

PLAN

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODE	9
RESULTATS	13
A. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :	14
B. ÉTUDE CLINIQUE :	18
C. EXAMENS PARACLINIQUES :	23
D. TRAITEMENTS :	35
E. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :	45
F. REcul :	55
DISCUSSION	61
I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	62
II. DIAGNOSTIC POSITIF	66
III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	78
IV. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION HISTO- PRONOSTIQUE :	95
V. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :	105
VI. TRAITEMENT :	109
VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :	149
VIII. EVOLUTION :	153
CONCLUSION	157
RESUME	159
ANNEXES	162
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	174

ABREVIATIONS

TNE	: Tumeur neuroendocrine
TNEP	: Tumeur neuroendocrine du pancréas
NEM1	: Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
HCD	: Hypocondre droit
ACE	: Antigènecarcino-embryonnaire
CA 19-9	: Antigène carbohydrate 19-9
AFP	: Alpha fœto-proteine
CA 125	: Cancer Antigen 125
VBP	: Voie biliaire principale
VBIH	: Voies biliaires intra-hépatiques
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
IRM	: Imagerie par resonance magnétique
FOGD	: Fibroscopie œso-gastro-duodénale
DPC	: Duodéno-pancréatectomiecéphalique
SPG	: Splénopancréatectomie
CNE	: Carcinome neuroendocrine
5 FU	: 5-fluorouracile
TNEP NF	: Tumeur neuroendocrine du pancréas non fonctionnelle
CD 56	: Cluster de différenciation 56
N CAM	: Neural CellAdhesionMolecule
VHL	: Von Hippel Lindau
NF1	: Neurofibromatose 1

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

TNEP F	: Tumeur neuroendocrine du pancréas fonctionnelle
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
VIP	: Peptide vasoactif intestinal
GRF	: Growth Releasing Factor
ACTH	: AdrenoCorticoTropic Hormone
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
Cg A	: Chromogranine A
5- HIAA	: Acide 5-hydroxyindol-acétique
5 HT	: 5-hydroxy-tryptamine
SRS	: Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
TEP	: Tomographie par émission de positrons
18 FDG	: 18 fluorodeoxyglucose
NSE	: Enolase spécifique des neurones
TNM UICC	: classification TNM de l'Union internationale contre le cancer
PTH	: Parathormone
SZE	: Syndrome de Zollinger Ellison
SSP	: Survie sans progression
RVI	: Radiothérapie vectorisée interne

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares ayant la capacité d'exprimer des facteurs communs aux cellules nerveuses et aux cellules endocrines [1]. Elles se développent à partir de cellules productrices d'hormones et peuvent atteindre des glandes endocrines ou des tissus comportant un système endocrinien diffus tels que les muqueuses digestives et respiratoires.

Les TNE du pancréas (TNEP) sont des tumeurs rares qui se développent aux dépens des îlots endocrines du pancréas. Elles représentent 1 à 2% de toutes les tumeurs pancréatiques et 7% de toutes les tumeurs neuroendocrines [2]. Leur évolution est généralement lente avec des taux de survie à long terme plus élevés que les tumeurs du pancréas exocrine [3, 4].

Elles forment un groupe très hétérogène de tumeurs; nous distinguons les tumeurs non fonctionnelles non sécrétantes et les tumeurs fonctionnelles responsables de symptômes secondaires à la production tumorale de peptides hormonaux (insuline, gastrine, glucagon, peptide vaso-intestinal, somatostatine...). La majorité des TNEP (60 à 90%) sont non fonctionnelles [5].

Bien que plus de 90% des TNEP sont sporadiques, certaines tumeurs peuvent survenir dans le cadre de syndromes génétiques héréditaires, le plus souvent une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). [6, 7]

La résection chirurgicale complète joue un rôle important dans le traitement curatif des patients atteints de TNEP. Cependant, contrairement à l'adénocarcinome du pancréas, la chirurgie de la tumeur et des métastases peut être envisagée quand la résection chirurgicale de la totalité de la tumeur et des métastases est possible, ou dans le cadre de résection chirurgicale palliative [5]. Le choix de l'intervention chirurgicale, y compris l'énucléation, la pancréatectomie médiane, la pancréatectomie distale et la splénectomie, la pancréatectomie distale sanssplénectomie, la duodéno-

pancréatectomie céphalique ou la pancréatectomie totale, dépend essentiellement de la taille et de la localisation de la tumeur [8].

Le pronostic des TNEP dépend des facteurs clinico-pathologiques notamment : la taille, la différenciation et l'indice de prolifération de la tumeur qui donnent un aperçu sur l'agressivité de la tumeur et la probabilité d'atteinte ganglionnaire [9, 10].

Notre prise en charge s'appuie sur une approche multidisciplinaire spécialisée en collaboration entre chirurgiens, oncologues, gastro-entérologues et anatomopathologistes.

Les stratégies thérapeutiques ont connu de nombreux progrès ces dernières années grâce à une meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, biologiques et histo-pronostiques.

L'actualisation de la classification OMS de juillet 2017 a apporté des modifications et des enrichissements substantiels dans la classification des TNEP par rapport à la classification précédente de 2010.

A la lumière de ces données, l'entité TNEP est encore peu étudiée en matière de bibliographie, toujours sujette à des études plus approfondies, nous avons décidé de mener notre étude pour mieux élucider les différents angles de cette pathologie.

MATERIEL ET METHODE

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, à propos de 18 patients, réalisée sur une période de 10 ans à partir du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2020, menée aux services de chirurgie viscérale A et B du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès.

Notre étude inclut tous les patients diagnostiqués de tumeur neuroendocrine du pancréas au CHU Hassan de Fès, prouvée histologiquement sur prélèvement de biopsie ou de résection chirurgicale.

II. Patients :

La liste des patients a été déterminée à partir des registres de patients des services de chirurgie viscérale A et B ainsi que les registres de comptes rendus anatomopathologiques du service d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès.

Tous les patients ayant une tumeur neuroendocrine de localisation autre que le pancréas ou ayant un dossier incomplet ou n'ayant pas de preuve histologique, ont été exclus de l'étude.

III. Méthodes :

Le diagnostic a été confirmé pour tous nos malades sur l'étude histologique de spécimens de biopsie ou de pièces opératoire avec parfois recours à l'étude immuno-histochimique.

Les tumeurs ont été classées selon la classification OMS 2010 réactualisée pour l'ensemble de nos malades.

Les stratégies thérapeutiques ont été établies lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) rassemblant les chirurgiens, les oncologues, les gastro-entérologues et les anatomopathologistes.

IV. Recueil des données :

Les différentes données de nos patients ont été recueillies au niveau du :

- Service de chirurgie viscérale B
- Service de chirurgie viscérale A
- Service d'anatomie pathologique
- Service d'endocrinologie
- Service d'oncologie

Les données des patients ont été collectées à partir des dossiers médicaux papiers, électroniques (HOSIX), des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques.

Les patients ont été convoqués par appel téléphonique en Janvier 2021 pour s'informer de l'évolution après traitement et déterminer le statut de survie.

Tous les paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients ont été recueillis et regroupés dans une fiche d'exploitation (ANNEXE1).

V. Analyse statistique :

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les données personnelles et les caractéristiques de la maladie. Les fréquences ont été utilisées pour présenter les variables qualitatives alors que les moyennes et les écarts types ont été utilisés pour les variables quantitatives.

L'étude de survie a été réalisée par la méthode de Kaplan–Meier alors que le test de Log Rank a été utilisé pour comparer les moyennes de survie en fonction des différents facteurs étudiés.

Le niveau de signification a été fixé à 5%, l'analyse statistique a été réalisée par Dr Ibtissan El Harch (médecin résidente au laboratoire d'épidémiologie du CHU–Hassan II de Fès) à l'aide du logiciel SPSS.

RESULTATS

A. Profil épidémiologique :

1. Fréquence :

Notre étude a colligé un nombre total de 18 cas de tumeurs neuroendocrines du pancréas sur une période de 10 ans allant de Janvier 2010 à Décembre 2020.

L'incidence moyenne est de 1.8 cas/ an. La plus grande fréquence a été enregistrée en 2016 avec 4 cas (22.2% de la totalité des cas) et la plus faible en 2010 et 2011 ou aucun cas n'a été rapporté.

La répartition du nombre de cas sur les 10 années est la suivante (Figure 1) :

- 2020 : 1 cas, soit 5.5%
- 2019 : 1 cas, soit 5.5%
- 2018 : 2 cas, soit 11.1%
- 2017 : 3 cas, soit 16.6%
- 2016 : 4 cas, soit 22.2%
- 2015 : 1 cas, soit 5.5%
- 2014 : 3 cas, soit 16.6%
- 2013 : 1 cas, soit 5.5%
- 2012 : 2 cas, soit 11.1%
- 2011, 2010 : 0 cas

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

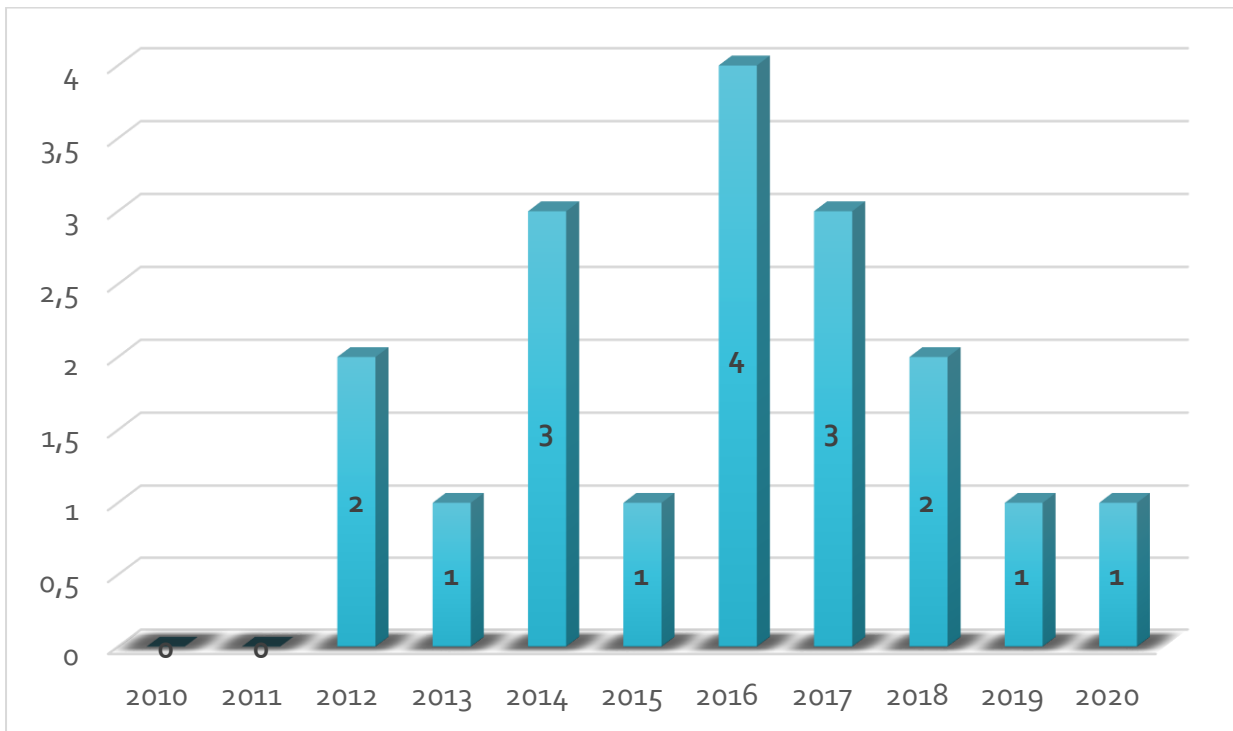


Figure 1 : La répartition du nombre de cas sur les 10 années d'étude

Parmi les 18 cas colligés, 16 cas étaient des tumeurs non fonctionnelles soit 88.8% de l'ensemble des cas de la série et seulement 2 cas (11.1%) étaient des tumeurs sécrétantes, plus précisément des insulinomes. (Figure 2)

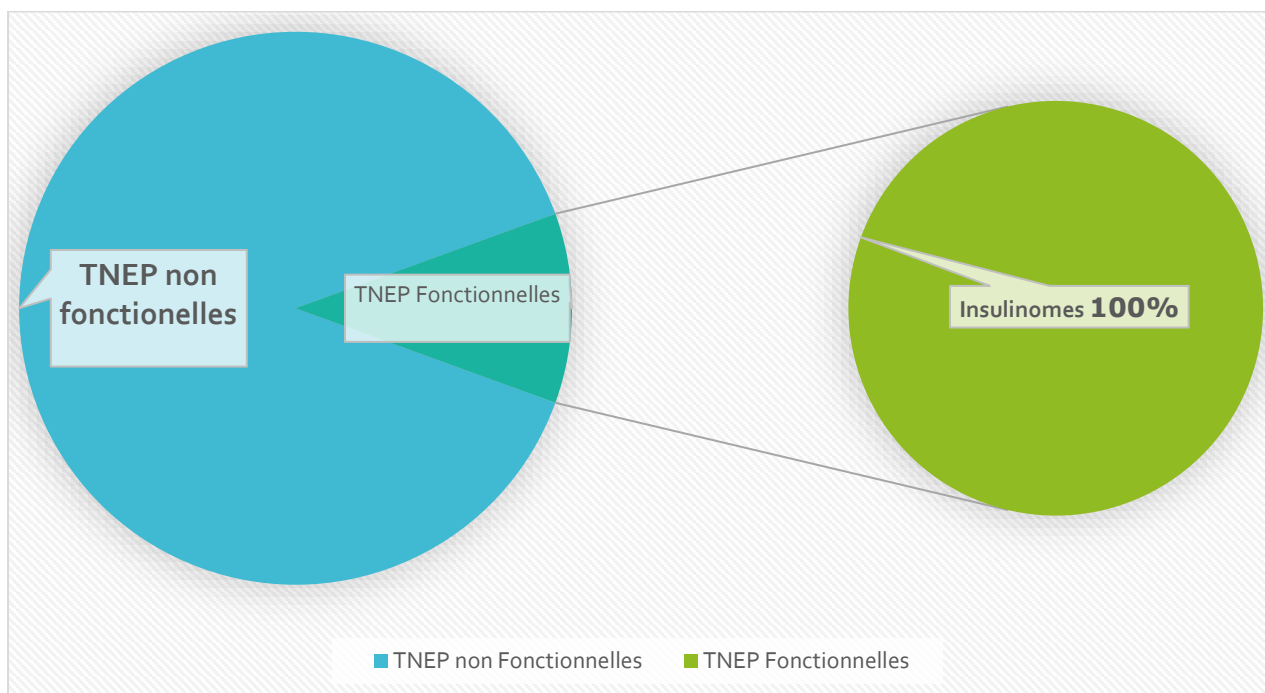


Figure 2 : Répartition des cas selon la nature fonctionnelle de la tumeur

2. Âge :

L'âge moyen de nos malades était de 52 ans avec des extrêmes allant de 16 à 78 ans. La tranche d'âge prédominante est de 46– 60 ans. (Figure 3)

L'analyse de l'âge des malades selon la nature endocrine de la tumeur :

- Pour les tumeurs non fonctionnelles, l'âge moyen des patients était 54 ans allant de 25 à 78 ans.
- Pour les tumeurs fonctionnelles représentées par 2 cas d'insulinome du pancréas, l'âge moyen des patients était 36 ans allant de 16 à 55 ans.

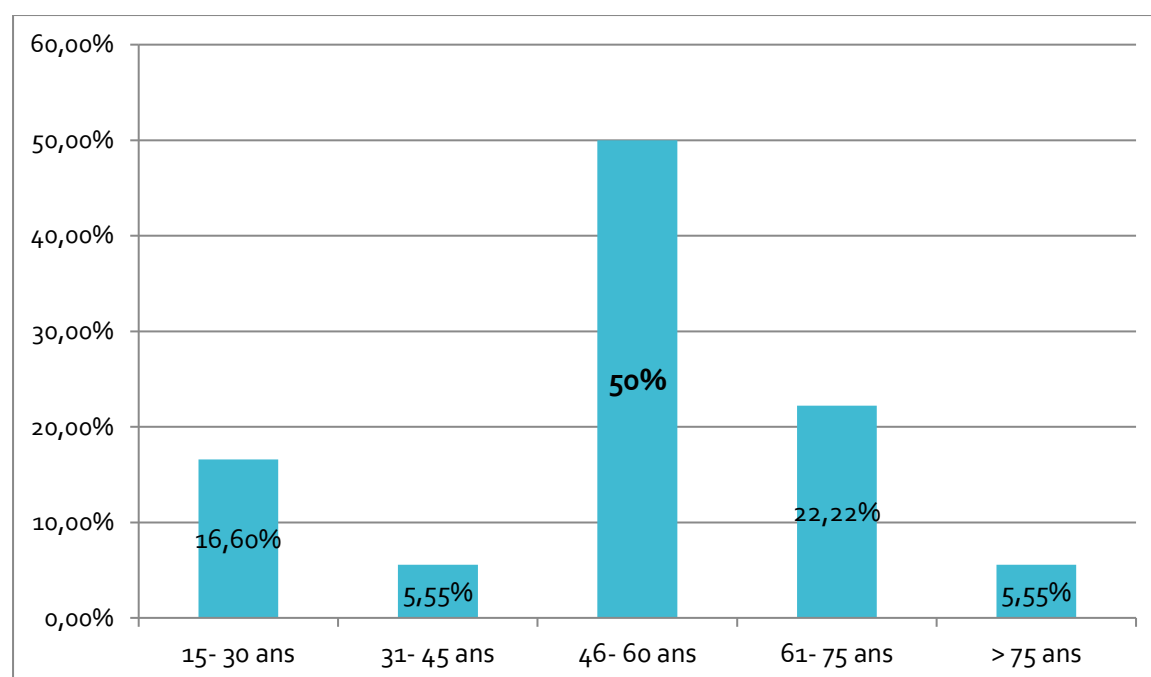


Figure 3 : Les différentes tranches d'âge de nos patients

3. Le sexe :

Dans notre série, nous avons noté une discrète prédominance masculine: le sexe masculin représente 55.5% des cas (10 cas), alors que le sexe féminin 44.4% (8 cas). (Figure 4)

- Pour les tumeurs non fonctionnelles, 6 cas étaient des femmes et 10 cas étaient des hommes.
- Pour les insulinomes du pancréas, les 2 cas étaient des femmes.

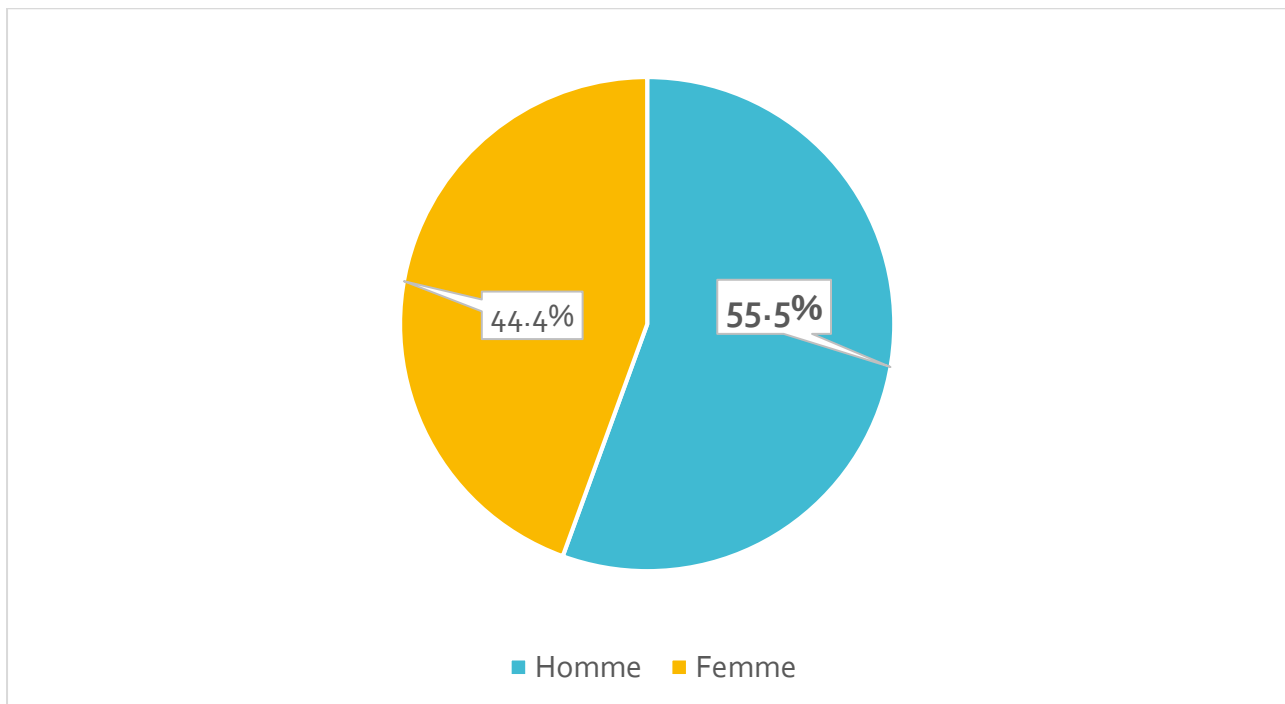


Figure 4 : Répartition des cas selon le sexe

B. Étude clinique :

1. Antécédents :

✓ Personnels :

a. Diabète :

Le diabète était retrouvé chez 3 personnes, soit 16,6% du total des malades.

b. HTA :

2 malades étaient hypertendus, soit 11,1% des cas.

c. Tabac :

5 de nos malades avaient un antécédent de tabagisme chronique, soit 27,8% des cas.

d. Chirurgie :

Un antécédent de cholécystectomie a été retrouvé chez 5 patients, soit 27,7% des cas.

Un de nos malades était opéré pour une perforation d'ulcère bulbaire et une autre patiente pour une masse ovarienne bénigne.

e. Autres :

Aucun cas de nos malades n'avait un antécédent de pancréatite chronique, de dysthyroïdie, de NEM1 ou de néoplasie.

✓ Familiaux :

a. Endocrinopathie :

2 de nos patients avaient un antécédent familial de diabète, soit 11,1% des cas.

Aucun de nos patients n'avait un antécédent de NEM1 familiale.

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

b. Néoplasie :

Un seul malade de notre série avait un antécédent de néoplasie familiale soit 5,5%.

c. Autres :

Aucun cas de nos malades n'avait un antécédent familial de pancréatite chronique ou de maladie de Von Hippel Lindau.

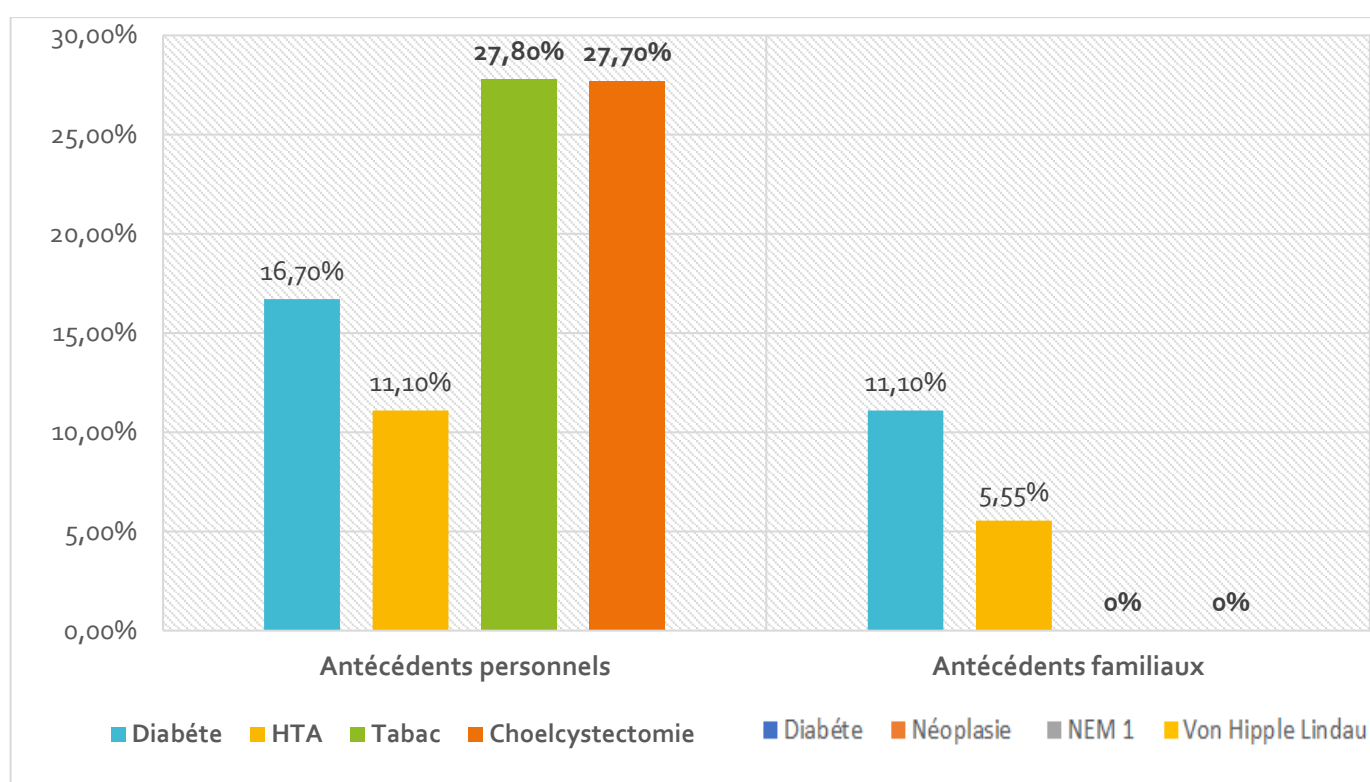


Figure 5 : Répartition des différents antécédents personnels et familiaux

2. Les circonstances de découverte :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et le diagnostic chez nos malades était de 7 mois.

Tous nos malades étaient symptomatiques. Aucun cas de dépistage ou découverte fortuite n'a été retrouvé.

Dans notre étude, la symptomatologie clinique a été dominée par :(Figure 6)

- La douleur abdominale dans 16 cas (88.8%) représentée par des épigastralgies dans 9 cas (50%) et des coliques hépatiques dans 7 cas soit 38.88% de nos patients.
- L'ictère était présent chez 8 patients soit 44.4% des cas.
- Un amaigrissement non chiffré a été rapporté par 10 malades soit 55.5% des cas.
- Des signes de neuroglucopénie (hypersudation, palpitations et des troubles comportementaux ...) ont été retrouvés chez 2 de nos malades soit 11.1%.

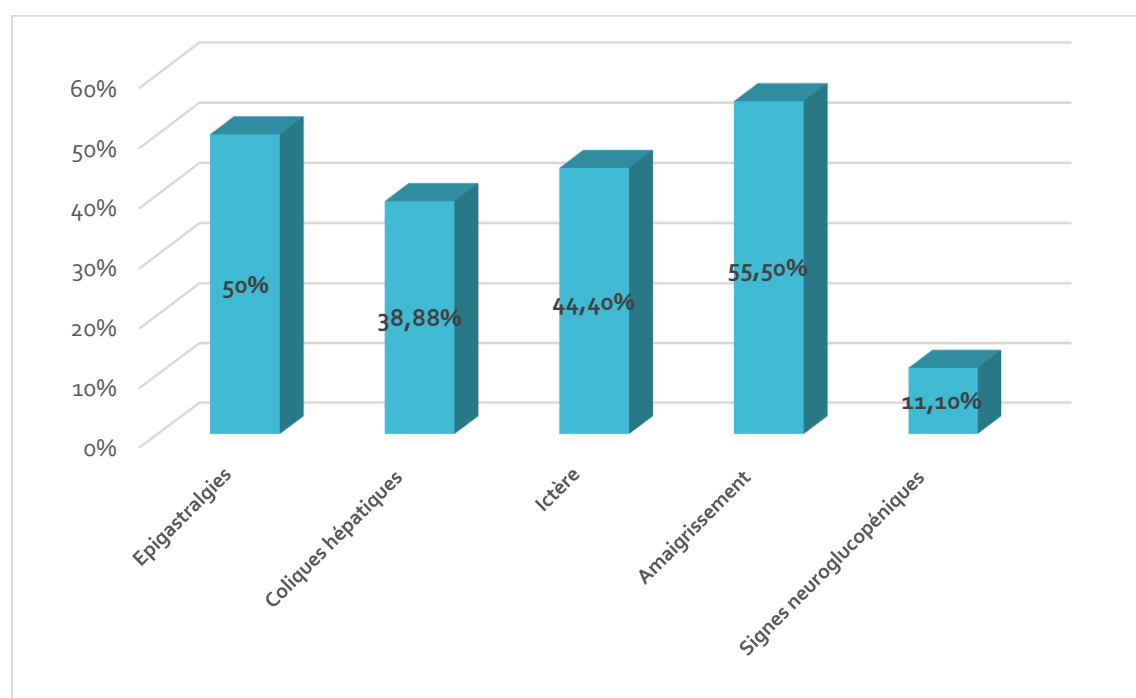


Figure 6 : Prévalence des signes fonctionnels

3. Signes physiques :

L'état général à l'admission était assez conservé chez la majorité de nos patients avec un score OMS qui variait entre 0 et 2. (Figure 7) (ANNEXE 2)

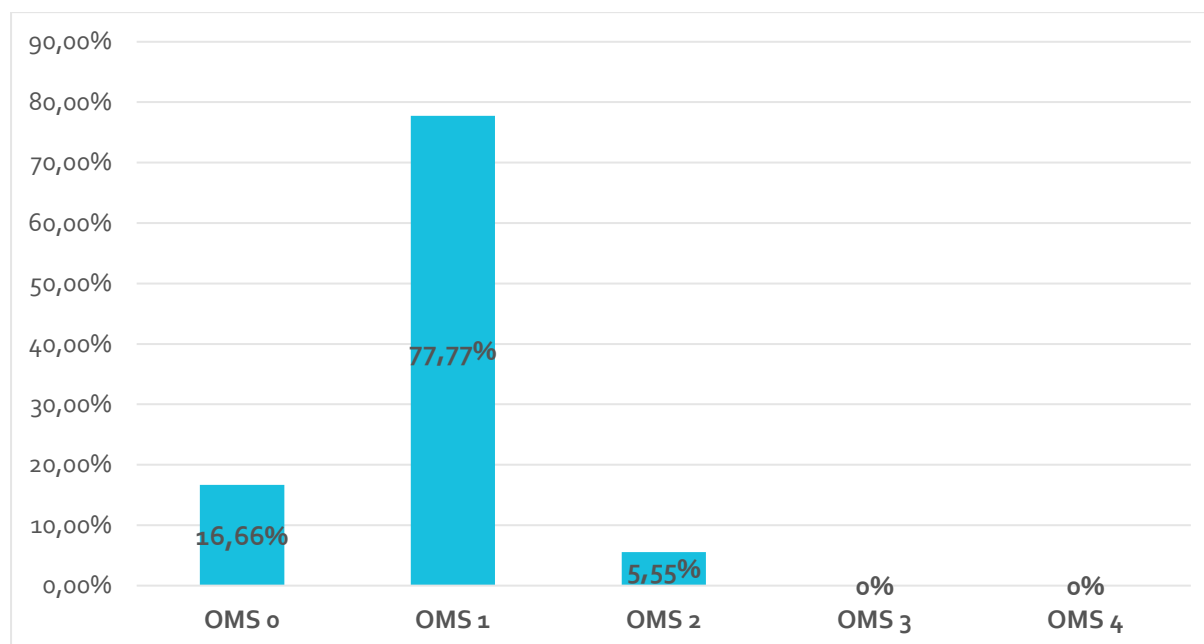


Figure 7 : Répartition du score OMS à l'admission

L'examen clinique était sans particularités chez 6 de nos malades (33.3%), tandis qu'il a objectivé :(Figure 8)

- Un ictère cutanéomuqueux chez 8 patients (44.4%).
- Une sensibilité abdominale chez 7 malades (39%): 4 patients présentaient une sensibilité de l'hypocondre droit (HCD)(22.2%) et 3 patients des épigastralgies (16.7%).
- Une masse épigastrique à la palpation chez un malade (5.55%) et une hépatomégalie chez un autre.
- Des mélénas ont été retrouvés chez un de nos malades (5.55%).
- Des lombalgies chez un patient (5.55%).

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

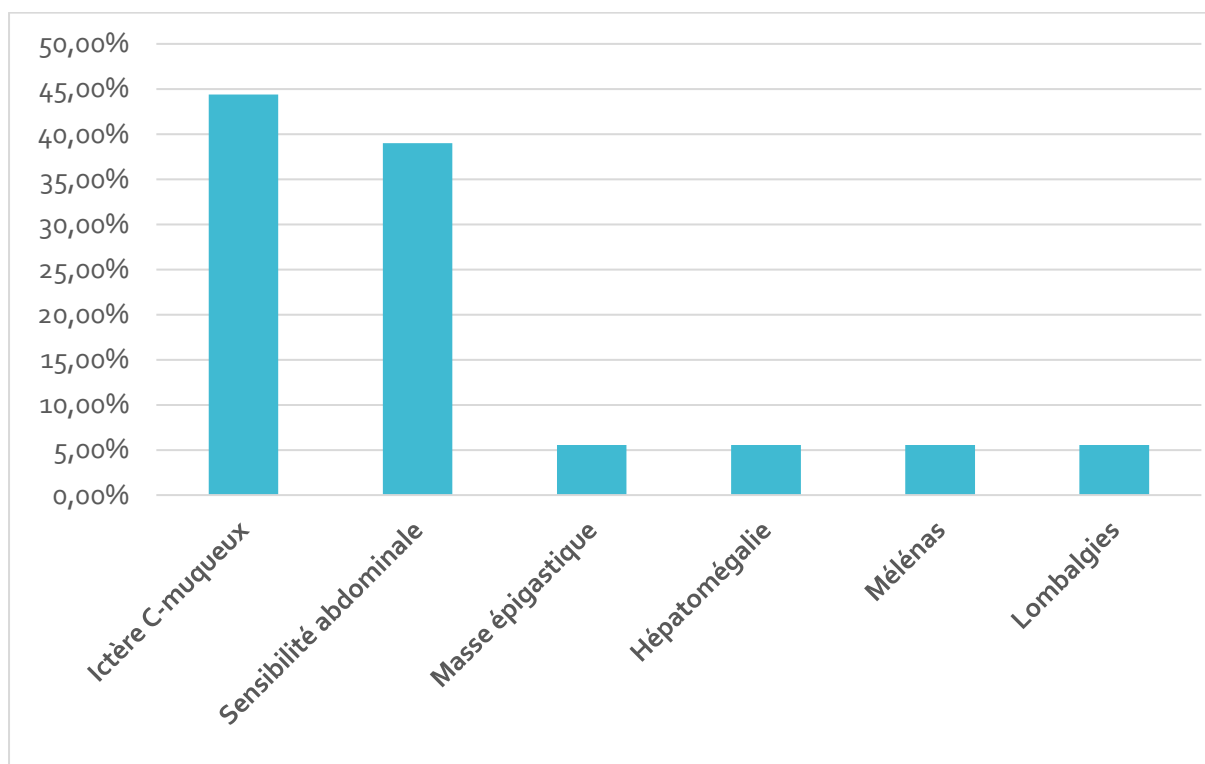


Figure 8 : Les différents signes physiques retrouvés chez les patients

C. Examens paracliniques :

1. Biologie :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique standard : Numération formule sanguine, ionogramme complet avec fonction rénale et bilan hépatique.

Les 2 malades présentant des signes de neuroglucopénie avaient une glycémie <0.5g/l contrôlée à 2 reprises, les dosages de l'insulinémie et du peptide C ont été réalisés, revenus élevés (Tableau 1). L'indice de Turner réalisé chez un patient était significativement élevé.

Tableau 1 : Valeurs de la glycémie, l'insulinémie et le peptide C chez les 2 patients avec signes neuroglucopéniques

	Glycémie (g/l)	Insulinémie (mUI/ l)	Péptide C (ng/ ml)
Patient 1	0.3	30.1	4.63
Patient 2	0.26	65.9	9.2

Le bilan biologique était marqué par la perturbation du bilan de cholestase chez 8 patients (44.4%), une cytolysé hépatique a été retrouvée chez 4 cas (22.2%).

Les marqueurs tumoraux, réalisés chez tous nos malades, étaient l'ACE et le CA19-9. L'ACE était anormalement élevé chez 4 patients (22.2%) et le CA 19-9 chez 2 patients (11.1%). Un dosage de l'AFP et le CA 125 était réalisé chez un seul malade revenant normal.

2. Imagerie :

a. Échographie :

10 de nos patients ont bénéficié d'une échographie abdominale, permettant d'évoquer le diagnostic dans 3 cas (30%) en montrant la présence de masses tissulaires de localisation pancréatique. Elle a mis en évidence la présence d'une dilatation bi-canaulaire de la voie biliaire principale (VBP) et du Wirsung chez 2 malades (20%), une dilatation de la VBP et des voies biliaires intra-hépatiques (VBIH) chez 4 malades (40%) et des localisations secondaires hépatiques chez 2 malades (20%). (Figure 9)

Une ponction biopsie hépatique percutanée écho-guidée a été réalisée chez un seul malade.

Une échographie per-opératoire du pancréas a permis de confirmer le siège exact de la tumeur chez un de nos patients.

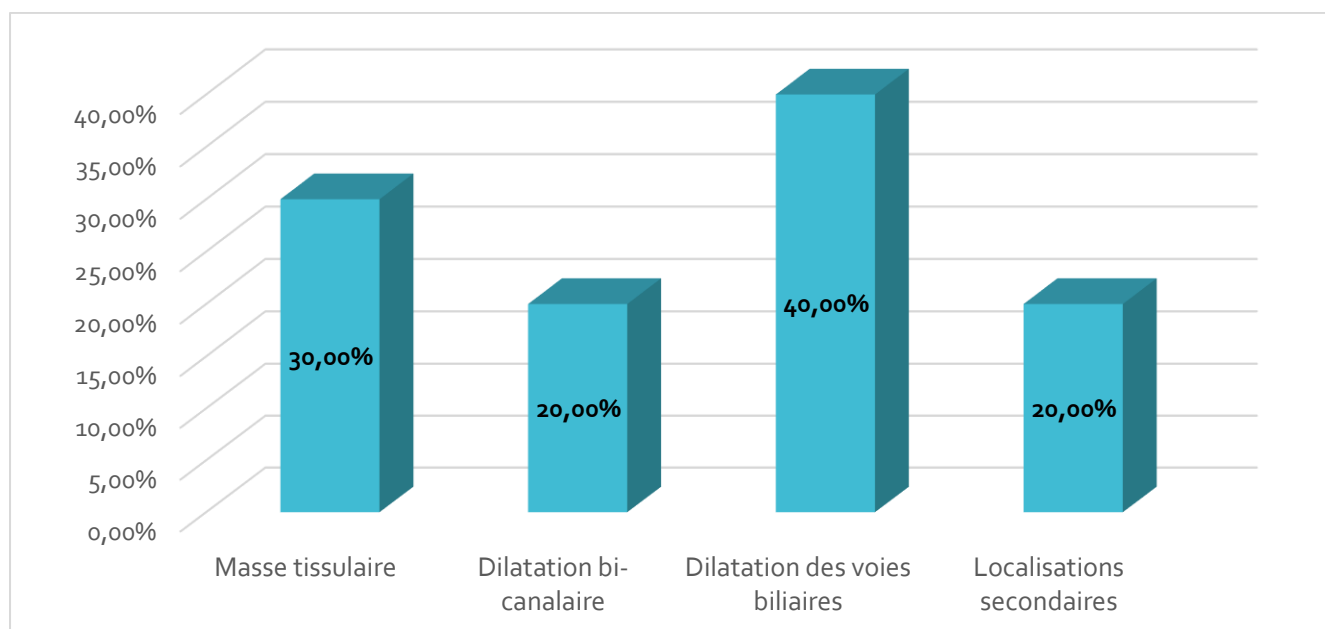


Figure 9 : Résultats de l'échographie abdominale

b. Tomodensitométrie :

Une tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne (TDM TAP) a été réalisée chez 17 malades de notre série (94.44%), un patient a bénéficié uniquement d'un complément de TDM thoracique.

Elle a objectivé la présence d'une masse tissulaire chez 15 de nos malades (83.3 %), précisant son siège, sa taille et ses rapports avec les structures de voisinage. Elle a permis, également, la réalisation d'un bilan d'extension à distance qui a montré des localisations secondaires à distance chez 3 malades (16.6%). (Tableau 2)

Une biopsie scanno–guidée percutanée de métastase hépatiques a été réalisée chez un de nos malades.

Tableau 2 : Résultats de la TDM abdominale

TDM abdominale	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Masse tissulaire du pancréas	15	83.3
Localisations secondaires	3	16.6



Figure 10 : TDM abdominale : Coupe axiale passant par l'étage abdomino-pelvien objectivant la présence d'un processus tissulaire du corps et de la queue du pancréas, bien limité, hyper-vascularisé au temps artériel, mesurant 53 mm de grand axe, envahissant la veine splénique en regard

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

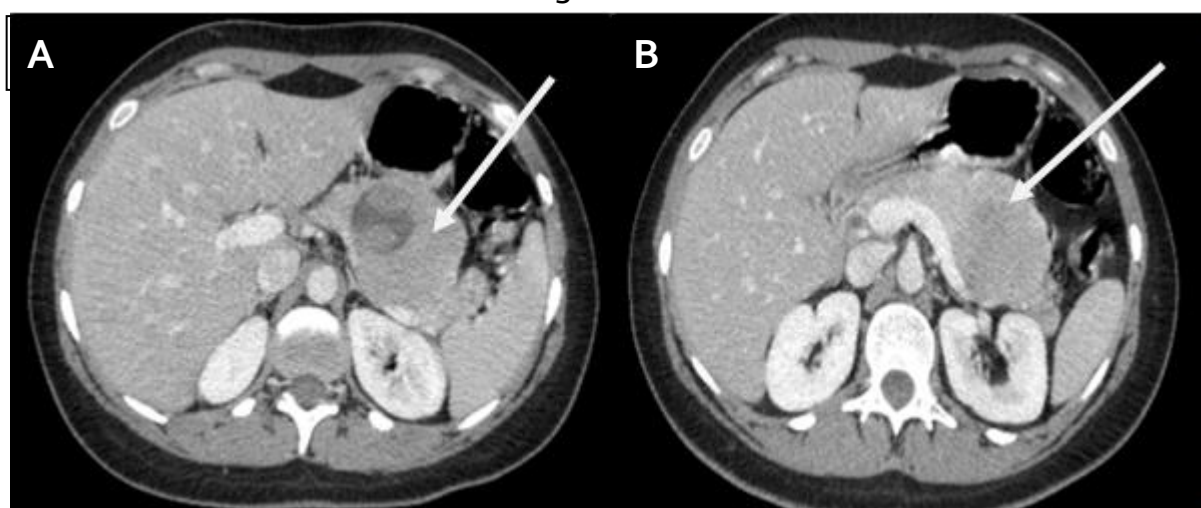


Figure 11 : TDM abdominale (A+B) : Coupes axiales passant par l'étage abdomino-pelvien objectivant la présence d'un processus tumoral à double composante kystique et charnue du corps du pancréas mesurant 50x60mm sans signes d'extension loco-régionale ni de localisation secondaire à distance

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–



Figure 12: TDM abdominale : Coupe axiale passant par l'étage abdomino-pelvien objectivant la présence d'un volumineux processus tumoral neuroendocrine du petit pancréas de Winslow de 76 x 41 mm envahissant l'artère et la veine mésentériques, responsable d'une dilatation des voies biliaires d'amont

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

c. IRM abdominale :

6 patients de notre série ont bénéficié d'une IRM abdominale dont un examen était artefacté et très difficile à interpréter, objectivant :

- La tumeur primitive : son siège, ses rapports avec les structures de voisinage et son extension à distance, chez 4 patients (22.2%).
- Une dilatation bi-canaulaire chez 3 patients (16.6%).
- Des localisations secondaires hépatiques chez un patient (5.55%).
- Un insulinome du l'uncus du pancréas, non visible sur la TDM, chez une patiente.



Figure 13 : IRM abdominale : Coupe axiale passant par l'étage abdomino-pelvien objectivant la présence d'une petite lésion tissulaire du l'uncus pancréatique en discret hypersignal T2, rehaussée précocement comme le parenchyme avec un lavage rapide, mesurant 14mm de diamètre évoquant un insulinome

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

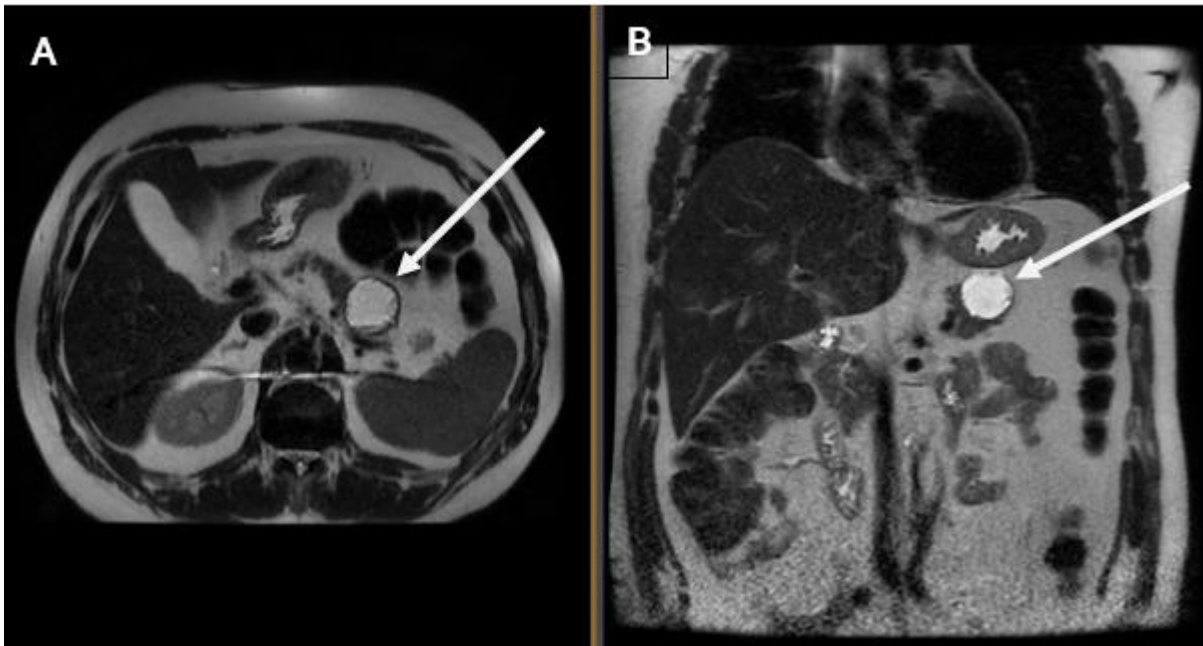


Figure 14: IRM abdominale : Séquences pondérées en T2 en coupe axiale (A) et coronale (B) : montrant une lésion kystique au niveau de la jonction corps-queue du pancréas, uni-loculée, arrondie, à paroi épaisse, en hyposignal T2 mesurant 8mm d'épaisseur maximale

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–



Figure 15 : IRM abdominale : Séquences fortement pondérées en T2 : TNE de forme kystique au niveau de la jonction corps-queue du pancréas ne communiquant pas avec le canal pancréatique principal

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

d. Écho-endoscopie :

Une écho-endoscopie a été réalisée chez 7 patients (38.8%). Cet examen a confirmé le diagnostic, en mettant en évidence la présence de petites lésions tissulaires du pancréas, dont il a précisé le siège exact et les différentes caractéristiques (mensurations, communication avec le Wirsung, les rapports avec les structures de voisinage...). Il a également montré la présence d'une dilatation bi-canalairé chez 2 malades (11.1%).

Deux de nos malades (11.1%) ont bénéficié de cytoponction à l'aiguille fine par écho-endoscopie permettant ainsi de confirmer le diagnostic et de préciser le type et le grade histologiques.

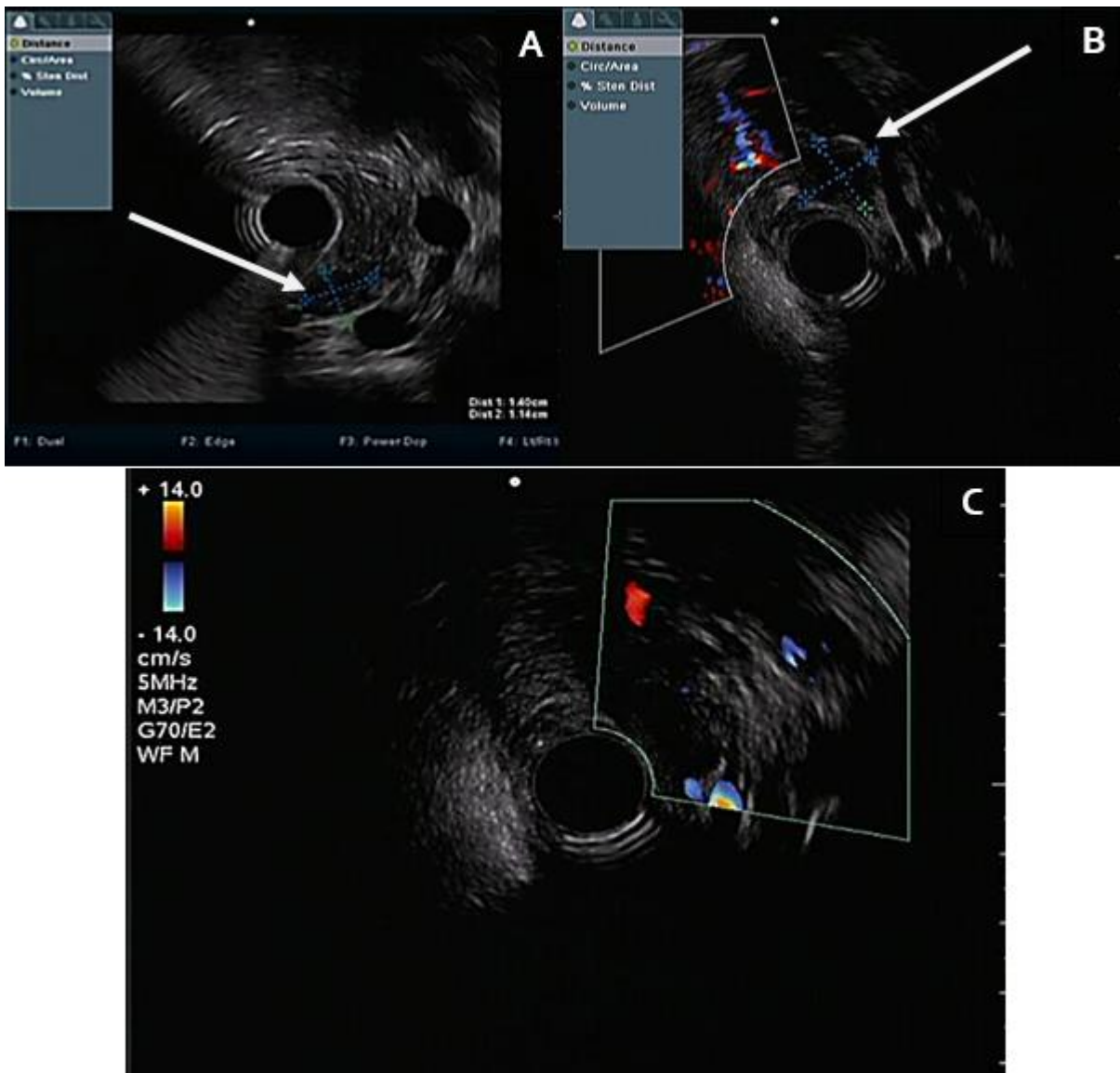


Figure 16 : Echoendoscopie (A+B+C) : montrant la présence au niveau du pancréas d'une lésion ovale hypoéchogène, homogène au niveau de l'union corps / queue (A), mesurant 14x14 mm, ne prenant pas le Doppler (B+ C)

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

e. Fibroscopie oeso-gastro-jéjunale :

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) a été réalisée chez 6 de nos malades (33.3%). Elle a noté la présence de varices gastriques chez un patient (5.5%), une infiltration de la papille à la duodénoscopie chez 2 malades (11.1%), une gastrite chez 2 malades (11.1%), tandis qu'elle était sans anomalies chez un patient.

f. Autres :

Aucun des malades de notre série n'a bénéficié d'octreoscan, d'angiographie ou de PET scan.

3. Localisation de la tumeur et des métastases :

a. Localisation de la Tumeur :

Dans notre étude, la répartition des tumeurs neuroendocrines du pancréas était comme suit : (Figure 17)

- Céphalique dans 7 cas (38.8%).
- Uncus dans un seul cas (5.5%).
- Isthmique dans un seul cas (5.5%).
- Corporéale dans 3 cas (16.6%).
- Corporéo-caudale dans 2 cas (11.1%).
- Caudale dans 4 cas (22.2%).

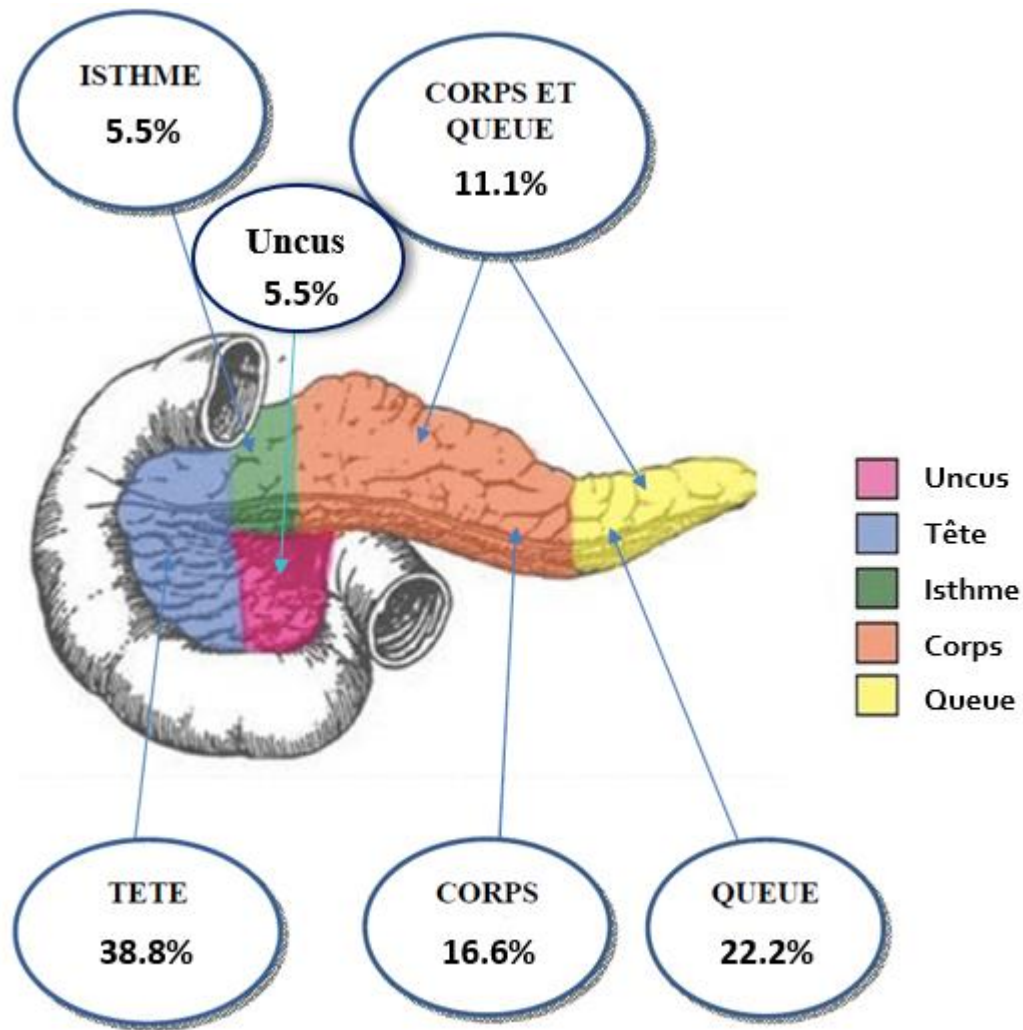


Figure 17 : La répartition des TNEP selon leur localisation

La taille des TNEP non fonctionnelles (16 cas) a varié entre 18mm et 150mm de grand diamètre avec une moyenne de 57.71mm.

La taille des insulinomes (2 cas) dans notre série était de 15mm de grand diamètre chez le 1^{er} patient et de 18 mm chez le 2^{ème} avec une moyenne de 16.5mm.

b. Localisations secondaires :

Dans notre série, 5 malades (27.7%) avaient des métastases lors du diagnostic et de l'exploration chirurgicale, dont quatre (22.2%) présentaient des métastases hépatiques et un (5.5%) des nodules péritonéaux et mésentériques. (Figure 18)

Aucun des malades de notre série ne présentait de métastases pulmonaires ou osseuses.

5 de nos malades (27.7%) présentaient des adénopathies au moment du diagnostic de localisation essentiellement coelio-mésentérique, hilare hépatique et para-aortique.

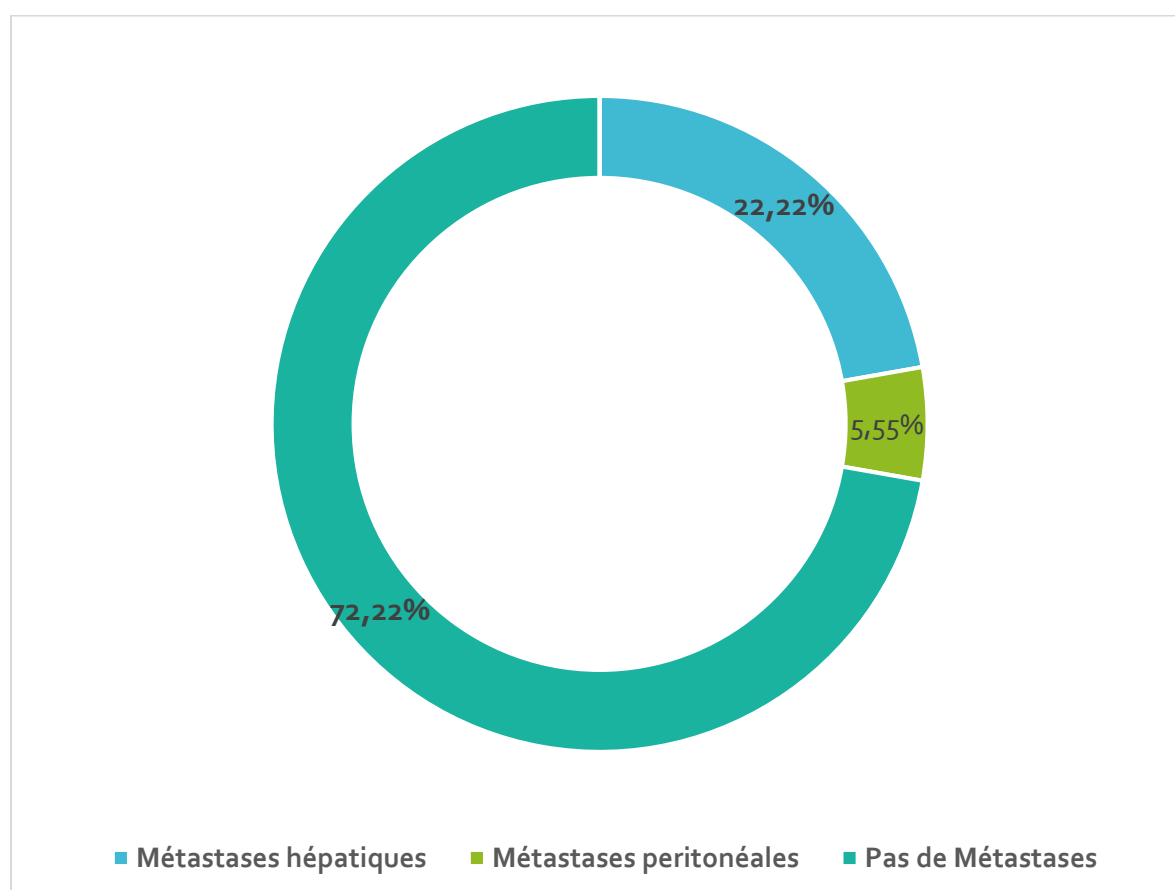


Figure 18 : La répartition des métastases au moment du diagnostic

D. Traitements :

1. Chirurgie :

a. Résécabilité :

Dans notre série, 15 malades (83.3%) ont été opérés, dont 11 ont bénéficié d'un traitement chirurgical curatif (73.3%), tandis que les autres (26.6%) d'une biopsie et de traitement chirurgical palliatif (tumeurs jugées non résécables à l'exploration chirurgicale).

Les 3 malades non opérés présentaient des tumeurs jugées non résécables lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire, vu la présence d'une extension loco-régionale et à distance. (Figure 19)

Aucun malade dans notre série n'a bénéficié d'une chirurgie de métastases hépatiques.

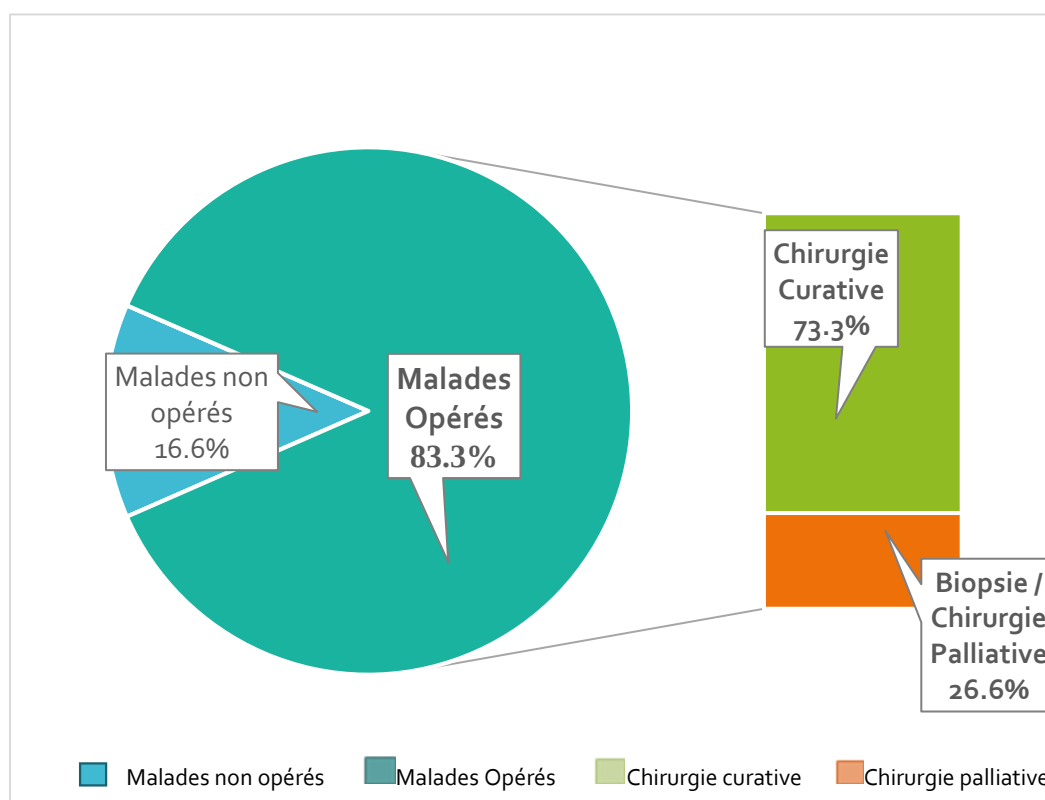


Figure 19 : Répartition des malades de notre série selon la résécabilité

b. Les voies d'abord :

Dans notre série de cas, les voies d'abord étaient différentes, réparties comme suit : (Figure 20)

- Médiane à cheval sur l'ombilic, élargie en sus ombilical chez 6 patients (33.3%).
- Bi-sous costale chez 4 patients (22.2%).
- Sous costale gauche élargie à droite pour 2 malades (11.1%).
- Laparoscopique chez 2 malades (11.1%), dont une patiente a bénéficié d'une pancréatectomie caudale et une autre de biopsie après exploration chirurgicale.

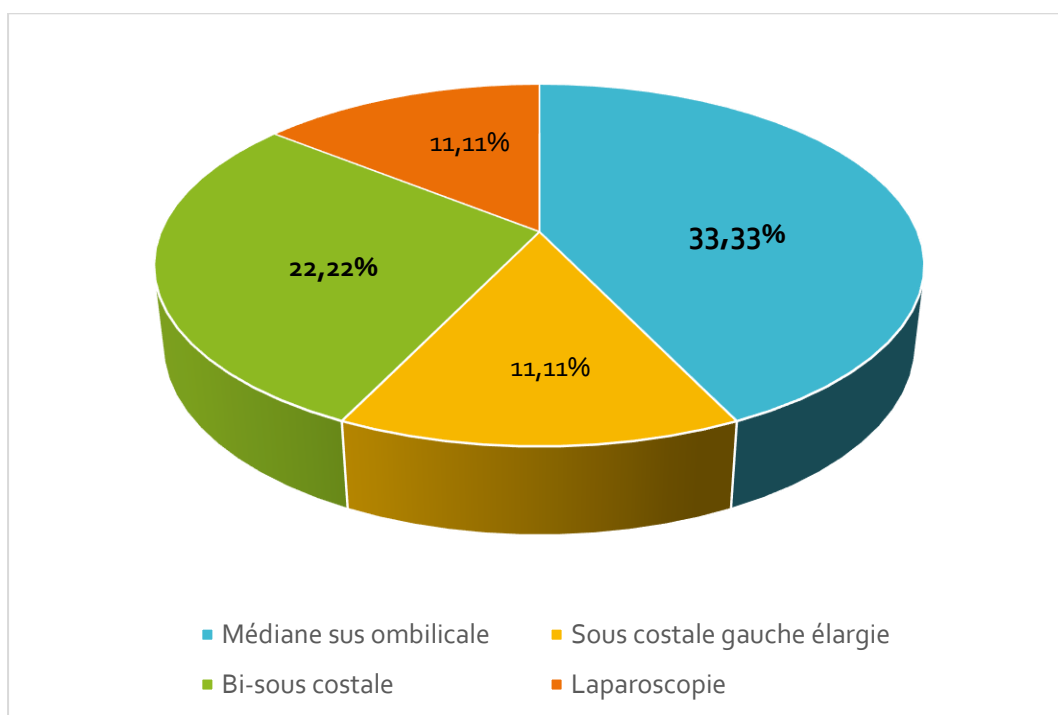


Figure 20 : Les différentes voies d'abord des malades opérés dans notre série

c. Gestes opératoires :

Parmi les 15 malades opérés dans notre série (Figure 21) :

- 4 malades (26.6%) ont bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).
- 3 Malades (20%) d'une spléno-pancréatectomie gauche (SPG).
- 2 malades (13.3%) d'une énucléation.
- Un malade (6.6%) a subi une pancréatectomie caudale laparoscopique et un autre (6.6%) une pancréatectomie médiane.
- Les 4 patients présentant des tumeurs non résécables à l'exploration chirurgicale ont bénéficié de biopsies chirurgicales, en complément d'une dérivation chez 2 patients (13.3%) : dérivation biliaire chez le 1^{er} patient et dérivation digestive chez le 2^{ème}.

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

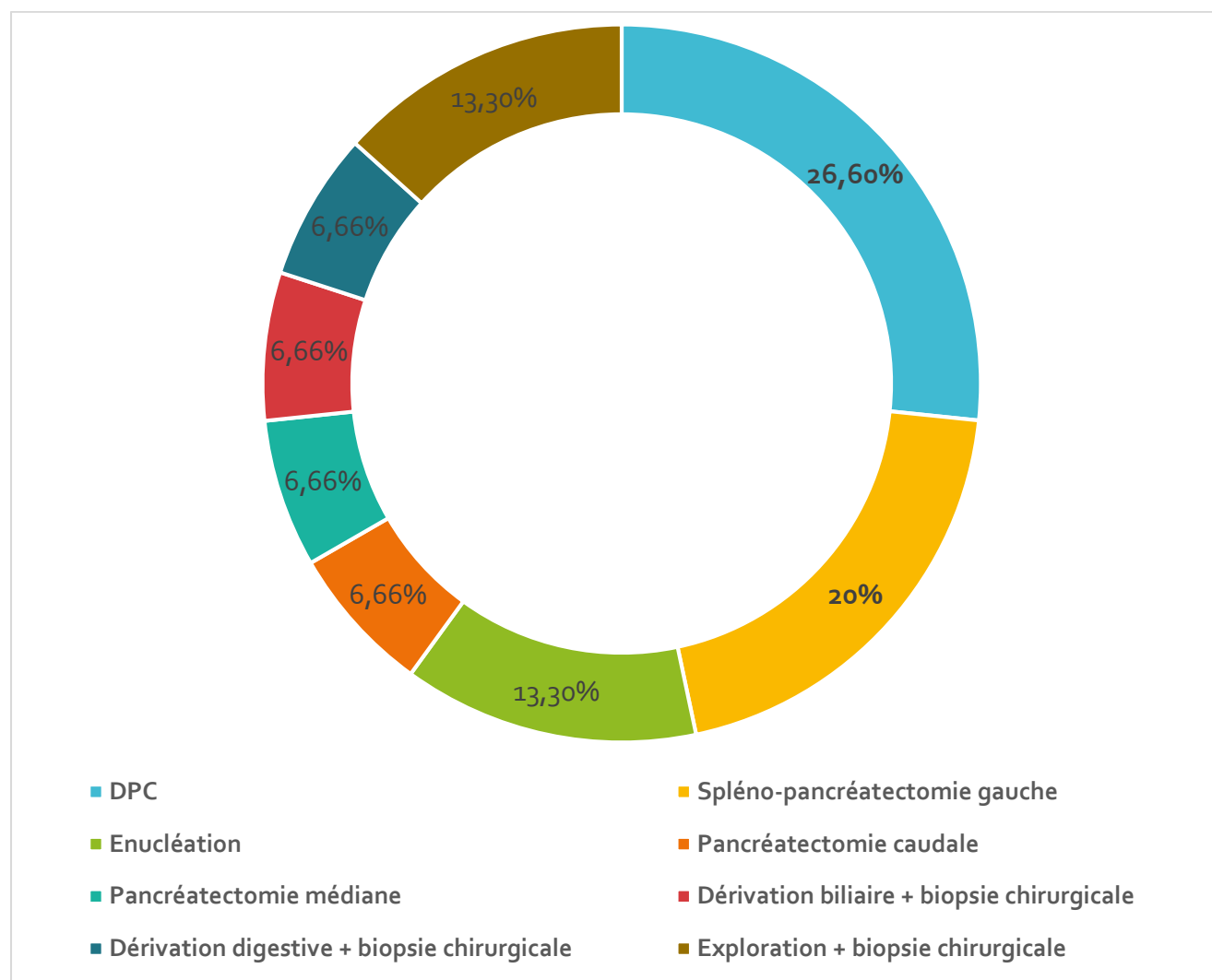


Figure 21 : La répartition des gestes opératoires réalisés chez nos patients opérés

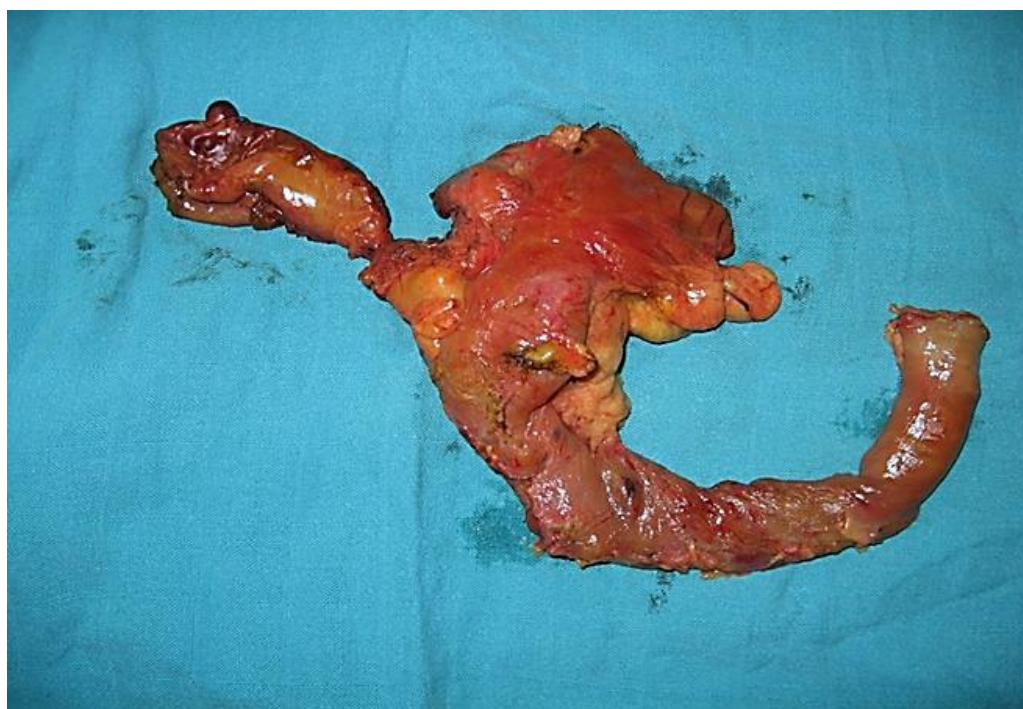


Figure 22: Pièce opératoire d'une duodéno-pancréatectomie céphalique

–Service de Chirurgie viscérale B CHU HASSAN II de Fès–

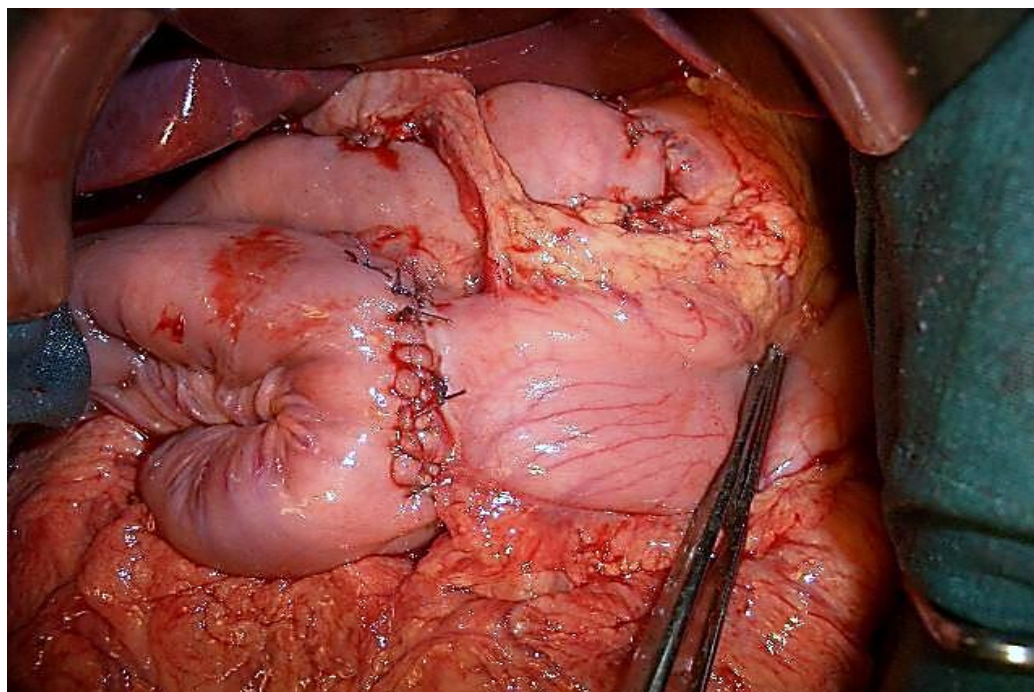


Figure 23 : Aspect opératoire après rétablissement de la continuité selon le montage de Child

–Service de Chirurgie viscérale B CHU HASSAN II de Fès–

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

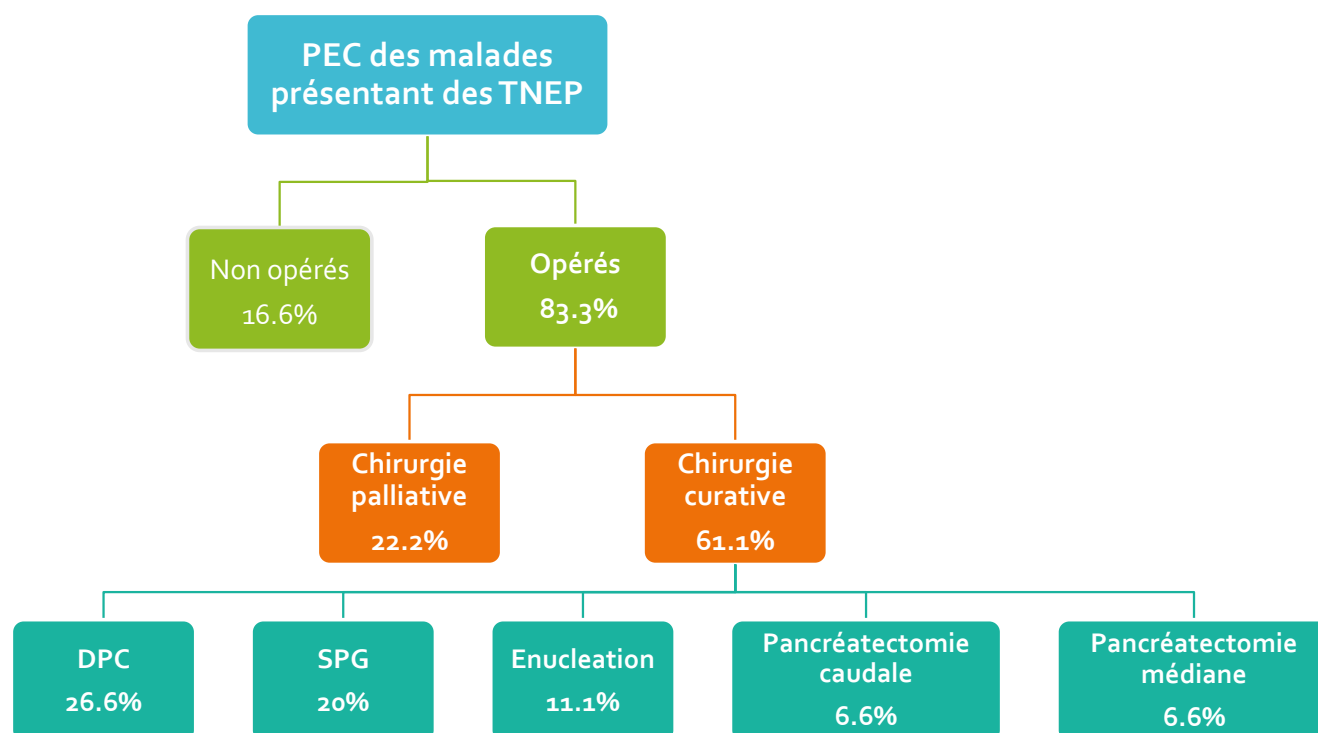


Figure 24 : Schéma récapitulatif de la PEC thérapeutique des TNEP dans notre série

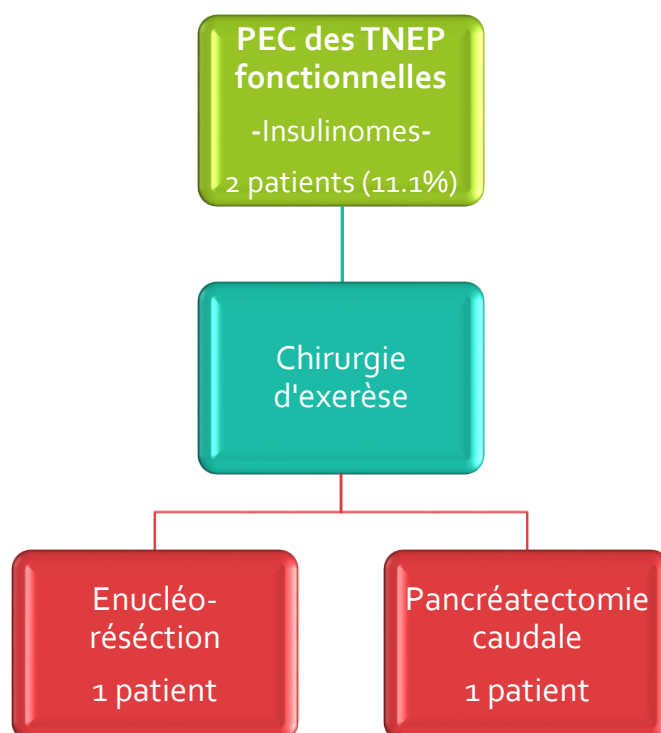


Figure 25 : Schéma récapitulatif de la PEC des TNEP fonctionnelles dans notre série

2. Complications chirurgicales :

11 de nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical curatif, nous avons eu comme complications :

a. Complications per-opératoires

Dans notre série, aucune complication per-opératoire n'a été rapportée.

b. Complications post-opératoires :

Dans notre série, une patiente (9.09%) a présenté comme complication un saignement post-opératoire, suspecté cliniquement devant l'instabilité hémodynamique, l'issue de sang par les drains chirurgicaux et la déglobulisation au bilan biologique, ce qui a nécessité une reprise chirurgicale à j4 du post-opératoire, avec à l'exploration un hémopéritoine de grand abondance en rapport avec le saignement d'une dilacération du pôle inférieur de la rate dont l'hémostase a été

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

obtenue par tamponnement et utilisation d'hémostatiques chirurgicaux.

3 malades (27.7%) ont présenté comme complication post-opératoire une collection profonde suite à une fistule pancréatique, qui a été traitée médicalement chez 2 patients et par un drainage endoscopique trans-gastrique chez un malade avec une bonne évolution.

Une infection de la paroi a été observée chez une patiente (9.09%), a bénéficié d'un traitement médical et des soins locaux avec bonne évolution.

Les suites post-opératoires étaient simples pour le reste de nos malades (63.63%). (Figure 26)

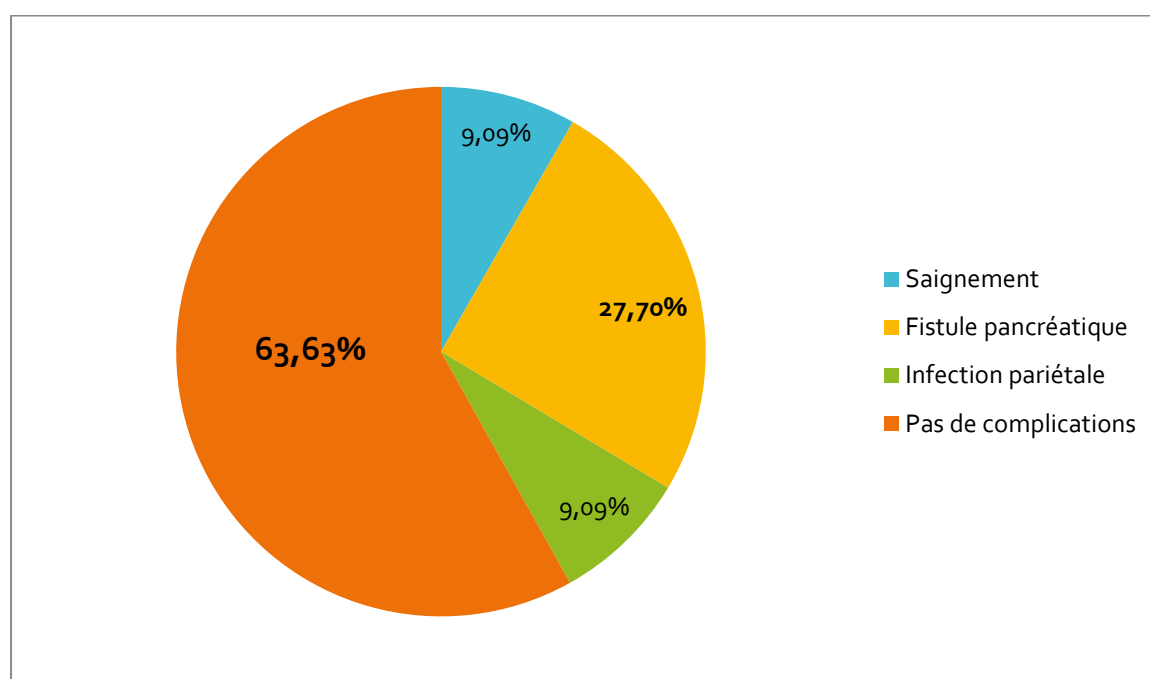


Figure 26 : Les complications post-opératoires

3. La chimiothérapie :

Dans notre série, 11 malades soit 61% des cas ont été adressés au service d'oncologie pour une chimiothérapie (Tableau3):

- Une chimiothérapie néo-adjuvante n'a été instaurée chez aucun de nos patients.
- 5 malades (45.45%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante en post-opératoire d'une chirurgie curative.
- 6 patients (54.54%) présentant des tumeurs jugées non résécables (soit à l'imagerie ou à l'exploration chirurgicale) ont reçu d'emblée une chimiothérapie palliative.

Tableau 3 : Traitement par chimiothérapie chez nos patients

	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Pas de chimiothérapie	7	38.8
Chimiothérapie :	11	61.1
Chimiothérapie adjuvante	5	45.45
Chimiothérapie palliative	6	54.54

L'indication de chimiothérapie a été retenue au cours de la RCP pour tous nos patients. Les protocoles de chimiothérapie adoptés par le service d'oncologie pour nos malades étaient :

- Pour les TNE peu différenciées (CNE) :

Cisplatine + étoposide IV

Cisplatine :75 mg/m²/j à J1

Etoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3

Reprise à J22

➤ Pour les TNE bien différenciées (TNE) :

– Évolutives :

Streptozotocine + 5FU IV

Streptozotocine : 500 mg/ m/j de J1 à J5.

5FU : 400 mg/m /j de J1 à J5

Reprise à J43

OU

Dacarbazine + 5FU

Acide folinique : 400 mg/m² à J1

5FU bolus : 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Dacarbazine : 400 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J21

OU

Sunitinib (Sutent) : 50mg 4 semaines On et 2 semaines Off

– Peu évolutives :

Analogues de la somatostatine : **Sandostatine**LP, IM : 30 mg/mois

4. Autres traitements :

Aucun de nos malades n'a bénéficié de radiothérapie, de radio-embolisation ou de chimio-embolisation.

E. Etude anatomo-pathologique :

Tous les malades de notre série présentent des tumeurs neuroendocrines confirmées histologiquement.

5 malades (27.7%) ont eu une preuve histologique pré-opératoire. Cette dernière a été obtenue par une cytoponction écho-endoscopique chez 3 patients (16.6%), par biopsie de métastases hépatiques écho-guidée chez un malade (5.5%) et scanno-guidée chez un autre (5.5%).

Dans notre étude, nous avons réalisé l'étude de 15 pièces opératoires dont 11 pièces de résection et 4 biopsies chirurgicales.

Les limites de résections chirurgicales étaient saines pour nos 11 patients (100%).

1. Macroscopie :

La taille moyenne à l'examen macroscopique des pièces opératoires de nos malades était de 3.9 cm.

La taille moyenne pour les tumeurs neuroendocrines du pancréas non fonctionnelles (TNEP NF) était de 4.32 cm et de 2.1 cm pour les insulinomes. (Tableau 4)

Tableau 4 : La taille (cm) des TNEP chez nos patients

Taille (cm)	TNEP NF (Nombre de cas)	Insulinomes (Nombre de cas)
< 2	1	1
2 à 4	3	1
> 4	5	0

2. Etude immuno-histochimique :

Une étude immuno-histochimique a été réalisée chez 12 de nos patients (66.6%), cherchant les marqueurs suivants :

- La chromogranine A : exprimée fortement chez tous les malades avec un taux de positivité de 100%.
- La synaptophysine : était positive à l'immuno-histochimie de nos 12 malades (100%).
- CD56 (N-CAM) : recherché et retrouvé positif chez 2 patients (16.6%).

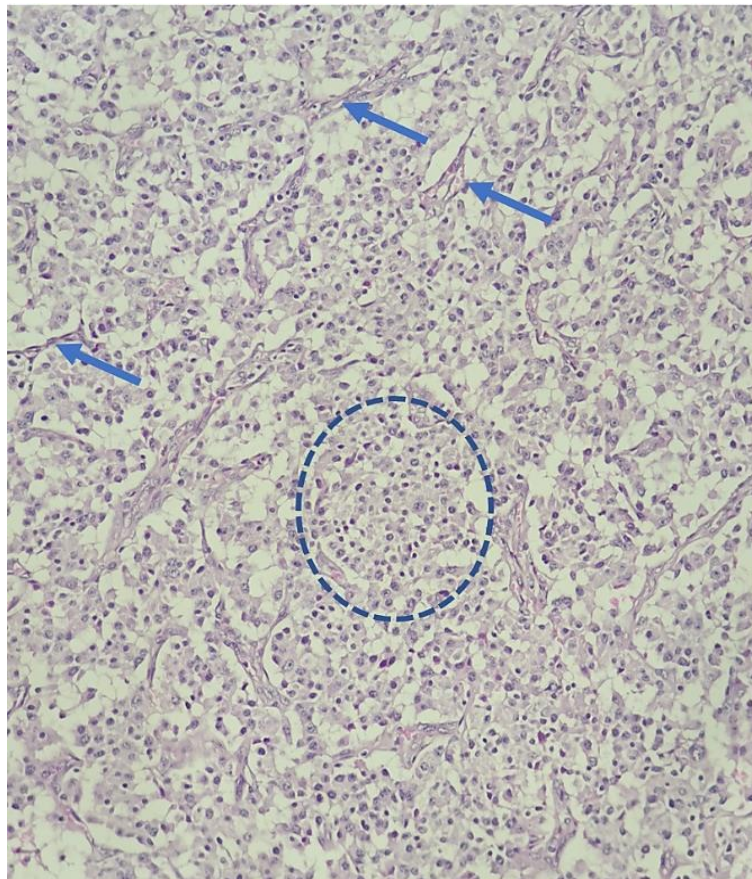


Figure 27 : Prolifération tumorale disposée en nid (cercle bleu) au sein d'un stroma fibreux fin avec une vascularisation fine et branchée (flèches bleues) (HESx100)

–Service d'Anatomie pathologique, CHU HASSAN II de Fès) –

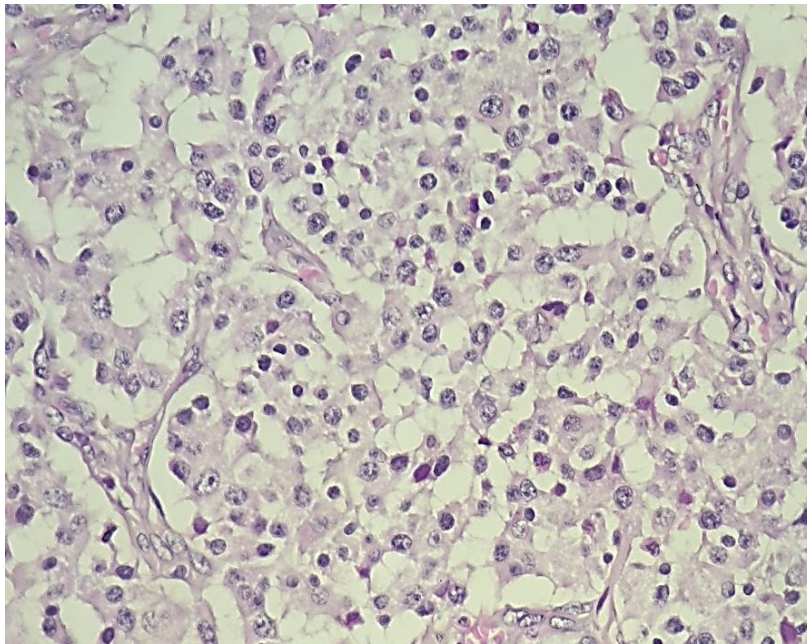


Figure 28: Prolifération faite de cellules tumorales monomorphes de taille petite à moyenne, présentant des atypies cytonucléaires modérées (HESx200)

–Service d'Anatomie pathologique, CHU HASSAN II de Fès) –

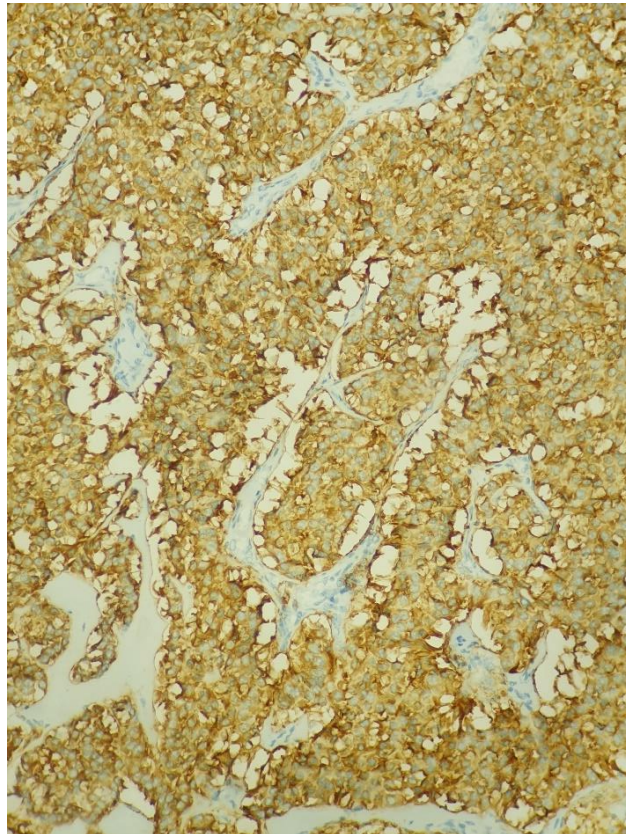


Figure 29: Immunohistochimie : Les cellules tumorales expriment la Synaptophysine de façon intense et diffuse (marquage cytoplasmique granulaire) (x100)

–Service d’Anatomie pathologique, CHU HASSAN II de Fès) –

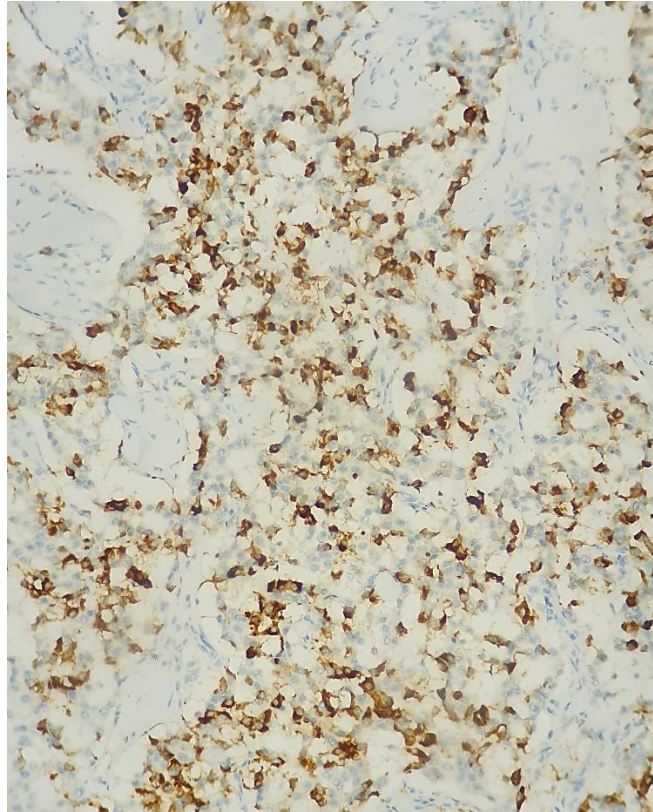


Figure 30: Immunohistochimie : Les cellules tumorales expriment la Chromogranine A de façon intense et diffuse (marquage cytoplasmique granulaire)

(x100)

–Service d’Anatomie pathologique, CHU HASSAN II de Fès) –

3. Classifications de l'OMS :

Dans notre étude, 12 tumeurs ont été classées selon la classification de l'OMS 2010.

a. L'index mitotique :

L'index mitotique a été recherché chez 12 malades (66.6%). (Tableau 5)

Tableau 5 : L'index mitotique des patients de notre série

Index mitotique	Nombre de patients	Pourcentage (%)
< 2 (/10 champs à fort grossissement)	1	8.32
2-20 (/10 champs à fort grossissement)	9	75
20 (/10 champs à fort grossissement)	2	16.77

b. L'index de prolifération Ki67 :

Réalisé chez 12 malades de notre série de cas (66.6%). (Tableau 6)

Tableau 6 : L'index de prolifération Ki67 chez nos patients

Index de prolifération Ki67 (%)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
< 3	2	16.66
3 - 20	6	50
> 20	4	33.33

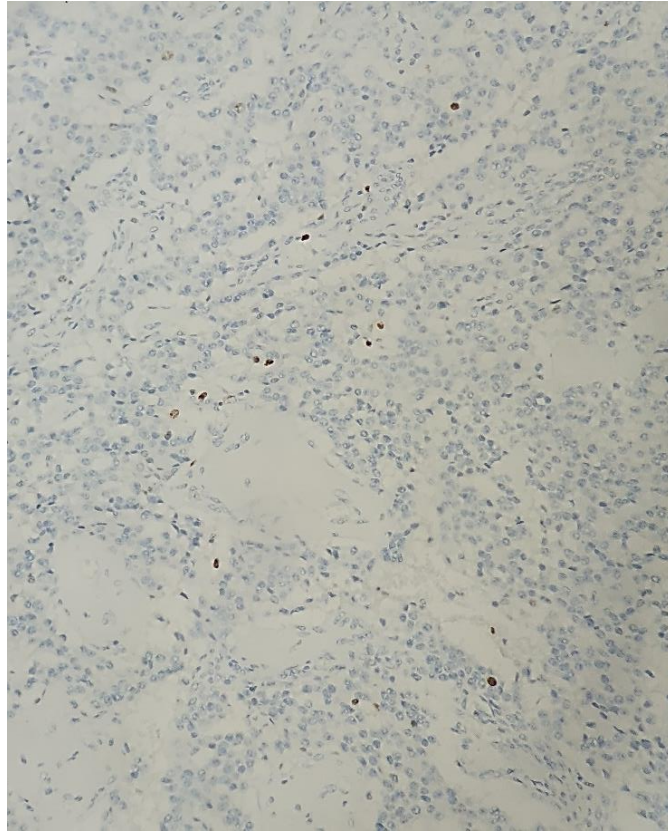


Figure 31: Immunohistochimie : L'index de prolifération évalué par le Ki67 est estimé à 5% (marquage nucléaire) (x100)

–Service d'Anatomie pathologique, CHU HASSAN II de Fès) –

c. Degré de différenciation :

Le degré de différenciation a été précisé pour l'ensemble des malades de notre série (100%). (Tableau 7)

Tableau 7: Le degré de différenciation des TNEP chez nos patients

Degré de différenciation	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Bien différencié	13	72.22
Peu différencié	5	27.77

d. Le grade histologique :

Dans notre série, 12 tumeurs ont été classées selon la classification OMS, dont 3 classées selon la classification OMS 2017 tandis que les 9 autres selon la classification OMS 2010.

Pour les 9 malades classés selon l'OMS 2010 : un malade a été classé grade 1, 4 malades grade 2, et 4 malades grade 3. (Tableau 8)

Tableau 8 : Classification OMS 2010 chez les patients de notre série

Grade histologique (OMS 2010)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Grade 1	1	11.11
Grade 2	4	44.44
Grade 3	4	44.44

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Tous les malades classés selon la classification OMS 2017 avaient un grade 2 (Bien différencié, Ki67 3 à 20% et/ou index mitotique de 2 à 20). (Tableau 9)

Tableau 9: Classification OMS 2017 chez les patients de notre série

Grade histologique (OMS 2017)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Grade 1	0	0
Grade 2	3	100
Grade 3	0	0

e. La classification TNM :

Sur le compte rendu anatomo-pathologique des 11 patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical curatif, 9 pièces opératoires (81%) ont été classées selon la classification TNM. Le stade TNM n'a pas été précisé sur le compte rendu de 2 malades. (Tableaux 10- 11- 12)

➤ Stade T :

Tableau 10: Répartition du stade T des TNEP de nos patients

Stade T	Nombre de tumeurs
T1	2 (22.22%)
T2	1 (11.11%)
T3	5 (55.55%)
T4	1 (11.11%)

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

➤ **Stade N :**

Tableau 11: Répartition du stade N des TNEP de nos patients

Stade N	Nombre de tumeurs
N0	3 (33.33%)
N1	4 (44.44%)
Nx	2 (22.22%)

➤ **Stade M :**

Tableau 12 : Répartition du stade M des TNEP de nos patients

Stade M	Nombre de tumeurs
M0	9 (100%)
M1	0

F. RECUL :

1. La survie globale

La survie globale correspond à la période de temps en mois étalée entre la date du diagnostic positif de la maladie et la date des dernières nouvelles du malade, obtenue lors de la dernière consultation ou par appel téléphonique, ou la date du décès.

Dans notre série :

- 6 patients sont vivants sans maladie (soit 33.3%).
- 2 patients sont vivants avec maladie (soit 11.1%).
- 1 patient est décédé en post-opératoire immédiat (soit 5.5%).
- 8 patients sont décédés par la maladie (44.44%).
- Un patient dont le dernier contrôle remonte à 2019, est perdu de vue, non joignable par téléphone.

La médiane de survie globale de nos patients était de 49.2 mois (4.1 ans). La survie globale à 6 mois était de 88.8%, à 1 an de 77.7% et à 5 ans de 66.6%. (Tableau 13 ; Figure 32)

Tableau 13: Moyennes et médianes du délai de survie

Moyenne				Médiane			
Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
		Limite inférieure	Limite supérieure			Limite inférieure	Limite supérieure
4,101	,714	2,702	5,501	6,000	4,745	,000	15,300

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

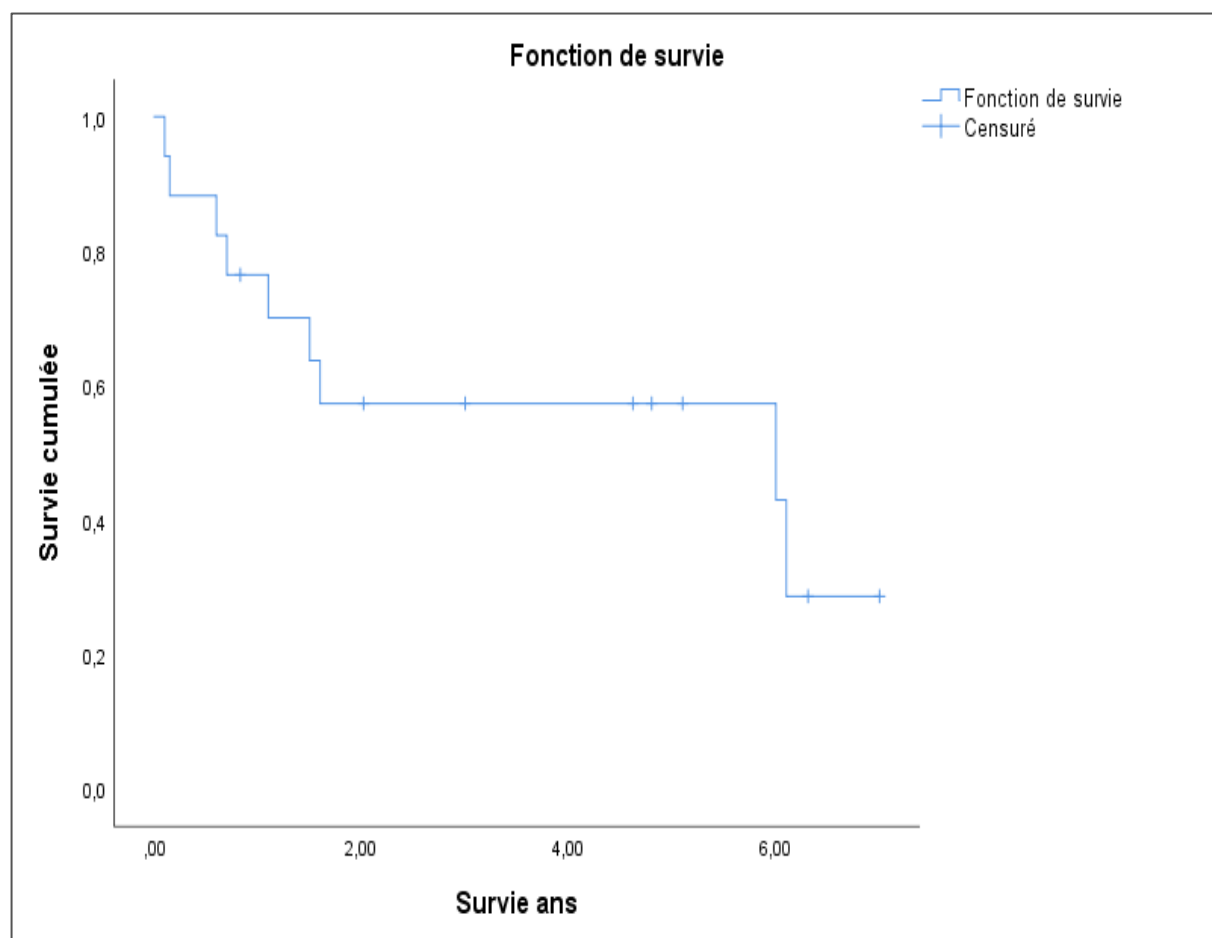


Figure 32 : Courbe de la survie globale des patients

2. La récurrence de la maladie

Dans notre série, parmi les 11 malades ayant bénéficié d'un traitement chirurgical curatif, 2 malades (18.18%) ont présenté une récurrence à distance, de localisation péritonéale chez un malade à 7 mois de l'intervention chirurgicale et hépatique chez une autre à 15 mois de l'intervention. Aucune récurrence locale n'a été rapportée dans notre série. (Figure 33)

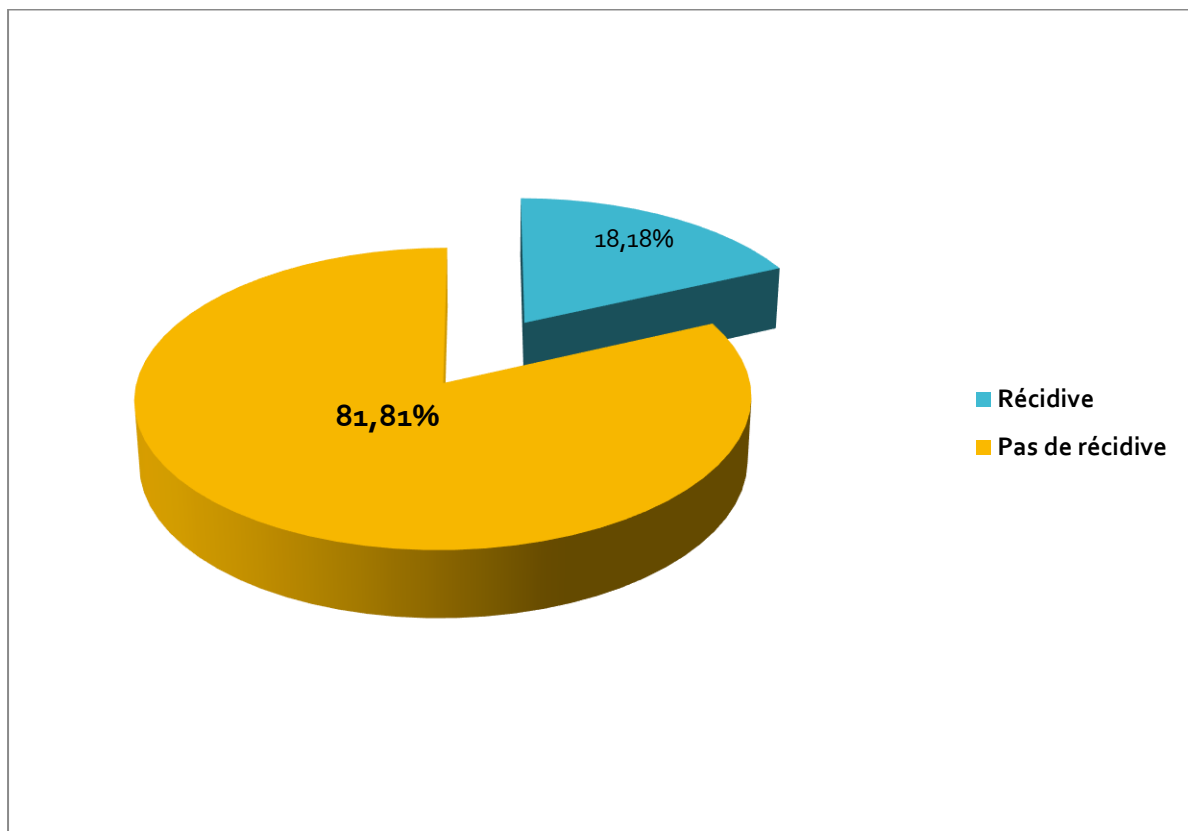


Figure 33: Récurrence à distance des TNEP après traitement chirurgical curatif

3. Analyse univariée des facteurs influençant la survie globale :

Dans notre série, les facteurs pronostiques sur la survie globale en analyse univariée étaient : Le degré de différenciation ($p = 0.008$) et le grade OMS ($p = 0.002$).

Les autres facteurs s'approchant de la signification étaient : ACE ($p = 0.09$) et la présence de métastases ganglionnaires ($p = 0.09$)

a. Le degré de différenciation :

Tableau 14 : Log Rank

Comparaisons globales

	Khi- deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	6,987	1	0,008

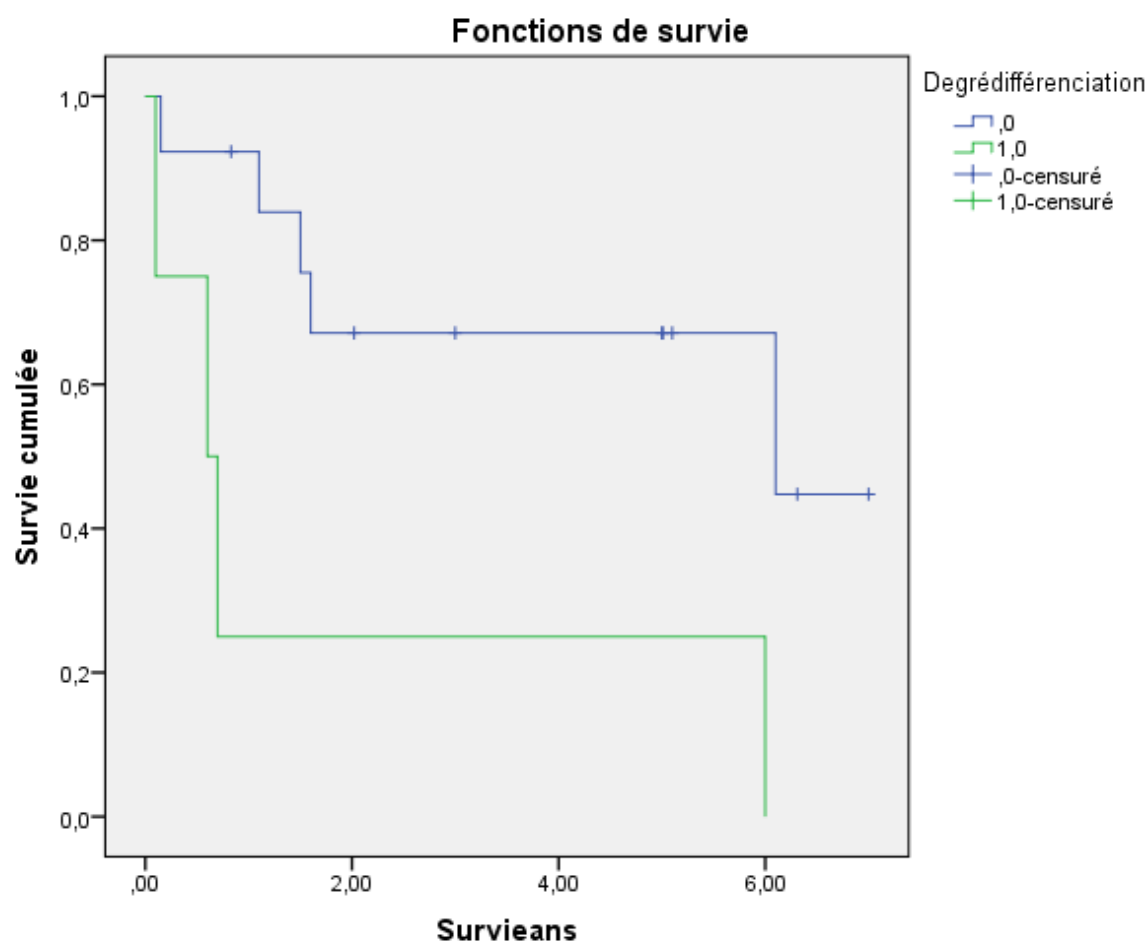


Figure 34 : Analyse de la survie en fonction du degré de différenciation

b. Le grade OMS :

Tableau 15 : Log Rank

Comparaisons globales

	Khi- deu x	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	12,5 56	2	0,002

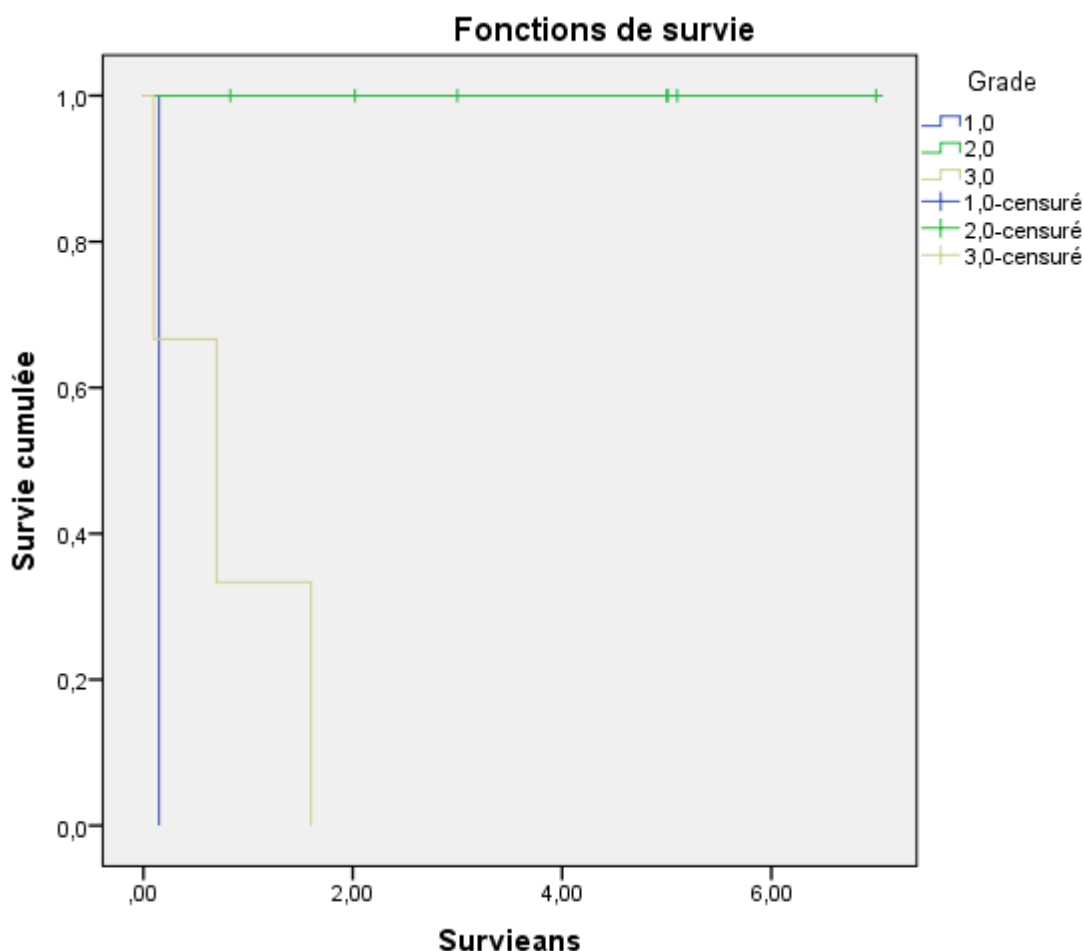


Figure 35 : Analyse de la survie en fonction du grade OMS

4. La surveillance

La surveillance de nos patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative était fondée sur des données cliniques ; un interrogatoire et un examen clinique minutieux, sur des données para-cliniques notamment la TDM TAP ou abdomino-pelvienne et les marqueurs tumoraux.

Le rythme de surveillance établi est :

- Chaque mois les premiers 3 – 6 mois
- Ensuite, tous les 6 à 12 mois pendant les premiers 5 ans
- Puis tous les 12 à 24 mois pendant les 5 années ultérieures
- Et enfin une fois tous les 5 ans à vie.

DISCUSSION

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Fréquence et incidence :

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont des tumeurs rares. Elles représentent 1 à 2 % de toutes les tumeurs pancréatiques et 7 % de toutes les tumeurs neuroendocrines [2]. Des études épidémiologiques rétrospectives récentes ont montré que l'incidence des TNEP a été multipliée par 5 durant les 20 dernières années pour atteindre environ 0,6 cas/an/100 000 habitants [11, 12].

Cette augmentation progressive de l'incidence s'explique par la détection précoce des tumeurs localisées asymptomatiques (incidentalomes), rendue possible grâce au progrès des techniques diagnostiques radiologiques, écho-endoscopiques et isotopiques. [13, 14]

2. Age :

Plusieurs études de la littérature rapportent un pic de fréquence entre 40 et 60 ans pour les insulinomes et une moyenne d'âge de 55 ans pour les TNEP NF. [15, 16, 17, 18]

Dans notre étude, les résultats étaient grossièrement concordants avec la littérature ; la tranche d'âge prédominante était de 46– 60 ans (50% des patients), l'âge moyen de tous nos patients était 52 ans avec des extrêmes d'âges allant de 16 ans à 78 ans. L'âge moyen des patients présentant des TNEP NF était de 54 ans avec des extrêmes allant de 25 à 78 ans, tandis qu'il était de 36 ans avec des extrêmes allant de 16 à 55 ans pour ceux ayant des insulinomes (Résultat approximativement proche de la littérature).

3. Sexe :

La plupart des études ont décrit une prédominance masculine [16, 18, 19]. Contrairement à une minorité qui a noté une légère prédominance féminine [17, 20]. Les résultats de notre étude sont compatibles avec la majorité des études, nous avons observé une prédominance masculine, le sex-ratio était de 1.25 (10 hommes pour 8 femmes). (Tableau 16)

Tableau 16 : Répartition des TNEP selon le sexe dans les différentes études

Etudes	Hommes (%)	Femme (%)	Sex ratio
Centres européens 1995–2012 [16]	54	46	1.2
Yang M (Chine) 2002–2012 [17]	41.6	58.4	0.9
S. Shiba (Japon) 1991–2010 [20]	48	52	0.9
T. R. Halfdanarson (USA) 1973–2000 [18]	58.2	44.8	1.3
C Lepage (France) 1976–1999 [19]	61.5	38.5	1.6
Notre série 2010–2020	56	44	1.25

4. Facteurs de risque :

L'identification des facteurs de risques des TNEP est très difficile vu la rareté de

cette affection. Leoncini E et al [21] ont mis en évidence certains facteurs de risque dans une méta-analyse récente : Un antécédent familial de cancer de 1^{er} degré (HR 2.19), le tabagisme (HR 1.34), l'éthylisme chronique (HR 2.44) et le diabète (HR 2.76).

Les TNEP sont le plus souvent sporadiques, environ 5% des TNEP surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire. Les principales affections étant la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), la maladie de von Hippel Lindau (VHL) et la Neurofibromatose de type 1. Multiples et moins agressives que les TNEP sporadiques, leur risque de récurrence est plus important survenant sous forme de nouvelles lésions.

➤ Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 :

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) ou syndrome de Werner est définie par la survenue chez un même patient :

- Au moins deux de ces 3 tumeurs endocrines associées à la NEM1 : Adénomes parathyroïdiens, tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques ou adénomes hypophysaires.

OU

- Au moins une de ces 3 tumeurs chez un patient ayant un antécédent familial de 1^{er} degré de NEM1.

Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique dominante liée à des mutations du gène codant pour la ménine.

La prévalence de la NEM 1 étant estimée à 1 pour 40 000, 30 à 75 % des sujets porteurs présentent une atteinte pancréatique : Gastrinomes (20 à 60 %), insulinomes (5 à 10%), glucagonomes et VIPomes (6-10 %). Les TNEP non sécrétantes sont présentes chez 20 à 40% des sujets atteints de NEM1. [22, 23, 24]

➤ Syndrome de von Hippel Lindau :

La maladie de VHL est une affection autosomique dominante prédisposant au développement de tumeurs bénignes et malignes richement vascularisées : Hémangioblastomes cérébelleux et rétiens, phéochromocytome, tumeurs rénales et pancréatiques endocrines. Les TNEP sont présentes dans 11 à 17 % des cas et sont le plus souvent non fonctionnelles [24, 25].

➤ Neurofibromatose de type 1 :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou Maladie de Von Recklinghausen est une des maladies génétiques les plus fréquentes à transmission autosomique dominante par mutation du gène codant pour la neurofibromine, prédisposant à des tumeurs cutanées, du système nerveux central et périphérique et moins fréquemment des phéochromocytomes, des para-gangliomes et des tumeurs digestives (Le duodénum principalement, l'estomac et le pancréas plus rarement). [24, 25]

Dans notre série, 3 de nos malades étaient diabétiques (16.7%) et 5 (27.7%) des tabagiques chroniques.

L'ensemble de nos cas sont considérés comme sporadiques. Aucun cas de NEM1, de VHL ou de NF1 n'a été rapporté.

II. DIAGNOSTIC POSITIF

Les TNEP constituent un groupe hétérogène de tumeurs sur le plan clinique, par leur spécificité à être fonctionnelles, associées à des symptômes cliniques caractéristiques liés à une hypersécrétion hormonale, ou non fonctionnelles.

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas fonctionnelles (TNEP F) sécrètent des hormones, les plus fréquentes produisent de l'insuline (insulinome) [26]. Il existe également d'autres tumeurs excrétant du glucagon (glucagonomes), de la somatostatine (somatostatinomes) ou du vasoactive intestinal peptide (VIPomes). Ces tumeurs deviennent alors symptomatiques par leur sécrétion hormonale abondante.

A. Les TNEP fonctionnelles :

1. Insulinome :

Plusieurs études ont montré que l'insulinome est la TNEP la plus fréquente représentant 21 à 28% des TNEP. Certaines études ont rapporté des pourcentages plus faibles à 6.7% ou plus élevés à 66.4%. [9, 17, 27, 28]

L'insulinome est une TNEP F qui provient principalement des cellules B des îlots de Langerhans qui sécrètent de l'insuline. C'est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie due à un hyper-insulinisme endogène.

Il s'agit d'une entité rare avec une incidence de 4 par million de personnes chaque année, le sexe ratio est de 2 hommes pour 3 femmes et l'âge médian au diagnostic est de 47 ans, mais en cas d'insulinome associé à une NEM1 ; l'âge médian est la mi-vingtaine. [30]

La majorité des insulinomes sont bénins (90%). Ils se présentent souvent sous la forme d'une tumeur pancréatique solitaire [31], mesurant dans la plupart des cas moins de 2 cm pouvant se situer n'importe où dans le pancréas [32, 33].

Les résultats de notre étude concordent avec ces études ; les 2 cas de TNEP F étaient des insulinomes constituant ainsi 100% des TNEP F et 11.11% de l'ensemble des TNEP de notre série.

a. Circonstances de découverte :

85% des patients atteints d'insulinome présentent des symptômes non spécifiques d'hypoglycémie tels que des palpitations, une asthénie, une diplopie ou une vision floue, une perte de conscience, une confusion ou un comportement anormal, environ 12% des patients présentent des crises comitiales grand mal. Ces symptômes surviennent principalement la nuit et tôt le matin. [6]

Le tableau clinique classique de l'insulinome comprend toujours la triade de Whipple [6] qui consiste en la présence simultanée des signes de neuroglucopénie survenant à jeun, de l'hypoglycémie documentée (<0.5 g/l) et de la résolution rapide des symptômes après administration de glucose.

Nos deux patientes présentaient la triade de Whipple, faisant suspecter fortement le diagnostic.

b. Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique est retenu lors d'un jeûne prolongé, si la glycémie est basse (< 2.5 mmol/l) contrastant à un taux élevé d'insuline sérique, de peptide C (> 36 pmol/l) ainsi que de pro-insuline (> 200 pmol/l). Un jeûne surveillé de 48h permet de confirmer le diagnostic dans 90 à 95% des insulinomes [6].

Pour nos deux malades, le diagnostic biologique a été retenu après un dosage de la glycémie à jeun < 0.5 g/l contrôlé à 2 reprises, de taux d'insulinémie à 65.9 et 30.1 mUI/l et le peptide C à 9.2 et 4.63 ng/ml affirmant ainsi l'hypoglycémie organique par hyper-insulinisme endogène. Nous n'avons jamais eu recours à l'épreuve de jeûne ni au freinage par hypoglycémie insulinaire.

2. Gastrinome [34, 35, 36, 37]:

Le gastrinome est une tumeur neuroendocrine rare généralement associée au syndrome de Zollinger Ellison. Elle se caractérise par une hyper-production de gastrine responsable d'une hypersécrétion d'acide gastrique induisant des ulcérations peptiques agressives et réfractaires associées à une diarrhée.

L'incidence de gastrinome est de 0.5 à 3 cas/ 10⁶ d'habitants/ an. De prédominance masculine (60%), elle peut survenir de manière sporadique (75%) ou être intégrée dans le cadre d'une NEM1 (25%).

L'âge moyen au diagnostic est de la cinquantaine sauf en cas d'association à une NEM1 où le diagnostic est plus précoce vers la 3^{ème} décennie.

Les gastrinomes se localisent généralement dans le triangle du gastrinome, la localisation duodénale étant la plus fréquente (50–85%) suivie par la localisation pancréatique (25%). (Figure 36)

Le diagnostic repose sur la mesure des taux sériques de gastrine. Cette tumeur est le plus souvent maligne et les patients développent dans 25% des cas des métastases.

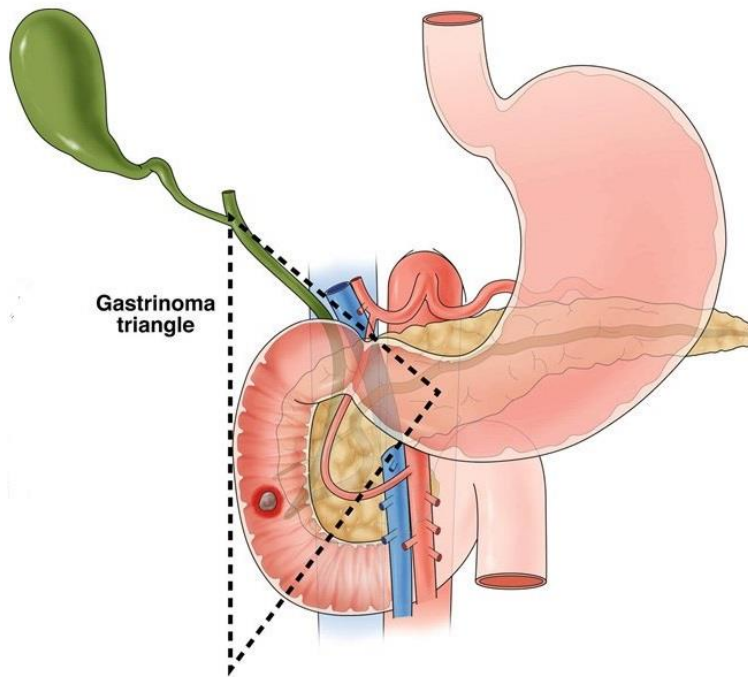


Figure 36 : Triangle du gastrinome [38]

a. Circonstances de découverte :

La symptomatologie clinique du gastrinome se traduit par le syndrome de Zollinger Ellison qui se manifeste par des douleurs abdominales à type de brûlures épigastriques le plus souvent, associées à des diarrhées chroniques dans 65% des cas. Parfois, des diarrhées chroniques peuvent constituer le seul mode de révélation de la maladie. Les autres symptômes incluent : nausées, vomissements. La maladie peut être découverte suite à la survenue de complications du syndrome sécrétoire (perforations, hémorragies...) ou par l'apparition de métastases hépatiques qui sont présentes au moment du diagnostic dans 10 à 15% des cas.

Le diagnostic de gastrinome peut être méconnu chez environ 20% des malades, du fait que la maladie peut être masquée par la présence d'un ulcère bulbaire répondant à un traitement médical à base d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

b. Diagnostic biologique :

Le diagnostic du gastrinome repose sur le dosage sérique à jeun de la gastrine (élevée dans 99% des cas) : en général, une gastrinémie élevée (habituellement $> 10 \times N$) associée à un pH gastrique < 2 permettent de poser le diagnostic.

En cas de doute, devant des valeurs normales ou discordantes, un test à la sécrétine associé à une mesure du débit acide basal s'avère nécessaire.

Le test à la sécrétine constitue le meilleur test mettant en évidence une hyper-sécrétion : la sécrétine provoque une augmentation de la gastrinémie et donc de la sécrétion acide. Vu le risque d'hémorragie et de perforation, ce test doit être réalisé dans un milieu spécialisé.

Il faut toujours éliminer les autres affections organiques pouvant induire une augmentation de la gastrine, à citer : une infection à l'helicobacter pylori, une insuffisance rénale, une gastrite atrophique, un traitement anti-sécrétoire (un arrêt de tout traitement anti-sécrétoire est nécessaire 5 jours avant le test), une réponse physiologique à l'alchlorhydrie ou l'hypochlorhydrie en cas de maladie de Biermer.

Dans notre série, aucun cas de gastrinome n'a été identifié.

3. Glucagonome [26, 39, 40, 41, 42]:

Le glucagonome est une tumeur rare des cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas qui sécrètent le glucagon, entraînant ainsi une hyperglycémie et une éruption cutanée caractéristique. Il constitue la 4^{ème} TNEP F en termes d'incidence annuelle avec 0,01 cas par million. Avec une prédominance féminine, il est multi-sécrétant dans 30 % et malin dans 80 % des cas.

Le diagnostic repose sur des examens biologiques (taux élevés de glucagon) et examens radiologiques.

a. Circonstances de découverte :

L'association de manifestations cutanéomuqueuses, du diabète et d'une perte de poids doit évoquer le diagnostic de glucagonome [1]. Il s'agit du classique érythème nécrolytique migrateur qui fait suspecter le diagnostic. C'est une dermatose rare, le plus souvent paranéoplasique, s'intégrant dans le syndrome du glucagonome, elle se présente sous la forme de lésions prurigineuses et douloureuses recouvertes d'une croûte psoriasique qui évoluent par poussées et siègent sur les extrémités des membres, les régions péri-orificielles et le périnée. Elles s'y associent également des atteintes des muqueuses.

Le diabète et la perte de poids massive sont dûs respectivement à la néoglucogénèse et à l'effet protéolytique et lipolytique du glucagon qui peuvent être absents dans le cadre de tumeurs multi-sécrétantes.

Il comprend également un risque accru de pathologies thrombo-emboliques, de troubles du transit, de manifestations psychiatriques (dépression, syndrome confusionnel) avec sur le plan biologique : une anémie, une hypo-protidémie avec une hypo-aminoacidémie [2].

b. Diagnostic biologique :

Le diagnostic du glucagonome repose sur la présence de taux élevés de glucagon plasmatique qui dépasse habituellement 1000 pg/ml (dans plus de 90% des cas). Les valeurs normales étant de l'ordre de 150 à 200pg/ml.

Il faut toujours éliminer d'autres affections pouvant induire une hausse du glucagon plasmatique tel que : l'insuffisance rénale, la pancréatite aiguë, l'hypercorticisme, maladie cœliaque, le traitement par le Danazole, le stress important et le jeûne prolongé.

Dans notre série, aucun cas de glucagonome n'a été identifié.

4. VIPome [22, 43, 44, 45, 46, 47] :

Les VIPomes sont des tumeurs neuroendocrines très rares, siégeant dans plus de 90% des cas au niveau du pancréas, elles secrètent de manière ectopique le polypeptide intestinal vasoactif (VIP). Cette sécrétion a comme conséquence le syndrome WDHA : Watery Diarrhea : diarrhée aqueuse et Hypokaliemia : hypokaliémie ; Achlorhydria : achlorhydrie. Ce syndrome est appelé également le syndrome de Verner–Morrison ou le choléra endocrine.

Il s'agit d'une tumeur rare avec une incidence de 3– 5 cas/ an en France et survient à tout âge avec un pic de fréquence dans la 4^{ème} décennie avec une prédominance féminine (un homme pour 3 femmes).

Les VIPomes constituent généralement une tumeur solitaire de taille supérieure à 2 cm, de nature maligne dans 50 à 75% des cas, elle s'accompagne de métastases hépatiques et/ou ganglionnaires dans 50% des cas au moment du diagnostic.

Elles peuvent s'inscrire dans le cadre d'un néoplasie endocrinienne type 1 dans 5 à 15% des cas.

a. Circonstances de découverte :

Le tableau clinique desVIPomes est caractérisé par une diarrhée aqueuse sécrétoire chronique, persistante malgré le jeûne avec un volume supérieur à 700ml/ j, associée à une déshydratation, une hypokaliémie et une perte pondérale. Les cas sévères sont souvent diagnostiqués en milieu de réanimation, les diarrhées peuvent dépasser 10 l/j et les pertes potassiques sont massives. Une hypokaliémie sévère peut entraîner des complications rénales, cardiaques et neurologiques, arrivant parfois à une paralysie, coma voire le décès du patient.

b. Diagnostic biologique :

Le diagnostic des VIPomes repose sur le dosage plasmatique de VIP : les taux sont souvent élevés ($> 50\text{pmol/l}$). Des taux élevés de polypeptides pancréatiques, de calcitonine, de sérotonine, de gastrine, de prostaglandine PGE2 ou F2 et de neurotensine ont été rapportés.

Les troubles ioniques à type d'hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie et hypercalcémie sont presque toujours présents.

Dans notre série, aucun cas de VIPome n'a été noté.

5. Somatostatinome [36,44, 48,49] :

Le somatostatinome est une prolifération tumorale qui se développe de façon exclusive ou prédominante à partir des cellules D tout au long du tractus digestif (essentiellement l'antré et le fundus gastrique) et dans le pancréas.

Ce sont des tumeurs extrêmement rares voire exceptionnelles puisqu'une cinquantaine de cas seulement a été rapportée depuis la description du 1^{er} cas en 1977. Plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, l'âge moyen du diagnostic du somatostatinome est d'environ 50 ans.

En 1987, Vinik et al, grâce à une compilation de 48 cas à partir de 27 localisations pancréatiques et de 21 localisations intestinales (duodénales, en particulier autour de l'ampoule de Vater) ont rapporté la description symptomatique la plus complète à ce jour.

a. Circonstances de découverte :

Le syndrome de somatostatinome est non spécifique associant des signes et symptômes variés : diabète, diarrhée avec stéatorrhée, lithiases biliaires et amaigrissement. De ce fait, le diagnostic est rarement évoqué, même chez un malade avec une tumeur pancréatique.

b. Diagnostic biologique :

Le diagnostic formel de somatostatine ne peut être évoqué que sur le dosage plasmatique de la somatostatine : La somatostatinémie est en moyenne 50 fois supérieure à la normale (la normale étant de 0 à 50–100 pg/ ml), elle n'est pas spécifique et peut s'observer dans plusieurs autres affections tel qu'un cancer médullaire de la thyroïde, un cancer pulmonaire à petites cellules ou un phéochromocytome.

La somatostatinémie est demandée devant un contexte clinique évocateur de somatostatine, ce qui en pratique est exceptionnel. Cette élévation de la somatostatine est plus importante en cas de localisation pancréatique qu'en cas de localisation duodénale.

Dans notre série, aucun cas de somatostatine n'a été identifié.

6. Autres tumeurs fonctionnelles :

➤ Les tumeurs carcinoïdes [50] :

Ce sont des tumeurs qui sécrètent de la sérotonine et des kinines responsables d'un syndrome carcinoïde qui comprend : diarrhée, syndrome vasomoteur avec flush cutané et bronchospasme. Ce syndrome apparaît habituellement lorsqu'il existe des métastases hépatiques avec libération dans la circulation générale de sérotonine, tachykinines et autres substances vasoactives. Cette libération hormonale expose au risque de cardiopathie carcinoïde (une valvulopathie droite doit être recherchée systématiquement) et de crises carcinoïdes.

➤ Les GRFomes [36] :

Ce sont des TNE qui se développent au niveau du pancréas dans 30% des cas.

Ces tumeurs sont généralement de grande taille (6cm en moyenne), métastatiques au moment du diagnostic dans 39% des cas et sont souvent associées à une NEM1 (33%). Responsables de sécrétion ectopique de growth hormone releasing factor (GRF), ces tumeurs induisent une acromégalie.

➤ L'ACTHome [51] :

De localisation pancréatique, ces tumeurs sont responsables d'un syndrome de cushing suite à une libération ectopique d'adrenocorticotropie hormone (ACTH) dans 11% des cas.

➤ TNEP sécrétrice de rénine [36] :

Un seul cas a été rapporté dans la littérature, la manifestation clinique était une hypertension artérielle. Cette tumeur a été détectée par scintigraphie des récepteurs de somatostatine et les symptômes du patient se sont améliorés de façon significative après résection de la tumeur.

➤ TNEP sécrétrices d'hormone lutéinisante [36] :

Deux cas symptomatiques de TNEP sécrétrices d'hormone lutéinisante ont été décrits; la manifestation clinique était une virilisation chez une patiente et une éruption cutanée avec acné chez un patient.

B. Les TNEP NF :

Les TNEP NF, autrefois considérées comme exceptionnelles, leur prévalence a sensiblement augmenté ces dernières années grâce à la généralisation des techniques d'immuno-histochimie. Elles représentent 60 à 90% des TNEP.

Les TNEP NF secrètent souvent des peptides non fonctionnels : la chromogranine A (constante dans 100% des cas), le polypeptide pancréatique (60% des cas), la sous unité α (40% des cas) et β de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (HCG).

Le diagnostic des TNEP NF est souvent tardif suite à la petite taille de la tumeur, son évolution lente et insidieuse (asymptomatique initialement) ainsi que l'absence de signes cliniques spécifiques. Environ 50% des TNEP NF sont métastatiques au moment du diagnostic, ainsi ces localisations secondaires, en particulier hépatiques peuvent être à l'origine de certains symptômes.

Les manifestations cliniques sont liées au syndrome tumoral. En fonction de la localisation, elles peuvent causer un ictère (17– 50%), une pancréatite aiguë, ou des signes aspécifiques comme des douleurs abdominales (35– 78%), des troubles du transit, des nausées (45%), un amaigrissement (20– 35%) et/ou une masse palpable (7–40%) [52]. (Tableau 17)

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Tableau 17 : Circonstances de découverte des TNEP selon les différentes études

	Phan G.Q 1946–1996 [27]	Shiba, S 1991–2010 [20]	Falconi M 2012 [52]	YangM 2002– 2012 [5]	Notre étude 2010– 2020
Douleurs abdominales	56%	12%	35–78%	16.8%	88%
AEG	46%	–	–	–	55.5%
Ictère	35%	3%	17–50%	2.4%	44.4%
Masse abdominale	–	–	7–40%	20%	5.5%

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

La confirmation du diagnostic des TNEP se fait alors sur un faisceau d'arguments; cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques si possible.

A. Marqueurs biologiques :

En dehors d'une activité sécrétoire hormonale spécifique orientant le diagnostic, le dosage des marqueurs biologiques joue un rôle important dans le diagnostic de TNEP NF et dans leur surveillance sous traitement anti-hormonal.

Les deux principaux marqueurs biologiques sont :

1. La chromogranine A sanguine (CgA) : [53, 54, 55, 56]

La chromogranine A est le plus important marqueur biologique des TNEP. Il s'agit d'une glycoprotéine soluble synthétisée et stockée dans les granules des cellules neuroendocrines. Son taux dépend de la taille de la tumeur, du siège et de la nature de la sécrétion. Elle permet non seulement de contribuer au diagnostic mais aussi au suivi après une intervention chirurgicale [57].

a. Technique de dosage :

Elle peut être dosée par immuno-chimie à l'aide d'anticorps mono ou polyclonaux (technique ELISA) ou par technique radio-immunologique (RIA ou IRMA).

b. Interprétation des résultats :

Le taux de CgA doit normalement être inférieur à 100ng/l mais son interprétation est limitée par sa faible spécificité et les variations inter et intra-individuelles.

c. Sensibilité et spécificité

Moins sensible que l'acide 5-hydroxy-indol-acétique avec une sensibilité de

l'ordre de 70–80% pour les TNEP, elle reste plus spécifique. Cette sensibilité est meilleure pour les tumeurs fonctionnelles que pour les tumeurs non fonctionnelles. Elle est également moins importante pour les tumeurs indifférenciées.

La CgA est un marqueur aspécifique qui peut être élevé lors d'affections tel que: Les tumeurs neuroendocrines d'autres localisations que le pancréas (digestive, bronchique...), l'hypergastrinémie (gastrite atrophique fundique, maladie de Biermer), la prise d'IPP même à faible dose et la gastrite à *Helicobacter Pylori*, l'insuffisance rénale, les phéochromocytomes, les paragangliomes, les carcinomes médullaires de la thyroïde, les adénomes parathyroïdiens et hypophysaires, les cancers pulmonaires à petites cellules et les adénocarcinomes de la prostate.

Ainsi, une chromogranine A élevée ne peut être interprétée qu'en cas de gastrinémie normale (en dehors du syndrome de Zollinger Ellison) [58]. Le taux de chromogranine A est corrélé à l'importance du volume tumoral et donc a une valeur pronostique [59] et parfois prédictive de l'efficacité de certains traitements comme l'Évérolimus [60].

Nikou. G et al rapportent dans leur étude sur les niveaux de chromogranine A dans le diagnostic, le traitement et le suivi de 42 patients qui présentent des TNEP NF, que les taux plasmatiques de CgA reflétaient la charge tumorale et semblaient être corrélés à la progression ou à la réponse de la tumeur au traitement [61].

2. Acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HiAA) : [53, 54, 55, 56]

Le 5-HiAA provient du catabolisme de la sérotonine (5-HT ou 5-hydroxy-tryptamine), elle-même synthétisée à partir du tryptophane.

a. Technique de dosage :

La sérotonine peut être dosée dans le sang total, les urines déprotéinisées ou dans le plasma.

Les dosages doivent être réalisés après 48 h d'un régime pauvre en tryptophane et sérotonine. Les résultats sanguins dépendent de la vitesse de centrifugation et les résultats urinaires de la qualité du recueil des urines sur 24 h.

b. Interprétation des résultats :

Les valeurs normales des différents dosages sont :

- 5-HT dans le sang total : de 0,10 à 1,50 $\mu\text{M/l}$
- 5-HT urinaire : de 50 à 700 nM/24 h ou de 5 à 90 nM/mM créatinine.
- 5-HiAA urinaire : de 5 à 45 $\mu\text{M}/24\text{ h}$ ou de 0,7 à 3,60 $\mu\text{M}/\text{mM}$ créatinine.

L'augmentation de l'un de ces 3 paramètres signe la présence d'une tumeur neuroendocrine (certaines lésions ne produisent que du 5-HiAA).

c. Sensibilité et spécificité :

Le 5-HiAA urinaire étant le plus spécifique (88%), sa sensibilité n'est que de 35%. A noter que certaines prises médicamenteuses telles la lévodopa, l'aspirine ou les dérivés thiazidiques peuvent être à l'origine de faux négatifs. Le 5-HiAA est élevé dans 14% des cas chez la population normale.

Le 5-HiAA sanguin a une spécificité de 89% et une sensibilité de 97%, mais il ne constitue pas, actuellement, un dosage de routine.

3. Dosage par PCR de biomarqueurs génétiques :

Des tests sanguins reposant sur la mesure par PCR de biomarqueurs génétiques spécifiques des TNE ont été développés, tel le NETest® [62]. Ce test est standardisé, reproductible et permettrait un apport significatif au diagnostic, au pronostic et également à l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Ce test serait plus fiable que les mesures mono-analytiques, mais son intérêt reste à évaluer. Il n'est pas recommandé actuellement et il est non disponible au Maroc.

4. Dosages hormonaux :

Le dosage des hormones responsables de syndromes fonctionnels (insuline, peptide vasointestinal, glucagon, somatostatine, hormone de croissance...) est inutile dans le bilan initial d'une TNEPNF. Cependant, il peut être utile dans les rares cas de survenue métachrone de symptômes évocateurs d'hypersécrétion hormonale [63].

Le dosage systématique des hormones pancréatiques spécifiques est inutile dans le bilan initial des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles. [64]

Dans notre étude, aucun des patients porteurs de TNE NF n'a bénéficié de bilan hormonal pré-opératoire, en raison de l'absence de la symptomatologie endocrinienne de ces tumeurs.

En dehors du bilan de l'activité sécrétoire hyper-insulinique, aucun autre dosage de biomarqueurs n'a été demandé en pré-opératoire à visée diagnostique, notamment : la CgA sanguine et le 5 HIAA urinaire.

B. IMAGERIE DES TNEP :

Le bilan d'imagerie pré-opératoire des TNEP doit préciser avec exactitude la localisation de la tumeur et l'extension loco-régionale. Il doit également identifier et localiser d'éventuelles lésions métastatiques.

Ce bilan comprend l'imagerie conventionnelle : échographie, écho-endoscopie, TDM, IRM et l'imagerie isotopique : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS), tomographie par émission de positons (TEP). Cette dernière a pour avantages de produire une imagerie corps entier et de renseigner le praticien sur l'agressivité de ces lésions [7].

1. Imagerie conventionnelle :

a. Échographie abdominale :

L'échographie abdominale percutanée reste l'examen de première intention dans notre contexte en raison de son caractère non invasif, son accessibilité et son faible coût. Elle permet de rechercher la tumeur pancréatique primitive dont l'aspect typique est généralement celui d'une masse hypoéchogène bien limitée [1], mais également de détecter la présence de métastases hépatiques, qui constitue le point d'orgue de la démarche diagnostique et thérapeutique.

Elle est surtout dédiée à guider les prélèvements pour obtenir une preuve histologique en présence de métastases hépatiques (ponction biopsie hépatique). [65]

L'échographie per-opératoire permet de mettre en évidence les petites TNEP. Elle joue un rôle très important dans la chirurgie du pancréas pour les tumeurs multiples et/ ou devant être énuclées. [66, 67]

Sundin et al ont conclu à une sensibilité de 92% de l'échographie per-opératoire pour la détection des TNEP. [65]

L'échographie per-opératoire hépatique permet également d'affiner la cartographie des métastases et leur traitement. [68, 69]

Dans notre étude, une échographie abdominale a été réalisée chez 10 malades. Elle a permis d'évoquer le diagnostic chez 3 malades (16.7%) en mettant en évidence la présence de masses tissulaires hypoéchogènes du pancréas, a montré également des métastases hépatiques chez 2 malades (11.1%), a guidé une ponction biopsie percutanée des métastases hépatiques chez un malade (5.5%). Chez un patient (5.5%), l'échographie per-opératoire a confirmé avec certitude le siège de la tumeur pancréatique.

b. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne est l'imagerie la plus pratiquée pour le diagnostic des TNEP et pour le bilan d'extension loco-régionale et à distance pour les éventuelles métastases (hépatiques, mésentérique et ganglionnaires). Elle permet également d'évaluer la réponse thérapeutique et la surveillance après une cure chirurgicale.

L'aspect TDM des TNEP est variable et dépend essentiellement de la taille de la tumeur et du type de sécrétion. Elle doit être triphasique : un temps précoce (artériel tardif à 30 s et pancréatique à 40 s), portal (70 à 80 s) puis tardif (> à 5min).

Dans le consensus de l'ENETS de 2017, le taux de détection des TNEP par le scanner était évalué entre 69 et 94% [65].

Du fait de leur caractère typiquement hyper-vasculaire, les TNEP et leurs métastases se rehaussent le plus souvent après injection de produit de contraste iodé à la phase artérielle et se lavent au cours de la phase veineuse portale.

Dans la forme typique (45–55%), les TNEP sont hyper-vascularisées, se montrent en TDM sous forme d'un nodule bien limité, isodense ou spontanément hypodense avant injection de produit de contraste iodé, hyperdense après injection à la phase artérielle et/ou pancréatique. Cette hyperdensité persiste généralement de façon amoindrie à la phase veineuse portale. Il s'agit de la forme la plus fréquente dans les insulinomes. [34]

Dans les gastrinomes, la forme fibreuse est fréquente représentant 30 à 40% des TNEP. Son aspect TDM est celui d'une masse spontanément hypo ou isodense, pouvant comporter des calcifications et prenant le contraste de façon progressive dans les différents temps. Des formes kystiques ou calcifiées de TNEP sont plus rares. [34]

Les TNEP NF sont souvent plus grandes, hétérogènes et présentent un rehaussement moins intense [70]. L'extension aux structures de voisinage, la présence d'adénopathies volumineuses ou de métastases hépatiques permettent d'affirmer la malignité. [34]

Dans notre étude, une TDM TAP a été réalisée chez 17 malades soit 94.4% des cas. Elle a révélé la tumeur primitive dans 83.3% des cas. Elle nous a permis d'étudier le siège, la taille et les rapports avec les structures de voisinage et de détecter les métastases hépatiques chez 3 patients. Elle a confirmé et localisé l'insulinome chez un de nos 2 patientes (50%), cela rejoint la littérature ; impossibilité d'identifier l'insulinome dans environ 40% des cas, expliquée par la petite taille de la tumeur et le faible pouvoir de résolution des lésions infra-centimétriques [71]. Chez un patient, elle a guidé une biopsie percutanée de métastases hépatiques.

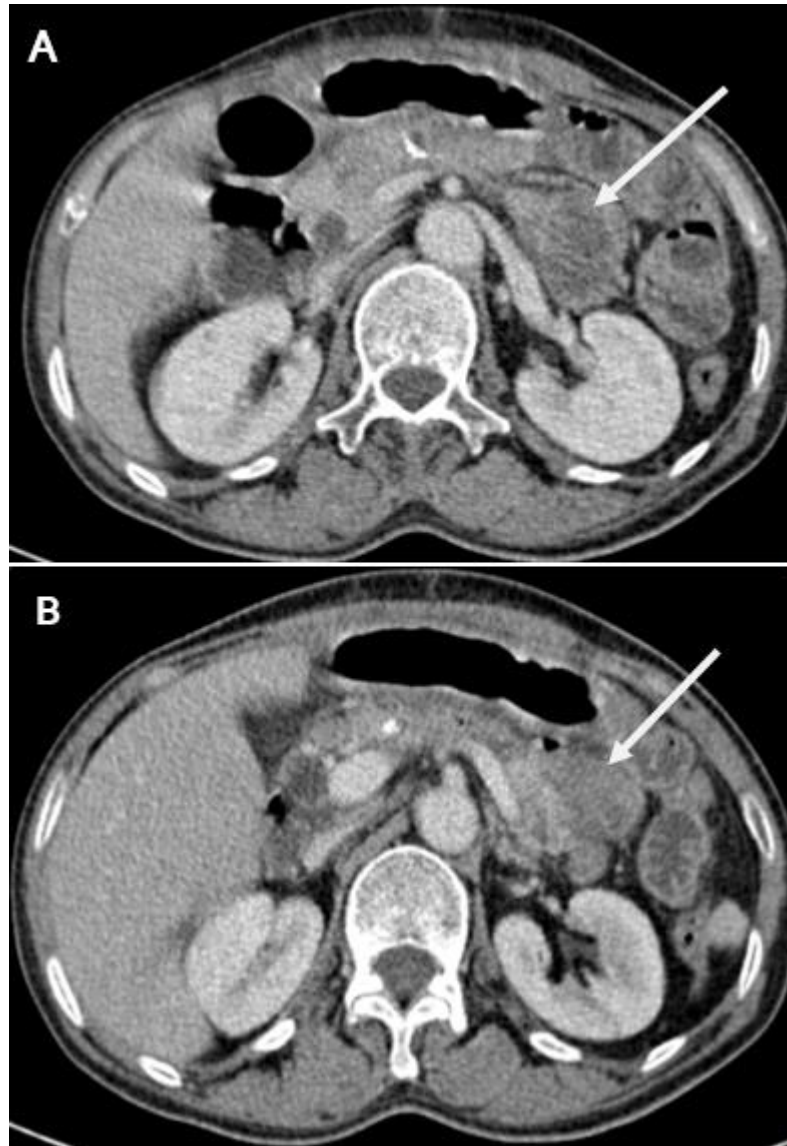


Figure37: Scanner abdominal (A+B) : Coupes axiales passant par l'étage abdomino-pelvien objectivant la présence d'un processus tumoral corporéo-caudal du pancréas ; nécrotique, hétéro-dense, rehaussé de façon hétérogène après contraste, bien limité, mesurant 40x30mm

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–



Figure 38 : Scanner abdominal : Coupe axiale passant par l'étage abdomino-pelvien au temps artériel objectivant la présence d'un processus tumoral neuroendocrine de la tête du pancréas qui mesure 4.8 x4.3cm

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

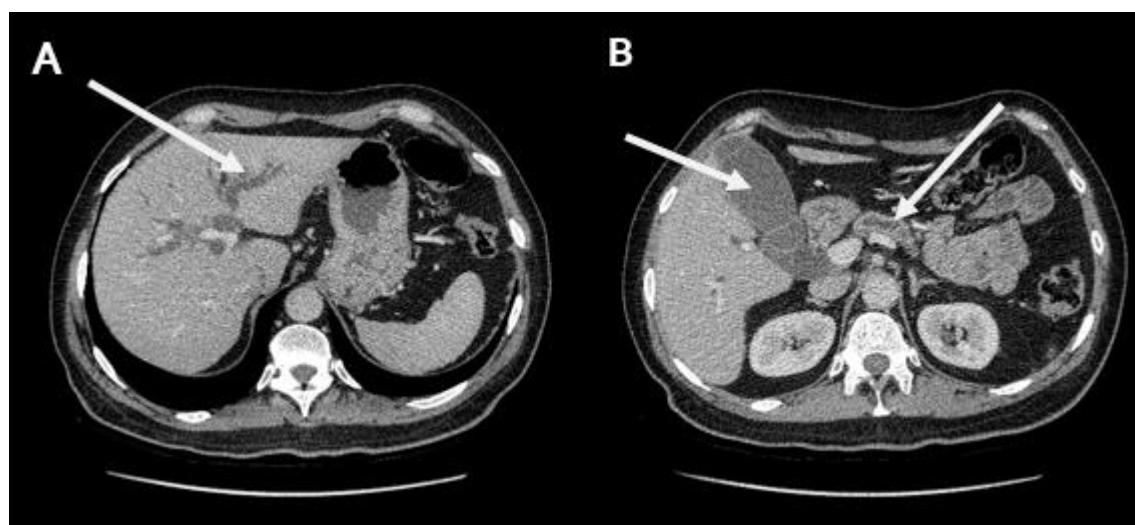


Figure 39 : TDM abdominale (A+B) : Coupes axiales passant par l'étage abdomino-pelvien montrant la présence d'une dilatation des VBIH (A), d'une dilatation du Wirsung avec distension de la vésicule biliaire (B)

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

c. IRM abdominale :

L'aspect IRM des TNEP est celui d'une masse bien limitée en hyposignal T1, avec une prise de contraste comparable à celle décrite au scanner. Elle est soit précoce à la phase artérielle dans les formes hyper-vascularisées, soit retardée et progressive dans les formes fibreuses. En pondération T2, la tumeur est le plus souvent en hypersignal mais peut être également en hyposignal dans 30 % des cas en raison d'une richesse en fibres de collagène, notamment dans les tumeurs non sécrétantes à croissance lente. Les séquences en pondération T1 avec saturation du signal de graisse et les séquences tardives après injection de produit de contraste sont les plus sensibles [72].

L'IRM pancréatique a une bonne sensibilité pour la détection des TNEP, notamment celles mesurant plus de 2 cm [65]. Malgré l'apport des séquences de diffusion, sa sensibilité est inférieure à celle de l'écho-endoscopie pour l'identification des tumeurs de plus petite taille [73].

Même si l'accès à cette technique d'imagerie est difficile, l'examen de choix reste l'IRM car elle permet d'établir une topographie tumorale exacte, de visualiser plus nettement la lésion que sur le scanner et d'étudier la distance entre la tumeur et le canal de Wirsung [74].

En matière de métastases hépatiques, l'IRM est plus performante que la TDM et la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine pour leur détection [75].

Les séquences de diffusion permettent d'augmenter d'avantage la sensibilité. Assignies et al [76] rapportent dans leur étude comportant 59 patients porteurs d'une TNE digestive, que la sensibilité des séquences de diffusion était de plus de 70% versus 48 à 56% pour les séquences T2 et T1 avec injection de gadolinium.

Dans notre étude, une IRM abdominale a été demandée chez 6 patients. Elle a confirmé le diagnostic et a étudié les rapports de la tumeur avec les structures de voisinage chez 4 patients. Elle a également détecté la présence de métastases hépatiques chez un patient. Elle a montré sa supériorité dans la détection des petites lésions en montrant la présence de l'insulinome de l'uncus pancréatique chez l'une de nos deux patientes, qui n'était pas visible sur la TDM.



Figure 40 : IRM abdominale : Séquences pondérées en T2 coupe axiale : lésion kystique au niveau de la jonction corps-queue du pancréas mesure 38mm de diamètre en rapport avec une TNE de forme kystique

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

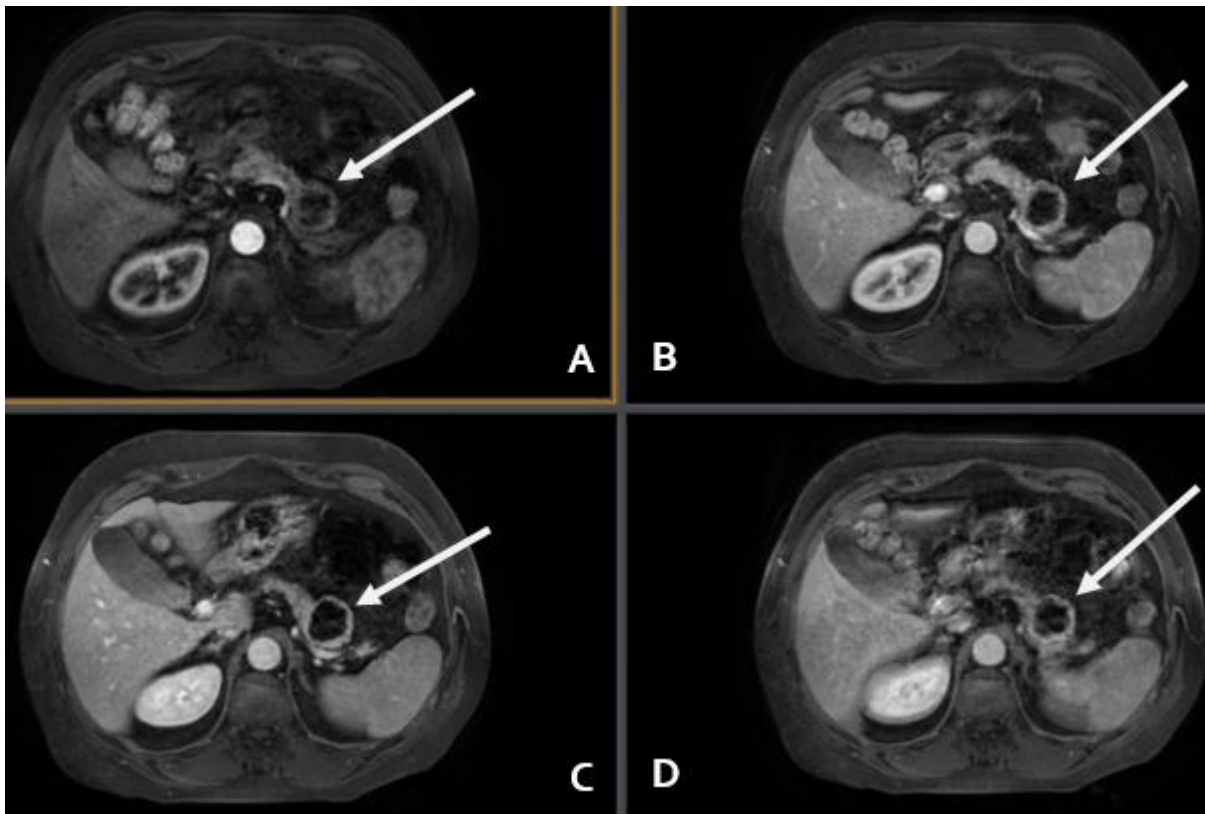


Figure 41 : IRM abdominale (A+B+C+D) : Séquences en pondération T1 après injection de PDC et saturation de la graisse : rehaussement pariétal progressif au temps artériel, portal et tardif de la lésion kystique évoquant la nature neuroendocrine

–Service de Radiologie CHU HASSAN II de Fès–

d. Echo-endoscopie digestive haute :

Elle possède une excellente sensibilité pour la détection des petites TNEP (moins de 2 cm) à environ 86% [65] et pour la localisation des petites TNEP sécrétantes (insulinome, gastrinome) [73, 77]. Ainsi, elle fait partie des examens de surveillance des malades ayant un syndrome de prédisposition génétique (essentiellement la NEM1).

Metz D et al, dans une étude des tumeurs endocrines comparant l'écho-endoscopie à l'IRM pour la détection des TNEP chez des patients porteurs d'une NEM1, ont montré que l'écho-endoscopie permettait la détection de près de 85% des TNEP supra-centimétriques alors que l'IRM n'en visualisait que 67% [73].

L'écho-endoscopie permet également la réalisation de cytoponctions trans-gastriques ou trans-duodénales à l'aiguille fine, qui est indispensable pour déterminer la nature des petites tumeurs solides du pancréas dont la prise en charge varie en fonction du type histologique. En plus d'affirmer le diagnostic de TNEP, la cytoponction permet d'estimer l'indice de prolifération Ki67 et la différenciation [78].

Si l'adénocarcinome reste de loin le type histologique le plus fréquent des tumeurs pancréatiques, les TNEP quant à elles restent les plus fréquentes pour les lésions de petite taille. Haba et al rapportent que sur 996 lésions pancréatiques, les TNEP étaient plus fréquentes ; présentant 40% des cas contre 22.5% pour les ADK lorsqu'il s'agissait de lésions de moins de 10mm [79].

L'écho-endoscopie joue un rôle primordial dans la prise en charge conservatrice (énucléation) des TNEP en évaluant les rapports de la tumeur aux structures canalaire et vasculaire [80] et la distance entre la tumeur et le canal de Wirsung qui est indispensable avant d'envisager une énucléation. Classiquement, il est recommandé d'avoir une distance de 2 à 3 mm entre la lésion et le canal de

Wirsung pour limiter les risques de plaie canalaire et de fistule pancréatique post-opératoire [81].

Dans notre étude, une écho-endoscopie a été réalisée chez 7 patients (38.8%), elle a affirmé le diagnostic des petites tumeurs, a identifié leurs rapports avec les différentes structures de voisinage et leurs distances par rapport au canal de Wirsung.

Deux de nos malades (11.11%) ont bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine confirmant ainsi histologiquement le diagnostic de TNEP et déterminant le grade histologique.

2. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) ou Octreoscan [71, 75, 82, 83] :

L'Octreoscan ou scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est un examen non invasif qui permet la détection in-vivo des récepteurs de la somatostatine, exprimés par la majorité des TNE, par fixation d'un analogue de la somatostatine radioactif : l'Indium-111-DTPA-Phe1-octreotide. Des images en vue planaire corps entier antérieures et postérieures sont réalisées à 4h puis à 24h après l'injection, et si nécessaire à 48h.

L'Octreoscan doit être pratiqué systématiquement dans le bilan des TNE. Il permet à la fois la mise en évidence de la tumeur primitive neuroendocrine avec une sensibilité globale élevée à environ 80% et la réalisation d'un bilan d'extension en concevant une cartographie corps-entier des récepteurs de la somatostatine et en mettant en évidence des fixations anormales en rapport avec des métastases intra et extra-abdominales.

Les résultats dépendent essentiellement du siège de la tumeur, de sa taille, du type de sécrétion et de la différenciation tumorale. Ainsi, sa sensibilité de détection des TNEP primitives est de : 100% pour les glucagonomes, 88% pour les VIPomes, 80%

pour les gastrinomes et moins importante de l'ordre de 50% pour les insulinomes.

Sa sensibilité pour la localisation des métastases hépatiques est de 90% et est supérieure ou égale à 80% pour les localisations secondaires extra-hépatiques.

Néanmoins, sa sensibilité pour les localisations tumorales moins de 1 cm reste faible et sa résolution spatiale médiocre.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'un Octreoscan.

3. Tomographie par émission de positons (TEP) :

a. TEP au 18FDG :

Le 8F-fluorodésoxyglucose (18FDG) constitue le traceur le plus utilisé en oncologie et qui est basé sur l'augmentation de la consommation tissulaire du glucose, induite par la transformation maligne. Cependant, un certain nombre de lésions bien différenciées ont été à la fois positives à la scintigraphie au 18FDG et négatives à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, témoignant indirectement d'une prolifération tumorale importante constituant donc un facteur de mauvais pronostic [82].

Plusieurs études ont montré un intérêt pronostique de la TEP au 18-FDG (indépendamment ou en association à la SRS) dans les TNEP bien différenciées [82, 83]. L'intensité de fixation du 18FDG permet d'établir un grading « métabolique » plus performant que le grading histologique pour évaluer le pronostic [82, 84].

b. TEP au 68Gallium :

Il s'agit de nouvelles techniques d'imagerie nucléaire associant une TEP à de nouveaux radionucléides couplés à un analogue de la somatostatine : 68Ga DOTA-peptides (-TOC, -NOC, -TATE).

La TEP au 68Gallium a une sensibilité plus élevée (environ 89– 97%) que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, grâce à une meilleure résolution

spatiale liée à la technique d'acquisition des images (TEP-TDM) et à une meilleure affinité (multipliée par 10) de l'analogue pour les récepteurs de la somatostatine [44]. La spécificité de ces nouvelles scintigraphies est excellente dans la littérature (85–100%) mais elle reste identique à celle de la SRS. Ainsi, en raison d'une excellente résolution, un pancréas normal peut également montrer des fixations, surtout au niveau du crochet, rendant difficile la localisation d'une éventuelle tumeur à ce niveau [85, 86].

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié de tomographie par émission de positons ^{18}F FDG ou au ^{68}Ga Gallium.

IV. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION

HISTO-PRONOSTIQUE :

L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic. La lecture doit être faite par un anatomopathologiste expert. Une relecture dans le cadre d'un réseau d'experts est préférable voire même recommandée.

A. Macroscopie :

L'examen macroscopique de la tumeur doit préciser les caractéristiques suivantes :

- Sa localisation exacte au niveau du pancréas
- Sa taille : qui varie de quelques mm à plus de 10 cm de grandaxe.
- Son caractère : unique (sporadique) ou multiple (dans le cadre d'une maladie génétique telle la NEM1 ou VHL).
- Son aspect : blanchâtre, ferme, solide/kystique ou solido-kystique, ses limites et la présence ou non de capsule périphérique.
- Son degré d'invasion ou d'extension.
- La présence de nécrose éventuelle.
- La présence de métastases associées.

Les TNEP fonctionnelles, en raison du syndrome sécrétoire, sont évoquées le plus souvent à un stade précoce ce qui rend leur localisation parfois difficile alors que les TNEP non fonctionnelle sont révélées tardivement par une symptomatologie d'ordre tumoral et sont ainsi les plus volumineuses [87].

Les résultats de notre étude cadrent avec ces données, avec une taille moyenne des TNEP non fonctionnelles à 4.32cm alors que celle des TNEP fonctionnelles (insulinomes) à 2.1 cm.

B. Microscopie

Les TNEP bien différenciées sont composées de cellules régulières avec une faible anisocaryose, d'organisation insulaire, trabéculaire ou acineuse. Leur stroma est richement vascularisé, parfois fibro-hyalin.

Contrairement aux TNEP peu différenciées qui sont formées, de nappes de cellules de taille moyenne, irrégulières et atypiques, au noyau à contours irréguliers, à chromatine pulvérulente avec un cytoplasme peu abondant, les cellules expriment généralement faiblement les marqueurs endocrines. Les TNE peu différenciées présentent fréquemment une nécrose centrale [88, 89].

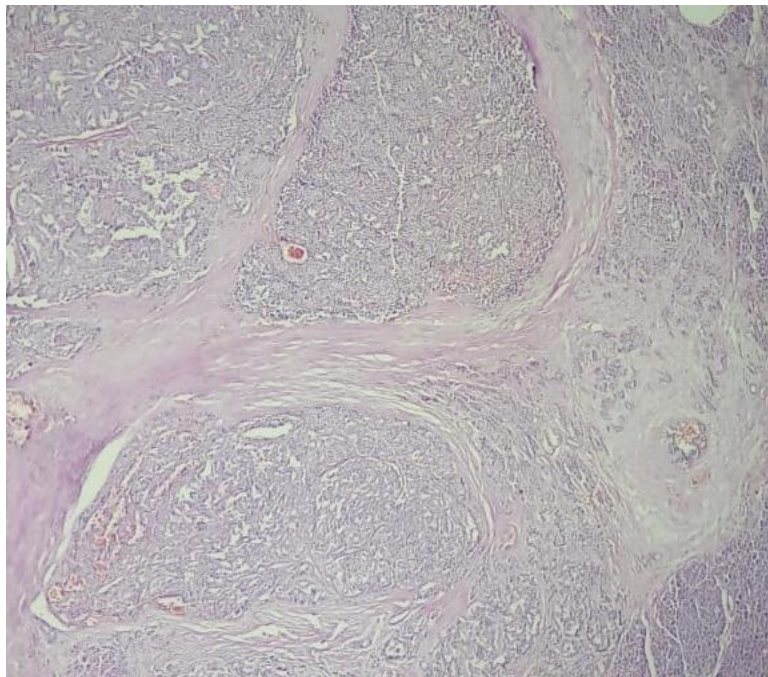


Figure 42: TNEP (insulinome) bien différenciée se disposant en nids et en nodules

–Service d'anatomie pathologique, CHU HASSAN II de Fès–

C. Immunohistochimie : [87, 88, 90, 91, 92]

Il s'agit de la technique la plus utilisée pour confirmer le diagnostic par l'expression, d'au moins 2 de ces marqueurs: la chromogranine A, la synaptophysine et plus rarement le CD56.

➤ **Chromogranine A (Cg A):**

La Cg A est présente dans la plupart des grains de sécrétions des cellules endocrines.

Il s'agit d'un marqueur tissulaire très spécifique de la différenciation neuroendocrine. Sa sensibilité est excellente dans la grande majorité des TNE gastro-entéro-pancréatiques bien différenciées, où il est fortement exprimé, par contre elle est médiocre dans les tumeurs peu différenciées où il est souvent indétectable.

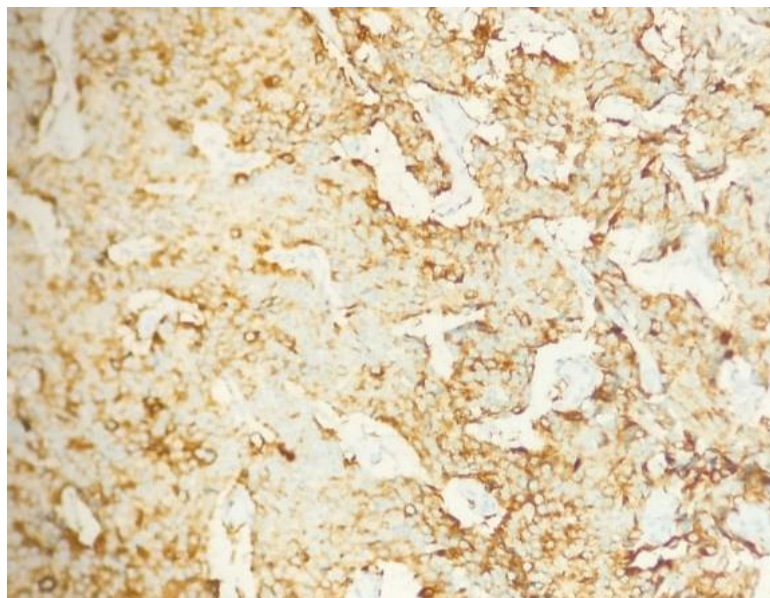


Figure 43 : Marquage cytoplasmique fort et diffus de la Cg A

–Service d'anatomie pathologique, CHU HASSAN II, Fès–

➤ **La synaptophysine :**

Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire présente dans les petites vésicules des cellules endocrines. Ce marqueur est plus sensible que la Cg A car il ne dépend pas du nombre de grains de sécrétion présents dans les cellules. Il constitue le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine.

Elle est généralement exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées, mais elle reste moins spécifique que la Cg A car peut être exprimée par d'autres types de tumeurs.

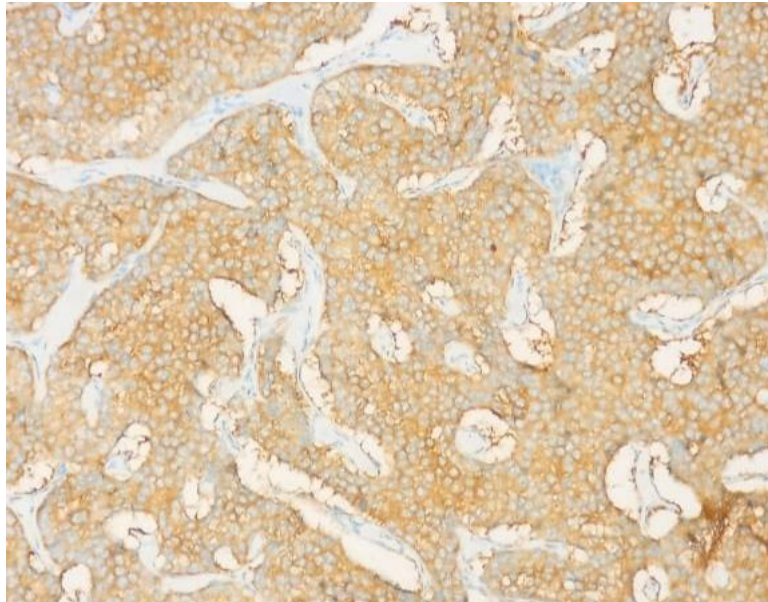


Figure 44 : Marquage cytoplasmique fort et diffus de la synaptophysine

–Service d'anatomie pathologique, CHU HASSAN II, Fès–

➤ La N-CAM (Anticorps anti-CD 56) :

La N-CAM, molécule d'adhérence (Neural Cell Adhesion Molecule), est une glycoprotéine s'exprimant à la surface des neurones, des glia et des muscles du squelette. Elle est présente sur la plupart des TNE, mais également exprimée par de nombreuses autres tumeurs, ce qui la rend non spécifique. Il s'agit d'un marqueur très sensible des TNE peu différenciées, mais une positivité avec l'anti CD-56 ne doit pas être retenue en dehors du contexte morphologique et du reste du phénotype de la tumeur.

➤ La NeuronSpecificEnolase (NSE) :

La NSE est une enzyme glycolytique cytosolique non associée aux granules sécrétoires.

C'était le marqueur endocrine initialement utilisé. Il s'agit d'un marqueur sensible, mais peu spécifique, puisque de nombreuses tumeurs non endocrines peuvent également être marquées.

➤ Les peptides hormonaux :

Les différents peptides hormonaux : Insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique, VIP, gastrine, Calcitonine... peuvent être mis en évidence par l'immuno-histochimie. Cependant, un ou plusieurs peptides peuvent être produits par une même tumeur.

⇒ [Sur le plan pratique :](#)

La Cg A et la synaptophysine sont les deux marqueurs nécessaires et suffisants pour confirmer le diagnostic de TNE gastro-entéro-pancréatique. Ainsi l'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines n'est jamais justifiée en 1^{ère} intention. Par contre, en cas de TNE peu différenciées où les cellules tumorales n'expriment que la synaptophysine seule, les autres marqueurs, doivent être envisagés à ce moment

pour confirmer le diagnostic. L'anti CD 56 reste le plus utilisé.

Dans l'étude chinoise menée par Yang M et al, les diagnostics étaient basés sur des sections anatomopathologiques de paraffine et l'examen immuno-histochimique, réalisés systématiquement chez tous les malades, la Cg A était positive dans 87.2% et la synaptophysine dans 95.2 %.[17]

Dans l'étude japonaise de Ye. L et al, la synaptophysine était positive dans 95%, la NSE dans 85% et le CD56 dans 42%. [93]

En ce qui concerne notre série, une étude immuno-histochimique a été réalisée chez 12 patients (66.6%) : La chromogranine A et la Synaptophysine étaient positives chez les 12 patients (100%). La N-CAM a été recherchée et retrouvée positive à l'immuno-histochimie chez 2 de nos 12 patients (16.6%).

D. Classification des TNEP :

Les classifications OMS (2010) et (2017) des TNE digestives se basent sur deux critères : la différenciation histologique et l'index de prolifération cellulaire, définissant le grade tumoral en 3 catégories (G1, G2, G3) [9]. Le grade tumoral constitue un des éléments majeurs du pronostic des TNE, avec une médiane de survie pour toutes les TNE de localisations confondues, G1, G2, G3 respectivement plus de 16 ans, plus de 8 ans et de 10 mois [94].

Les prélèvements peuvent être relus dans le cadre d'un réseau d'experts, une double lecture étant indispensable en cas de TNE peu différenciées avec un index Ki67 inférieur à 50 %, de TNE bien différenciées mais avec un index Ki67 compris entre 20 et 50 %, de suspicion de TNE de phénotype immuno-histochimique incomplet ou si suspicion d'un carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine [95].

a. Classifications OMS :

En 1907, Frigefried Obernorfer était le 1^{er} à introduire le terme « carcinoïde ». En 1914, André Gosset et Pierre Masson ont pu identifier la nature endocrine des tumeurs carcinoïdes. Après plus d'un siècle de ces évidences, la classification des tumeurs neuroendocrines reste toujours débattue. Ceci est dû à la grande hétérogénéité morphologique et histologique ainsi que les avancées faites en biologie moléculaire au cours des dernières années [96].

La classification de l'OMS, initialement élaborée en 2000, faisait une distinction claire entre les tumeurs neuroendocrines bien différenciées et celles peu différenciées, a été mise à jour en 2010 par l'incorporation de l'index mitotique et de l'index Ki67 [97].

En 2017, une nouvelle mise à jour a été établie par l'OMS [98]. (Tableaux 18, 19)

La classification OMS 2017 comporte 5 catégories selon la différenciation et le grade tumoral, qui reposent notamment sur la distinction entre les TNE bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés.

A la différence de la version précédente datant de 2010, elle individualise les TNEP bien différenciées de grade 3, qui représentent environ 20 % de toutes les lésions de grade 3, ayant un Ki67 compris généralement entre 20 et 50% et doivent probablement être traitées comme des TNEP bien différenciées de grade 2 [99]. La prolifération cellulaire des TNEP peut présenter une hétérogénéité qui se traduit par un index Ki67 supérieur dans les métastases hépatiques surtout métachrones en comparaison à la tumeur primitive et peut faire donc changer le grade (G1 vers G2 ou plus rarement G2 vers G3) dans 40 à 60% des cas [100].

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Le grade histo-pronostique destumeurs neuroendocrines pancréatiques repose sur la différenciation et le grade qui est déterminé par l'index de prolifération (Ki67 ou index mitotique).

Tableau 18 : Comparaison des différentes classifications OMS des TNE :

OMS 2000, OMS 2010 et OMS 2017

	OMS 2000	OMS 2010	OMS 2017
Grade 1	Bien différencié	Bien différencié et Ki67 < 2% et/ou Index mitotique < 2 mitoses	Bien différencié et Ki67 < 3% et/ou Index mitotique < 2
Grade 2	Moyennement différencié	Bien différencié et Ki67 2 à 20% et/ou Index mitotique 2 à 20 mitoses	Bien différencié et Ki67 3 à 20% et/ou Index mitotique 2 à 20
Grade 3	XXX	XXX	Bien différencié et Ki67 > 20% et/ou Index mitotique > 20
Carcinome Neuro-endocrine	Peu différencié	Peu différencié et Ki67 > 20% et/ou Index mitotique < 20	Peu différencié et Ki67 > 20% et/ou Index mitotique > 20
MANEC (Carcinome Mixtes Adéno-Neuro-Endocrines)	XXX	XXX	XXX

Tableau 19 : Classification OMS 2017 des TNEP

	Grade	Différenciation
Tumeur neuroendocrine G1	G1	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G2	G2	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G3	G3	Bien différenciée
Carcinome neuroendocrine G3	G3	Peu différenciée
Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine (MINEN)	Tous grades	Association d'un contingent neuroendocrine et d'un contingent non-neuroendocrine

Selon l'étude chinoise de Yang M et al [17] et l'étude japonaise de Ye L et al [93], d'après la classification OMS 2010, les TNE bien différenciées étaient nettement prédominantes par rapport aux CNE peu différenciés.

Dans notre étude, parmi les 9 malades classés selon la classification OMS 2010 : un malade était classé grade 1, 4 malades grade 2 et 4 malades grade 3 ainsi les TNE bien différenciées présentaient 55,5% et les CNE peu différenciés 44.4%. Les 3 malades classés selon la classification OMS 2017 étaient de grade 2 et donc des TNE bien différenciés. Au total, nos résultats rejoignent ceux de la littérature avec une prédominance des TNE bien différenciées à 66.6%.

b. Classification TNM et Stadification :

Les TNEP doivent également être classées selon le stade TNM (Tumor / Nodes / Metastasis) dont il existe 2 classifications différentes :

- TNM ENETS : Européen Neuroendocrine Tumor Society.
- TNM UICC 2017 : qui est la classification reconnue sur le plan international actuellement. (Tableau 20)

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Il existe des différences entre ces deux classifications ; Les propositions de l'ENETS concernent toutes les TNE gastro-entéro-pancréatiques, bien ou peu différenciées, quel que soit leur siège anatomique, tandis que la classification TNM de l'UICC ne concerne que les TNE bien différenciées du tube digestif ; les tumeurs peu différenciées du tube digestif et les TNE pancréatiques bien ou peu différenciées, sont à classer comme les carcinomes survenant dans les mêmes sites anatomiques.

La classification TNM de l'ENETS serait la mieux corrélée au pronostic [77].

Tableau 20 : Classification TNM selon l'UICC (8^{ème} édition 2017)

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur limitée au pancréas* <2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas* de taille 2 à 4 cm
T3	Tumeur limitée au pancréas* de taille >4 cm ou envahissant le duodénum ou le canal biliaire
T4	Tumeur envahissant les organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou la paroi des gros vaisseaux (axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure)
Noter m si tumeurs multiples quel que soit T	
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) 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

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

V. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :

A. Buts :

- Juger de la resecabilité de la tumeur en réalisant un bilan d'extension loco-régional et à distance afin de déterminer le stade TNM et le grade de la tumeur qui vont orienter la prise en charge thérapeutique.
- Juger de l'opérabilité du patient.

B. Moyens :

1. Interrogatoire :

L'interrogatoire doit être minutieux rapportant l'âge, la profession, le niveau socio-économique, les différents antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, ainsi que les antécédents familiaux à la recherche d'une prédisposition génétique surtout une NEM1.

Les signes fonctionnels rapportés par le malade et qui peuvent être groupés en deux principaux syndromes :

- Un syndrome tumoral : Altération de l'état général (Asthénie, anorexie, amaigrissement), des douleurs abdominales, ictère, troubles du transit, masse palpable...
- Un syndrome d'hypersécrétion hormonale : prurit, malaises, diarrhées, éruptions cutanées, vomissements....

2. Examen clinique :

Un examen somatique complet est systématique à la recherche de symptomatologie en rapport avec le syndrome tumoral ou de symptomatologie secondaire à une hypersécrétion hormonale. Comme déjà mentionné, cette hypersécrétion peut induire des complications graves (hypoglycémie, crise carcinoïde, choléra endocrine, ulcères, hémorragies ...), parfois mortelles, ce qui impose leur prise charge médicale avant toute procédure invasive.

3. Examens paracliniques :

a. Examens morphologiques :

Les examens recommandés en 2017 par le Thesaurus national de cancérologie digestive dans le bilan initial des tumeurs neuroendocrines pancréatiques

- **TDM abdomino–pelvienne** avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70– 90s) (certaines tumeurs bien différenciées très vascularisées ne sont visibles qu'à la phase artérielle de l'injection).
- **TDM thoracique** afin d'éliminer des lésions thoraciques secondaires ou primitives associées en cas de NEM1 ou de signe d'appel clinique.
- **IRM hépatique** (au mieux, abdomino–pelvienne) afin de faire un bilan exhaustif d'une éventuelle atteinte hépatique.
- **Echo–endoscopie digestive haute** pour les tumeurs paraissant résécables.
- **Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan)** pour toute TNE bien différenciée.
- **TEP au 18FDG** si SRS négative et taille tumorale > 1 cm, ainsi que pour toute TNE avec Ki67 > 10%.
- **TEP au 68Ga–DOTA–TOC** si disponible et si SRS négative, ou avant chirurgie lourde pancréatique/hépatique à visée curative.

- Imagerie ciblée et adaptée sur les foyers de fixation en SRS et/ou en TEP.
- **IRM du rachis** (ou IRM corps entier) : en cas de métastases hépatiques (d'autant qu'elles semblent résécables), afin d'identifier des métastases extra-hépatiques, notamment osseuses.

b. Examens biologiques :

Ils sont nombreux, nous distinguons :

- Chromogranine A sérique
- Pour les TNEP fonctionnelles : Dosage des peptides hormonaux en fonction de la symptomatologie fonctionnelle induite par la sécrétion hormonale et les tests dynamiques adaptés (épreuve de jeûne en cas de suspicion d'insulinome, test à la sécrétine si suspicion de syndrome de Zollinger Ellison (SZE) en faisant attention au risque de décompensation lors de l'arrêt des traitements anti-sécrétoires...).
- Elévation des taux urinaires de 5-HIAA (syndrome carcinoïde).
- Calcémie, phosphorémie, glycémie. En cas d'hypercalcémie, il faut réaliser un dosage de la parathormone (PTH). Si la PTH est basse, il faut doser la PTH related protein (PTHrp), qui est une molécule responsable du syndrome d'hypercalcémie humorale maligne.

c. Recherche d'une prédisposition génétique :

La recherche d'une NEM1 est basée sur des explorations plus ou moins poussées selon l'âge et le contexte. Selon les recommandations du groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE), il est nécessaire de faire :

- Un interrogatoire personnel et un recueil des antécédents familiaux.
- Un dosage de la calcémie ionisée basale et la PTH basale doivent être effectuées à la recherche d'une hyperparathyroïdie.

Dans les situations à risque élevé de NEM1 : âge moins de 50 ans, SZE, multiples tumeurs duodéno-pancréatiques, histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie ou toute autre atteinte pouvant être liée à la NEM1 chez le patient ou un apparenté:

⇒ Il faut chercher, en collaboration avec un endocrinologue, un adénome hypophysaire, une tumeur surrénalienne, une TNE bronchique ou thymique, autres tumeurs non endocrines liées à la NEM1 ainsi que la recherche de mutations constitutionnelles du gène de la ménine après consentement éclairé.

Etapes indispensables avant la prise en charge thérapeutique de toute tumeur neuroendocrine pancréatique [64]

- Relecture histologique dans le cadre du réseau TENpath (différenciation, grade...)
- Eliminer un syndrome de prédisposition génétique (NEM1 et VHL)
- Rechercher et contrôler un éventuel syndrome d'hypersécrétion hormonale
- Evaluer les comorbidités et en particulier avant une chirurgie pancréatique/hépatique
- Avoir une idée sur l'évolutivité de la tumeur sur 3 à 6 mois
- Réaliser un bilan d'extension exhaustif selon les caractéristiques de chaque TNE
- Discuter chaque cas en réunion multidisciplinaire dédiée aux TNE

VI. TRAITEMENT :

A. Buts :

Le traitement des TNEP nécessite une approche multidisciplinaire mais reste essentiellement chirurgical. En effet, la résection complète (R0) de la tumeur primitive et de ses éventuelles métastases viscérales et/ou ganglionnaire est considérée comme le seul traitement potentiellement curatif.

Les traitements proposés ont un triple objectif :

1. Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales
2. Réséquer la tumeur ou limiter son extension
3. Prolonger la survie et/ ou améliorer la qualité de vie par gestion des symptômes

B. Moyens :

1. Traitement médical :

La prise en charge d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale est le plus urgent et doit être une des premières étapes de la prise en charge d'un patient porteur d'une TNEP fonctionnelle en raison du risque de complication pouvant menacer le pronostic vital. Ce traitement peut être spécifique (IPP en cas de gastrinome...) ou non spécifique (analogues de la somatostatine essentiellement).

a. Traitement de l'hypersécrétion hormonale :

➤ Les analogues de la somatostatine :

Les analogues de la somatostatine sont considérés actuellement comme traitement de référence des différents troubles liés à l'hypersécrétion hormonale [101].

L'octréotide, étant le premier analogue de la somatostatine synthétisé, a une activité pharmacologique plus puissante et une demi-vie plasmatique 30 fois plus longue que la somatostatine native [102]. On distingue deux formules :

- Octréotide de courte durée d'action (voie veineuse ou sous cutanée 50, 100 ou 500 µg).
- Octréotide LP (à libération prolongée) notamment Sandostatine LP® qui a une longue durée d'action, il est administré en une seule injection intramusculaire de 20 à 30 mg/ mois.

Le Lanréotide, ayant la même affinité aux récepteurs de la somatostatine que l'octréotide, existe en 2 formules : Lanréotide LP (injection mensuelle de 60, 90, ou 120 mg LP en sous cutanée profonde) et Lanréotide autogel (injection mensuelle de 60 à 120 mg en sous cutané).

Une méta-analyse de Mirty E et al [103] a montré une amélioration très nette des syndromes carcinoïdes chez 92% des patients avec une rémission complète des symptômes dans 40 à 60% des cas sous analogues de la somatostatine, prouvant ainsi leur efficacité.

Les analogues de la somatostatine représentent également le traitement de 1^{ère} intention des glucagonomes et des VIPomes permettant une amélioration des symptômes cliniques chez respectivement environ 80 et 90% des patients.

L'efficacité anti-sécrétoire en cas d'insulinome reste moins importante avec une réponse clinique dans environ 50 % des cas. Certaines études ont même décrit des aggravations des hypoglycémies suite à l'inhibition de la sécrétion de glucagon. [88, 104].

Malgré les différentes avancées thérapeutiques et la création de nouvelles formes galéniques, les analogues de la somatostatine présentent des limites par la survenue de phénomènes d'échappement après 18 mois de traitement malgré l'augmentation des doses.

➤ **Agents hyperglycémiants en cas d'insulinome**

Les agents hyperglycémiants sont généralement efficaces pour le contrôle de la sécrétion d'insuline et des hypoglycémies. En pré-opératoire pour les insulinomes bénins et au long cours pour les insulinomes malins. Les agents thérapeutiques les plus utilisés sont :

- Diazoxide : anti-hypertenseur avec effet hypoglycémiant en supprimant la sécrétion d'insuline et en améliorant la glycolyse [105]. Il offre un bon contrôle de l'hyperglycémie chez environ 50 % des patients [106], mais ses effets indésirables incluent l'œdème par rétention de sodium, prise de poids et l'hirsutisme.
- Hydrochlorothiazide : neutralise l'œdème et l'hyperkaliémie secondaires au diazoxide et potentialise son effet hyperglycémiant.
- Analogues de la somatostatine (Octréotide, Lanréotide)
- Évérolimus (inhibiteur mTOR) : pour les insulinomes malins car il possède une efficacité anti-tumorale et un effet hyperglycémiant.
- Les inhibiteurs calciques : ces médicaments ont été utilisés avec succès chez des patients atteints d'insulinomes. [107, 108]

Sans oublier les autres mesures : fractionnement des repas, perfusion de sérum glucosé 30 %, corticoïdes... qui peuvent être utilisés en association ou dans l'attente de l'effet d'autres traitements.

➤ Les IPP :

L'apparition des IPP en 1989 a modifié la prise en charge des patients ayant un gastrinome (SZE). Il s'agit de traitement bien toléré à long terme avec peu d'effets secondaires, ce qui permet un très bon contrôle des sécrétions acides gastriques et de ses complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Ils doivent être débutés après la réalisation de prélèvements de la gastrine et de la Cg A. Ils sont prescrits à forte dose mais il n'y a pas de posologie recommandée autre que celle permettant de contrôler les symptômes. La dose initiale recommandée pour l'oméprazole est de 60 mg/ jour. Les IPP intraveineux sont efficaces si la forme orale ne peut pas être prescrite. Il est important d'insister, lors de l'éducation des patients, sur l'importance de l'observance thérapeutique ; le traitement ne doit être en aucun cas arrêté, même en période post-opératoire [37].

b. Traitement anti-prolifératif :

➤ Les analogues de la somatostatine :

Initialement développés pour contrôler les syndromes sécrétoires des tumeurs endocrines digestives, de nombreuses études ont montré l'effet inhibiteur des analogues de la somatostatine sur la croissance tumorale. Du fait de leur effet anti-tumoral, les analogues de la somatostatine (Octréotide, Lanréotide) peuvent être prescrits dans les formes peu évolutives avec un faible envahissement hépatique. L'étude de phase III PROMID, a démontré que l'Octréotide LP permet d'allonger significativement la survie en comparaison avec un placebo : 14.3 mois contre 6 mois dans les TNE avancées de grade 1 avec un faible envahissement hépatique de moins de 10% [101, 109].

➤ La chimiothérapie systémique [56, 110, 111] :

La chimiothérapie a comme objectif d'obtenir une réponse tumorale et d'améliorer la survie. Elle constitue le traitement de référence des TNEP bien différenciées métastatiques et progressives. Ces traitements permettent d'obtenir une réponse thérapeutique suffisante pour rendre opérables certains patients. Ainsi, une réévaluation régulière (tous les 3 mois) est nécessaire avec une discussion médico-chirurgicale dans le cadre de RCP spécialisées.

Le protocole de chimiothérapie de référence pour les TNE bien différenciés est l'association de streptozotocine et adriamycine (doxorubicine) permettant d'avoir environ 30 à 35 % de réponses objectives, mais ses effets secondaires immédiats et la toxicité au long cours, de type rénal et cardiologique sont à prendre en considération. L'alternative de ce protocole est l'association de la 5-fluorouracile et streptozocine qui n'entraîne pas de toxicité cumulative ou d'alopécie. Certaines équipes ont même proposé une association de ces trois agents de chimiothérapie, notamment dans l'étude de Kouvaraki et al où le taux de réponse a été objectivé chez 39% des cas. [111]

Plusieurs autres combinaisons peuvent également être utilisées comme :
Dacarbazine + 5FU, Témozolomide + Capécitabine (schéma TEM-CAP),

FOLFOX (Oxaliplatine + Gemcitabine) ou GEMOX (Oxaliplatine + 5FU)

Pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciées métastatiques, un protocole de chimiothérapie intra-veineuse associant Cisplatine et Vépéside est proposé dans les meilleurs délais, en l'absence de contre-indication (notamment rénale) et si l'état général le permet. Il n'y a pas de consensus concernant une 2^{ème} ligne en cas d'inefficacité de la première ligne, le protocole Folfiri ou les chimiothérapies à base d'Eloxatine® peuvent être proposés.

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a eu de chimiothérapie néo-adjuvante, 5 malades (27.7%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante en post-opératoire d'une chirurgie curative. 6 patients (33.3%) présentaient des tumeurs non résécables et ont reçu une chimiothérapie palliative : D'emblée chez 3 patients ayant des tumeurs jugées non résécables au cours du bilan pré-thérapeutique et 3 autres ayant des tumeurs jugées non résécables au cours de l'exploration chirurgicale. L'indication de chimiothérapie a été retenue au cours de la RCP pour tous nos malades. Les protocoles de chimiothérapie adoptés par le service d'oncologie de notre hôpital sont compatibles avec le thesaurus national des TNEP.

(ANNEXE 3)

➤ Les thérapies moléculaires ciblées :

La thérapie ciblée est un type de traitement qui utilise des molécules pour identifier et attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses, en minimisant les effets indésirables sur les cellules saines (National Cancer Institute : Dictionary of Cancer Terms). La majorité des molécules d'une thérapie ciblée intéressent : les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente.

Dans le cadre des TNE digestives, la thérapie ciblée s'articule autour de trois grandes caractéristiques de ces tumeurs : La surexpression de certains récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs), l'hyper-vascularisation et la suractivation constitutionnelle de la voie mTOR.

- **Sunitinib (Sutent®) [56, 110, 112, 113] :**

Le Sunitinib malate (Sutent®) est une substance anti-angiogénique ciblant les récepteurs à activité tyrosine kinase. Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosines kinases d'un grand nombre de récepteurs impliqués dans la néo-angiogenèse dont VEGFR, PDGFR, et c-Kit.

Son indication dans les TNEP a été attribuée sur la base d'une étude prospective pivot de phase III, randomisée et contrôlée en double aveugle contre placebo, menée par Raymond et al., chez des malades porteurs de TNEP bien différenciées en progression. Dans le bras Sunitinib, les malades recevaient 37,5 mg/j par voie orale en continu. Le critère principal de jugement était la survie sans progression (SSP). Alors que 340 malades devaient être inclus, l'étude était interrompue par le Comité d'évaluation indépendant après 171 inclusions en raison d'un net avantage de SSP dans le bras traité. La SSP médiane était de 11,1 mois dans le bras Sunitinib versus 5,5 mois dans le bras placebo (HR 0,42 ; $p < 0,001$). 71% vs 43% des patients étaient respectivement indemnes de progression à six mois dans les deux groupes.

Suite aux résultats de cette étude, le Sunitinib a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des TNEP non résécables ou métastatiques, bien différenciées avec progression de la maladie, chez l'adulte.

- **Évérolimus (Afinitor®) [56, 110, 112] :**

Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) sérine/thréonine kinase dont l'activation est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire ainsi que dans l'angiogenèse.

Une étude multicentrique de phase III RADIANT-3 comparant l'Évérolimus à la dose de 10 mg/ jour contre placebo a démontré une SSP prolongée en faveur du bras Everolimus en comparaison au placebo chez des malades atteints de TNEP métastatiques, la médiane de SSP était de 11,0 mois vs 4,6 mois (HR 0,35 ; $p < 0,001$).

A la lumière de ces résultats, l'Évérolimus a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

(ANNEXE 3)

c. Traitement d'éventuelles complications

En parallèle au traitement de l'hypersécrétion hormonale, la prise en charge médicale doit également chercher et prendre en charge d'éventuelles complications (troubles hydro-électrolytiques, diabète, dénutrition, thrombophlébite...).

2. Traitement chirurgical :

Une fois l'indication chirurgicale est posée, le choix de la stratégie chirurgicale dépend essentiellement de : [114]

- La nature maligne de la lésion
- Sa taille
- Sa localisation dans la glande pancréatique
- Ses rapports avec le Wirsung
- Le terrain du patient
- Le caractère sporadique ou non de la maladie (multiplicité des lésions).

Les interventions chirurgicales les plus pratiquées sont :

- Enucléation (Tumorectomie)
- Pancréatectomie gauche avec ou sans splénectomie
- Duodéno-pancréatectomie céphalique
- Pancréatectomie médiane

Les voies d'abord adoptées sont :

- Laparotomie médiane sus ombilicale
- Laparotomie sous costale
- Laparotomie bi-sous costale
- Laparoscopie (coelioscopie)

a. Énucléation :

Il s'agit d'une technique chirurgicale conservatrice qui permet une épargne du parenchyme pancréatique. La voie d'abord est une grande laparotomie médiane chez les sujets longilignes, ou plus volontiers bi-sous-costale. Mais l'abord laparoscopique est aujourd'hui largement répandu, sa faisabilité est démontrée et sa sécurité est retrouvée comparable aux abords ouverts dans de nombreux articles de la littérature [115, 116]. Il impose, pour être réalisé dans de bonnes conditions, un repérage pré-opératoire précis et la possibilité d'effectuer en per-opératoire une exploration échographique utilisant une sonde de 10 MHz.

L'énucléation consiste en la résection de lésion tumorale seule en la séparant du parenchyme pancréatique qui l'entoure. La « cavité » ainsi créée est laissée ouverte, sans anastomose, cicatrise progressivement [114, 117]. Le principal avantage de cette technique est la préservation du parenchyme pancréatique permettant d'éviter le risque de diabète et d'insuffisance pancréatique à long terme (figure 45).

L'énucléation sera, chaque fois qu'elle est possible, préférée pour des lésions présumées bénignes, de petite taille (<2cm), situées à la surface du pancréas, à distance du canal de Wirsung (au moins 2 à 3mm) pour éviter la constitution d'une fistule pancréatique productive ou prolongée [70, 117] (figure 46).

L'énucléation est la technique privilégiée indiquée dans le traitement de l'insulinome non métastatique [118]. Une ablation totale de la capsule tumorale est nécessaire pour éviter une récurrence tumorale.

Après énucléation, la loge de l'exérèse est en général drainée. La principale complication est la fistule (ou collection profonde riche en amylase) qui s'observe dans 20 à 40% des cas [119].

Les autres complications moins fréquentes sont : l'hémorragie, la pancréatite post-opératoire, le pseudo-kyste, l'abcès intra-abdominal et le diabète induit.

Pour les insulinomes, les résultats des énucléations sont semblables à ceux des résections réglées avec un taux de guérison de 95 à 97%. [118]

Pour notre série, l'énucléation a été réalisée pour 2 cas (13.3%) de nos malades opérés :

- Pour l'insulinome de l'uncus pancréatique mesurant 14mm dont la localisation exacte était obtenue par une échographie per-opératoire, une guérison complète a été observée en post-opératoire avec des suites post-opératoires simples.
- Pour la TNEPNF de 3cm de localisation céphalique superficielle d'allure bénigne, les suites post-opératoires étaient marquées par la survenue d'une fistule pancréatique compliquée d'un faux kyste du pancréas, a été gérée par traitement médical et par drainage endoscopique.

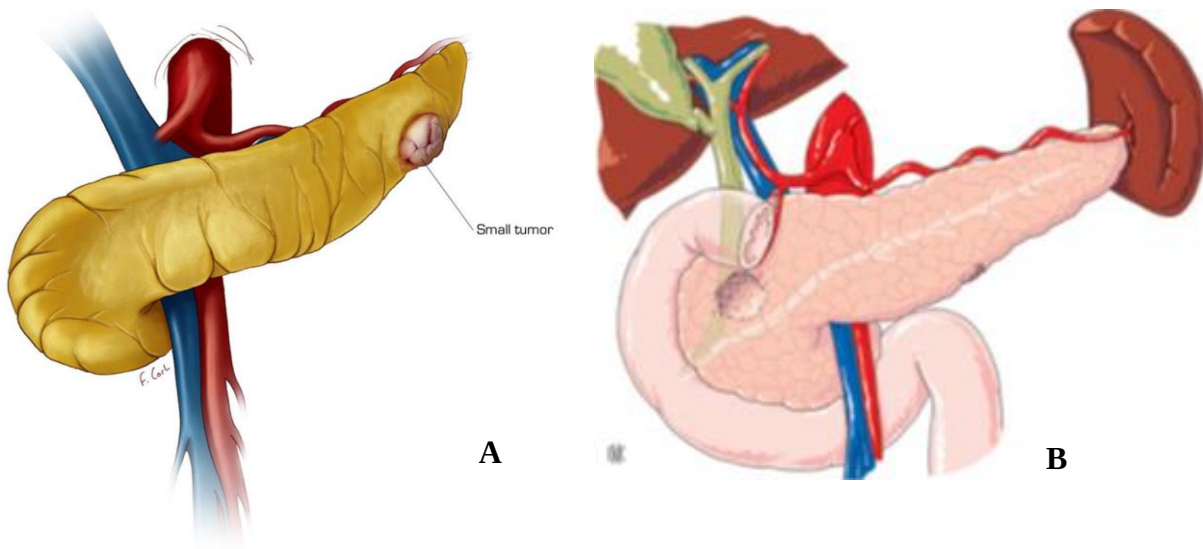


Figure 45 : (A+B) : Illustration montrant une petite tumeur exophytique du pancréas

[120]

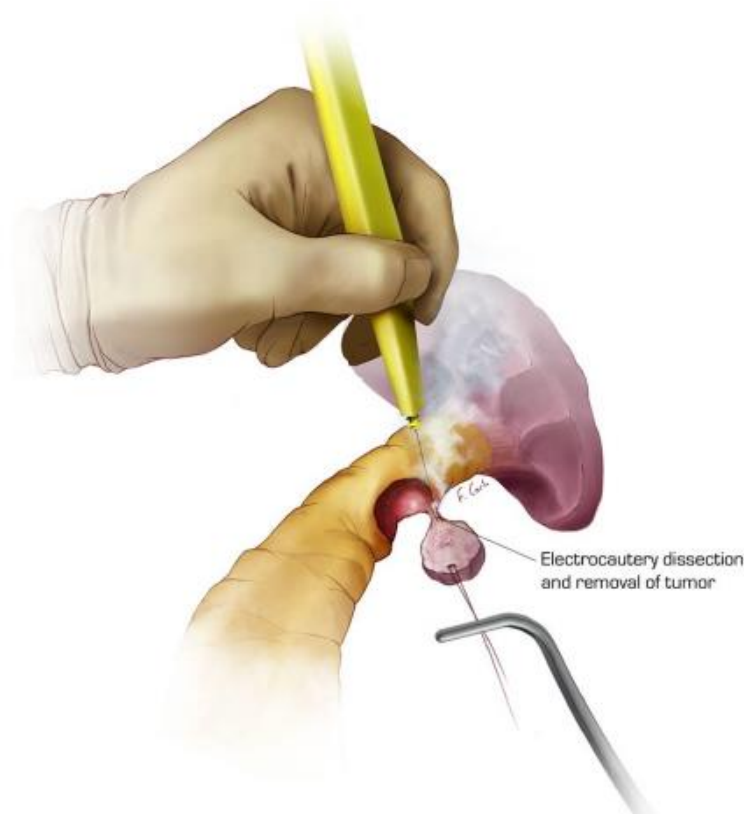


Figure 46 : Illustration montrant la dissection et l'ablation d'une petite tumeur pancréatique [120]

b. Pancréatectomie gauche :

Elle est réservée aux tumeurs localisées en dehors de la tête du pancréas, 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 [114].

Elle consiste en l'ablation du corps et de la queue du pancréas. Par laparotomie, l'abord se fait soit par une médiane ou plus volontiers par une sous-costale gauche. L'abord du pancréas gauche sera fait par un décollement colo-épiploïque premier ce qui permet de préserver la vascularisation accessoire de la rate. A droite, le décollement est poussé jusqu'au pédicule gastro-épiploïque droit (qui est préservé)

pour obtenir une bonne exposition sur l'isthme, la veine mésentérique supérieure, l'artère gastro-duodénale et la faux de l'artère hépatique commune (Figure 47). A gauche, un décollement colo-épiploïque poussé jusqu'au niveau de l'angle gauche est en général suffisant.

Le parenchyme étant sectionné et suturé au niveau de l'isthme. La pancréatectomie gauche peut être associée ou non à une splénectomie, cette dernière est indiquée en cas de lésion de grade 3. [121] (Figure 48)

En effet, la conservation de la rate limite le risque de thrombocytose post-opératoire et d'infections bactériennes sévères à distance.

Au cours d'une SPG, la dissection et la résection peuvent être faites :

- De façon « centrifuge », de la droite vers la gauche avec conservation de la rate et de ses vaisseaux
- De façon « centripète », de la gauche vers la droite avec conservation de la rate et sacrifice des vaisseaux spléniques

La pancréatectomie gauche est actuellement souvent réalisée par laparoscopie, avec une diminution de la durée d'hospitalisation par rapport à la laparotomie.

Les pancréatectomies gauches ont une morbidité de 10 à 30%, dominée par les fistules pancréatiques (5 à 25 %) et exposent au risque de diabète post-opératoire dans près de 10 % des cas.

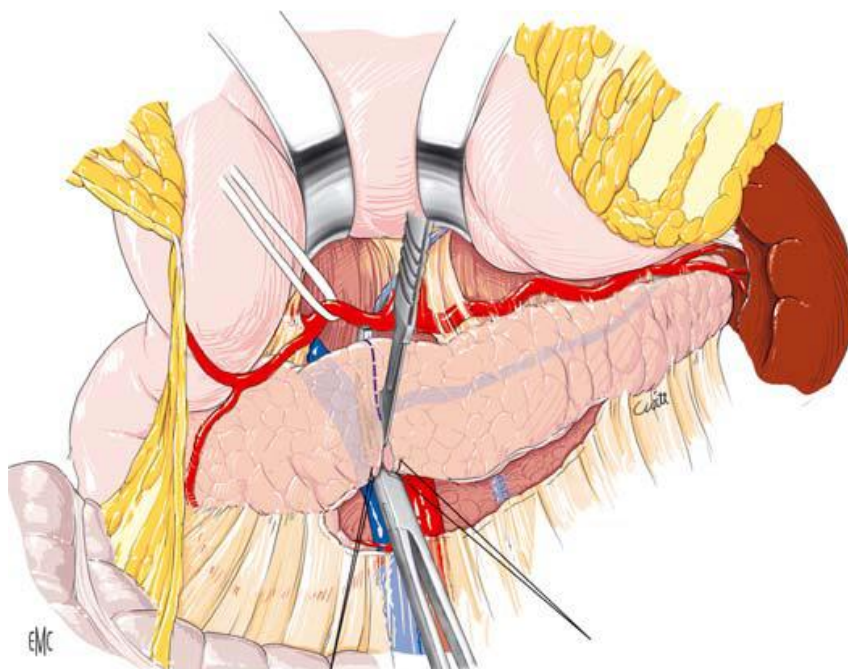


Figure 47 : Section de l'isthme en protégeant l'axe mésentérico-porte [122]

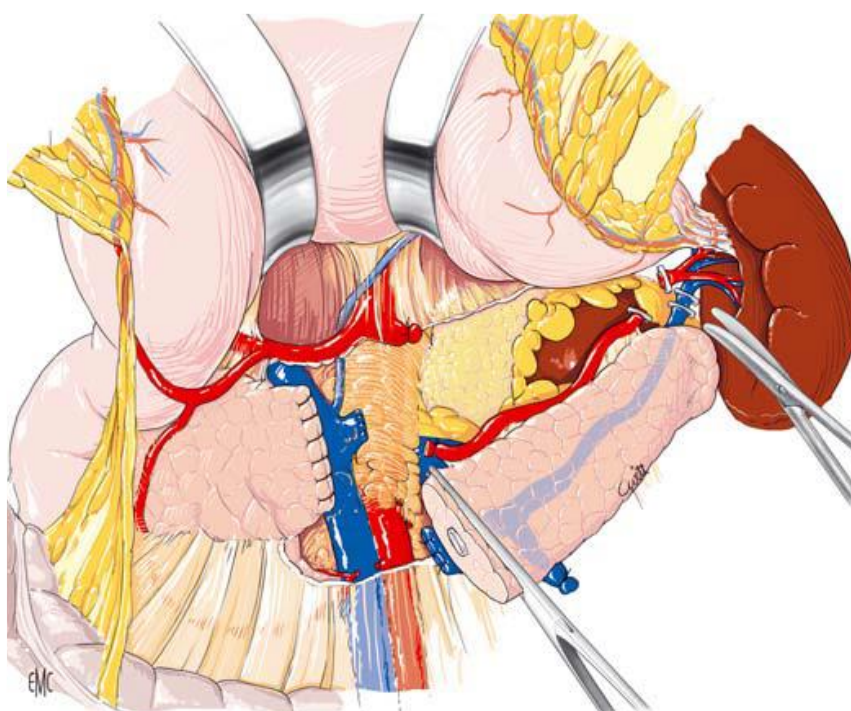


Figure 48. Pancréatectomie gauche sans splénectomie avec résection des vaisseaux spléniques : section des vaisseaux spléniques distaux à proximité du hile splénique

[122]

En ce qui concerne notre série :

- 3 de nos malades opérés (20%) ont subi une spléno-pancréatectomie gauche pour des TNEP NF dont les suites post-opératoires étaient simples sans complications.
- Un malade de notre série (6.6%) a bénéficié d'une pancréatectomie caudale sans splénectomie par laparoscopie pour un insulinome de 1.5cm de la queue du pancréas et dont les suites post-opératoires étaient marquées par la survenue d'une collection profonde qui a été traitée médicalement avec bonne évolution et guérison complète.

c. Pancréatectomie médiane :

La pancréatectomie médiane, appelée également pancréatectomie segmentaire ou isthmectomie, est indiquée en cas de TNEP localisées à l'isthme, non accessibles à une énucléation en raison de leur taille (>à 2–3 cm) et/ ou de leur proximité avec le canal pancréatique principal. Elle pratiquée lorsque la tumeur est située sur l'isthme, sur la partie droite du corps, en regard ou à gauche des vaisseaux mésentériques supérieurs. [123]

Cette intervention s'approche à l'énucléation en termes de préservation du parenchyme pancréatique, ce 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 (figure 49) 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 est drainé sans anastomose pancréatico-digestive [120].

En préservant la tête et une partie de la queue du pancréas, la pancréatectomie

médiane épargne le parenchyme pancréatique, limite les risques d'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine post-opératoire. Même si le curage ganglionnaire est limité voire non fait, le risque de récurrence locale de ces tumeurs neuroendocrines reste bas. La mortalité est quasi nulle mais le risque de fistule pancréatique est de 15% [123].

Dans notre étude, un seul patient opéré a bénéficié d'une pancréatectomie médiane avec des suites post-opératoires simples sans complications ni récurrence locale.

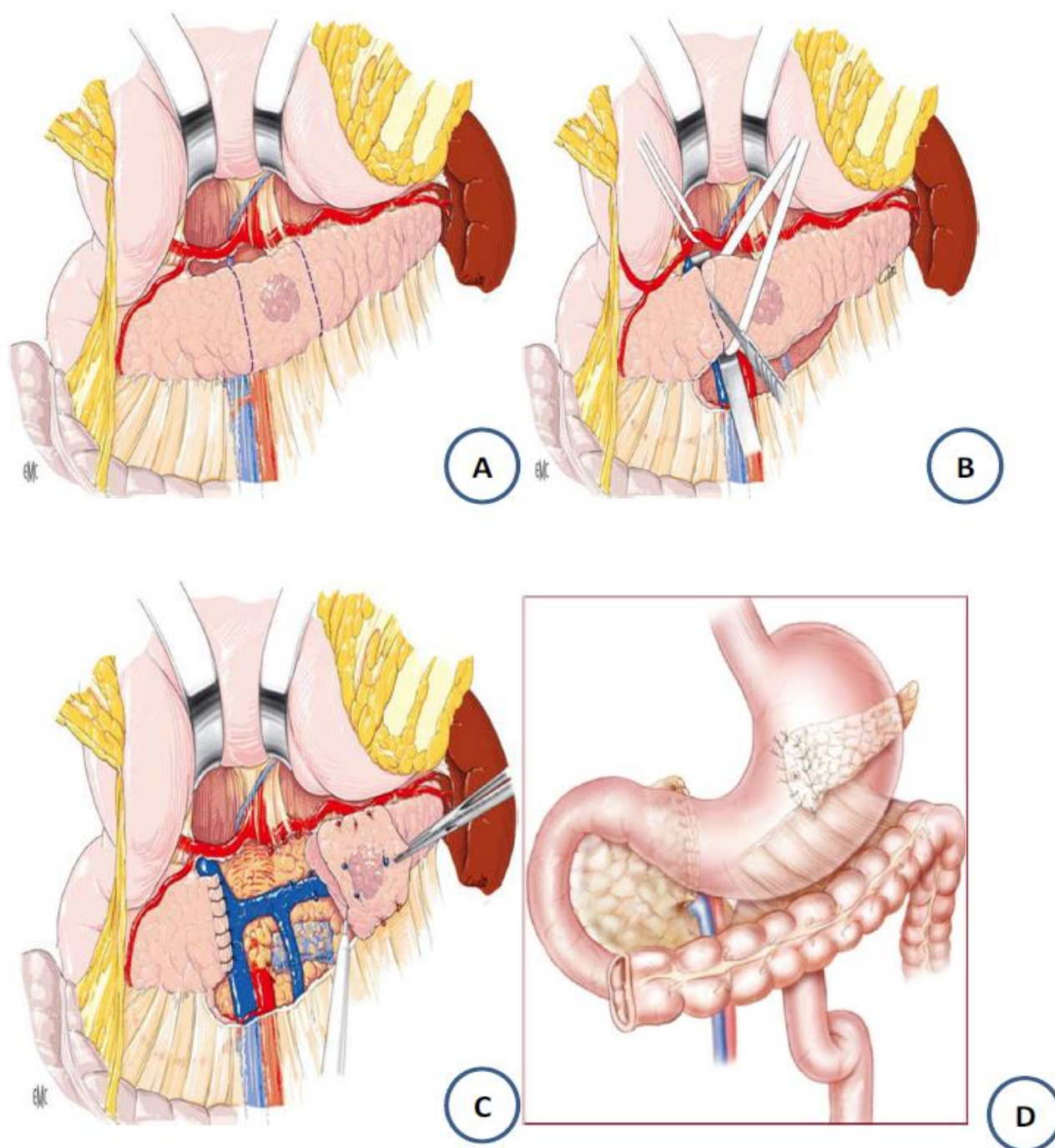


Figure 49 :(A, B, C, D) : Pancréatectomie médiane avec rétablissement par anastomose pancréatico–gastrique [120, 123]

d. La duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) :

La DPC, appelée également intervention de Whipple, est réservée aux tumeurs céphaliques généralement malignes ou à potentiel malin, ou bénignes situées en profondeur à proximité du canal pancréatique principal et/ou du canal cholédoque [114].

La technique usuelle consiste en une résection en monobloc de la tête du pancréas à droite avec section de l'isthme pancréatique en avant de l'axe mésentérico-portal et résection gastrique distale et du pylore, du duodénum et de l'angle duodéno-jéjunal ainsi que de la partie basse de la VBP associée à une cholécystectomie systématique : C'est l'intervention de Whipple (figures 50- 51).

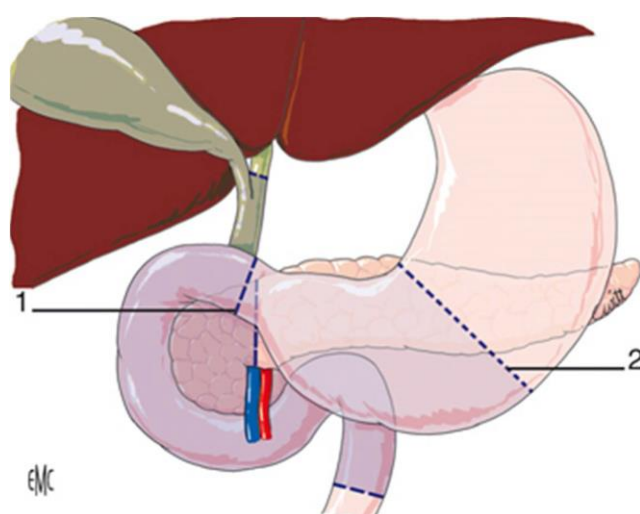


Figure 50 : Duodéno-pancréatectomie céphalique : les limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) ou en cas d'antrectomie (2) [124]

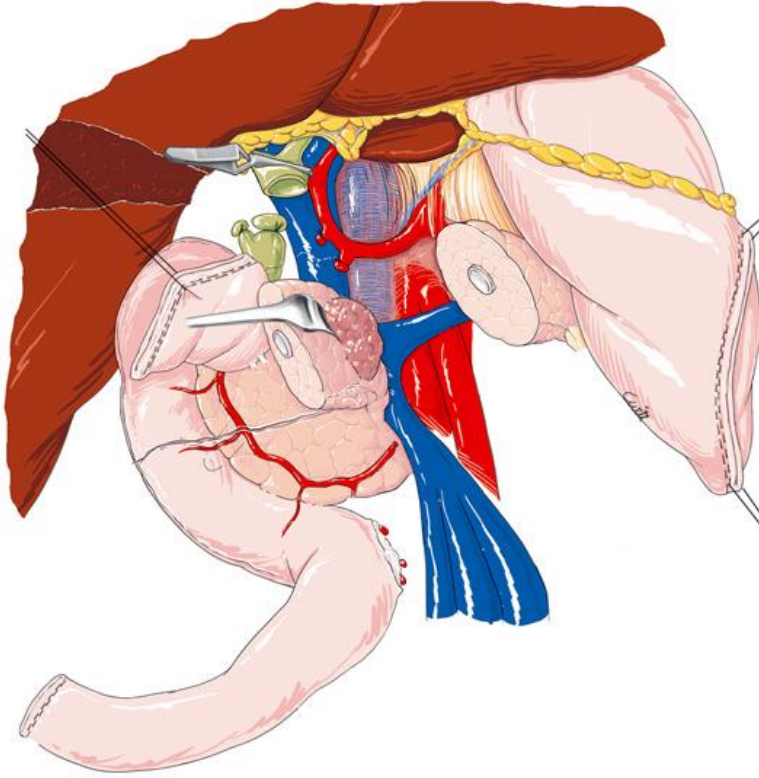


Figure 51 : Clivage du pancréas par rapport à l'axe veineux mésentérico–portal et abord de la lame rétroportale avec réalisation du décroisement duodénal [124]

L'exérèse de la lame rétro–portale ou « lame pancréatique postérieure» est nécessaire pour limiter le taux de résections microscopiquement incomplètes (R1).

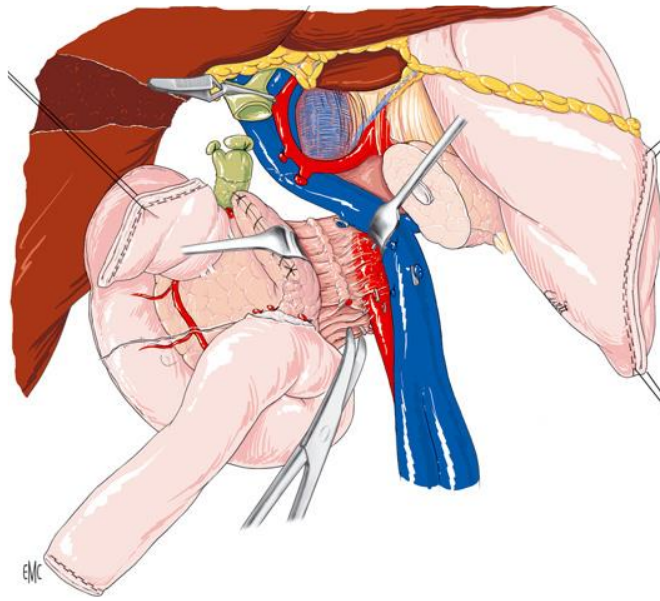


Figure 52 :Section de la lame rétroportale [124]

Une lymphadénectomie est indispensable pour une résection curative des tumeurs du pancréas avec risque de malignité. Elle peut être régionale, enlevant les ganglions péri-pancréatiques, ceux situés au contact de l'artère hépatique ou au bord droit du tronc cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure. Elle peut être étendue, en enlevant également les ganglions situés à gauche du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure et les ganglions latéro-aortiques.

Le rétablissement de la continuité se fait dans la plupart du temps selon le montage de Child qui assure le rétablissement de la continuité pancréatique, biliaire et digestive. C'est la technique utilisée dans notre service.

L'anse jéjunale est successivement anastomosée : (Figure 53)

1. Au pancréas, l'anastomose pancréatico-jéjunale peut être termino-terminale ou termino-latérale.
2. A la VBP, l'anastomose bilio-digestive est termino-latérale.
3. Et à l'estomac, l'anastomose gastro-jéjunale est termino-latérale.

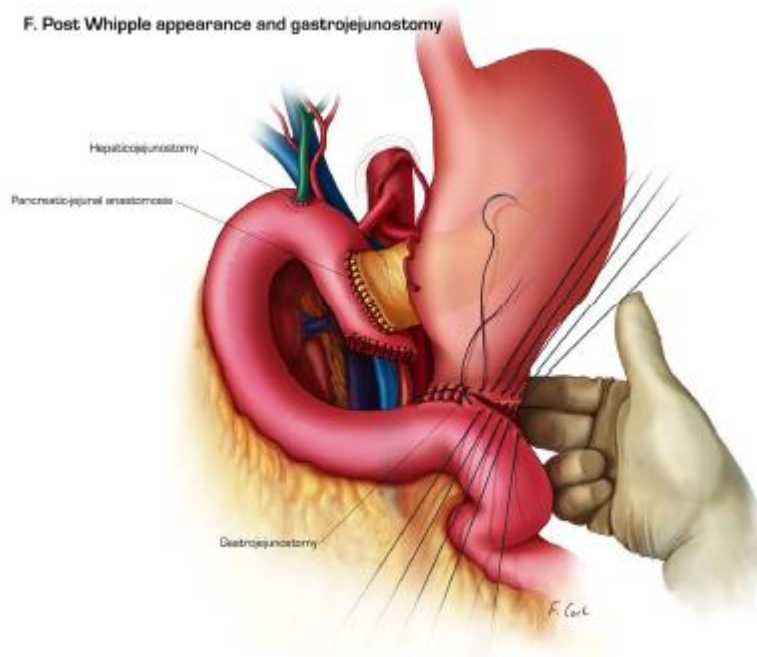


Figure 53 : Rétablissement de continuité selon Child montrant l'anastomose pancréatico-jejunale, hépatico-jejunale achevées et l'anastomose gastro-jéjunale en cours [120]

Il existe d'autres variantes de montages de rétablissement de continuité illustrés dans les figures 54, 55, 56 et 57.



Figure 54: Rétablissement de continuité avec conservation pylorique [125]



Figure 55: Rétablissement de continuité avec anastomose au pied de l'anse
[125]



Figure 56 : Rétablissement de continuité avec anastomose gastro-jéjunale sous anse montée en Y [125]



Figure 57 : Rétablissement de continuité avec anastomoses pancréatique et biliaire sur deux anses séparées [125]

Un drainage abdominal est habituellement utilisé, le choix du type de drainage (ouvert ou aspiratif) n'est pas codifié. Deux drains sont utilisés pour drainer la loge pancréatique jusqu'à la proximité de la zone d'hémostase de la lame rétro-portale, le drain supérieur passant en arrière de l'anastomose bilio-digestive, pour aller dans la région cœliaque à proximité de l'anastomose pancréatico-jéjunale.

Dans les centres chirurgicaux à gros débit, le taux de mortalité est inférieur à 5%. La mortalité augmente significativement en fonction de l'âge et de l'existence de comorbidité (diabète, bronchopathie chronique obstructive et coronaropathie). La perméabilité du tronc cœliaque et la persistance d'un flux en sens normal dans l'artère gastro-duodénale (du territoire cœliaque vers la mésentérique supérieure) sont nécessaires pour pratiquer la DPC. Le taux de morbidité de la DPC est de l'ordre de 20 à 70 %. [125]

Les complications post-opératoires sont : les fistules pancréatico-digestives (10 à 30%), les troubles de vidange gastrique (10 à 30%), les collections infectieuses (5 à 15%) et l'hémorragie (1 à 10%).[125]

En l'absence de diabète pré-opératoire, celui-ci ne survient que dans 0 à 7% des cas après une DPC.

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

Dans notre série, la DPC a été pratiquée chez 4 patients (26.6% des malades opérés), un seul cas de décès (6.6%) post-opératoire a été rapporté suite à une fistule pancréatique grade 3 qui s'est compliquée d'un syndrome de détresse respiratoire. Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature.

⇒ Choix de techniques chirurgicales :

Dans la série de Yang M et al [17], tous les patients ont subi une chirurgie : tumorectomie (énucléation) chez 46,6%, pancréatectomie gauche chez 28,8%, spléno-pancréatectomie caudale chez 19,2%, DPC chez 11,2%, pancréatectomie médiane chez 3,2%, pancréatectomie céphalique sans résection du pylore 0.8%. La résection radicale a été réalisée chez 95.2%. Les complications post- opératoires (28%) étaient : fistule pancréatique chez 22.4%, infection intra-abdominal (8.8%), infection pulmonaire (8%), infection de la plaie (4%), ralentissement de la vidange gastrique (3.2%), obstruction intestinale (2.4%), pancréatite aiguë (1.6%), hémorragie intra-abdominale (1.6%), fistule biliaire (0.6%), décès intra-hospitalier par hémorragie intra-abdominale (1.6%).

Dans l'étude de Ye L et al [93], la pancréatectomie gauche était la plus fréquente chez 26.9% des patients, suivie de la DPC (20.5%), l'énucléation (17.9%), la pancréatectomie céphalique sans résection du pylore chez 6.4% et autres techniques (7.9%).

Dans l'étude hollandaise de Jilesen, A. P et al [126], de 205 patients, 35.1% des cas ont été traités par pancréatectomie gauche, 31.7% par DPC, 29.2% par énucléation et 3.7% par pancréatectomie médiane.

Dans l'étude française de Birnbaum et al [16], la pancréatectomie gauche était la plus fréquente chez 48% des cas, suivie de la DPC chez 38% des cas et l'énucléation chez 10% des cas.

Dans notre série, 26.6% de nos malades ont été traités par DPC, 20% par SPG, 13.3% par énucléation, 6.6% par pancréatectomie caudale et 6.6% par pancréatectomie médiane.

e. Traitement chirurgicale de métastases hépatiques :

i. Chirurgie des métastases hépatiques :

La chirurgie est indiquée comme un traitement curatif lorsque les métastases hépatiques semblent résécables entotalité. Elle doit être proposée quand le volume hépatique restant est $> 30\%$, chez les patients ayant une maladie d'évolution lente et peu proliférative ($Ki67 < 10-15\%$) ou ayant une TNEP primitive réséquée ou résécable et en l'absence de métastases de localisation extra-hépatique [127, 128].

Si toutes les conditions sont remplies, le traitement chirurgical permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans pouvant atteindre 60 à 80%, même si la plupart des patients présentent des récidives.

Cette chirurgie peut se faire par : Des hépatectomies réglées, avec ou sans embolisation préalable de la veine porte pour induire une hypertrophie du foie restant, ou par des hépatectomies atypiques. Elle peut être réalisée en un ou deux temps selon le nombre des métastases hépatiques, leur localisation et la qualité / quantité du parenchyme hépatique restant.

La chirurgie hépatique peut également être réalisée à visée de cyto-réduction lorsque plus de 90 % de la masse tumorale est réséquée ou détruite [64].

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

Dans notre étude, aucun de nos malades n'a bénéficié de chirurgie de métastases hépatiques.

ii. Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique constitue une indication thérapeutique exceptionnelle mais validée pour les patients atteints de TNEP, en raison de leur faible agressivité et leur évolution qui est habituellement lente.

Bien que peu de données solides existent concernant les résultats à long terme de la transplantation hépatique, elle permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans d'environ 50%, voire 60 à 80% avec des critères de sélection plus stricts [129]. Ces critères de sélection ne sont pas clairement établis mais incluent probablement l'âge moins de 60 ans, une progression lente sur 2 à 3 ans après avoir reçu plus de 2 lignes de traitement, une bonne différenciation tumorale et un Ki67 $<$ à 10%, un envahissement hépatique moins de 50% et l'absence de métastases d'autres localisations [127, 129]. Mais il semblerait que le pronostic est moins bon pour les TNEP que pour les tumeurs endocrines d'origine intestinale [64].

En ce qui concerne notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié de transplantation hépatique.

iii. Chimio-embolisation et radio-embolisation hépatiques :

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique est une modalité de traitement sélectif des métastases hépatiques, consiste en l'embolisation par radiologie interventionnelle de l'artère hépatique, éventuellement précédée de l'injection intra-artérielle de chimiothérapie [130].

Les études ayant évalué son intérêt, presque exclusivement rétrospectives, rapportent une réponse tumorale dans environ 35 à 74 % des cas, avec un taux de survie à 5 ans entre 40 et 83% et une réponse symptomatique d'environ 60 à 100% [130].

L'agent de chimiothérapie le plus souvent utilisé est la streptozotocine [131] ; a un bénéfice de SSP, mais une anesthésie générale s'avère nécessaire car l'injection intra-artérielle est généralement douloureuse.

La radio-embolisation hépatique repose sur l'injection intra-artérielle hépatique sélective de particules d'embolisation chargées avec un isotope radioactif, le ⁹⁰Yttrium. Elle suit le même rationnel de l'embolisation intra-artérielle hépatique et permet également la délivrance de fortes doses d'irradiation (> 100 à 120 Gy) aux cellules tumorales cibles tout en limitant l'irradiation du parenchyme hépatique sain [130].

La radio-embolisation permet d'avoir une réponse tumorale objective dans environ 40 à 65% des cas [132], elle est généralement moins efficace en cas de métastases supérieures à 5 cm ou diffuses intéressant les deux lobes hépatiques et/ou associés à un envahissement hépatique dépassant les 50 % [64].

3. Radiothérapie vectorisée interne (RVI) :

La RVI ou radiothérapie métabolique, cible les TNEP exprimant des récepteurs de la somatostatine. Elle consiste à irradier des cibles tumorales de petite taille et disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs injectés par voie intra-veineuse.

Les cellules des TNE se caractérisent par une surexpression des récepteurs de la somatostatine sur leurs membranes, permettant ainsi l'usage thérapeutique des analogues de la somatostatine pour réduire la symptomatologie de l'hypersécrétion hormonale, ralentir la croissance tumorale et améliorer la qualité de vie des patients. Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés pour marquer les analogues de la somatostatine : l'Yttrium 90, le Lutétium 177 ou l'Indium 111.

NETTER a démontré, dans la seule étude randomisée de phase III disponible à

ce jour, que la RVI au Lutétium 177 permettait d'obtenir une SSP allongée en comparaison à l'octréotide double dose, chez des patients présentant une TNE métastatique et progressive d'origine intestinale (médiane de 30 mois vs 8,4 mois; HR 0,21; $p < 0,0001$) [133].

La RVI paraît particulièrement intéressante en cas d'envahissement hépatique non majeur (<à 50 %) et/ou des métastases extra-hépatiques montrant une fixation intense, à la scintigraphie, des récepteurs de la somatostatine et ayant progressé après au moins deux lignes de traitement dont les analogues de la somatostatine. Bien que la tolérance soit généralement bonne, elle justifie une surveillance de la fonction rénale et de la moelle osseuse (risque important d'hémopathie maligne), en particulier chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préalable [134, 135, 136].

4. Radio-fréquence :

Elle consiste en la destruction des cellules tumorales en utilisant une ou plusieurs aiguilles qui génèrent une hyperthermie de 50 à 60°C. La voie d'abord peut être percutanée ou chirurgicale (laparotomie ou laparoscopie).

Les limites de cette technique sont les lésions dont le diamètre dépasse 35 mm, le nombre supérieur à 5 et la localisation au contact de gros vaisseaux. La morbidité est habituellement mineure, mais des cas d'hémorragie, d'abcès et de perforation sont étés décrits. Les taux de réponse rapportés sont 87 à 96 %, ont été décrits à 18 et 25 mois.

La place de la radiofréquence reste relativement limitée, mais semble être intéressante en association avec la chirurgie [137].

5. Radiothérapie externe :

La radiothérapie externe permet un traitement loco-régional. Elle n'a pas de place dans le traitement des TNE gastro-entéro-pancréatique localement avancées ou métastatiques. Mais elle trouve sa place comme traitement palliatif des métastases osseuses ou cérébrales.

C. Indications :

Les recommandations dans la prise en charge des TNEP émanent essentiellement du thésaurus de la fédération française de cancérologie digestive qui a été mis à jour en 2017.

La prise en charge thérapeutique dépend : du stade TNM pré-opératoire, du caractère fonctionnel ou non fonctionnel de la tumeur, du score OMS 2017 et du statut génétique du patient.

Tous les dossiers des malades doivent être discutés en RCP dédiée et sont à traiter en centre de référence RENATEN (Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires).

1. Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales :

L'une des étapes indispensables à la prise en charge thérapeutique des TNEP, le traitement des symptômes liés au syndrome sécrétoire constitue une urgence thérapeutique, il doit être instauré immédiatement vu le risque de complications pouvant engager le pronostic vital. (Tableau 21)

➤ Syndrome carcinoïde :

Les analogues de la somatostatine (Octréotide ou Lanréotide) à doses adaptées aux symptômes et interféron alpha.

➤ Gastrinome (syndrome de ZollingerEllison) :

Les IPP à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et si possible sécrétoire (le débit acide basal résiduel $< 10 \text{ mmol H}^+/\text{h}$). Débuter par la dose de 60 mg/j.

➤ Insulinome :

Le fractionnement des repas avec des apports suffisants en sucre, mais le traitement le plus efficace pour le contrôle des hypoglycémies reste le diazoxide (50–600 mg/j) qui permet par une action directe sur les cellules bêta de supprimer la sécrétion d'insuline et de déclencher la glycogénolyse.

On peut également utiliser les analogues de la somatostatine en cas d'échec sous surveillance initiale en milieu hospitalier (vu le risque d'hypoglycémie paradoxale), Everolimus peut être indiqué en cas d'insulinome métastatique et d'hypoglycémies persistantes malgré les autres traitements.

➤ VIPome (syndrome de Verner–Morrisson) :

Analogues de la somatostatine (Octréotide ou Lanréotide) à doses adaptées aux symptômes ainsi que la réhydratation.

➤ Glucagonome :

Analogues de la somatostatine (Octréotide ou Lanréotide) à doses adaptées aux symptômes.

En cas d'échec du traitement symptomatique :

Traitement anti-tumoral notamment embolisation/ chimio-embolisation hépatique, radiothérapie interne vectorisée et chirurgie de réduction tumorale.

Tableau 21 :Tableau récapitulatif du traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales

Type TNEP	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	Option
SZE	IPP à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et idéalement sécrétoire	Analogues de la somatostatine	chimioembolisation hépatique, Chirurgie de Débulking. RIV
Insulinome	Éducation du patient et apports suffisants de sucre, diazoxide	Analogues de la somatostatine Everolimus si insulinome malin	chimioembolisation hépatique, sunitinib Chirurgie de debulking
Diarrhée par VIPome	Analogue de la somatostatine	sunitinib [de Mestier 2015c]	
glucagonome symptomatique	Analogue de la somatostatine		

2. Traitement des TNEP non métastatiques :

a. TNEP bien différenciées G1 et G2 non métastatiques :

Les indications chirurgicales dépendent de la présence ou non d'un syndrome génétique essentiellement une NEM1 qu'il faut obligatoirement chercher avant tout geste chirurgical.

En l'absence de NEM1 :

L'indication est chirurgicale, même en cas d'extension loco-régionale [138, 139], excepté s'il existe des risques opératoires ou des conséquences fonctionnelles à distance très importantes. Mise à part les insulinomes présumés bénins, toute exérèse chirurgicale doit alors être associée à un curage ganglionnaire [140, 141, 142]. En cas de pronostic pré-opératoire rassurant, une pancréatectomie d'épargne

avec un simple picking ganglionnaire peut être discutée [143, 144].

- L'énucléation est proposée aux TNEP <2cm, présumées bénignes, notamment quand elles sont fonctionnelles et situées à distance du Wirsung.
- La pancréatectomie est indiquée pour les tumeurs non accessibles à une énucléation en raison de leur taille > 2 cm, profondément enchâssées dans le pancréas, au contact intime du canal de Wirsung et/ou maligne ou à potentiel malin. Il peut s'agir de :
 - DPC en cas de tumeurs céphaliques chez des malades sans comorbidités importantes.
 - Pancréatectomie gauche en cas de tumeur caudale.
 - Pancréatectomie médiane en cas de localisation isthmique.
- En cas de lésion isolées, localisées et < à 2 cm (Figure 58):

Les TNEP bien différenciées asymptomatiques, de bas grade (Ki67 < 2% ; index mitotique < 2/10mitoses), de taille inférieure à 2 cm (T1), avec bilan d'extension négatif, non énucléables, situées dans la tête du pancréas, elles peuvent être surveillées (Echo-endoscopie, IRM ou TDM). Le rythme proposé est le suivant : à 6 mois puis tous les ans en absence de progression. Dans le cas contraire, une chirurgie d'exérèse doit être envisagée. La nécessité d'une résection chirurgicale, pour les TNEP NF de taille inférieure à 2 cm, reste donc controversée car malgré une taille limite, ce groupe reste hétérogène avec un potentiel malin [145, 146, 147].

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

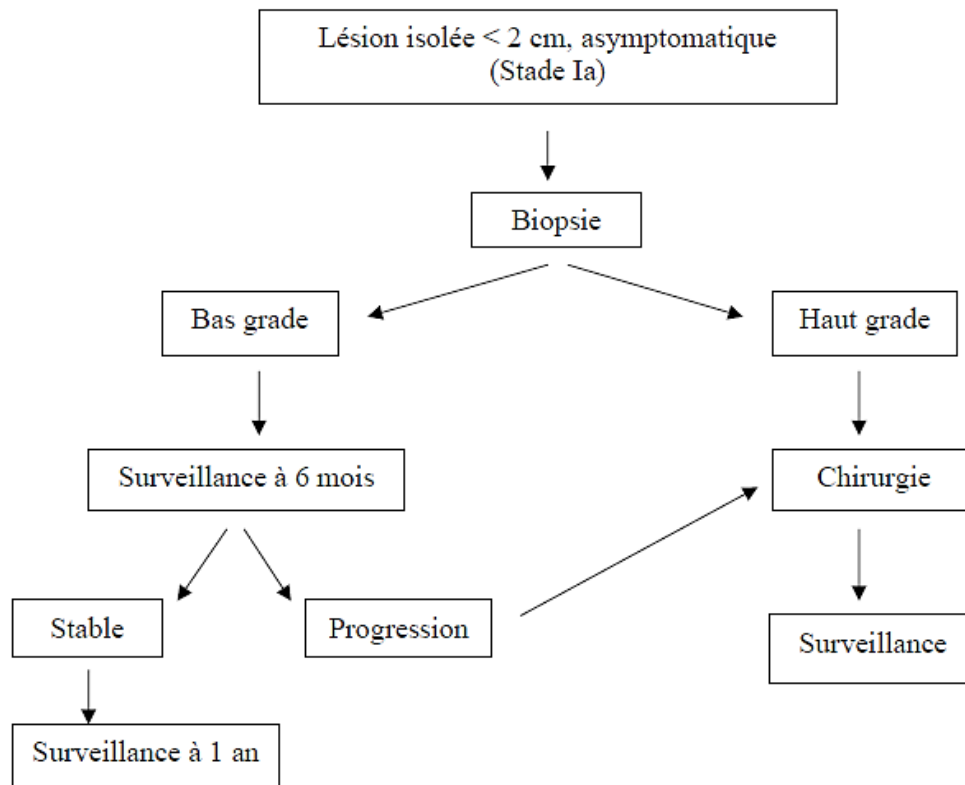


Figure 58 : Stratégie thérapeutique de prise en charge des TNE non fonctionnelle de stade Ia, < à 2cm

En présence de NEM 1 :

Les patients atteints de NEM 1 présentent un risque important de récurrence de tumeurs neuroendocrines malgré un traitement chirurgical optimal.

Ainsi, les indications chirurgicales restent limitées à des situations particulières: Tumeurs de plus de 2 cm ou dont la taille augmente, présence d'adénopathies suspectes et les tumeurs fonctionnelles (insulinome, glucagonome ou VIPome) résistants aux traitements symptomatiques.

La pancréatectomie distale et l'énucléation des tumeurs de la tête du pancréas constituent les gestes chirurgicaux habituellement proposés par les experts et doivent être définis en RCP avec un chirurgien ayant une expertise dans la NEM1.

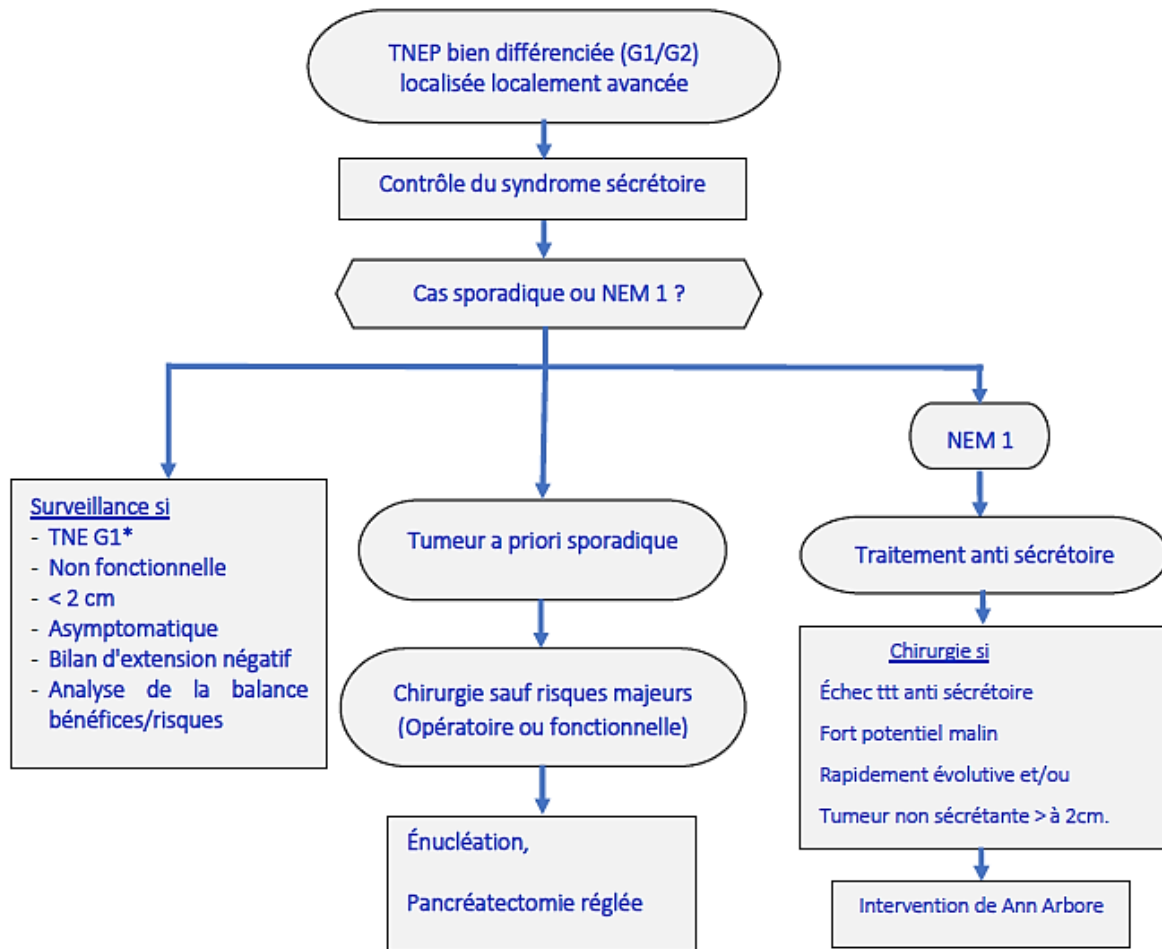


Figure59 : Indications thérapeutiques pour les TNEP bien différenciées G1 et G2 non métastatiques

b. Traitement des TNEP G3 ou CNE G3 non métastatiques : (Figure 60)

Ces tumeurs doivent être réséquées à visée curative à chaque fois que celle-ci est possible, sous réserve d'une faible morbi-mortalité attendue, compte tenu des risques élevés de récurrence. Une chimiothérapie adjuvante à base d'etoposide associé aux sels de platine (cisplatine ou carboplatine) est discutée en RCP afin de retarder le plus possible cette récurrence.

Quand la résection R0 est compromise, ces tumeurs doivent être alors traitées comme étant métastatiques.

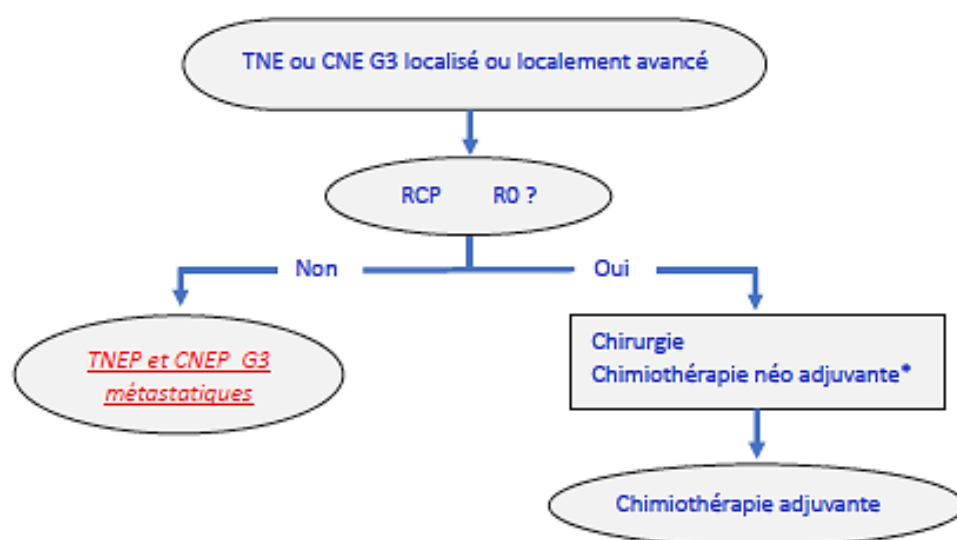


Figure 60 : Indications thérapeutiques (TNEP bien différenciées G3 ou CNE, non métastatiques)

3. Traitement des TNEP métastatiques :

a. Métastases hépatiques bien différenciées (G1/ G2) résécables ou destructibles en totalité et peu évolutives : (Figure 61)

La chirurgie et/ou destruction (thermique, radio-fréquence, chimio-embolisation...) des métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE bien différenciées est recommandé s'il existe une lésion primitive avec métastases hépatiques synchrones résécables ou destructibles en totalité, de croissance lente, donc après un temps d'évaluation de la croissance tumorale, avec un indice de prolifération Ki67 $\leq$ à 10 % et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables. [139]

L'importance du geste, le volume hépatique restant et les comorbidités doivent être pris en considération dans la décision opératoire, les récides intra-hépatiques après résection sont quasiment constantes à long terme.

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

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

non résécable, l'indication chirurgicale doit être systématiquement rediscutée.

En cas de métastases hépatiques résécables avec une tumeur primitive non résécable : la chimiothérapie est proposée avec l'espoir de rendre secondairement résécable la tumeur primitive.

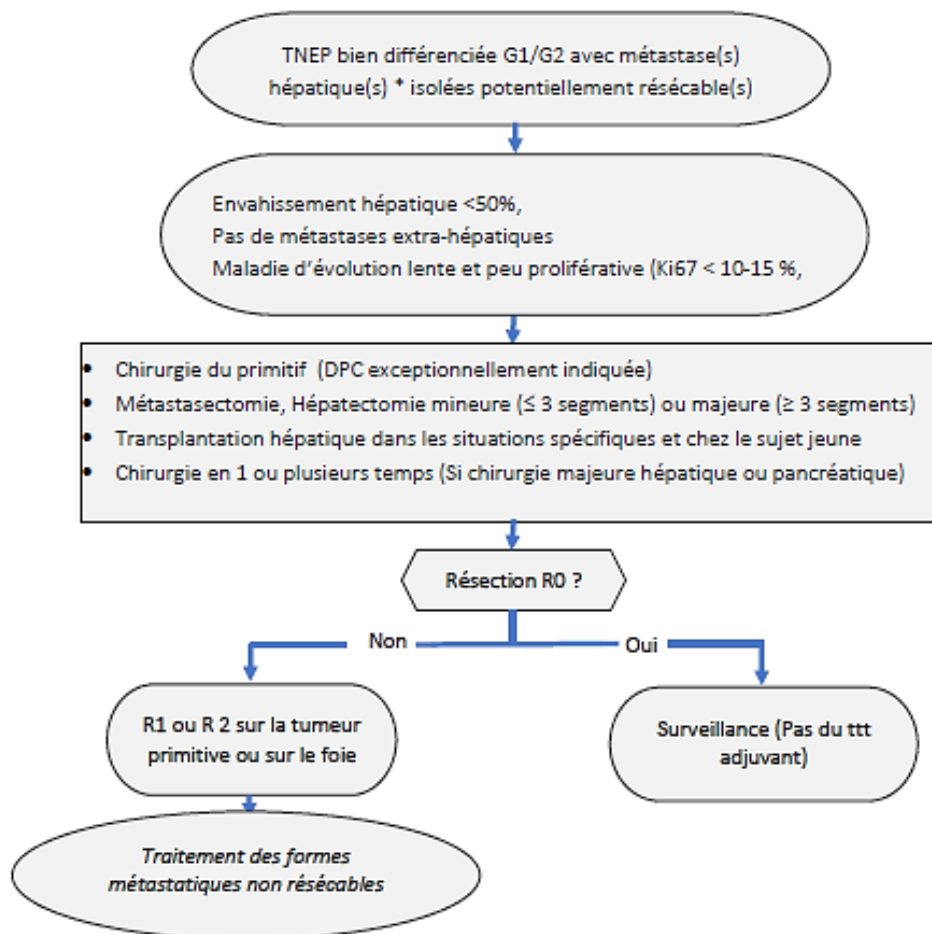


Figure 61 : Métastases hépatiques bien différenciées G1 /G2, isolées potentiellement résécables : Indications thérapeutiques

b. Métastases hépatiques bien différenciées G1/G2 métastatiques non résécables :

- **Traitement de la tumeur primitive :**

Pour certains patients sélectionnés avec un Ki67 bas ($< 10\%$, seuil non formellement défini), le traitement chirurgical de réduction tumorale peut être proposé, après quelques mois de surveillance ou de traitement systémique (vérifier l'absence d'évolutivité rapide), afin de prévenir d'éventuelles complications locales.

- **Traitement des métastases hépatiques (Figure 62):**

Si l'envahissement hépatique est inférieur à 50%, sans métastases extra-hépatiques associées (osseuses ou péritonéales) et un Ki67 $< 10\%$, une simple surveillance ou l'instauration d'analogues de la somatostatine peuvent être proposées en fonction de l'âge et de la symptomatologie du patient.

En revanche, si les métastases sont d'évolution rapide et/ou symptomatiques, malgré la mise en place d'analogues de la somatostatine, et/ou en cas de métastases osseuses associées et/ou un Ki67 $> 10\%$:

- Une chimiothérapie de première ligne doit être discutée d'emblée (Streptozotocine et 5-FU ou associé à l'Adriamycine) ou une thérapie ciblée si l'objectif n'est pas la réduction de la masse tumorale.
- Une chimio-embolisation, une embolisation artérielle ou RVI avec les analogues radioactifs de la somatostatine à l'Octréoscan : Lutetium 177 ou Yttrium 90 peuvent être proposées en seconde ligne.
- La transplantation hépatique est indiquée : si métastases hépatiques diffuses, non ou très lentement évolutives avec un Ki67 faible (seuil non déterminé formellement $< 5-10\%$), non résécables, en l'absence de métastases extra-hépatiques, si sujet jeune, sans hépatomégalie, chez qui

la tumeur primitive a été réséquée dans un 1^{er} temps et après un délai suffisant à partir du diagnostic de maladie métastatique.

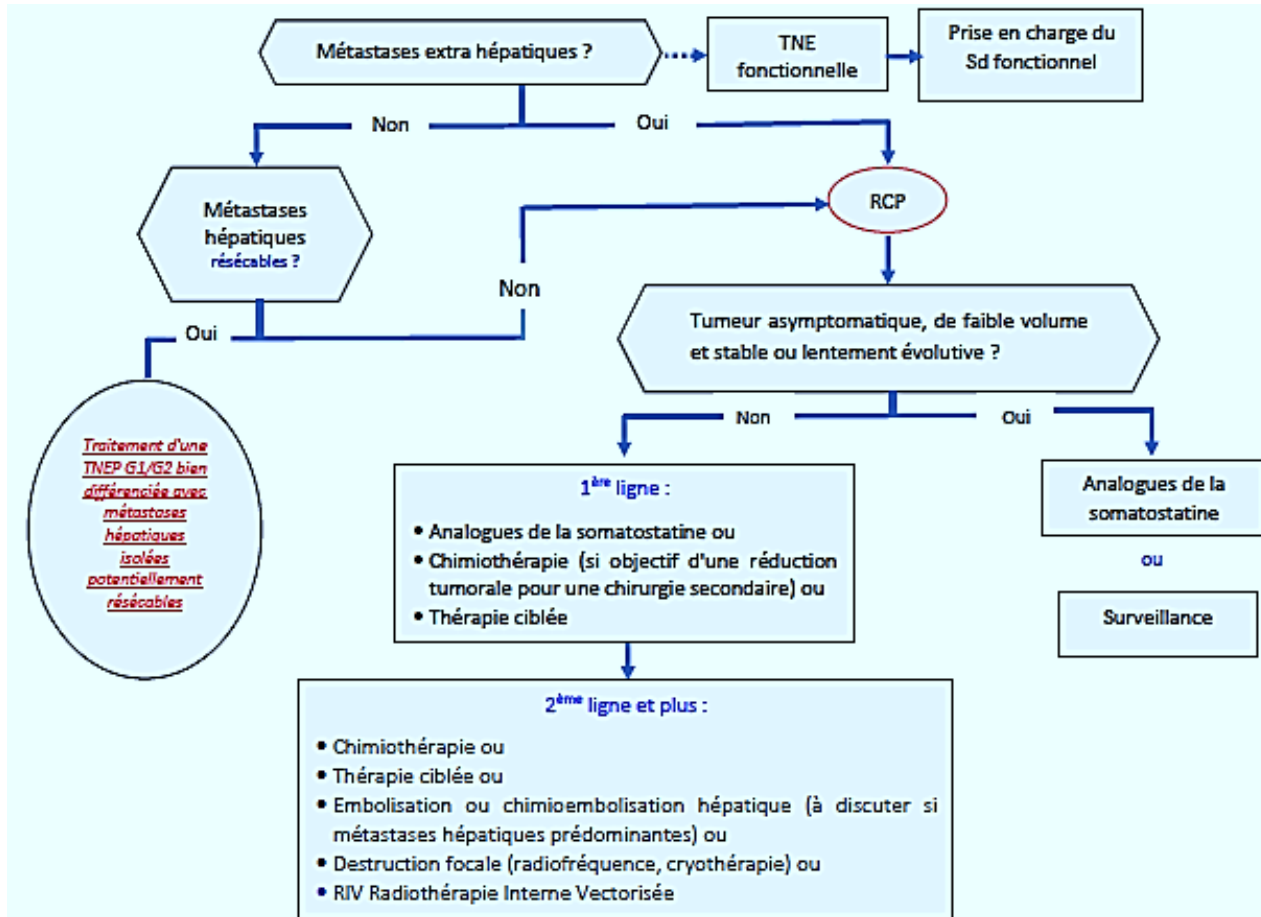


Figure 62 : Métastases hépatiques bien différenciées G1 /G2, non résécables :
Indications thérapeutiques

c. TNE et carcinome neuroendocrine du pancréas G3 métastatiques:

La résection chirurgicale de la tumeur primitive ou de ses métastases n'a pas de place. Le traitement repose sur la chimiothérapie exclusive.

♦ Carcinome neuroendocrine pancréatique

En 1^{ère} ligne : la chimiothérapie associe Etoposide et Sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) avec évaluation de l'effet tous les 2-3 cycles jusqu'à un total de 6 cycles. Elle permet d'obtenir un taux de réponse de courte durée (8 à 9 mois) mais

significatif (40 à 60 %) [148].

En cas d'efficacité initiale, un arrêt du traitement est envisageable, avec reprise du même traitement en cas de progression sauf si celle-ci est plus précoce (dans les trois premiers mois de pause).

En 2^{ème} ligne : le traitement n'est pas consensuel, mais peut reposer en option (avis d'experts) sur l'association du 5-fluorouracile et l'Irinotecan, Irinotecan-Cisplatine, FOLFIRI, Capécitabine-Oxaliplatine (XELOX) ou FOLFOX ou Témozolomide ($\pm$ Capécitabine $\pm$ Bévacicumab) [127].

♦ **TNEP G3 bien différenciée (Figure 63)**

La chimiothérapie de 1^{ère} ligne associe : Streptozocine et 5Fu ou Témozolomide et Capécitabine ou FOLFOX ou GEMOX. Le traitement de seconde ligne doit être discuté dans le cadre de la RCP.

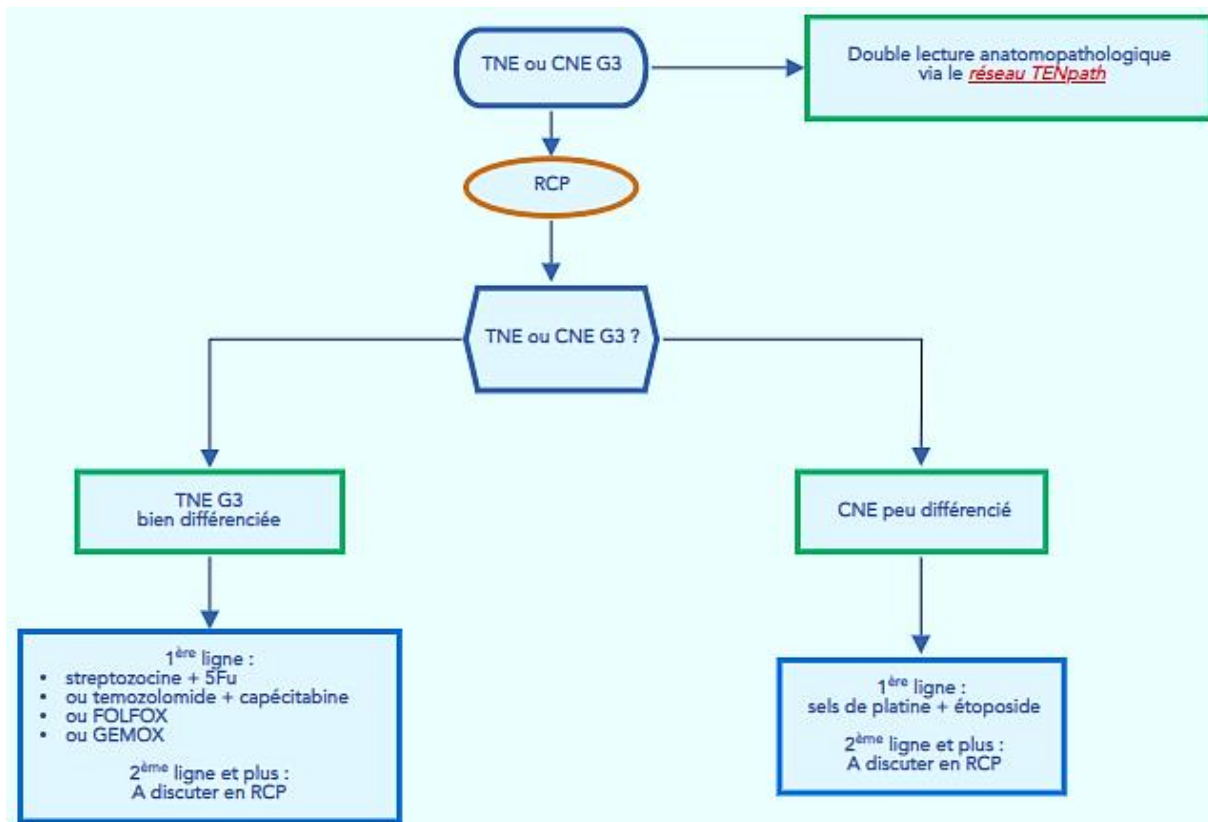


Figure 63 : Indications thérapeutiques dans les métastases hépatiques des
TNEP G3 et CNEP

VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

Les patients avec des TNEP ont généralement un meilleur pronostic que les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas [56, 149].

La plupart des études retrouvent les mêmes facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée. Le siège de la tumeur primitive, le volume, le stade tumoral au moment du diagnostic ainsi que le grade et le degré de différenciation sont les facteurs pronostiques majeurs communs aux TNE [11, 148, 150].

1. La taille de la tumeur :

La taille de la tumeur primitive constitue un élément pronostic important. La taille des tumeurs neuroendocrines non métastatiques est généralement inférieure à celle des tumeurs s'accompagnant de localisations secondaires. Dans plus de 90% des cas, les tumeurs de taille supérieure à 6 cm s'accompagnaient de métastases. Cependant, ce critère ne peut être utilisé seul pour prédire avec certitude le caractère bénin ou malin des TNEP [148].

2. Les métastases :

La présence de métastases est associée à un pronostic péjoratif.

Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, suivi des adénopathies régionales, du péritoine (17– 33%), de l'os (4– 15%) et du poumon (5– 14%) [141].

Les ganglions constituent le site métastatique préférentiel des tumeurs neuroendocrines. Cette importance des métastases ganglionnaires sur la survie post-opératoire est encore très discutée selon les études dont certaines démontrent un rôle très important sur le pronostic de la maladie [141], alors que d'autres échouent à trouver une association [2].

En tout cas, les métastases à distance constituent un facteur de mauvais pronostique indiscutable, mis en évidence par toutes les études de survie [2, 18, 151].

3. Le caractère fonctionnel :

La présence d'un syndrome sécrétoire et le type de sécrétion tumorale hormonale joue un rôle important pour le classement pronostique des TNEP F, ainsi que l'existence d'une NEM1 [134].

Les insulinomes sont bénins dans plus de 90% des cas. Tandis que les TEP NF présentent également, fréquemment, des métastases au moment du diagnostic (50%), en raison de leur traduction clinique tardive [134].

4. La différenciation tumorale :

La différenciation tumorale constitue un critère pronostic majeur des tumeurs neuroendocrines. La classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrines du pancréas sépare les tumeurs neuroendocrines bien différenciées des carcinomes neuroendocrines peu différenciées.

Les TNE peu différenciées sont rares, elles correspondent à des tumeurs malignes avec un pronostic défavorable [151].

La survie médiane est d'environ 223 mois chez les patients ayant des formes localisées, 111 mois pour les formes régionales et 33 mois pour les formes métastatiques [11].

Pour les CNE peu différenciés, les survies médianes sont respectivement de

34– 38 mois, 15– 16 mois et 5– 6 mois en cas de stade localisé, régional et métastatique [11, 152].

Dans notre série, la différenciation tumorale constituait un facteur pronostique influençant la survie globale en analyse univariée ($p = 0.002$)

5. L'invasion vasculaire :

L'invasion vasculaire est également un argument en faveur du caractère agressif de la tumeur, surtout lorsqu'elle s'observe en périphérie de la tumeur (au niveau de la capsule) et dans des vaisseaux de gros calibre. Ainsi, 90 % des TEP métastatiques s'accompagnent d'embolies vasculaires.

6. L'index de prolifération Ki67 :

L'index de prolifération est le facteur pronostic le plus important des tumeurs neuroendocrines.

La plupart des études ont montré que l'index de prolifération Ki67 est inversement corrélé avec la survie. En effet, un indice Ki67 bas serait lié à une progression tumorale lente de pronostic favorable. En revanche, un indice Ki67 élevé témoigne d'une prolifération tumorale rapide et par conséquent un plus mauvais pronostic [11, 151, 152].

7. L'index mitotique :

L'index mitotique est également un facteur pronostic indépendant pour les TNEP, selon certaines études [151, 152], les taux mitotiques élevés étaient inversement corrélés avec la survie.

8. Grade histologique :

Le grade tumoral est un facteur de risque de récurrence indiscutable, bien établi et démontré dans toutes les études de survie [2, 18].

Une étude épidémiologique réalisée aux Pays-Bas sur des TNE de toutes localisations trouvait une survie fortement associée au grade histologique : la survie à 5 ans était de 80%, 63%, 20% et 6%, pour les G1, G2, G3 grandes cellules et G3 petites cellules respectivement [153].

Dans notre série, le grade histologique constituait un facteur pronostique influençant la survie globale en analyse univariée ($p = 0.008$)

9. Autres facteurs

- Le sexe féminin, l'âge jeune, 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 FDG-TEP-CT sont des facteurs de bon pronostic, quelque soit l'origine de la TNE.
- Des taux élevés de marqueurs tumoraux (et en particulier de CgA, de 5HIAA et de gastrine) sont associés à un plus mauvais pronostic.
- Une expression de hCG-alfa par les cellules tumorales a été fortement corrélée au risque de malignité dans une série de 155 TNE, rapportée par Bordi et al [154], même si des études ultérieures ont montré l'existence d'exceptions, notamment parmi les insulinomes.
- Densité vasculaire intra-tumorale : une densité vasculaire intra-tumorale élevée est un facteur de bon pronostic, corrélée avec un comportement bénin et avec une durée de survie prolongée ; inversement, une densité vasculaire faible est un paramètre permettant d'identifier des tumeurs avec risque élevé de malignité.

VIII. Evolution :

A. Morbi-mortalité post-opératoire :

La morbi-mortalité post-opératoire est généralement plus faible en cas de chirurgie d'épargne parenchymateuse que dans le cas de pancréatectomie gauche ou droite. Certes, ce taux est significatif mais il a tendance à diminuer actuellement notamment dans les centres à haut volume de chirurgie pancréatique. Le taux de mortalité est globalement estimé à 5% à 90 jours [155], ce qui concorde avec nos résultats ; un seul cas de décès post-opératoire (5.5%).

La fistule pancréatique reste la complication la plus fréquente. Son incidence est plus élevée après chirurgie mini-invasive, les autres facteurs de risque étant l'âge > à 75 ans, le sexe masculin, un index de masse corporelle > à 25 kg/m², un pancréas mou et une longue durée opératoire.

Classiquement, le taux élevé de fistules après résection d'une TNEP par rapport aux autres indications, s'explique probablement par la texture du pancréas, un canal de Wirsung rarement dilaté et un plus grand nombre de chirurgie de type énucléation qui présente un haut risque de fistules [156].

Dans la série de B. HEUGA et al [157] concernant 80 cas de résections pancréatiques chirurgicales, la fistule pancréatique était rapportée chez 31 patients (38.7%). Elles étaient majoritairement présentes après énucléation ou pancréatectomie gauche.

Dans notre série, 3 malades ont présenté une fistule pancréatique post-opératoire (27.7% des malades ayant eu une exérèse chirurgicale).

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Les autres complications sont la gastroparésie de 7,5% et l'hémorragie digestive ou intra-péritonéale de 6,25% [157, 158]. Un cas d'hémorragie post-opératoire (6.66%) a été retrouvé dans notre série.

Tableau 22 : Principales complications post-opératoires à 30 jours selon le type de chirurgie pancréatique pour tumeur neuroendocrine [155]

Type de chirurgie pancréatique	Fistule pancréatique	Gastroparésie	Hémorragie	Mortalité hospitalière
Duodéno-pancréatectomie céphalique	14 %	18 %	6 %	6 %
Pancréatectomie gauche	14 %	5 %	4 %	4 %
Pancréatectomie médiane	58 %	16 %	4 %	4 %
Énucléation	45 %	5 %	4 %	3 %

B. Récidives

Après une résection chirurgicale R0, l'apparition de récurrence locale ou générale sous forme de métastases notamment hépatiques est possible. Elle est parfois tardive et au-delà de 10 ans, ce qui impose une surveillance plus prolongée de ces patients. [157]

Dans notre série, parmi les 11 malades ayant bénéficié d'une chirurgie curative, 2 malades ont présenté une récurrence à distance (18.1%), avec comme localisation : hépatique chez un malade et péritonéale chez un autre. Aucun cas de récurrence locale n'a été rapporté.

C. Survie à 5 ans

A la différence des autres carcinomes pancréatiques, nous retrouvons un taux de survie globale à 5 ans très élevé, de l'ordre de 50% tout stade confondu dans les principales études européennes [13] et jusqu'à 75 % dans une récente étude nationale espagnole [159]. Ce taux de survie confirme donc un bien meilleur pronostic des TNEP F ou NF par rapport aux cancers du pancréas exocrines. Les fourchettes des taux de survie à 5 ans sont de 79– 94%, 62– 89% et 27– 58% chez les patients ayant respectivement une TNEP localisée, localement avancée et métastatique [64].

Dans notre étude, nous avons un recul de 5 ans pour 9 malades. La survie à 5 ans était de l'ordre de 66,6% (6/ 9 malades). A noter que ces 6 malades ont tous bénéficié d'un traitement chirurgical curatif. Cela rejoint les données de la littérature qui recommandent actuellement à privilégier, selon le grade et l'opérabilité, une prise en charge chirurgicale à chaque fois que cela est possible [142].

La médiane de survie globale pour nos 18 cas était de 49.2 mois (4.1 ans).

D. Surveillance

Après un traitement chirurgical, les métastases peuvent survenir tardivement. Le patient doit donc être informé de l'intérêt d'une surveillance stricte et prolongée, avec un espacement progressif des intervalles d'examens cliniques et radiologiques.

Après une exérèse chirurgicale R0, il faut réaliser un examen clinique associé à une imagerie conventionnelle (TDM TAP en général) mensuellement les premiers 3 à 6 mois. Ensuite, la surveillance s'effectuera tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12 à 24 mois pendant les 5 ans ultérieurs et enfin une fois tous les 5 ans à vie.

En cas de doute clinique, biologique ou scannographie d'évolutivité tumorale, il est proposé de réaliser un octréoscan. Les marqueurs biologiques ne sont pas validés dans le suivi mais il est cependant recommandé de doser la Cg A et les marqueurs initialement anormaux au même rythme que le suivi clinico-radiologique [160].

Le protocole de surveillance adopté pour nos patients est issu et similaire à celui de la littérature.

CONCLUSION

A travers cette étude, nous avons essayé de décrire les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques et évolutives des TNEP chez notre population.

La prise en charge au sein du CHU Hassan II de Fès a connu de grands progrès grâce à l'avènement des moyens diagnostiques et thérapeutiques.

Le bilan d'extension comporte le dosage de la Cg A, les éventuels dosages hormonaux spécifiques, une TDM et /ou une IRM abdominale.

Le pronostic est conditionné par la différenciation et le grade histologiques, le stade, l'évolutivité de la maladie et le degré d'envahissement hépatique.

La chirurgie occupe une place fondamentale dans le volet thérapeutique, étant le seul traitement potentiellement curatif, elle est considérée comme la mesure thérapeutique « idéale » à envisager à chaque fois que cela est possible. Ainsi, Le traitement des tumeurs localisées repose sur la résection chirurgicale, à l'exception des incidentalomes G1 (ou G2 faibles) sporadiques, asymptomatiques et moins de 2 cm. Les options thérapeutiques des TNEP bien différenciées métastatiques incluent la chirurgie, les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie, les thérapies ciblées (Sunitinib, Everolimus), la chimio-embolisation et/ ou embolisations intra-artérielle hépatique et la RVI.

La relative rareté de ces tumeurs impose une prise en charge multidisciplinaire par une équipe expérimentée, ce qui rend ces tumeurs une pathologie au centre des projets de recherche scientifique.

RESUME

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEP) sont rares mais leur incidence est en augmentation surtout avec l'amélioration des moyens d'imagerie. Elles représentent 1–5% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines et environ 1% des tumeurs pancréatiques.

Les TNEP constituent le sous-groupe le plus hétérogène des tumeurs neuroendocrines digestives et peuvent être bénignes ou malignes avec un pourcentage de malignité variant selon le type de la tumeur endocrine.

On distingue les tumeurs fonctionnelles nécessitant un traitement anti-sécrétoire spécifique en urgence et les tumeurs non fonctionnelles.

Le bilan diagnostique doit être adapté aux circonstances de découverte et repose en grande partie sur l'imagerie, qui a bénéficié récemment de progrès importants, notamment l'imagerie fonctionnelle.

L'analyse anatomo-pathologique est capitale pour établir le diagnostic et évaluer le grade tumoral.

La relative rareté de ces tumeurs et la stratégie thérapeutique complexe rendent nécessaires une prise en charge multidisciplinaire par une équipe expérimentée, en fonction des critères histologiques (différenciation, l'indice de prolifération Ki67, l'index mitotique...) et des caractéristiques tumorales (métastases, évolutivité...).

La chirurgie, seul traitement curatif, doit toujours être discutée initialement, et secondairement après obtention d'une réponse thérapeutique.

Les principaux facteurs pronostiques incluent le stade tumoral, le volume métastatique, la différenciation histologique et l'indice de prolifération.

L'objectif de ce travail est de décrire les particularités cliniques, thérapeutiques, anatomo-pathologiques et évolutives d'une série de cas de tumeurs neuroendocrines

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

du pancréas traitées au sein des services de chirurgie viscérale A et B au CHU Hassan II-Fès avec revue de la littérature.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 10 ans (2010–2020) concernant 18 patients traités pour une TNEP histologiquement confirmée. Tous les paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillis et étudiés.

ANNEXES

ANNEXE 1

FICHE D'EXPLOITATION : Les tumeurs neuroendocrines du pancréas

Identité :

Numd'entrée :

Nom :

Prénom :

Age : Sexe : Profession :

Date d'admission :

Téléphone : Ville:

Couverture sociale :

ATCD :

Médicaux : Diabète : ☐

. Tabac : ☐

. Alcoolisme chronique : ☐

. HTA : ☐

. Hyperparathyroïdie : ☐

. Hyperthyroïdie : ☐

. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) : ☐

. Cardiopathie : ☐

. Néphropathie : ☐

. Autre :

. Score OMS : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

☐ 4 ☐

Chirurgicaux :

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Familiaux : NEM 1 familiale : ☐

. Maladie de von Hippel Lindau (VHL) : ☐

. Neurofibromatose de type 1 (NF1) : ☐

. Endocrinopathie familiale :

Diagnostic :

Mode de découverte :

- Symptomatique : Non ☐ Oui ☐

Si symptomatique, lesquels :

. Epigastralgies : ☐ . Douleurs de l'HCG : ☐

. Ictère : ☐ . Masse Palpable : ☐

. Nausées / Vomissements : ☐ . Fièvre : ☐ .

Hémorragie digestive : ☐ . Amaigrissement : ☐ .

Anorexie : ☐ . Asthénie : ☐

. Alteration de l'état général : ☐ . Syndrome d'hypersécrétion : ☐

. Hypoglycémie : ☐ . Céphalées : ☐

☐

. Troubles Visuels : ☐ . Hypersudation : ☐

. Tremblements : ☐ . Palpitations : ☐

. Coma : ☐ . Anxiété : ☐

. Troubles comportementaux : ☐

- Découverte Fortuite : Non ☐ Oui ☐

- Sur Dépistage : Non ☐ Oui ☐

Bilan biologique :

. Glycémie :

. Insulinémie :

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

- . ACE :
- . CA19-9 :
- . AFP :
- . CA 125 :
- . Chromogranine A sérique :

Imagerie :

- **Confirmation diagnostique :**

- Echographie Abdominale :
- TDM Abdomino-pelvienne :
- TDM Thoracique :
- IRM Abdominale :
- Echo-endoscopie :
- FOGD :
- Octreoscan :

- **Localisation de la tumeur :**

- . Angiographie :
- . Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine :
- . Echographie per opératoire :
- . PET Scann :

- **Métastases**

Siège :

- . Hépatique ☐
- Unique ☐
- Multiples uni-lobaires ☐
- Multiples bi-lobaires ☐

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

- . Ganglionnaire ☐
- . Pulmonaire ☐
- . Carcinose péritonéale ☐
- . Autre :

Etude anatomopathologique : Histologie, immunohistochimie

- . Gastrine : Insuline :
- . Pancréatique Polypeptide : N-CAM :
.....
- . Synaptophysine : Chromogranine A :

Preuve histologique Préopératoire : Non ☐ Oui ☐

- Si oui, quel moyen ?

- . Écho-endoscopie ☐
- . Scannoguidée ☐
- . Échoguidée ☐

- Organe prélevé :

- . Pancréas ☐
- . Métastase hépatique ☐

- Degré de différenciation :

- . Bien différencié ☐
- . Peu différencié ☐

- Grade :

- . Grade OMS :
- . Indice mitotique (intervalle) :

. Index de prolifération Ki67 :

Stratégie thérapeutique :

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Décision prise au cours de la RCP : Non ☐ Oui ☐

Opéré

. Non ☐

. Oui ☐

. Autre(s) geste(s) ☐

Si autre geste, lequel ou lesquels :

Date de la chirurgie :

Chirurgie du pancréas :

. Non ☐

. Curative ☐

. Palliative ☐

Voie d'abord :

. Laparotomie ☐

. Laparoscopie ☐

. Laparoscopie avec conversion ☐

Geste opératoire :

. DPC ☐

. SPG ☐

.Pancreatectomie caudale☐

. Pancréatectomie médiane ☐

. Enucleation ☐

. Dérivation ☐

. Métastasectomie ☐

Résection hépatique pour métastases :

. Non ☐

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

. Curative ☐

. Réduction ☐

Complications per-opératoire : Non ☐ Oui ☐

Type de complications :

Morbidité postopératoire :

Hémorragie Non ☐ Oui ☐

Collection profonde : Non ☐ Oui ☐

Fistule anastomotique Non ☐ Oui ☐

Reprise chirurgicale Non ☐ Oui ☐

Admission en réanimation :

. Non ☐

. Oui, programmée pour surveillance ☐

. Oui, Non programmée ☐

Etude histologique de la pièce opératoire

Organe réséqué :

Type histologique :

Diagnostic Final :

Taille de la tumeur :

Marge minimale de résection :

Degré de différenciation :

. Bien différencié ☐

. Peu différencié ☐

Grade OMS :

Indice mitotique (intervalle) :

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

Index de prolifération Ki67 :

Stade T

. 1 ☐ . 2 ☐

. 3 ☐ . 4 ☐

Stade N : . 0 ☐ . 1 ☐

Nombre de ganglions étudiés :

Nombre de ganglions envahis :

Stade M : . 0 ☐ . 1 ☐

Engainement péri-nerveux

. 0 ☐ . 1 ☐

Emboles Vasculaires

. 0 ☐ . 1 ☐

Traitement

Chimiothérapie

. Non ☐

. Néoadjuvante ☐

. Adjuvante ☐

. Les deux ☐

. Palliative ☐

Analogues de la somatostatine

. Non ☐

. Préopératoire ☐

. Postopératoire ☐

. Les deux ☐

Embolisation ou chimio – embolisation :

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

. Non ☐

. Préopératoire ☐

. Postopératoire ☐

. Les deux ☐

Radiothérapie :

. Non ☐

. Préopératoire ☐

. Postopératoire ☐

. Les deux ☐

Surveillance :

Date du dernier contrôle

Statut au dernier contrôle

. Vivant ☐

. Non Vivant ☐

Si décès, Motif :

Suivi Global :

. Suivi avec récurrence ☐

. Suivi sans récurrence ☐

Récurrence locale : Non ☐ Oui ☐

Si oui, Date de diagnostic de la récurrence locale :

.....

Récurrence à distance : Non ☐ Oui ☐

Date de Diagnostic de la récurrence à distance :

ANNEXE 2

Score OMS

SCORE OMS		
	Grade	Définition
100% à 90%	0	Activité extérieure normale sans restriction.
80%	1	Réduction des efforts physiques intenses.
70%	2	Pas d'activité extérieure mais ambulateur (50% des heures de veille).
60% à 50%	3	Besoins personnels stricts (alitement >50% des heures de veille).
40% à 10%	4	Incapacité totale : alitement fréquent ou constant.

ANNEXE 3

Thésaurus des traitements médicaux anticancéreux des TNEP

(Publié le 25/06/2018)

Thérapies ciblées

Sunitinib PO : 37,5 mg/jour en continu

Everolimus PO : 10 mg/jour en continu

Somatuline LP, SC profonde : 120 mg/mois

Sandostatine LP, IM : 30 mg/mois

Chimiothérapies

Cisplatine + étoposide IV :

Cisplatine : 100 mg/m²/j à J1

Etoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3 Reprise à J22

Carboplatine + étoposide IV :

Carboplatine : AUC (4 ou 5) à J1

Etoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3 Reprise à J22

Irinotécan + cisplatine IV :

Cisplatine : 60 mg/m² à J1

Irinotécan : 60 mg/m² à J1, J8 et J15 Reprise à J29

FOLFOX IV :

Oxaliplatine : 85 mg/m² à J1

Acide folinique : 400 mg/m² à J1

5FU bolus : 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2 Reprise à J15

Les Tumeurs neuroendocrines du pancréas :

Prise en charge au CHU Hassan II de Fès

FOLFIRI IV :

Irinotecan 180 mg/m² à J1

Acide folinique : mg/m² à J1

5FU bolus : 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2 Reprise à J15

TEMCAP Témozolomide PO : 200 mg/m²x1 /j de J10 à J14 + Capécitabine PO : 750 mg x2/j de J1 à J14 Reprise à J29

XELOX :

Capécitabine PO : 1000 mg/m²x2/j, 2 semaines sur 3 (J2 à J15)

Oxaliplatine IV : 130 mg/m² Reprise à J22

GEMOX IV :

Gemcitabine: 1000 mg/m² à J1

Oxaliplatine: 100 mg/m² à J1 Reprise à J15

Streptozotocine 5FU :

Streptozotocine : 500 mg/m²/j de J1 à J5

5FU IV : 400 mg/m²/j de J1 à J5 Reprise à J43

Streptozocine + adriamycine :

Streptozotocine : 500 mg/m²/j de J1 à J5.

Adriamycine : 50 mg/m²/j à J1 et J22 Reprise J43

Dacarbazine + 5FU :

Acide folinique : 400 mg/m² à J1

5FU bolus: 400 mg/m² à J1

5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Dacabazine : 400 mg/m²/j à J1 et J2 Reprise à J21

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg.* nov 2014; 3 (4):258–75.
- [2]. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY and Bentrem DJ: Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: Analysis of 3851 patients. *Ann Surg* 247: 490–500 2008.
- [3]. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV and Suster S: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39: 707–712, 2010.
- [4]. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K and Niederle B: Gastro–entero–pancreatic neuroendocrine tumours: The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 17 : 909–918, 2010
- [5]. Yang M, Zeng L, Zhang Y, Su AP, Yue PJ and Tian BL: Surgical treatment and clinical outcome of non functional pancreatic neuroendocrine tumors: A 14–year experience from one single center. *Medicine (Baltimore)* 93: e94, 2014.
- [6]. Panizza A, Edil BH, Schulick RD. Pancreatic neuroendocrine tumors: an update. *Indian J Surg.* 2015; 77: 395– 402.
- [7]. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010; 37 : 594–618.
- [8]. Centonze DC, Cinardi N and Giannone G: Surgical resection for neuroendocrine tumors of the pancreas: A fourteen years single institutional observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18 (Suppl 2): 32-35, 2014

- [9]. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010; 23(6): 824—33.
- [10]. Toste PA, Kadera BE, Tatishchev SF, Dawson DW, Clerkin BM, Muthusamy R, et al. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors < 2 cm on preoperative imaging are associated with a low incidence of nodal metastasis and an excellent overall survival. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(12): 2105—13.
- [11]. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [12]. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121:589–97. doi:10.1002/cncr.29099.
- [13]. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26: 691–703.
- [14]. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40: 1–18.

- [15].ASSAN, R., EBERENTZ-LHOMME, C. Tumeurs bêta langerhansiennes insulino-sécrétantes. *Encycl.Med. Chir. Foie-Pancréas*, 1985 ; 5,7-107-A130.
- [16].Birnbaum, D. J., Turrini, O., Vigano, L., Russolillo, N., Autret, A., Moutardier, V... &Hardwigsen, J. (2015). Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Annals of surgical oncology*, 22(3), 1000-1007.
- [17].Yang, M., Tian, B., Zhang, Y., Su, A., Yue, P., Xu, S., & Wang, L. (2015). Epidemiology, diagnosis, surgical treatment and prognosis of the pancreatic neuroendocrine tumors: Report of 125 patients from one single center. *Indian journal of cancer*, 52(3), 343.
- [18].Halfdanarson, T. R., Rabe, K. G., Rubin, J., & Petersen, G. M. (2008). Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of Oncology* 2008 ; 19(10): 1727-1733 .
- [19].Lepage, C., Bouvier, A. M., Phelip, J. M., Hatem, C., Vernet, C., & Faivre, J. (2004). Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*, 53(4), 549-553.
- [20].Shiba, S., Morizane, C., Hiraoka, N., Sasaki, M., Koga, F., Sakamoto, Y. & Shimada, K. (2016). Pancreatic neuroendocrine tumors: A single-center 20-year experience with 100 patients. *Pancreatology*, 16(1), 99-105.ISO 690

- [21].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;27:68–81. doi:10.1093/annonc/mdv505.
- [22].Libé, R., & Chanson, P. (2007, June). Les tumeurs endocrines du pancréas lors de la néoplasie endocrinienne multiple type 1 (NEM1): actualités sur les facteurs pronostiques, l'imagerie et le traitement. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, pp. 1–8). Elsevier Masson.
- [23].Bauters, C., Leclerc, L., Wémeau, J. L., Proye, C., Pigny, P., & Porchet, N. (2003). Néoplasies endocriniennes multiples. Quand et comment les rechercher? Apports récents de la génétique. *La Revue de médecine interne*, 24(11), 721–729.
- [24].Boumendjel, S. (2015). Le cancer du pancréas et la génétique. *Oncologie*, 17(7–8), 321–329.
- [25].V. Rohmer Aspects génétiques des tumeurs neuroendocrines Genetics of neuroendocrine tumors *Oncologie* (2013) 15 : 515–519.
- [26].Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*.2012; 95(2):98–119.
- [27].Phan, G. Q., Yeo, C. J., Hruban, R. H., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., & Cameron, J. L. (1998). Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2(5), 473–482.160

- [28].Heitz, P. U., Kasper, M., Polak, J. M., & Klöppel, G. (1982). Pancreatic endocrine tumors : immunocytochemical analysis of 125 tumors. *Human pathology*, 13(3), 263–271.
- [29].Ito, T., Igarashi, H., Nakamura, K., Sasano, H., Okusaka, T., Takano, K., ... & Takayanagi, R. (2015). Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *Journal of gastroenterology*, 50 (1), 58–64.
- [30].Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: incidence, recurrence and long-survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66(7):711–9.
- [31].Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995; 332(17):1144–1152.
- [32].Richards ML, Gauger PG, Thompson NW, Kloos RG, Giordano TJ. Pitfalls in the surgical treatment of insulinoma. *Surgery.* 2002;132(6):1040–1049; discussion 1049.
- [33].Boukhman MB, Karam JM, Shaver J, et al. Localization of insulinomas. *Arch Surg.* 1999;134(8):818–822; discussion 822–823.
- [34].C. Dromain, T. De Baere, D. Elias, P. Duvillard, M. Ducreux, E. Baudin
Tumeurs endocrines du pancréas 33–656–A–10
- [35].Metz, D. C., & Jensen, R. T. (2008). Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*, 135(5), 1469–1492.
- [36].Jensen, R. T. (2013). Tumeurs neuroendocrines pancréatiques. *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*, 227.

- [37]. Hain, E., Coriat, R., Dousset, B., & Gaujoux, S. (2016). Prise en charge du gastrinome. La Presse Médicale.
- [38]. American Association of endocrine surgeons, Metz, DC. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012.
- [39]. Minhuyen Nguyen , MD, Fox Chase Cancer Center, Temple University. Dernière révision totale juin 2019.
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/glucagonome>
- [40]. Drematcheff, S., de Ribes, T. L. C., Marty, C., Sans, N., & Railhac, J. J. (2004). Érythème nécrolytique migrateur et tumeur pancréatique: le glucagonome. Journal de Radiologie, 85(3), 329–331.
- [41]. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine 1996; 75:53—63.
- [42]. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. Endocr Rev 1981; 2:347—61.
- [43]. N. Fafa , S. Fedala , L. Kedad , A.E.M. Haddam , D. Meskine. Hôpital Ibn Zir iBologhine, Alger, Algérie Vipome malin métastatique : à propos d'uncas. SFE Paris 2013 / Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 378–386
- [44]. Mitry E, Rougier P. Tumeurs endocrines digestives. Gastroenterologie 2007[9–089–C–20].
- [45]. Schlienger J–L. Tumeurs endocrines du pancréas. Annales d'Endocrinologie 2005;66(1):64–68.
- [46]. Chanson P, Murat A, Cadiot G, Calender A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Endocrinologie–Nutrition 2009[10–036–A–05].

- [47].Tabarin A, Enfer-Vattaut S, Latrabe V. Incidentalomes surrénaliens. In :Chanson P, Yong J, editors. Traité d'Endocrinologie. Paris : Flammarion Medecine Science 2007:444–53.
- [48].Mignon, M., & Cadiot, G. (2000). Tumeurs endocrines digestives et pancréatiques : prise en charge diagnostique. Hépato-Gastro &Oncologie Digestive, 7(5), 343–56.
- [49].Hamy A, Heymann M-F, Bodic J, Visset J, Le Borgne J, Lenéel J-C et al.Le somatostatine duodénale. Étude anatomo-clinique de 12 cas opérés. Annales de Chirurgie2001 ; 126 (3): 221–6.
- [50].Silvain, C. (2009). Manifestations cliniques et diagnostic écho endoscopique des tumeurs endocrines digestives. Médecine Nucléaire, 33(11), 689–694.
- [51].Young, K., Iyer, R., Morganstein, D., Chau, I., Cunningham, D., &Starling, N. (2015). Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. Future Oncology, 11(5), 853–864.
- [52].Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology 2012;95:120–34. doi:10.1159/000335587.
- [53].CADIOT, G., & MIGNON, M. (2003). Stratégie diagnostique des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques: Affections pancréatiques. Gastroentérologie clinique et biologique, 27(3),156–1514.

- [54]. Maillard, M. H., Hiroz, P., Wagner, D., Prior, J., Boubaker, A., Pralong, F. & Nichita, C. (2012). Tumeurs neuroendocrines digestives: pléomorphes et souvent ignorées. *Revue médicale suisse*, (352), 1658.
- [55]. Mathonnet, M. (2007). Tumeurs endocrines digestives: stratégie diagnostique. *Journal de chirurgie*, 144(4), 287–292. 154
- [56]. De Mestier, L., Deguelte–Lardière, S., Brix, H., Kianmanesh, R., & Cadiot, G. (2016). Tumeurs neuroendocrines digestives. *La Revue de Médecine Interne*.
- [57]. O'Toole D, Grossman A, Gross D, DelleFave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194–202.
- [58]. 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. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:111–34. doi:10.1016/j.ecl.2010.12.001.
- [59]. Ter–Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187–96. doi:10.1530/ERC-12-0340.
- [60]. Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, St Peter J, et al. Chromogranin A and neuron– specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3741–9. doi:10.1210/jc.2011-0666.

- [61]. NIKOU, G. C., MARINOU, K., THOMAKOS, P., et al. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology*, 2008, vol. 8, no 4–5, p. 510–519.
- [62]. Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:59–77. doi:10.1016/j.beem.2016.01.002.
- [63]. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brix H, et al. Metachronous Hormonal Syndromes in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Series Study. *Ann Intern Med* 2015;162:682. doi:10.7326/M14-2132.
- [64]. Philippe Ruszniewski, Tumeurs neuroendocrines pancréatiques. POST'U 2019 Service de Gastroenterologie et Pancreatologie, Hopital Beaujon, APHP, et Université Paris Diderot, Clichy.
- [65]. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017.
- [66]. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM, et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg Chic Ill* 1960 2001;136(9):1020—5 [Discussion 1025–1026].
- [67]. Weinstein S, Morgan T, Poder L, et al. Value of intra-operative sonography in pancreatic surgery. *J Ultrasound Med* 2015;34 (7):1307—18.
- [68]. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? *Surgery* 2016;159(1):320—35.

- [69]. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a “thin slice” pathological examination: they are many more than you think. *Ann Surg* 2010;251(2):307—10.
- [70]. Dromain C, Déandréis D, Scoazec J-Y, Goere D, Ducreux M, Baudin E, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. déc 2016;97(12):1241–57.
- [71]. CHITI, A., FANTI, S., SAVELLI, G., ROMEO, A., BELLANOVA, B., RODARI, M., VAN GRAAFEILAND, B.J., MONETTI, N., BOMBARDIERI, E. Comparaison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Eur J Nucl Med* 1998 ;25 (10): 1396–403.
- [72]. C Dromain et E Baudin Pancréas endocrine *Journal de radiologie* Vol 86, N° 6-C2 – juin 2005 pp. 797–805.
- [73]. Barbe C, Murat A, Dupas B, et al. Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (3) : 228—34.
- [74]. Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, et al. Prospective Evaluation of Pancreatic Tumors: Accuracy of MR Imaging with MR Cholangio pancreatography and MR Angiography. *Radiology*. juill 2002; 224 (1): 34–41.
- [75]. 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—8.

- [76]. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013; 268(2):390—9.
- [77]. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2) : 153—71.
- [78]. Rebours V, Cordova J, Couvelard A, et al. Can pancreatic neuroendocrine tumour biopsy accurately determine pathological characteristics? *Dig Liver Dis* 2015;47(11):973—7
- [79]. Haba S, Yamao K, Bhatia V, et al. Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. *J Gastroenterol* 2013;48(8):973—81.
- [80]. Beger HG, Siech M, Poch B, et al. Limited surgery for benign tumours of the pancreas: a systematic review. *World J Surg* 2015; 39(6):1557—66.
- [81]. Heeger K, Falconi M, Partelli S, et al. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep enucleation of small pancreatic tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399 (3):315—21.
- [82]. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2009;50(6):858—64.

- [83]. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in metastatic neuroendocrine tumours: proposal for a Novel Grading Scheme with prognostic significance. *Theranostics* 2017;7(5):1149—58.
- [84]. Ezziddin S, Adler L, Sabet A, et al. Prognostic stratification of metastatic gastro–enteropancreatic neuroendocrine neoplasms by 18F–FDG PET: feasibility of a Metabolic Grading System. *J Nucl Med* 2014;55(8):1260—6.
- [85]. Deroose CM, Hindie E, Kebebew E, et al. Molecular imaging of gastro–enteropancreatic neuroendocrine tumors: current status and future directions. *J Nucl Med* 2016;57(12):1949—56.
- [86]. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. 68Ga–labelled peptides for diagnosis of gastro–enteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(S1):52—60.
- [87]. Yacoub, M., Laban, E., Taris, M., Debiais, C., Jamet, C., & Levillain, P. (2009). Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives. *Médecine Nucléaire*, 33(11), 680–688.
- [88]. Aparicio, T., Dominguez–Tinajero, S., & Mitry, E. (2006). Tumeurs endocrines digestives et pancréatiques. *Les cancers digestifs*, 219–240.
- [89]. COUVELARD, A., FELCE–DACHEZ, M., & DEGOTT, C. (2008). Classification histologique des tumeurs endocrines du pancréas.
- [90]. Scoazec, J. Y., & Couvelard, A. (2014, February). Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. In *Annales de Pathologie* (Vol. 34, No. 1, pp. 40–50). Elsevier Masson

- [91]. Saint André, J. P., Valo, I., & Guyétant, S. (2003). Anatomie pathologique des tumeurs neuroendocrines. Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2 (3), 47–52.
- [92]. J. P SAINT-ANDRE, F. CHENUE, S. GUYETANT Histopathologie des tumeurs neuro-endocrines Annales d'Endocrinologie Vol 58, N° 2 – mai 1997 p. 101
- [93]. Ye L, Ye H, Zhou Q, Li Z, Lin Q, Tan L, Gao W, Fu Z, Zheng S, Chen R, A retrospective cohort study of pancreatic neuroendocrine tumors at single institution over 15 years: new proposal for low- and high-grade groups, validation of a nomogram for prognosis, and novel follow-up strategy for liver metastases, International Journal of Surgery (2016), doi: 10.1016/j.ijso.2016.03.036. D
- [94]. Asari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with Neuroendocrine tumors in the United States. JAMA Oncol 2017
- [95]. http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_tne_version_finale_10-3-16.pdf.
- [96]. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. Cancer. 15 nov 2008;113(10):2655–64.
- [97]. Singh S, Dey C, Kennecke H, Kocha W, Maroun J, Metrakos P, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Guidelines from a Canadian National Expert Group. Ann Surg Oncol. Août 2015;22(8):2685–99.
- [98]. RV L, RY O, G K, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. [cité 28 déc 2017].

- [99]. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastro–enteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22 :657–64. doi :10.1530/ ERC–15–0119.
- [100]. Couvelard A, Deschamps L, Ravaud P, Baron G, Sauvanet A, Hentic O, et al. Heterogeneity of tumor prognostic markers: a reproducibility study applied to liver metastases of pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2009; 22:273–81. doi:10.1038/modpathol.2008.177.
- [101]. Dominique Arpin, Laurence Gérinière, Catherine Lombard–Bohastumeurs neuro–endocrines Référentiels Rhône Alpes Auvergne enoncologie thoracique 2015.
- [102]. O'Toole, D., Ducreux, M., Bommelaer, G., Wemeau, J. L., Bouché, O., Catus, F., ... & Ruzsniwski, P. (2000). Treatment of carcinoid syndrome. *Cancer*, 88(4), 770–776.
- [103]. MITRY, E. (2005). Traitement médical des tumeurs endocrines digestives. *La Lettre de l'hépto–gastroentérologue*, 8(3), 110–113.
- [104]. Ducreux, M., Baudin, E., Boige, V., Ruffié, P., & Schlumberger, M. (2000). Traitement médical des métastases hépatiques de tumeurs neuro–endocrines digestives et pancréatiques. *Hépto–Gastro & Oncologie Digestive*, 7(6), 443–52.
- [105]. Fajans SS, Floyd JCJ & Thiffault CA. Further studies on diazoxide suppression of insulin release from abnormal and normal islet tissue in man. *Ann NY Acad Sci* 1968; 150: 261–280.
- [106]. Goode PN, Farndon JR, Anderson J et al. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10: 586–592.

- [107].Ulbrecht JS, Schmeltz R & Aarons JH. Insulinoma in a 94-year-old woman: long-term therapy with verapamil. *Diabetes Care* 1986; 9: 186-188.
- [108].De Marinis L &Barbarino A. Calcium antagonists and hormone release. I. Effects of verapamil on insulin release in normal subjects and patients with islet-cell tumor. *Metabolism* 1980; 29: 599-604.
- [109].Ferru, A., Chabrun, V., &Tourani, J. M. (2009). Traitement médical des tumeurs endocrines digestives. *Médecine nucléaire*, 33(11), 718-723.
- [110].Vaysse, T., Coriat, R., Perkins, G., Dhooge, M., Brezault, C., & Chaussade, S. (2013). Tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées : l'apport des thérapies ciblées. *La Presse Médicale*, 42(6), 961-967.
- [111].Kouvaraki MA et al : Fluoracil and streptozocin ... in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004.
- [112].Lepeire, C. (2012). Actualités dans les traitements médicaux des tumeurs neuro-endocrines digestives (TNED). *Cancéro digest* [ISSN1953-5171], 2012, 2.
- [113].M Yves BRUCH, RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DU SUNITINIB – MISE A JOUR 2016 Version 1.029.6.2016.
- [114].KIANMANESH, R., O'TOOLE, D., SAUVANET, A., RUSZNIEWSKI, P., BELGHITI J. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastroentéro-Pancréatiques. *Journal de Chirurgie Viscérale* 2005 ; 142(3):132-149.
- [115].Sa Cunha A, Beau C, Rault A, Catargi B, Collet D, Masson B. Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma. *SurgEndosc* 2007;21:103-8.
- [116].Fabre JM, Blanc PM, Nocca D. Pancréatectomie gauche par voie coelioscopique. *E-mem AcadNatlle Chir* 2008;7:60-4.

- [117].SAUVANET, A. La chirurgie du pancréas. Bull. Acad. NatleMéd., 2012, 196, 9, 1803–1817.
- [118].Grant CS. Surgical aspects of hyper insulinemic hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999 Sep. 28(3):533–54.
- [119].Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. Future Oncol. 2010 Feb. 6 (2):229–37. [Medline].
- [120].WOLFGANG, C.–L., CORL, F., JOHNSON, P.–T., EDIL, B.–H.,HORTON, K.–M., SCHULICK, R.–D., FISHMAN, E.–K. Pancreatic Surgery for the Radiologist, 2011: An Illustrated Review of Classic and Newer Surgical Techniques for Pancreatic Tumor Resection. American Journal of Roentgenology 2011 ;197:6, 1343–1350.
- [121].Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P. Surgical management of pancreatic Endocrine tumors. Nat Rev Clin Oncol. juill 2009;6(7):419–28.
- [122].S. Dokmak S., Sauvanet A. Pancréatectomies gauches. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40–880–D, 2011.
- [123].SAUVANET, A. Pancréatectomies céphaliques et isthmiques avec préservation duodénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 2011 ; 40–880–F.
- [124].BUC, E., SAUVANET, A. Duodénopancréatectomie céphalique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil digestif 2011 ; 40–880–B.

- [125].JAECK, D., BOUDJEMA, K., BACHELLIER, P., WEBER, J.-C., ASENSIO, T., WOLF, P. Exérèses pancréatiques céphaliques :duodéno-pancréatectomies céphaliques Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 1998 ; 40-880-B.
- [126].Jilesen, A. P., van Eijck, C. H., Busch, O. R., van Gulik, T. M., Gouma,D. J., & van Dijkum, E. J. N. (2016). Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. World journal of surgery, 40(3), 715-728.
- [127].Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, et al.“Tumeurs Neuroendocrines”. Thesaurus National de Cacnerologie Digestive. Version 2016. Available on www.tnecd.org. (consulted on August 22, 2017). n.d.
- [128].Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 2016;103:172-85. doi:10.1159/000443167.
- [129].Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors inEurope-results and trends in patient selection:a 213-case European liver transplant registry study. Ann Surg 2013 ;257 :807-15. doi :10.1097/SLA.0b013e31828ee17c.

- [130]. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012; 7:107-16. doi :10.1007/s11523-012-0219-8.
- [131]. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El Assoued Y, Couvelard A, O'Toole D, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemo-embolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007; 96: 49-55. doi:10.1038/sj.bjc.6603526.
- [132]. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJA, Techasith T, Banerjee A, Sze DY, et al. The Efficacy of Hepatic 90Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2014; 55:1404-10. doi:10.2967/jnumed.113.135855.
- [133]. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177) Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376:125-35. doi:10.1056/NEJMoa1607427.
- [134]. Vuillez, J. P. (2007). Traitements à visée palliative ou curative : la radiothérapie vectorisée des tumeurs endocrines. *Médecine nucléaire*, 31(9), 506-513.
- [135]. Öksüz, M. Ö., Winter, L., Pfannenberger, C., Reischl, G., Müssig, K., Bares, R., & Dittmann, H. (2014). Radiothérapie interne vectorisée des tumeurs neuro-endocrines avec 90 Y-DOTATOC : la fixation préthérapeutique du 68 Ga-DOTATOC est-elle prédictive de la réponse au traitement ? *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 95(3), 292-303.

- [136].Lebtahi, R. (2007). Radiothérapie vectorisée des tumeurs endocrines.Traitements adjuvants: perspectives. *Medecine Nucleaire*, 31(9), 514–515.
- [137].O'TOOLE, D. (2005). Traitements locorégionaux et radiothérapie métabolique. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue*, 8(3), 114– 117.ISO 690 Locoregional treatment and metabolic radionucleotide receptor scintigraphy in the management of patients with metastaticendocrine tumors of the digestive tract.
- [138].Kimura W, Tezuka K, Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Today*. oct 2011; 41 (10): 1332–43.
- [139].Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. août 2015;22 (8):610–7.
- [140].Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, Fujino M, Yasui T, Aishima S, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol*. juin 2012;47(6):678–85.
- [141].Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, Strasberg SS, Fields RC, Cao D, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg*. févr 2014;259(2):197–203.
- [142].Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer*. Févr 2009;115(4):741–51.

- [143].Cauley CE, Pitt HA, Ziegler KM, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ, et al. Pancreatic enucleation: improved outcomes compared to resection. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. juill 2012;16(7):1347–53.
- [144].Yoo YJ, Yang SJ, Hwang HK, Kang CM, Kim H, Lee WJ. Overestimated Oncologic Significance of Lymph Node Metastasis in G1 Nonfunctioning Neuroendocrine Tumor in the Left Side of the Pancreas. Medicine. sept 2015;94(36):e1404.
- [145].Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: shortterm and long-term patient outcomes. Arch Surg Chic. mai 2011;146(5):534–8.
- [146].Falconi M, Zerbi A, Crippa S, Balzano G, Boninsegna L, Capitanio V, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. Ann Surg Oncol. juin 2010;17(6):1621–7.
- [147].Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? [cité 15 mars 2018].
- [148].Hentic O, Couvelard A, Rebours V, ZappaM, Dokmak S, Hammel P, et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. Endocr Relat Cancer 2011 ;18:51–9. doi:10.1677/ERC- 09-0319.
- [149].ARNOLD, R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 ;19(4), 491–505.

- [150].RINDI, G., FALCONI, M., KLERSY, C., ALBARELLO, L., BONINSEGNA, L. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. J Natl Cancer Inst 2012 ; 104(10), 764–77.
- [151].Souche R, et al. Outcome after pancreatectomy for neuroendocrine neoplasms according to the WHO 2017 grading system: A retrospective multicentric analysis of 138 consecutive patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol (2019), <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.08.010>.
- [152].SORBYE, H., STROBERG, J., BAUDIN, E., KLIMSTRA, DS., YAO, JC. Gastro–enteropancreatic high– grade neuroendocrine Carcinoma. Cancer.2014 ; 120(18), 2814–23.
- [153].KORSE, CM., TAAL, BG., VAN VELTHUYSEN, ML., VISSER, O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry 2013 ;49(8), 1975–83.
- [154].Bordi C, Pilato FP, D’Adda T. Comparative study of seven neuroendocrine markers in pancreatic endocrine tumours. VirchowsArch A 1988 ; 413 : 387–98.
- [155].Jilesen APJ, van Eijck CHJ, in’t Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJM. Postoperative Complications, In–Hospital Mortality and 5–Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. World J Surg 2016;40:729–48. doi:10.1007/s00268–015–3328–6.
- [156].Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Risk Prediction for Development of Pancreatic Fistula Using the ISGPF Classification Scheme. World J Surg. 1 mars 2008;32(3):419–28.

- [157].B. HEUGA, N.Carrère et al. Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques : facteurs de risques de récidives après résection chirurgicale à propos d'une série de 80 patients. UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER. 2018 TOU3 1655.
- [158].Atema JJ, Jilesen APJ, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJM. Pancreatic fistulae after pancreatic resections for neuroendocrine tumours compared with resections for other lesions. HPB. janv 2015;17(1):38–45.
- [159].Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Beguiristain-Gomez A, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). Neuroendocrinology 2013;98:156–68. doi:10.1159/000355152.
- [160].Masson E. Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques : diagnostic, Caractérisation clinique, pronostic et traitement. EM-Consulte. [cité 27 mars 2018].