbox"/> |
| Examens barytés                | <input type="checkbox"/> |
| Octréoscan                     | <input type="checkbox"/> |

Autres : .....

Biologique :

- |                        |                          |              |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|
| Bilirubinémie          | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| NFS                    | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| Glycémie               | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| Syndrome inflammatoire | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| Albumine               | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| Les marqueurs tumoraux | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| chromogranine A        | <input type="checkbox"/> | 5HIAA        | <input type="checkbox"/> |
| Tests hormonaux :      |                          |              |                          |
| Gastrinémie            | <input type="checkbox"/> | glucagonémie | <input type="checkbox"/> |
| Somatostatineémie      | <input type="checkbox"/> | vipémie      | <input type="checkbox"/> |
| Insulinémie            | <input type="checkbox"/> |              |                          |
| Autres :               | .....                    |              |                          |

**Preuve histologique**

Biopsie

Date : .....

Origine du prélèvement : .....

Résultat : .....

Pièce chirurgicale

Date: .....

Type d'intervention: .....

Résultat : .....

Tests immun–histochimiques : .....

Siège : .....

Taille : .....

Unique

Multiple

Grade : .....

Différenciation : .....

Potentiel malin : ..... Nature endocrine : .....  
Type : .....  
Localisations multiples : .....  
Localisation sporadique : .....  
Métastases hépatiques  métastases ganglionnaires  métastases pulmonaires   
Autres localisations métastatiques : .....

### Traitement

Traitement néo-adjuvant : Chimiothérapie/Radiothérapie néo-adjuvantes

Protocole.....  
Nombre de cures .....  
Réponse :  
Régression   
Stabilisation   
Progression   
Effets indésirables.....

### Chirurgie :

Curative  palliative   
Geste : .....  
Date : .....

### Traitement adjuvant :

Chimiothérapie/Radiothérapie :  
Protocoles.....  
Nombre de cures .....  
Effets indésirables .....

### Traitement palliatif :

Chimiothérapie palliative :  
Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne  
Protocole.....  
Nombre de cure.....

Réponse :	Régression complète	Partielle	Progression	Stabilisation
Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Effets indésirables.....  
Chimiothérapie 2<sup>ème</sup> ligne  
Protocole.....  
Nombre de cure.....

Réponse :	Régression complète	Partielle	Progression	Stabilisation
Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Effets indésirables : .....

Thérapie ciblée :

Nombre de cure.....

Réponse : .....

Traitement médical : IPP  Anti H2

Antagoniste de somatostatine

Interféron

**Surveillance :**

Rythme : .....

Moyens : .....

**Survie :**

Survie globale : .....

Survie sans progression : .....

**Indice de performance OMS :**

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

**Classification TNM des TNE digestives selon l'UICC 2017, la classification M change (M1a, b ou c)  
et classification N2 définie pour les TNE jéjunales-iléales.**

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

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

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

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires

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

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires régionales < 12 ganglions

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

**M – Métastases à distance**

MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance M1 présence de métastases à distance

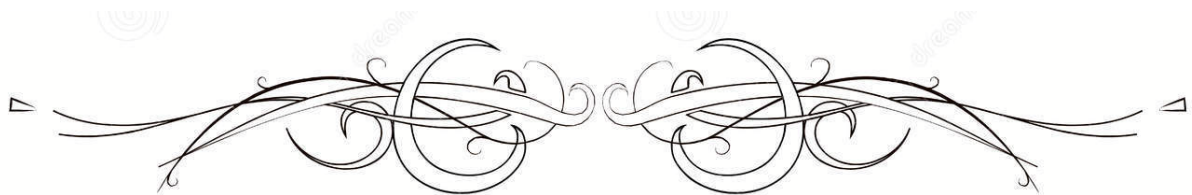
M1a : métastases hépatiques

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

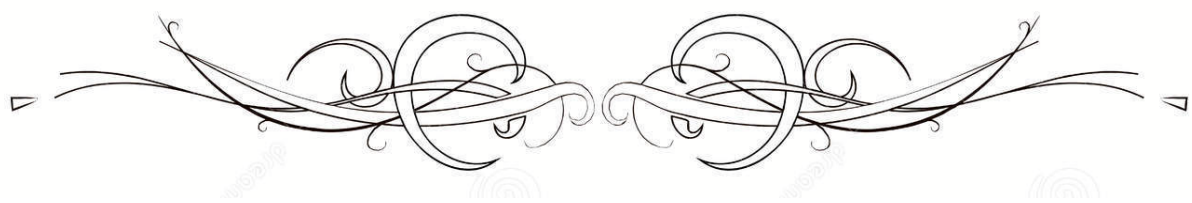
M1c : métastases hépatiques et osseuses.

**Classification TNM des TNE digestives proposée par l'European Neuroendocrine Tumor Society**

T	Estomac	Grêle	Appendice	Colon et rectum
Tx	Tumeur non			évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable			
Tis	T < 0.5 mm	NA	NA	NA
T1	Envahit la lamina propria ou la sous muqueuse et T ≤ 1 cm	Envahit la muqueuse ou la sous muqueuse et T ≤ 1 cm	Envahit la muqueuse ou la musculature et T ≤ 1 cm	Envahit la muqueuse ou la sous muqueuse
				T1a < 1 cm T1b ; 1-2 cm
T2	Envahit la musculature ou la sous séreuse ou T > 1 cm	Envahit la musculature ou T > 1 cm	Envahit la sous muqueuse, la musculature et/ou le méso appendice sur ≤ 3 mm et T ≤ 2 cm	Envahit la musculature ou T > 2 cm
	Envahit la sous séreuse	Envahit le pancréas ou le rétro péritoine ( ou la sous séreuse pour le jéjunum distal et l'iléon)	Envahit le méso appendice sur > 3 mm et/ou T > 2 cm	Envahit la sous séreuse ou la graisse péri colique/rectale
T3	Envahit les organes adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents
			Stade 0 : Tis N0M0 (TNE gastriques)	
Nx : statut ganglionnaire non évaluable			Stade 1 : TN0M0 (1a et 1b pour les TNE coliques et rectales T1a et T1b)	
N0 : pas de métastases ganglionnaires				
N1 : présence de métastases ganglionnaires			Stade 2a : T2N0M0	
Mx : statut métastatique non évaluable			Stade 2b : T3N0M0	
M0 : absence de métastases			Stade 3a : T4N0M0	
M1 : présence de métastases			Stade 3b : tout T N1M0	
			Stade 4 : tout T tout N M1	



***BIBLIOGRAPHIE***



1. **Mathonnet M.**  
Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique. J Chir (Paris). 2007.
2. **Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C.**  
Epidemiology of digestive neuroendocrinetumors with focus on French data. Hepato-Gastro 2013;20:160-6.
3. **Baudin E, Ducreux M.**  
Tumeurs endocrines thoraciqueset digestives. Springer Science & Business Media; 2008.
4. **Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al.**  
Recom-mendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases.LancetOncol 2014;15:8-21.
5. **Société nationale française de gastroentérologie.**  
Thésaurus national de cancé-rologie digestive. <http://www.tncd.org> [Accès au site le 8 novembre 2015].
6. **L.de Mestiera, S.Deguelte-Lardièreb, H.Brixia,R.Kianmaneshb,G.Cadiota. TNED.**  
La revue de médecine interne.2016.
7. **Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.**
8. **Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Cadiot G, et al.**  
Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. Neuroendocrinology. 2009.
9. **Levi F, Te VC, RandimbisonL, Rindi G et al.**  
Epidemiology of carcinoid neoplasmsin Vaud, Switzerland, 1974-97.Br J Cancer. 2000.
10. **Scherübl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Höpfner M, Schwertner C, Steinberg J, Eick J, Ring W et Tiwari K.**  
Défectés cliniquement, les tumeurs neuroendocrines de type gastro-entéro-pancréatique sont en augmentation: changements épidémiologiques en Allemagne. Monde J Gastroenterol. 2013; 19: 9012.
11. **Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B.**  
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. EndocrRelat Cancer.2010.

12. **Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B.**  
The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011.
13. **Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., ... Yao, J. C. (2017).**  
*Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncology, 3(10), 1335.*
14. **Ellis L, Shale MJ, Coleman MP.**  
Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol.* 2010.
15. **Sandvik OM, Søreide K, Gudlaugsson K, valøy JT, Søreide JA.**  
Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. 2016
16. **Ito T, Sasano H, Tanaka M et al.**  
Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol.* 2010.
17. **Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D et al.**  
Natural history of gastro–entero– pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest.* 2012.
18. **Yao, JC, M. Hassan, A. Phan, C. Dagohoy, C. Leary, JE JEAN, ... Evans, DB (2008).**  
*Cent ans après «carcinoïde»: épidémiologie et facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines dans 35 825 cas aux États-Unis. Journal of Clinical Oncology, 26 (18), 3063–3072.*
19. **Xianbin Zhang, LiMa, Haidong Bao, Jing Zhang, Zhong yu Wang, and Peng Gong.**  
Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study. Zhang et al. *BMC Endocrine Disorders* 2014.
20. **Oukkal M ; Bouzi K.**  
Tumeurs neuroendocrines digestives. *Santé–MAG 15 ; février 2013.*

21. **Mechehoud Nihed; Arioua Afnen.**  
Etude rétrospective sur les tumeurs neuroendocrines digestives dans la région de Constantine : aspects épidémiologiques et anatomopathologiques, 2017, thèse de master en science biologique filière oncologie.
22. **MOUTAA, I.**  
Les tumeurs neuroendocrines digestives: expérience de l'INO à Rabat. 2016. Thèse de doctorat.
23. **LAHNAOUI, O.**  
LES TUMEURS NEUROENDOCRINES GASTROINTESTINALES EXPÉRIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE B HÔPITAL AVICENNE, Thèse de doctorat en médecine, RABAT 2017, N 369.
24. **Lepage. C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J.**  
Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53(4):549–53.
25. **Todd Mc Mullen , MD, Ph.D., Akram Al-Jahdali , MD, Christopher de Gara , MD, Sunita Ghosh , Ph.D., Alexander McEwan , MD, et Daniel Schiller , MD, MSc.**  
A population-based study of outcomes in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Can J Surg.* 2017 Jun; 60(3): 192–197.
26. **BhaduriAS, Prayaga AS,Pate IDD,Balar DB.**  
Carcinoid tumours:a collective review of the last twelve years. *IndianJ PatholMicrobiol.* 1986;29:414–21.
27. **Van Gompel JJ,Sippe IRS,Warner TF,Chen H.**  
Gastrointestinalcarcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg.* 2004;28:387–92.
28. **A. Zehani, S. Aloui, I. Chelly, S. Haouet, N. Kchir.**  
Gastrointestinal neuro-endocrine tumors: retrospective study of 36 cases, La tunisie Medecale – 2017 ; Vol 95 ( n°06 ) : 393–400
29. **Camille LHOTE :**  
Tumeurs neuroendocrines: épidémiologie.Séminaire DES de gastro-entérologie. Le 07/06/2013.

30. **Garcia–Carbonero R, Capdevila J, Crespo–Herrero G et al.**  
Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP–NETs): results from the National Cancer Registry of Spain. *Ann Oncol.*2010.
31. **Lepage C, Rachet B, Coleman MP.**  
Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population–based study. *Gastroenterology.* 2007Mar.
32. **Crocetti E, Paci E.**  
Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992–1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2003.
33. **Yu, R. (2016).**  
Neuroendocrine Tumor Syndromes . *Endocrinology: Adult and Pediatric, 2606–2614.e4.*
34. **Zuetenhorst JM, Taal BG.**  
Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *The Oncologist.* February 2005;10(2):123–131.
35. **American Society of Clinical Oncology. (2018, August)**  
Carcinoid Tumor–Risk Factors. <http://www.cancer.net/cancer-types/carcinoid-tumor/risk-factors>.
36. **Risk Factors for Neuroendocrine Tumours.**  
<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/neuroendocrine/risks/?region=on>.
37. **Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC.**  
Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.–based case–control study. *International Journal of Cancer.* August 15, 2008;123(4):867–873.
38. **Linda Barry ,David W. McFadden,**  
Chirurgie du tube digestif de Shackelford, série 2 volumes (huitième édition) ,Volume 1 ,2019 ,chapitre 80,Pages 939–950
39. **Al–Salameh A, AparicioT,Cohen R.**  
Tumeurs neuroendocrines digestives : mise au point. *EMC – Endocrinologie–Nutrition* 2013;11(1):1–11.

40. **Calender A.**  
Molecular genetics of neuroendocrine tumors. Digestion 2000; 62Suppl 1:3-18.
41. **Gortz B, Roth J, Krahenmann A, et al.**  
Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. Am J Pathol 1999;154:429-36.
42. **Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L, et al.**  
Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. J ClinEndocrinolMetab 1996;81:3164-7.
43. **Delman KA, Shapiro SE, Jonasch EW, et al.**  
Abdominal visceral lesions in von Hippel-Lindau disease: incidence and clinical behavior of pancreatic and adrenal lesions at a single center. World J Surg 2006;30:665-9.
44. **Andrew Brunswick et Howard L. Weiner Youmans and Winn Neurological Surgery , 217, 1745-1751.e3 Neurocutaneous Tumor SyndromesPublié January 1, 2017.**
45. **Eric Baudin. Tumeurs neuroendocrine. Encyclopédie orphanet. Janvier 2000. www.Orpha.Net.**
46. **G. Georgescu, S. de la Vaissière, P. Castelnau, J.-M. Halimi et A. Toutain,**  
Dermatologie, Sclérose tubéreuse de Bourneville, 2015-06-01, Volume 10, Numéro 2, Pages 1-11.
47. **Modlin IM, Lye KD, Kidd M .**  
Une analyse de 5 décennies de 13 715 tumeurs carcinoïdes . Cancer 2003 ; 97 :934 - 59\_.
48. **Bordi C .**  
Pathologie neuroendocrinienne de l'estomac: la contribution de Parme. EndocrPathol 2014; 25: pp. 171-180
49. **Burkitt MD et Pritchard DM:**  
Article de synthèse sur la pathogenèse et le traitement des tumeurs carcinoïdes gastriques. Aliment PharmacolTher 2006; 24: pp. 1305-1320
50. **Nandy N., Juge Hanson, Strickland RG, et al:**  
tumeur carcinoïde gastrique solitaire associée à l'utilisation à long terme d'oméprazole: rapport de cas et revue de la littérature. Dig Dis Sci 2016; 61: pp. 708-712

51. **Kidd M., Gustafsson B. et Modlin IM:**  
carcinoïdes gastriques (néoplasmes neuroendocriniens). *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: pp. 381–397
52. **Hiripi E, Bermejo JL, Sundquist J et Hemminki K:**  
Tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales familiales et cancers associés. *Ann Oncol* 2009; 20: pp. 950
53. **Hassan MM, PhanA, Li Det al. .**  
Family history of cancer and associated risk of developing neuroendocrine tumors: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 959–965.
54. **HalfdanarsonTR, Bamlet WR, McWilliamsRR et al. .**  
Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors a clinic-based case-control study. *Pancreas* 2014; 43:1219–1222.
55. **Capurso G, Falconi M, PanzutoF et al. .**  
Risk factors for sporadic pancreatic endocrine tumors: a case-control study of prospectively evaluated patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3034–3041.
56. **Zhan HX, CongL, ZhaoYP et al. .**  
Risk factors for the occurrence of insulinoma: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12: 324–328.
57. **Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G.**  
Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):68–81
58. **Haugvik SP, Hedenstrom P, Korsæth E et al. .**  
Le diabète, le tabagisme, la consommation d'alcool et les antécédents familiaux de cancer comme facteurs de risque de tumeurs neuroendocrines du pancréas: revue systématique et méta-analyse. *Neuroendocrinologie* 2015; 101: 133–142.
59. **Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E.**  
Obésité et cancer: un lien microbien intestinal. *Cancer Res* 2014; 74: 1885–1889.
60. **Tsuei J, Chau T, Moulins ré, Blême YJ.**  
Dysrégulation des acides biliaires, dysbiose intestinale et cancer gastro-intestinal. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014; 239: 1489–1504.

61. **TehBT, Grimmond S, Shepherd J, Larsson C, Hayward N.**  
Multiple endocrine neoplasia type I: clinical syndrome to molecular genetics. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 708-13.
62. **Wermers RA, Fatourechhi V, KvolsLK.**  
Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc*1996; 71: 1030-8.
63. **BartschH, Nair J.**  
Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation. DNA damage and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:499-510.
64. **Leichter SB.**  
Clinical and metabolic aspects of glucagonoma. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 100-13.
65. **Cross AJ, Hollenbeck AR, Park Y.**  
A large prospective study of risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoid tumors of the small intestine. *Cancer Causes Control*2013; 24: 1737-1746.
66. **International Agency for Research on Cancer.**  
List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. Volumes 1 to 112\*.
67. **Leticia Nogueira Neal D. Freedman Eric A. Engels Joan L. Warren Felipe CastroJillKoshiol.**  
Gallstones, Cholecystectomy, and Risk of Digestive System Cancers. *American Journal of Epidemiology*, Volume 179, Issue 6, 15 March 2014, Pages 731-739.
68. **Kalima T, Sjöberg J.**  
Bile reflux after cholecystectomy, *Scand J Gastroenterol Suppl* , 1981, vol. 67 (pg. 153-156)
69. **Pomare EW, Heaton KW.**  
The effect of cholecystectomy on bile-salt metabolism, *Gut* , 1973, vol. 14 10 (pg. 753-762).
70. **Johansen C, Chow WH, Jørgensen T, et al.**  
Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gall stones, *Gut* , 1996, vol. 39 3 (pg. 439-443).
71. **Tavani A, Rosato V, Di Palma F, et al.**  
History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies, *Ann Oncol* , 2012, vol. 23 8 (pg. 2173-2178).

72. **Lagergren J, Ye W, Ekbom A.**  
Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis, *Gastroenterology* , 2001, vol. 121 3 (pg. 542–547).
73. **Hardt PD, Bretz L, Krauss A, et al.**  
Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis, *Dig Dis Sci* , 2001, vol. 46 3 (pg. 536–539)
74. **Ko AH, Wang F, Holly EA.**  
Pancreatic cancer and medical history in a population–based case–control study in the San Francisco Bay Area, California, *Cancer Causes Control* , 2007, vol. 18 8(pg. 809–819).
75. **Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al.**  
Risk factors for pancreatic cancer: case–control study, *Am J Gastroenterol* , 2007, vol. 102 12 (pg. 2696–2707)
76. **Ye W, Lagergren J, Nyrén O, et al.**  
Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden, *Gut* , 2001, vol. 49 5(pg. 678–681)
77. **Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al.**  
Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer, *Br J Cancer* , 1999, vol. 80 11(pg. 1830–1837).
78. **Silverman DT.**  
Risk factors for pancreatic cancer: a case–control study based on direct interviews, *TeratogCarcinogMutagen*, 2001, vol. 21 1(pg. 7–25)
79. **Hyvärinen H, Partanen S.**  
Association of cholecystectomy with abdominal cancers, *Hepatogastroenterology*, vol. 34 6 (pg. 280–284).
80. **Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, KomminothP,et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the management of patients withdigestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumorsyndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.

81. **Fottner, C., Ferrata, M., & Weber, M. M. (2017).**  
*Hormone secreting gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 18(4), 393-410.*
82. **Amarapurkar DN <sup>1</sup>, Juneja MP <sup>1</sup>, Patel ND <sup>1</sup>, Amarapurkar AD <sup>2</sup>, Amarapurkar PD.**  
A retrospective clinico-pathological analysis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Department of Gastroenterology & Hepatology, Bombay Hospital. Medical Research centre  
Department of Pathology, BYL Nair Ch Hospital, Mumbai (2007).
83. **Doris T. Chan, Andrea O. Y. Luk, W. Y. So, Alice P. S. Kong, Francis C. C. Chow, Ronald C. W. Ma, and Anthony W. I. Lo.**  
Natural history and outcome in chinese patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: – a 17-year retrospective analysis. *BMC EndocrDisord.*(2016); 16: 12.
84. **Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM.**  
The clinical relevance of chromogranin a as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *EndocrinolMetabClin North Am* 2011;40:111-34.
85. **Strosberg J.**  
Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2012;26:755-73.
86. **Maxwell J, O'Dorisio T, Howe J.**  
Biochemical Diagnosis and Preoperative Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors – *Surgical Oncology Clinics.*2016.
87. **E.T.Janson, L.Holmberg, M.Stridsberg, B.Eriksson, E.Theodorsson, E.Wilander&K.Oberg.**  
Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Annals of Oncology* 8:685-690
88. **GUSTAVE ROUSSY – les tumeurs neuro-endocrines,**  
Cancer campus Grand Paris, 2017
89. **Cadiot G, Baudin E, Coriat R, Couvelard A, de Mestier L, Dromain C, Gaujoux S, Gincul R, Lepage C, Lombard-Bohas C, Poncet G, Roquin G, Ruszniewski P, Smith D, Walter T.**  
«Tumeurs neuro-endocrines». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 12-10-2017, [En ligne] <http://www.tncd.org>

90. **Lévy P ,RuszniewskiP.**  
Tumeurs endocrines non fonctionnelles du pancréas.Hépatologie 2002 [7-107-A-62].
91. **Jessica E Maxwell and James R Howe .**  
Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinicianInt J EndocrOncol. 2015;  
2(2): 159-168.
92. **ModlinIM , Gustafsson BI , Kidd M .**  
Tumeurscarcinoïdes gastro-intestinales.Dans: CW Howden , BJ , AL Buchman , DC Metz , Modlin  
IM , éd. Progrès dans les maladies digestives . Bethesda, Md: AGA Institute Press, 2007
93. **Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U.**  
Mallorca Consensus Conference Participants, European Neuroendocrine Tumor Society.  
ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors:  
radiological examinations. Neuroendocrinology. 2009;90(2):167-183. The most recent  
guidelines for neuroendocrine tumors (NETs) set forth by the European Neuroendocrine  
Tumor Society (ENETS).
94. **Joseph S, Wang YZ, Boudreaux JP, et al.**  
Neuroendocrine tumors: current recommendations for diagnosis and surgical  
management. Endocrinol.Metab.Clin.North Am. 2011;40(1):205-231
95. **Dromain C, De Baere T, Lumbroso J, et al.**  
Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of  
somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance  
imaging. J. Clin. Oncol. 2005;23(1):70-78.
96. **Schima W:**  
MRI of the pancreas: tumours and tumour-simulating processes. Cancer Imaging  
2006;6:199-203.
97. **N.aitLhachmi.**  
Tumeurs neuroendocrines digestives. Université CADI AYYAD. Faculté de médecine et de  
pharmacie Marrakech. Thèse 37 ;2011.
98. **Rigaberta J, De Clermontb H.**  
Outils diagnostiques et plus particulièrement, place de la scintigraphie dans les tumeurs  
neuroendocrines : l'exemple d'un vipome dans une NEM de type 1.  
Annales d'Endocrinologie 2007;68(2-3):199-203.

99. **Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al.**  
Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro–enteropancreatic tumours. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998;25:1396–1403. An excellent early study comparing three methods of conventional imaging in NETs.
100. **Sundin A, Eriksson B, Bergström M, Långström B, Öberg K, Örléfors H.**  
PET in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;1014(1):246–257.
101. **Bhate K, Mok WY, Tran K, Khan S, Al-Nahhas A.**  
Functional assessment in the multimodality imaging of pancreatic neuroendocrine tumours. *MinervaEndocrinologica.* 2010;35(1):17–25.
102. **Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al.**  
High prognostic value of 18F–FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long–term evaluation. *J Nucl Med.* 2014; 55(11):1786–1790.
103. **Ito T, Igarashi H, Nakalura K et al.**  
Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol.* 2015
104. **Couvelard A.**  
Tumeurs endocrines gastro–intestinales : particularités morphologiques et clinico–pathologiques. *Ann Pathol.* 2005.
105. **Scoazec J–Y,**  
TENpath les membres du réseau. Le réseau TENpath, réseau d'expertise anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines malignes de l'adulte, sporadiques et familiales : premier bilan et premières leçons. 2014.
106. **Yacoub M, Laban E, Jamet C, Levillain P.**  
Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives. *MédecineNucl.* 2009.
107. **Rindi G, Inzani F, Solcia E.**  
Pathology of Gastrointestinal Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010.
108. **Mansencal N, Mitry E, Bachet J–B, Rougier P, Dubourg O.**  
Echocardiographic Follow– Up of Treated Patients With Carcinoid Syndrome. *Am J Cardiol.* 2010.

109. **Rindi G, Couvelard A, Scoazec J-Y, Bordi C.**  
Evaluation de la malignité dans les tumeurs endocrines digestives : Recommandations pratiques. *Annales de Pathologie* 2005;25(6):487-98.
110. **ChettyR.**  
An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8):1285-9.
111. **Metz D-C, Jensen R-T.**  
Gastrointestinal neuroendocrine tumors : Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135:1469-92.
112. **Kloppel G, Anlauf M.**  
Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Bestpract Res ClinGastroenterol* 2005;19(4):507-17.
113. **Klöppel G, Couvelard A, PerrenA, Nilsson O, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2008.
114. **Klimstra DS.**  
Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol*.2013.
115. **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.
116. **Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J.**  
WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, 2017.
117. **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 ArchInt J Pathol*.2007.

118. **Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al.**  
The clinicopathologic heterogeneity of Grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology* 2017;104:85–93.
119. **Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruzniewski P.**  
Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist*. 2016.
120. **J. Scoazec, A. Couvelard, pour le Réseau TENpath,**  
*Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future*, le 21 novembre 2017.
121. **Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C.**  
TNM classification of malignant tumors. 8th ed Hoboken: Wiley-Blackwell; 2016.
122. **De Mestier, L., Fine, C., Gincul, R. et Cadiot, G. (2017).**  
Endoscopic treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Côlon & Rectum*, 11 (4), 239–246.
123. **Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Muresan M, et al.**  
Prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal. *Ann Chir.* 2004.
124. **Le Borgne J.**  
Place de la chirurgie dans le traitement des tumeurs endocrines gastro-intestinales et duodeno-pancréatiques. *J Radiol.* 2006
125. **EQUIPE DE RECHERCHE EN ONCOLOGIE TRANSLATIONNELLE (EROT).**  
UNIVERSITE MOHAMMED V, RABAT, MAROC, Référentiel adaptatif des Tumeurs neuroendocrines digestives, version du 12/10/2018.
126. **Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Pavel M, Rinke A, Falconi M, de Herder WW;**  
all other Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017 (sous presse).

127. **Elias D, Lasser P, Ducreux M, Dromain C et al.**  
Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery*.2003.
128. **Que FG, Nagorney DM, KvolsLK et al.**  
Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas.*Am J Surg*.1995.
129. **www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-l-oesophage/La-chirurgie.**
130. **O'Toole D., Kianmanesh R., and Caplin M.:**  
ENETS 2016 Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103: pp. 117-118
131. **Alain Sauvanet,**  
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of surgery, *Annals of Endocrinology (AnnalesD'Endocrinologie, English Edition)*, 2019. souspresse.
132. **Kianmanesh, R., Farges, J Belghiti et al.**  
Localisation peropératoire et principes du traitement chirurgical des tumeurs endocrines du pancréas.2002
133. **O'Toole D.**  
Tumeurs endocrines de l'estomac, de l'intestin grêle, du côlon et du rectum. *Gastroentérologie Clin Biol*.2006.
134. **KraimpsJ-L, Beaulieu A.**  
le traitement chirurgicale des tumeurs neuroendocrines digestives. *Medecine*
135. **Peix J-L, Proye C.**  
Stratégie et technique dans le traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno pancréatiques.*TechniquesChirurgicalesAppareil Digestif* 2006[40-883].
136. **Landry CS, Lin HY, Phan A., et al:**  
la résection des ganglions lymphatiques mésentériques à risque est associée à une amélioration de la survie chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. *World J Surg* 2013; 37: pp. 1695-1700

137. **Motz BM, PD Lorimer, Boselli D., et al:**  
lymphadénectomie optimale dans les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle: analyse  
du NCDB. J GastrointestSurg 2018; 22: pp. 117-123
138. **Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Muresan M, Klein M, Weryha G, et al.**  
Prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal. Annales  
de chirurgie 2004;129(10):563-70.
139. **Arnold R.**  
Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects,  
classification, staging, prognosis and therapeutic options. BestPract Res  
ClinGastroenterol.2005.
140. **Boleslawski E, Pruvot F-R et al.**  
Surgical management of liver metastases from gastrointestinal endocrine  
tumors.Gastroentérologie Clin Biol.2010.
141. **Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J et al.**  
Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine  
tumors: an 85-case French multicentric report. 2008.
142. **Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J.**  
Neuroendocrine tumors metastatic to the liver:  
How to select patients for liver transplantation? J Hepatol. 2007
143. **Bedenne L, Brix-Benmansour H, Chayvialle J-A, Ducreux M, Elias D, Goichot B et al.**  
<http://www.snfge.asso.fr/data/moduleDocument/Publication/5/1252.htm>
144. **Traitement endoscopique du tube digestif.**  
Disponible sur :<http://www.chirurgie-besancon.com.doc>
145. **DelleFave G, O'Toole D, Sundin A, et al (2016)**  
ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendo- crine Neoplasms.  
Neuroendocrinology103:119-24
146. **Inbal Uri and Simona Grozinsky-Glasberg,**  
Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic  
neuroendocrine tumors (GEP-NETs).Clin DiabetesEndocrinol. 2018; 4: 16.

147. **Kaltsas, G., Mukherjee, J.J., Plowman, P.N., and Grossman, A.B. (2001).**  
The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 55, 575– 587.
  
148. **Mitry, E., Baudin, E., Ducreux, M., Sabourin, J.C., Rufié, P., Aparicio, T., Aparicio, T., Lasser, P., Elias, D., Duvillard, P., et al. (1999).**  
Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer* 81, 1351–1355.
  
149. **Moertel, C.G., Kvols, L.K., O’Connell, M.J., and Rubin, J. (1991).**  
Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68, 227–232.
  
150. **Sun, W., Lipsitz, S., Catalano, P., Mailliard, J.A., Haller, D.G., and Eastern Cooperative Oncology Group (2005b).** Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 4897–4904.
  
151. **Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape UF et al.**  
La chimiothérapie streptozocine / 5-fluorouracile est associée à une réponse durable chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées du pancréas. *Eur J Cancer (Oxford, Angleterre: 1990)* 2015; 51 (10): 1253–1262. doi: 10.1016 / j.ejca.2015.04.005.
  
152. **Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B.**  
Streptozocin et 5-fluorouracil pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas: efficacité, facteurs pronostiques et toxicité. *Neuroendocrinologie.* 2016; 103 (3–4): 345–353. doi: 10.1159 / 000439086.
  
153. **Okusaka T, Ueno H, Morizane C, S Kondo, Y Sakamoto, H Takahashi et al.**  
Chimiothérapie cytotoxique pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques. *J Hépatobiliaire–pancréatique Sci.* 2015; 22(8): 628–633. doi: 10.1002 / jhbp.257.
  
154. **Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH, Oberg K, Strosberg JR, Spada F, et al.**  
Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects. *Neuroendocrinology* 2015;101:274–88.

155. **Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al.**  
Le témozolomide en monothérapie est efficace dans le traitement des tumeurs neuroendocrines malignes avancées. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (10): 2986–2991. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-06-2053.
156. **Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al.**  
Chimiothérapie de première intention à base de capécitabine et de témozolomide chez des patients atteints d'un carcinome endocrinien pancréatique métastatique. *Cancer.* 2011; 117 (2): 268–275. doi: 10.1002 / cncr.25425.
157. **Fine RL, AP Gulati, BA Krantz, RA Moss, S Schreiber, DA Tsushima, et al.**  
Capécitabine et témozolomide (CAPTEM) dans le traitement des cancers neuroendocriniens bien différenciés et métastatiques: le Centre du pancréas de l'Université Columbia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71(3): 663–670. doi: 10.1007 / s00280-012-2055-z.
158. **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.
159. **Moertel C.**  
– An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1503–1522.
160. **Frame J, Kelsen D, Kemeny N et al. –**  
A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. *Am J ClinOncol*1988 ; 11 : 490–495.
161. **Haller DG, Schutt A, Dayal Y, Ryan L, Lipsitz S. –**  
Chemotherapy for metastatic carcinoid tumors : an ECOG phase II–III trial. *Proc Am SocClinOncol*1990 ; 9 : 102.
162. **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.
163. **Fjallskog M-LH, Janson ET, Eriksson BK et al.**  
Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology.*2008.

164. **Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. –**  
Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet–cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1189–1194.
165. **Hadoux J, Malka D, Caramella C, Guigay J, et al.**  
Post–first–line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *EndocrRelat Cancer*.2015.
166. **Hentic O, Hammel P, Couvelard A et al.**  
FOLFIRI regimen: an effective second–line chemotherapy after failure of etoposide–platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *EndocrRelat Cancer*.2012.
167. **Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology*.2009
168. **Kunz PL.**  
Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success. *J Clin Oncol*. 2015.
169. **Borson–Chazot F.**  
Radiothérapie métabolique des tumeurs endocrines gastro–entéro– pancréatiques par les analogues radio–marqués de la somatostatine. *Ann Endocrinol*. 2006.
170. **Mohid S Khan and Martyn E Caplin.**  
Therapeutic management of patients with gastro–entéro–pancreatic neuroendocrine tumors. 2011.
171. **Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, Lofberg AM, Lorelius LE & Oberg KE**  
1998 Liver embolization of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 83:2293–2301.
172. **Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El AY, Couvelard A, O’Toole D, Mitry E, Hentic O, Hammel P, Levy P et al.**  
2007 Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemo embolisation for liver metastases of endocrine tumors. *British Journal of Cancer* 96:49–55.
173. **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

174. **Yao JC, Fazio N, Singh S, et al.**  
Everolimus for the treatment of advanced, non- functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*.2016.
175. **Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al.**  
SunitinibMmlate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
176. **Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruzsniowski P, Dominguez-TinajeroS,et al.**  
Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advancedwell-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*2014;50:3107-15.
177. **Ducreux M, Dahan L, Smith D, O’Toole D, Lepère C, Dromain C, et al.**  
Bevacizu-mab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastaticwell-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50:3098-106.
178. **Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al.**  
Everoli-mus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
179. **Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al.**  
Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9808):2005-12.
180. **Lombard-Bohas C, Yao JC, Hobday T, Van Cutsem E, Wolin EM, Panneerselvam A, et al.**  
Impact of prior chemotherapy use on the efficacy of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial. *Pancreas*. 2015;44(2):181-9.
181. **Capdevila J, Sevilla I, Alonso V, Antón Aparicio L, Jiménez Fonseca P, GrandeE, et al.**  
Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combinationwith targeted therapies in patients with neuroendocrine tumours in clinicalpractice: a retrospective cross-sectional analysis. *BMC Cancer* 2015;15:495.

- 182. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Korbonits M.**  
Le rôle des analogues de la somatostatine dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. *Endocrinol de cellules de Mol.* 2008; 286 (1-2): 238-250. doi: 10.1016 / j.mce.2007.10.006.
- 183. C Bousquet, C Lasfargues, Chalabi M, Billah SM, Susini C, D Vezzosi, et al.**  
Revue clinique: justification scientifique actuelle de l'utilisation des analogues de la somatostatine et des inhibiteurs de mTOR dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. *J Clin EndocrinolMetab.* 2012; 97 (3): 727-737. doi: 10.1210 / jc.2011-2088.
- 184. Oberg KE, JC Reubi, DJ Kwekkeboom, EP Krenning.**  
Rôle des somatostatines dans le développement et le traitement de tumeurs neuroendocrines neuro-gastro-entéropancréatiques. *Gastroenterol.* 2010; 139 (3): 742-53, 53.e1. doi: 10.1053 / j.gastro.2010.07.002.
- 185. Alonso-Gordoa T, Capdevila J.**  
Grande et sa mise à jour sur les GEP-NET: biothérapie pour les tumeurs neuroendocrines. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172 (1): R31 - R46. doi: 10.1530 / EJE-14-0354.
- 186. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J et al.**  
Lignes directrices consensuelles ENETS pour les normes de soins des néoplasmes neuroendocriniens: thérapie systémique - biothérapie et nouveaux agents ciblés. *Neuroendocrinologie.* 2017; 105 : 266-280. doi: 10.1159 / 000471880.
- 187. SidérisL, Dubé P, Rinke A.**  
Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *The Oncologist.* 2012.
- 188. 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.
- 189. Kulke MH, Shah MH, Blaszkowsky LS, et al.**  
Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015. *J Natl ComprCancNetw.* 2015.
- 190. Schöber C, Schmoll E, Stahl M et al.**  
Antitumour effect and symptomatic control with interferon alpha 2b in patients with endocrine active tumours. 1992.

191. **Creutzfeldt W, Bartsch HH, Stöckmann F.**  
Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon- $\alpha$  and octreotide. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1991.
192. **Zhou Y, Wang S, Oberg K.** Effects of interferon alpha on the expression of p21<sup>cip1</sup>/waf1 and cell cycle distribution in carcinoid tumors. *Cancer Invest.* 2002.
193. **Zhou Y, Wang S, Oberg K et al.**  
Inhibition of CDK2, CDK4 and cyclin E and increased expression of p27<sup>Kip1</sup> during treatment with interferon- $\alpha$  in carcinoid tumor cells. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1999.
194. **Khan MS, Caplin ME.**  
Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011.
195. **Kölby L, Persson G, Ahrén B et al.**  
Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br JSurg.* 2003.
196. **Strosberg JR, Fisher GA, GEPNET treatment Consensus Panel, Cherepanov D, et al.**  
Systemic treatment in unresectable metastatic well-differentiated carcinoid tumors: consensus results from a modified delphi process. *Pancreas.* 2013.
197. **Attal N.**  
Traitements de la douleur neuropathique. *Presse Med* 2008 ; 37 (2 Pt 2) :346-53.
198. **Beziaud N, Laval G, Rostaing S.**  
Traitement de la douleur chez le patient adulte relevant de soins palliatifs. *Rev Prat* 2009 ; 59 :799- 808.
199. **Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, le B, et al.**  
ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016
200. **Niederle B, Pape U-F, Costa F et al.**  
ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016.

201. **Lardière–Deguelte S, de Mestier L et al.**  
Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal–Sparing Surgery. *Neuroendocrinology*.2016.
202. **Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec J–Y, Lombard–Bohas C, et al.**  
Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann SurgOncol*. 2015.
203. **Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al.**  
The high–grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J SurgPathol*. 2015.
204. **Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW et al.**  
NANETS treatment guidelines: well–differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*.2010.
205. **Caplin ME, Pavel M, Sedláčková E, et al.**  
Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.2014.
206. **Rinke A, Müller H–H, Schade–Brittinger C et al.**  
Placebo–Controlled, Double–Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*.2009.
207. **Maire F, Lombard–Bohas C, O’Toole D, et al.**  
Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well–differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*.2012.
208. **de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M et al.**  
GEP–NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP–NETs. *Eur J Endocrinol*.2015.
209. **Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI.**  
Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment PharmacolTher*.2010.

210. **Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G et al.**  
Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J GastroenterolHepatol.* 2013.
211. **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.
212. **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. *EndocrRelat Cancer.* 2011.
213. **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.
214. **Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC.**  
Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 2014.
215. **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.
216. **Pellat A, Wislez M, Svrcek M, Hammel P.**  
Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs. 2016.
217. **Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, et al.**  
Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:963-70.
218. **Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al.**  
Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ( $\geq 10\%$ ) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:665-71.

219. **Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, et al.**  
Prognos-tic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrinotumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1083-97.
220. **Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, .**  
Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *AnnOncol.*2001;12:1295-300.

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**أورام الغدد الصماء العصبية بالجهاز الهضمي الخصائص  
التشخيصية و العلاجية تجربة المستشفى الجامعي  
محمد السادس بمراكش**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 25 / 06 / 2019

من طرف

**السيدة يسرى الهائد**

المزودة في 26 غشت 1993 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

أورام الغدد الصماء العصبية بالجهاز الهضمي - الجراحة - العلاج الموجه

**اللجنة**

الرئيس

**ع. اللوزي**

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

**غ. بلبركة**

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض السرطان

**أ. فخري**

السيد

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

**س. لعلي**

السيدة

أستاذة مبرزة في الفحص بالأشعة

الحكام