



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري بقسنطينة

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de : Biologie animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie - Oncologie

Intitulé

**Etude rétrospective sur les tumeurs neuroendocrines digestives
dans la région de Constantine : aspects épidémiologiques et
anatomopathologiques**

Présenté et soutenu par : Mechehoud Nihed Le : 04 /07/2017

Arioua Afnen

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme Elouar.I (Maitre de conférence A-UFM Constantine).**Rapporteur :** Mme Aggoune.C (Maitre de conférence B-UFM Constantine).**Examineur :** Mme Benlatreche.M (Maitre assistant A-UFM Constantine).

Année universitaire :2016-2017

Remerciements

*En préambule à ce mémoire, louange à **ALLAH** le tout Puissant et le Miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail.*

Pour commencer, on veut adresser nos remerciements à notre rapporteur, Mme Aggoune.C, pour sa grande disponibilité et ses encouragements tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Nous sommes très sensibles à la présence de Mme Elouar.I.et de Mme Benlatrache.M, et nous leurs témoignons notre profonde considération.

Nous témoignons notre reconnaissance et notre gratitude aux :

Dr Benchikh.W, Dr Beddar.L et Dr Bali. I qui nous ont accepté au niveau du service d'Oncologie médicale et du laboratoire d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire Benbadis Constantine et pour la liberté qu'elles nous ont laissé prendre.

Nous remercions sincèrement notre responsable de filière d'immuno-oncologie la professeur Tebibel.S, qu'elle trouve ici notre gratitude pour avoir enrichi notre formation avec acuité et bienveillance durant tout notre cursus universitaire.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation, enseignants, collaborateurs ou simples agents.

Enfin, nous remercions aussi nos parents, nos amis et toutes personnes ayant soutenu de près ou de loin ce travail.

NIHED

AFNEN

Dédicaces

A ma chère maman Mme Fatma Kechid

A ce doux rayon de soleil qui a su me réchauffer

A cette ravissante fleur qui a su embellir ma vie

Aucune dédicace ne peut exprimer ce que je ressens en pensant à toute ta tendresse et l'amour dont vous m'avez généreusement entourée.

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

A mon cher papa Mr Bouzid Mechehoud

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur mon profond amour, ma reconnaissance et mon respect pour tous les sacrifices consentis et soutenus durant des années pour mon éducation et ma formation.

A vous Papa je dédie ce travail que sans votre soutien n'aurait pu voir le jour.

Que ce travail soit un témoignage de mon immense gratitude et de ma reconnaissance éternelle.

A mon honorable encadreur Mme Aggoune C, je vous adresse mes meilleurs gratitudes de respect et de reconnaissance

A mon mari Mr Hamza Ouaar.

Ton soutien moral et ta compréhension ont toujours été présents aux moments les plus difficiles, symbole de patience et de sympathie

Je voudrais pouvoir t'apporter ici la chaleur de mon affection, de mon respect et de mon grand amour.

A mes très chers frères et sœurs

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

A ma chère amie Afnen qui était l'exemple de l'amitié pour moi

Je prie Dieu le plus Puissant de nous garder à jamais unis en amour, joie et prospérité, j'espère vous soyez tous aujourd'hui fières de moi

Nihed

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui ont contribué à sa réalisation

Tout d'abord à ma chère mère Mme Benzadi Nadjet pour son soutien, sa patience et ses sacrifices durant tout mon cycle. Pardon maman je ne trouve pas les mots qui expriment réellement ma profonde reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi.

Que dieu te protège.

A mon cher père Mr Arioua Kamel, pour son aide précieux, ses conseils judicieux et sa grande tolérance merci papa.

A mon frère Zahed et ma sœur Achewak qui ont été armés de beaucoup de patience à mon égard.

A notre honorable encadreur Mme Aggoun.C pour sa coordination, sa patience et ses encouragements, et que sans elle ce travail n'aura pas pu voir le jour mille merci.

A ma tante Afet et ses deux filles Chiraz et Yasmine et son époux.

A mes oncles Smaine et Faycel, leurs épouses et leur enfants.

A mes deux grands pères Nasraddin et Mseoud qui m'ont donné un grand soutien durant tout mon cycle.

A mes deux grands mères Rachida et Dahmani Kadoudja merci.

A mes deux grandes amies Nihed et Asma qui symbolise pour moi la définition même de l'amitié, je vous remercie de votre fidélité et votre amitié sincères.

A toute la famille Mechehoud pour leur accueil, gentillesse et leur disponibilité.

Afnen

Sommaire	
Introduction	01
Données Bibliographiques	
1. Le système neuroendocrinien	03
1.1.Définition	03
1.2.Historique	03
1.3.Structure	03
1.4.Les cellules neuroendocrines du tractus gastro-intestinal	05
1.4.1. Modes d'organisation embryologique, anatomique et physiologique	05
1.4.2. Fonctions	06
1.4.3. Mise en évidence et marquage des cellules neuroendocrines	07
2. Les tumeurs neuroendocrines « TNE » digestives	10
2.1.Définition	10
2.2.Terminologie	10
2.3.Epidémiologie	11
2.4.Etiopathogénie	12
3. Diagnostic positif des TNE digestives	14

3.1. Circonstances de découverte	14
3.2. Interrogatoire	16
3.3. Arguments de diagnostic	17
3.3.1. Arguments cliniques	17
3.3.2. Arguments paracliniques	17
3.3.3. Examen biologique	19
3.3.4. Formes cliniques	20
3.3.5. Examen anatomopathologique	21
3.3.5.1. Examen macroscopique	22
3.3.5.2 Etude microscopique	24
3.3.5.3 Etude immunohistochimique	24
3.3.5.4 Classification des TNE digestives	24
3.3.5.5 Classification TNM et stadification	26
4. Evolution et pronostic des TNE digestives	28
5. Traitement	29
6. Surveillance post-thérapeutique des TNE digestives	32
7. Complications évolutives	32

Partie pratique	
I. Matériels et méthodes	33
II. Résultats et discussion	51
Conclusion	86
Références bibliographiques	88

Liste des abréviations

Ag: Antigène

AC: Anticorps

ACTH: AdrenoCorticoTrophic Hormone

APUD : Amine Precursor Uptak and subsquent Decarboxilation(Captation de Précurseurs d' Amine et Décarboxylation)

CEPD : Carcinome Endocrinien Peu Différencié

CgA : Chromogranine A

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

CNE: Carcinome NeuroEndocrinien

DAB: DiAminoBenzidine

FSH: Follilcle-Stimulating Hormone

GH: Growth Hormone

HE: Hématoxyline Eosine

IHC: ImmunoHistoChimie

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IPP: Inhibiteur de la Pompe a Proton

LH: Luteinzing Hormone

N-CAM: Neural Cell Adhesion Molecule

NEM: Néoplasie Endocrinienne Multiple

NPY: NeuroPeptide Y.

NSE: Neuron Specific Enolase

OMS: Organisation Mondial de la Santé

PP : Pancreatic Polypeptide

SED : Système Endocrinien Diffus

SNED : Système NeuroEndocrinien Diffus

Syn : Synaptophysine

TBS : Tris Buffer Salin

TE : Tumeur Endocrine

TED : Tumeur Endocrine Digestive

TEP : Tumeur Endocrine Pancréatique

TDM : TomoDensitoMétrie

TNE : Tumeur NeuroEndocrine

TNEBD : Tumeur Neuro Endocrine Bien Différenciée

TNED : Tumeur NeuroEndocrine Digestive

TNE GEP: Tumeur NeuroEndocrine Gastro Entéro Pancréatique

TNEPD : Tumeur Neuro Endocrine Peu Différenciée

TSH: Thyroid-Stimulating-Hormone

5-HIAA: Acide 5-Hydroxy Indolacétique

Liste des figures

Figures	Identification	Pages
Figure1	Principaux sièges des cellules neuroendocrines	04
Figure2	Cellule souche intestinale	06
Figure3	Principaux sièges des TNE	10
Figure4	Episodes des flushs cutanés	15
Figure5	TNE iléale chez une patiente de 60 ans avec syndrome carcinoïde	18
Figure6	TNE hépatique secondaire chez une femme de 67 ans. La TDM au temps artériel d'injection montre deux lésions hépatiques hypervasculaires	18
Figure7	Volumineux gastrinome de la tête du pancréas mesurant 6 cm de grand axe, bien limité comportant de remaniements hémorragiques et kystique	23
Figure8	La tumeur primitive sous muqueuse, localisée dans la paroi du grêle et de petite taille	23
Figure9	Etude macroscopique des pièces opératoires	35
Figure10	Mise en place des fragments dans des cassettes	36
Figure11	Automate à inclusion Leica TP 1020	38
Figure12	Appareil d'enrobage Leica	38
Figure13	Plaque à congélation	39
Figure14	Inclusion dans la paraffine et obtention des blocs solides	40
Figure15	Réalisation des coupes	41
Figure16	La coloration à l'Hématoxyline éosine(HE)	43
Figure17	Montage des lames et obtention des lames colorées	44
Figure18	Déparaffinage des lames	45

Figure19	Démasquage	46
Figure20	Blocage des peroxydases endogènes.	47
Figure21	Application de l'anticorps primaire	48
Figure22	Application de l'AC secondaire et de la DAB.	49
Figure23	La contre coloration.	50
Figure24	Montage des lames	50
Figure25	Répartition des tumeurs selon la localisation	51
Figure26	Fréquence des tumeurs digestives	52
Figure27	Répartition des cas selon les années	54
Figure28	Incidence des TNE digestives selon SEER	55
Figure29	Répartition des cas selon l'origine géographique	56
Figure30	Répartition des cas selon les tranches d'âge	57
Figure31	Répartition des cas selon le sexe	57
Figure32	Taux d'incidence des TNE digestives en France par âge et sexe	58
Figure33	Répartition des cas selon le service d'origine	59
Figure34	Répartition des cas selon les circonstances de découverte	60
Figure35	Répartition des cas selon le type d'imagerie	61
Figure36	Répartition des cas selon le bilan d'extension	62
Figure37	Répartition des cas selon le bilan biologique	63
Figure38	Répartition des cas selon le type de pièce anatomopathologique	64
Figure39	Répartition des cas selon le siège de la tumeur primitive	65
Figure40	Fréquence des CNE digestifs en fonction de leur origine	66
Figure41	Répartition des cas selon le stade de différenciation	67

Figure42	Répartition des cas selon le type histologique	68
Figure43	Répartition des cas selon le stade métastatique	69
Figure44	Coupes histologiques pancréatiques	71
Figure45	Coupes histologiques de l'intestin grêle	73
Figure46	Répartition des cas selon le diagnostic par immunomarquage	74
Figure47	Révélation immunohistochimique de chromogranine A	77
Figure48	Révélation immunohistochimique de Ki67	78
Figure49	Répartition des cas selon le traitement pratique	79
Figure50	Répartition des cas selon le type du traitement chirurgical réalisé	81
Figure51	Répartition des cas selon le nombre de cure	82
Figure52	Répartition des cas selon la surveillance de la tumeur	83
Figure53	Répartition des cas selon l'évolution thérapeutique	84
Figure54	Répartition des cas selon le statut de survie	85

Liste des tableaux

Tableaux	Identification	Pages
Tableaux 1	Sièges et principaux produits de sécrétion des cellules NE	05
Tableaux 2	Marqueurs généraux des TNE	08
Tableaux 3	Principaux syndromes oncogénétique intégrant des formes familiales de TNE pancréatique	13
Tableaux 4	Siège des principaux syndromes sécrétoires	16
Tableaux 5	Minimum requis à rapporter dans un compte rendu anatomopathologique dans les TED	22
Tableaux 6	Classification OMS 2010 en ce qui concerne le pancréas	25
Tableaux 7	Classification TNM 2004 de l'ENETS	26
Tableaux 8	Comparaison des critères sur les T entre la classification TNM de l'ENETS et celle de l'UICC pour les TNE du pancréas.	27
Tableaux 9	Correspondance entre le stade et la classification TNM	27
Tableaux 10	Le grade histologique.	28
Tableaux 11	Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE	29
Tableaux 12	Répartition des cancers digestifs en Algérie selon la période d'étude	53
Tableaux 13	Répartition des cas selon les marqueurs neuroendocrines utilisés	75

Introduction

Le système neuroendocrinien diffus comprend des cellules neuroendocrines dispersées dans tout le corps. Elles siègent majoritairement dans le tractus gastro-intestinal.

Les tumeurs développées à partir de ces cellules ont souvent des caractéristiques fonctionnelles proches des cellules normales dont elles dérivent, ce qui peut entraîner des syndromes cliniques particuliers.

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives sont des tumeurs mal connues et rares ; elles représentent 1 à 2% de l'ensemble des tumeurs digestives [1], et constituent un groupe hétérogène des lésions néoplasiques, qui se différencient entre elles par leurs propriétés sécrétoires et fonctionnelles, leurs mécanismes pathogéniques, leurs présentations cliniques, et enfin par leur évolution et leur pronostic.

En terme de prévalence ; Elles se positionnent en seconde place des cancers digestifs, derrière le cancer colorectal[2].

L'hétérogénéité de ces tumeurs constitue une difficulté lors de leur classification, ce qui a motivé des sociétés savantes à réactualiser des nouvelles classifications afin de réaliser des études cliniques et épidémiologiques comparables à l'échelle internationale.

L'incidence de ces tumeurs est en augmentation constante [2]. Cela peut être expliqué par l'application des techniques d'immunohistochimie (IHC) pour confirmer le diagnostic des TNE, ainsi que le développement des nouvelles techniques d'imagerie spécifiques.

La démarche diagnostique comporte plusieurs étapes successives : d'abord confirmer le diagnostic positif en se basant sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques. Ensuite, établir le grade et évaluer le risque évolutif en déterminant les capacités prolifératives de la lésion. Et enfin, donner une classification histopronostique par l'application de la classification OMS 2010 et la classification TNM [3].

En France, le groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE) créé en 2002 a permis de structurer une base de données spécifique à ce type de tumeurs [4].

Cependant, le réseau TENpath (Réseau National de référence anatomopathologique de prise en charge des TNE malignes rares sporadiques et Héréditaires) a fait le point avec l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour mieux connaître ces tumeurs rares [4].

En Algérie, on a signalé des tentatives de recherche concernant cette pathologie, mais malheureusement elles restent très modestes : car elles ne sont même pas enregistrées dans les registres nationaux des cancers. Il est à noter aussi que Novartis (groupe pharmaceutique suisse) a mis au point une étude internationale sur cette pathologie, qui a été entamée au cours de l'exercice 2010 incluant plusieurs centres algériens (Alger, Annaba et Oran) [5].

L'objectif de cette étude est d'apporter une nouvelle approche dans la compréhension des TNE digestives en Algérie ; en évaluant le profil épidémiologique et les aspects cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives de cette pathologie dans la région de Constantine en tentant à montrer l'intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic des TNE digestives.

Données bibliographiques

1. Le système neuroendocrinien

1.1. Définition

Le terme « neuroendocrine » est utilisé pour définir des cellules par leurs propriétés sécrétoires et non par leur siège ou leurs origines embryologiques. Le système de cellules neuroendocrines (NE) regroupe des neurones et des cellules endocrines ayant un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux, les marqueurs neuroendocrines, et par des produits de sécrétion hormonale spécifiques [6].

Le système neuroendocrinien est un réseau de cellules dispersées dans tout le corps, dont la structure ressemble à celle des cellules nerveuses et qui produisent des hormones comme les cellules endocrines[7].

1.2. Historique

- *Heidenhain*, a décrit en 1870 une population de cellules chromaffines dans l'intestin grêle, et a suggéré que le tube digestif pourrait avoir une fonction endocrine [8].
- *Masson*, a montré en 1914, que certaines de ces cellules sont argentaffines (réduisant l'argent), et *Hampertl* a mis en évidence une seconde population de cellules, qui sont argyrophiles (absorbant l'argent) mais pas argentaffines.
- *Feyrter*, a proposé le nom de système endocrinien diffus « SED » pour décrire le système de cellules argentaffines et/ou argyrophiles.
- *Pearse* a montré que ces cellules ont des propriétés chimiques particulières (captation de précurseurs d'amines et décarboxylation), il les a ainsi regroupées dans un ensemble appelé système APUD pour « amine precursor uptake and subsequent decarboxylation » [8].
- Plus tard, *Le Douarin* a montré que l'origine embryologique des cellules NE n'était pas neuro-ectodermiques ; mais endodermiques [9].

1.3. Structure

Le système neuroendocrinien est formé par le système endocrinien, et le système neuroendocrinien diffus [7] :

- **Le système endocrinien** : constitué de glandes endocrines, ou glandes à sécrétion interne, qui libèrent des hormones directement dans le sang ou dans la lymphe.

Il comprend l'hypophyse, l'épiphyse, la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes et les glandes surrénales, ainsi que les îlots pancréatiques et les ovaires ou les testicules [7].

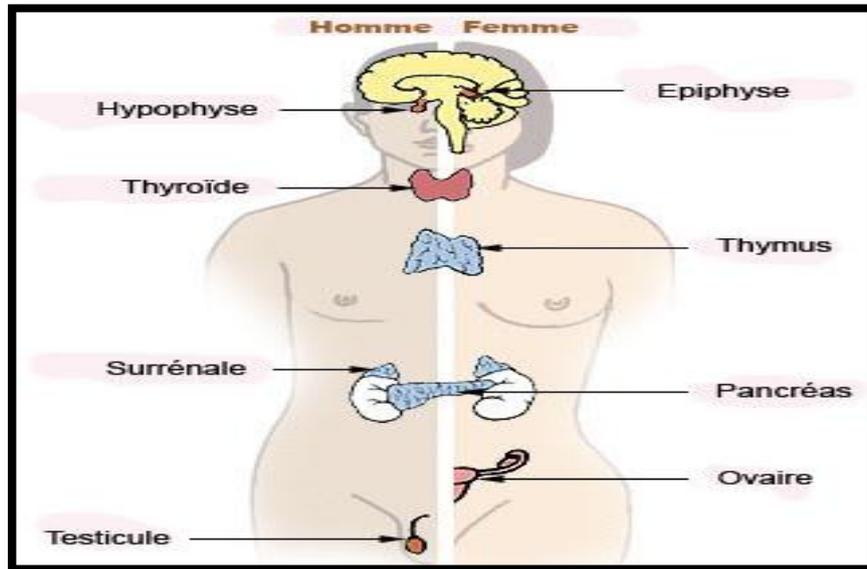


Figure 1 : Principaux sièges des cellules neuroendocrines [10].

- **Le système neuroendocrinien diffus ou disséminé « SNED » :** est un ensemble hétérogène de cellules spécialisées, ayant des origines embryologiques diverses, intégrant des structures fonctionnelles aussi variables que les glandes endocrines [11]. Il se compose de cellules NE dispersées dans tout le corps, qui peuvent libérer leurs produits de sécrétion selon un mode constitutif ou régulé[11].

Il existe une très grande variété de cellules NE. Or les sièges les plus reconnus et les plus explorés sont l'appareil respiratoire et le tractus gastro-intestinal.

Siège	Principale sécrétion
Antéhypophyse	PRL,GH,ACTH,FSH,LH,TSH
Thyroïde	Calcitonine, somatostatine, CGRP
Parathyroïde	Parathormone
Thymus	Calcitonine ?
Poumon	Bombésine, calcitonine, somatostatine, leuonképhaline
Pancréas	Insuline, PP, somatostatine
Tube digestif	Sérotonine,ACTH,enképhaline,gastrine,somatostan tine,cholécystokinine,VIP,PP,motiline ,entérogluca gon,neurotensine
Peau, prostate, ovaire, col utérin, autres sites	Somatostatine, ACTH, enképhaline, calcitonine, CGRP
Médullosurrénale et paraganglions	Amines vasopressives, somatostatine, enképhaline, calcitonine, NPY, neurotensine

Tableau 1 :Sièges et principaux produits de sécrétion des cellules NE [8, 12].

1.4. Les cellules neuroendocrines du tractus gastro-intestinal

Le terme de cellules endocrines s'applique à un ensemble de cellules dont la fonction est de sécréter une ou plusieurs hormones dans le milieu intérieur [13].

1.4.1. Mode d'organisation embryologique, anatomique et physiologique

La plupart des cellules du SED ne dérivent pas de précurseurs issus de la crête neurale, mais se forment sur place à partir de la même cellule souche que les autres types de cellules épithéliales qui les entourent [14].

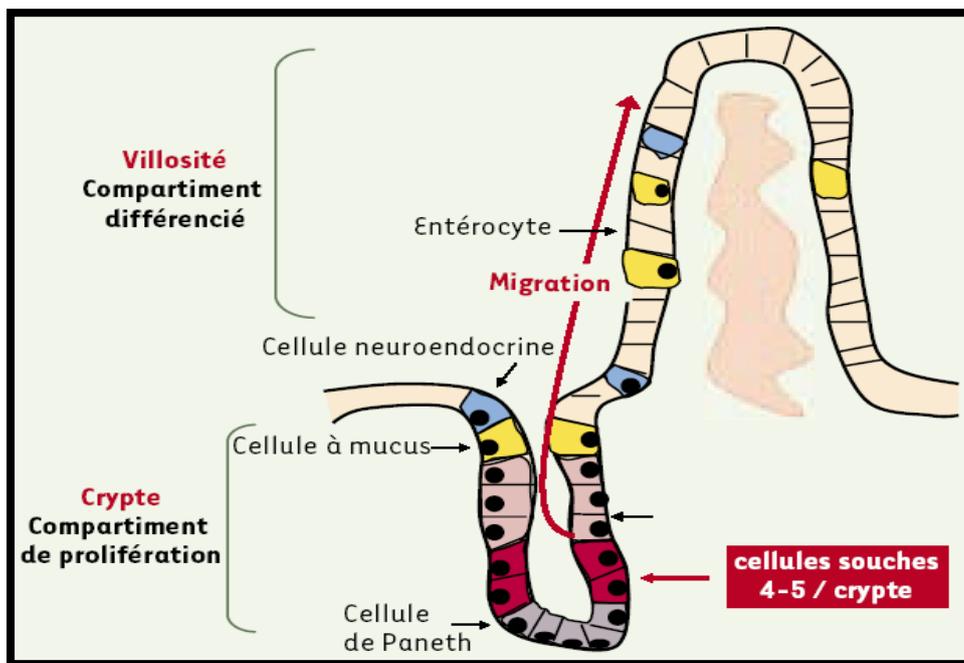


Figure 2 : Cellule souche intestinale [15].

Les cellules NE sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme, et forment [8]:

- Des organes ou des parties d'organes : hypothalamus, antéhypophyse, médullosurrénale, parathyroïde.
- Des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe : pancréas endocrine.
- Un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe : thyroïde, tube digestif, poumon, thymus, appareil urinaire ou génital.

1.4.2. Fonctions

Les cellules « NE » du tractus gastro-intestinal en deux fonctions principales :

- A effets sur la mobilité : elles agissent sur les muscles lisses de l'œsophage, l'estomac, le duodénum, les canaux biliaires et pancréatiques, l'intestin grêle et le colon.
- A effets sur les sécrétions digestives : par une stimulation en agissant sur les sels minéraux et donc les molécules d'eau, en activant les canaux ioniques des cellules sécrétrices spécialisées [10].

1.4.3. Mise en évidence et marquage des cellules neuroendocrines

1.4.3.1. Immunohistochimie (IHC)

L'IHC est la technique la plus couramment utilisée pour mettre en évidence les cellules NE normales ou pathologiques et pour en caractériser les sécrétions [16].

On distingue les marqueurs NE généraux, qui sont indispensables pour affirmer le diagnostic de tumeurs neuroendocrines (TNE), et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion [6, 16].

➤ **Les marqueurs neuroendocrines généraux** [6, 16, 17,18]

Le (Tableau 2) ci-dessous illustre les marqueurs généraux des (TNE) les plus utilisés. Seulement deux marqueurs Chromogranine A (CgA) et la Synaptophysine (Syn) sont suffisants pour affirmer le diagnostic des TNE digestives.

Marqueurs généraux	Nature	Localisation	Avantages	Inconvénients
<u>Marqueur cytoplasmique</u> : (NSE)	Enzyme glycolytique	Les cellules NE normales et tumorales	Expression indépendante des granules neuro-sécrétoires	Manque de spécificité
<u>Marqueurs associés aux granules de sécrétion</u> : (CgA)	Protéine monomérique soluble	La matrice de grains de sécrétion des cellules NE	-Très spécifique -Expression excellente par la majorité des TNE bien différenciées (TNEBD)	Manque de sensibilité dans l'identification des TNE peu différenciées (TNEPD)
<u>Marqueurs associés aux petites vésicules</u> : (Syn)	Glycoprotéine membranaire	-Vésicules pré-synaptiques des neurones - Les petites vésicules claires des cellules NE et néoplasiques	-Expression indépendante du contenu de grains de sécrétion -Expression excellente par les TNEPD	Moins spécifique que la CgA
Protéine membranaire (N-CAM : anti CD56)	Molécule d'adhérence	les cellules NE normales et tumorales	Expression très sensible dans les TNEPD	Manque de spécificité

Tableau 2 : Marqueurs généraux des TNE.

➤ Les marqueurs spécifiques de la sécrétion tumorale

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules NE et par les TNE peuvent être détectés par IHC. Ces Anticorps (Ac) permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées de molécule précurseur [6, 15,16].

➤ Les marqueurs de prolifération tumorale

L'évaluation de l'activité proliférative des cellules tumorales avec le Ki-67/MIB1 est largement utilisée pour distinguer les tumeurs endocrines (TE) de comportement bénin et celles présentant un risque d'évolution maligne [17].

☞ Il existe notamment, d'autres techniques utilisées pour la mise en place des cellules NE :

1.4.3.2. Techniques d'imprégnation argentique

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

Elles consistent à :

- L'argentafrinité, mise en évidence par la réaction de Fontana-Masson, est liée à la présence de sérotonine.
- L'argyrophilie, mise en évidence par la réaction de Grimelius en particulier, beaucoup plus sensible que la réaction d'argentafrinité, est liée à la présence de chromogranines [6,16].

1.4.3.3. Microscopie électronique

C'est la méthode de référence pour caractériser les cellules NE. Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuroendocrine en raison de la présence de granules sécrétoires [6,16].

1.4.3.4. Hybridation in situ

Elle a des indications très limitées en pratique, dans le diagnostic des TNE. Elle peut alors permettre de confirmer le diagnostic en mettant en évidence l'ARN messager de la CgA, ou de caractériser le produit de sécrétion de tumeur neuroendocrine [6,16].

2. Les tumeurs neuroendocrines « TNE » digestives

2.1. Définition

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) du tractus digestif, appelées aussi tumeurs endocrines digestives (TED) sont rares. On distingue deux principaux types : les tumeurs endocrines (TE) gastro-intestinales qui sont les plus fréquentes ; et les TE duodéno pancréatiques [19].

Elles peuvent survenir sur n'importe quel point du tube digestif (de l'œsophage à l'anus), sur le pancréas et exceptionnellement le foie et sur la vésicule biliaire [9].

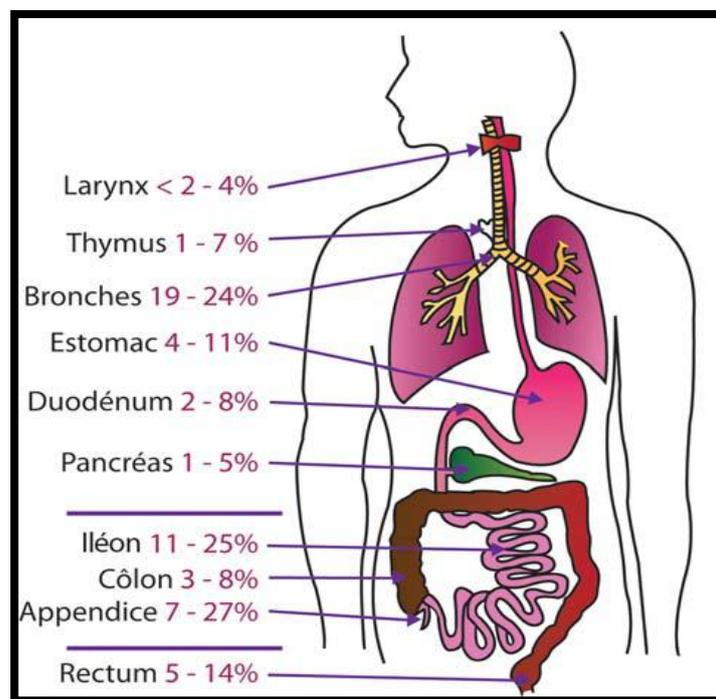


Figure 3 : Principaux sièges des TNE [20].

2.2. Terminologie

- En 1907, *Oberndorfer* introduit le terme « carcinoïde » pour définir des tumeurs iléales d'aspect épithélial ayant une morphologie et une évolution différentes de celles des carcinomes [6].
- En 1963, *Williams* et *Sandler* ont classé les TE du tube digestif en fonction de leur siège (et aussi de l'embryogénèse) [6].
- En 1980, l'OMS a publié une classification des TE en appliquant le terme « carcinoïde » à l'ensemble de tumeurs du système NE, à l'exception des tumeurs pancréatiques, du carcinome médullaire thyroïdien, des paraganglions,

du carcinome bronchique à petites cellules et de la tumeur à cellules de Merkel cutanée [6].

- En 1991, Travis a proposé une classification morphologique des TNE ; et qui les a divisé en TNE très bien différenciées (carcinoïde typique) et en carcinome neuroendocrine bien différencié (carcinoïde atypique) [6].
- En 1995, *Capella* a proposé le terme de « tumeur neuroendocrine » pour désigner les TNE du poumon, du pancréas et du tube digestif [6].
- La classification OMS 2000 des TNE gastroentéropancréatiques (TNEGEP) a été adoptée par les cliniciens, qui ont été séduits par la distinction claire entre tumeurs malignes et tumeurs bénignes [18].
- En 2010, une nouvelle classification des TED a été proposée dans le cadre de la révision de la classification OMS des tumeurs digestives [3].

2.3. Epidémiologie

Les TED sont rares ; elles représentent, environ, 1% de toutes les tumeurs digestives [9]. L'âge de survenue se situant, le plus souvent, entre 40 et 60 ans [17].

Les études s'accordent pour montrer une incidence en constante augmentation au cours des 20 dernières années. Par exemple, aux USA, l'incidence des TNE a été multipliée par 5 entre 1979 et 2004. La prévalence est estimée à 35 /100000 [2].

En Europe, l'incidence est estimée à 0.84 pour 100000 habitants, avec des disparités entre l'Europe de l'est (0.56/105) et du nord (2.2/105). Une nette prévalence masculine est retrouvée avec un sex-ratio de 2.14 [9].

En Algérie, entre 60 et 120 nouveaux cas de TNE sont enregistrés annuellement, selon le professeur Kamel Bouzid, président de la Société algérienne d'oncologie médicale (SAOM) [20].

La plupart des TNE sont bien différenciées ; les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés représentent moins de 20% des TNE digestives. Parmi les TNE bien différenciées, les localisations les plus fréquentes sont : l'intestin grêle et le pancréas. Les TNE fonctionnelles sont rares (< 20%) ; les plus fréquentes sont les tumeurs carcinoïdes, les insulinomes et les gastrinomes [2].

2.4. Etiopathogénie

Aucun facteur étiologique n'est, directement, incriminé dans la genèse des TE [13]. Cependant, lorsqu'on compare les différentes populations, l'incidence des TNE chez les Américains d'origine africaine est supérieure à celle des Caucasiens. Concernant les localisations, les Afro-Américains développent essentiellement des TNE rectales. Cette particularité se retrouve dans les populations africaines, mais aussi asiatiques et des îles du Pacifique [2].

2.4.1. Prédisposition génétique

Bien que la plupart des TNE soient sporadiques, il existe des formes familiales impliquant presque exclusivement les TNE duodéno pancréatiques, qui s'intègrent dans des syndromes oncogénétiques (Tableau 3) [12].

La survenue de TNE à localisation digestive et en particulier pancréatique, s'intègre dans un minimum de 4 syndromes génétiques : les néoplasies endocrines multiples 1 (NEM-1), la maladie de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 ou la sclérose tubéreuse de Bourneville [12]. On distingue :

- **La néoplasie endocrine multiple de type I (NEM- I)**

C'est une affection génétique autosomique dominante. Il s'agit d'une maladie liée à une mutation du gène MEN 1 localisé au niveau du bras long du chromosome 11 (11q13) qui code pour la ménine. La NEM 1 associe dans sa forme complète trois atteintes principales : hyperparathyroïdie primaire, TE duodéno pancréatique et adénome hypophysaire [12, 17].

- **La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) :**

C'est une maladie pouvant entraîner des tumeurs du système nerveux, des TE du pancréas, des lésions rénales et des tumeurs de la glande surrénale [20]. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Le gène majeur est situé sur le chromosome 3, et qui code pour une protéine aux interactions multiples dans la cellule ; au niveau de la régulation de l'élongation transcriptionnelle [12, 17].

- **La neurofibromatose de type 1**

Egalement appelé maladie de Recklinghausen : maladie génétique de présentation clinique variable avec des lésions cutanées et/ou osseuses, des tumeurs de la glande surrénale, des TE duodénales ou pancréatiques [21].

- **La sclérose tubéreuse de Bourneville(STB)**

Elle se manifeste par des crises d'épilepsie, des lésions cutanées et des muqueuses, des tumeurs du système nerveux, des tumeurs endocrines pancréatiques et des manifestations viscérales multiples [17].

Syndrome	Prévalence (pour 100000)	Protéine mutée (localisation du gène)	Fréquence des TNE pancréatiques
Néoplasie endocrinienne multiple (NEM I)	4-10	Ménine (11q13)	70-90%, dont 30-40% sont infra-cliniques
Maladie de Von Hippel-Lindau (VHL)	2-3	VHL (3p25)	12-17%
Maladie de Von Recklinghausen (VRH) ou neurofibromatose de type 1 (NF1)	20	Neurofibromine (17q11.2)	0-10%
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	8-10	TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)	<5%

Tableau 3 : Principaux syndromes oncogénétiques intégrant des formes familiales de TNE pancréatique [12].

2.4.2. Facteurs hormonaux

Il a été suggéré, que l'incidence des TED chez les femmes (surtout lors de l'activité génitale) est plus grande que chez les hommes. Ceci est dû probablement à l'intervention des facteurs hormonaux [17].

2.4.3. Traitement chronique par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Comme la sécrétion de la gastrine par des cellules G centrales est inhibée en condition acide, une hypergastrinémie peut être la conséquence de tout traitement qui diminue l'acidité gastrique [17].

2.4.4. Le tabac

Il a un rôle dans le développement des carcinomes endocrines (CE) peu différenciés [17].

3. Diagnostic positif des TNE digestives

3.1. Circonstances de découverte

Les TNE évoluent de façon très variable. Elles peuvent être présentes pendant plusieurs années sans causer le moindre problème [21]. Les manifestations cliniques des TNE vont être liées à leur localisation, à leur caractère fonctionnel ou non et à leur agressivité [17].

Une TNE peut également être découverte fortuitement à l'occasion d'un examen d'imagerie [21].

Trois types de présentation cliniques peuvent amener à suspecter une tumeur endocrine [17] :

3.1.1. Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral

Les signes cliniques dépendent essentiellement du siège et du type de la tumeur. Il peut s'agir de manifestations intestinales (occlusion...), de douleurs abdominales, de saignements dans les selles, de la perception d'une masse dans l'abdomen ou encore d'infections respiratoires ou de saignements bronchiques [21].

Ces signes ne sont pas très évocateurs, car ils peuvent exister dans de très nombreuses autres affections, notamment bénignes. Seule la réalisation d'exams complémentaires pourra conduire au diagnostic.

Parfois, c'est une fièvre, une perte de poids ou un manque d'appétit, ou encore la découverte de métastases qui vont orienter le médecin vers le diagnostic [21].

3.1.2. Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale

Selon le type de tumeur, les hormones produites seront différentes, entraînant des signes cliniques variés. En outre, ces symptômes sont souvent vagues, inconstants et similaires à ceux de nombreuses affections courantes [21] :

- Diarrhées
- Crampes abdominales
- Episodes de flush cutané (Fig7) : le flush est un érythème paroxystique vasomoteur de la face, du cou et de la face antérieure du thorax, pouvant apparaitre spontanément mais souvent déclenché par une émotion, l'exercice, certains aliments ou la prise d'alcool [12].
- Difficultés respiratoires évoquant un asthme
- Signes d'hypoglycémie (baisse du sucre dans le sang)
- Ulcères à répartition
- Bruleurs à l'estomac
- Reflux
- Diabète...

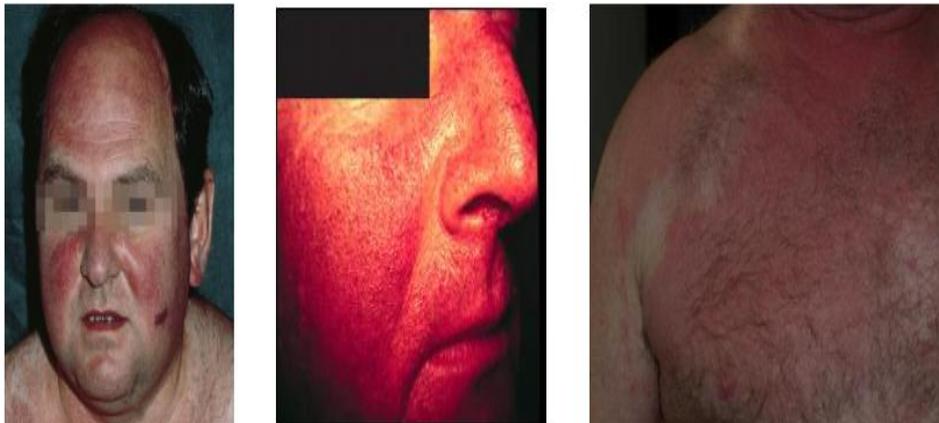


Figure 4 : Episodes de flush cutané [21].

Le nom des principaux syndromes sécrétoires est précisé dans le (Tableau 4) [21].

Principales sécrétions hormonales	Nom des principaux syndromes sécrétoires	Siège le plus fréquent
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, Bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, phéochromocytomes
Somatostatine	Somatostatatinome	Pancréas, duodénum, bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche, thymus, pancréas

Tableau 4 :Siège des principaux syndromes sécrétoires [19].

3.1.3. Le dépistage

La tumeur peut également être diagnostiquée à l'occasion du bilan d'une maladie génétique prédisposant aux TNE [17].

3.2. Interrogatoire

Que la tumeur endocrine pancréatique (TEP) soit fonctionnelle ou non, l'interrogatoire et l'étude des antécédents familiaux sont systématiques devant tout patient présentant une TEP [17].

La recherche d'une prédisposition génétique est inutile pour les tumeurs suivantes : œsophagienne, appendiculaire, jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé) et carcinome peu différencié quelque soit la localisation [23].

3.3. Arguments de diagnostic

3.3.1. Arguments cliniques

L'examen clinique peut objectiver de divers signes en rapport soit avec un syndrome tumoral, soit avec un syndrome d'hypersécrétion hormonale lorsqu'il existe [17].

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

L'examen clinique peut permettre, à lui seul, d'orienter les examens complémentaires [21].

3.3.2. Arguments paracliniques

3.3.2.1. Imagerie (bilan morphologique)

Les examens d'imagerie ont pour objectif de rechercher le siège initial de la tumeur, de faire un bilan d'extension et de suivre l'évolution de la tumeur [21].

▪ L'échographie abdominale

En utilisant des ultrasons, l'échographie permet d'observer les organes de la région abdominale. Cet examen est surtout performant pour rechercher d'éventuelles métastases hépatiques [21].

▪ L'échoendoscopie

C'est une exploration qui associe l'endoscopie (visualisation de l'intérieur du tube digestif) à l'échographie [24]. Elle est la plus performante pour étudier la paroi de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum ou du rectum et les organes de voisinage [24].

▪ Le scanner ou tomodensitométrie « TDM abdominale »

Il permet d'obtenir une série d'images du corps en utilisant les rayons X à faible dose. Cet examen, réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste permet de rechercher et de caractériser la tumeur et également de faire le bilan d'extension de la maladie [20].

C'est l'un des examens essentiels pour le diagnostic des TE primitives du tube digestif, du pancréas et de leurs éventuelles métastase. [17].

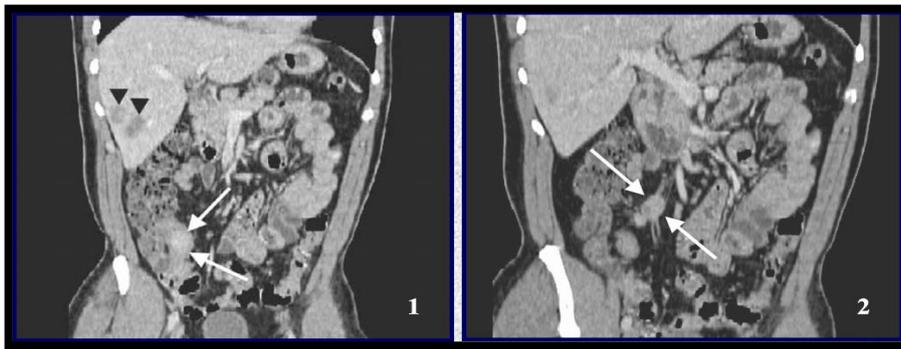


Figure 5 :TNE iléale chez une patiente de 60 ans avec syndrome carcinoïde [25].

- (1) : La TDM injectée montre une masse iléale rehaussée (flèches) et des métastases hépatiques (têtes de flèche).
- (2) : Masse mésentérique caractéristique avec des bandes radiaires fibreuses autour (flèches).

▪ L'IRM « Imagerie par Résonance Magnétique

Elle crée des images à l'aide d'un aimant très puissant. Cet examen est réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste [21].

L'IRM est la plus sensible pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques, ce qui la rend indispensable au bilan d'extension, et en particulier lorsque les métastases paraissent résécables [26].



Figure 6 :TNE hépatique secondaire chez une femme de 67 ans. La TDM au temps artériel d'injection montre deux lésions hépatiques hypervasculaires (flèches) [25].

3.3.2.2. Endoscopie

Elle permet d'explorer le tube digestif et l'arbre respiratoire [21], et elle sert à identifier les TNE de l'estomac, coliques, rectales, et la plupart des TNE des dernières anses iléales [17].

2.3.2.3L'imagerie nucléaire « isotopique »

La grande majorité des TED bien différenciées expriment à leur surface des récepteurs de la SST pouvant être visualisés par fixation d'une analogie de la SST radioactif. Cependant, La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine SRS (octréoscan) est recommandée pour le bilan d'extension de toute TED bien différenciée. [26].

Enfin, l'échoendoscopie, le TDM et ou/ l'IRM sont les examens en première intention, même si des études récentes montrent une sensibilité limitée pour la détection des tumeurs de petite taille ou des métastase .la plupart des TED sont isotenses au scanner et ne se rehaussent pas après injection intraveineuse de produit de contraste. L'IRM est la meilleure technique pour identifier les métastases hépatiques et osseuses [17].

3.3.3. Examen biologique

Le principal marqueur biologique de TNE est la CgA. De plus, le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxy indolacétique (5-HIAA) est utile pour les TNE intestinales. Enfin, le dosage des hormones spécifiques (gastrine, glucagon, insuline,VIP) est utile pour le diagnostic et le suivi des TNE duodéno pancréatiques associées à l'hypersécrétion de ces hormones [17].

3.3.3.1. La chromogranine A

Le dosage de la cgA sérique est systématique [9].Elle peut être dosée par technique radioimmunologique (RIA ou IRMA) ou immunochimie (ELISA) par Ac mono ou polyclonal selon les troussees [17].

Normalement le taux de la Cg A doit être inférieur à 100ng/ml [17].

3.3.3.2. Acide 5-Hydroxyl-Indol-Acétique (5-HIAA)

Le produit du catabolisme de la sérotonine (5-HT ou 5-hydroxytryptamine), elle-même synthétisée à partir du tryptophane.La 5-HT est ensuite stockée dans le système nerveux, les cellules entérochromaffines digestives et les plaquettes sanguines.

La 5-HT est catabolisée au niveau hépatique, par une monoamine oxydase puis un aldéhyde réductase, en 5-HIAA, lui même éliminé finalement par le rein [17].

Le dosage du 5-HIAA sur les urines de 24 heures (ou mieux sur 3 jours consécutifs) après régime adapté (excluant les aliments riches en tryptophane) est très spécifique ($N < 42 \mu\text{mol}/24\text{h}$) [9].

3.3.3.3. La NSE : (Neuron Specific Enolase)

La présence de la NSE au sein d'une tumeur n'est pas une condition suffisante pour affirmer formellement le diagnostic de tumeur endocrine.

En pratique, la NSE est faite en seconde intention, lorsque la CgA et/ou la Syn n'apportent pas de résultats suffisants [17].

3.3.4. Formes cliniques

On distingue :

- Les TNED fonctionnelles : responsables de symptômes cliniques liés à une production tumorale de peptides ou d'amines, nécessitant un traitement antisécrétoire spécifique [26].
- Les TNED non fonctionnelles : sans symptôme clinique lié à une production de peptides ou d'amines [27].

3.3.4.1. TED fonctionnelles

Il existe plusieurs TED fonctionnelles (insulinome, gastrinome, vipome, glucagonome, somatostatine). Cependant, dans notre étude on va s'intéresser aux insulinomes.

▪ Insulinome

Son incidence annuelle est de 0.1 à 2 cas pour 100000 habitants, l'âge moyen est entre 40 et 60 ans (exceptionnellement avant l'âge de 15 ans) avec une incidence égale dans les deux sexes [19].

Il s'agit d'une tumeur pancréatique développée aux dépens de cellules β des îlots de Langerhans [9]. La tumeur est infra-centimétrique dans 40 % des cas. Elle mesure entre 1 et 3 cm dans près de 50 % des cas, elle est supérieure à 3 cm dans 10 % des cas [19].

Elle se manifeste le plus souvent par des épisodes d'hypoglycémies survenant loin de repas, le matin à jeun, ou lors d'un exercice pouvant mettre en jeu le pronostic

vital. Le diagnostic est confirmé par la biologie, qui retrouve l'hypoglycémie (< 0.40 g/L) et l'hyper-insulinémie [9].

Dans 10 % des cas, l'insulinome est malin et se présente sous forme d'une tumeur volumineuse avec métastases (ganglionnaires et/ou hépatiques) [19].

3.3.4.2. TED non fonctionnelles

Ces tumeurs représentent 30 à 60% des TEP et sont malignes dans 80% cas. Elles peuvent survenir dans le cadre de NEM-1 (environ 10 % des cas) parfois en association avec des TE fonctionnelle [19].

Compte tenu de l'absence de symptômes hormonaux, elles sont découvertes à un stade plus tardif que les TEP fonctionnelles, devant des manifestations liées au syndrome de masse ou lors du bilan de lésions métastatiques souvent hépatiques [17].

L'examen anatomopathologique prend ici toute son importance en cas de tumeur de grande taille ou métastatique, car, en plus de son intérêt diagnostique, elle évalue le degré de différenciation dont dépend les indications thérapeutiques. Elle apporte également des informations ayant un intérêt pronostic (% de mitoses, nécrose, prolifération-Ki 67...) [17].

3.3.5. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic de TE, et de déterminer les facteurs histo-pronostiques : indice de prolifération (Ki67) et index mitotique [9].

Le diagnostic repose sur des arguments, macroscopiques, histologiques, histochimiques et immunohistochimiques (Tableau 5) [14].

Evaluation macroscopique	Evaluation microscopique	IHC
- Description de la tumeur (localisation, taille et nombre).	- Description de l'aspect morphologique en coloration standard Hématoxyline éosine safran HES.	-Description du marquage par un anticorps endocrine (cgA), un AC neuroendocrine (syn) et de l'index de
- Description des composantes solides et/ou kystiques.	- Présence ou absence d'invasion vasculaire/lymphatique, d'infiltration péri nerveuse, de	prolifération selon l'expression du Ki-67 (MIB-1).
- Description de la composante nécrotique éventuelle.	nécrose, de fibrose et d'invasion des organes/ structures adjacents.	-Le marquage avec les autres peptides et du récepteur de la
- Description du cas échéant de l'invasion (en profondeur ou l'extension) et des métastases.	- index mitotique	somatostatine ne sont pas actuellement de pratique systématique).

Tableau 5 : Minimum requis à rapporter dans un compte rendu anatomopathologique dans les TED [14].

3.3.5.1. Examen macroscopique

L'évaluation macroscopique de la tumeur permet de préciser sa localisation, sa taille, son caractère unique ou multiple, son aspect (solide/kystique), la présence de nécrose éventuelle, son degrés d'invasion ou d'extension et la présence de métastases associées [17, 21].

➤ Tumeur endocrine pancréatique (TEP)

Les localisations à la tête, au corps ou à la queue du pancréas sont en proportions globalement équivalentes. Les glucagonomes, vipomes et insulinomes sont volontiers au corps ou à la queue du pancréas, les gastrinomes, et les tumeurs non fonctionnelles

sont plus souvent localisés à la tête, les somatostatinomes en zone périampullaire [21].

Les TE ont un aspect ferme, blanchâtre, bien limité sans capsule périphérique. La kystisation de ces tumeurs est classique. La taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm de grand axe.

Les TE fonctionnelles, se révèlent souvent, en raison de leur traduction clinique, à un stade précoce rendant parfois difficile leur localisation [17].



Figure 7 : Volumineux gastrinome de la tête du pancréas mesurant 6 cm de grand axe, bien limité comportant de remaniements hémorragiques et kystiques [17].

↪ Tumeur endocrine de l'intestin grêle

Elle est souvent petite, peu visible, repérable par la palpation de la pièce sous forme d'un nodule ferme enchâssé dans la paroi, dans 1/3 des cas, elle est multiple et peut comporter jusqu'à une centaine d'éléments. Plus volumineuse, elle se présente comme une tumeur en bissac constituée d'un nodule jaune rosé de siège muqueux [17].



Figure 8 : La tumeur primitive sous muqueuse (jaune chamois) localisée dans la paroi du grêle est de petite taille (flèches) [17]

3.3.5.2. Etude microscopique

Au faible grossissement, les TE ont une architecture le plus souvent lobulaire ou trabéculaire, le stroma est d'abondance variable, mais toujours très vascularisé.

Au fort grossissement, les cellules tumorales sont monomorphes ; leur taille est le plus souvent moyenne ; leur noyau à chromatine fine et en position souvent centrale ; leur cytoplasme est abondant et à limites nettes [17].

➔ Tumeur endocrine pancréatique (TEP)

La très grande majorité des TEP est bien différenciée, et leur aspect histologique caractéristique est généralement suffisant pour reconnaître leur nature endocrine [17].

➔ Tumeur endocrine de l'intestin grêle

Elle représente la forme type du carcinoïde, sur le plan architectural, elle est le plus souvent de type A, c'est-à-dire constituée de massifs cellulaires à contours irréguliers mais à limites nettes, avec une fréquence orientation palissadique des cellules périphériques, parfois s'y associent des travées ou des lumières glandulaires [17].

En microscopie électronique, les granules endosécrétoires sont caractéristiques, pléomorphes, de taille variable et de forme irrégulière.

3.3.5.3. Etude immunohistochimique

Devant ces aspects caractéristiques, le diagnostic de tumeur endocrine peut être établi. Il est néanmoins souhaitable de le confirmer par des techniques supplémentaires, histochimiques ou immunohistochimiques. Ces techniques deviennent essentielles dans les formes atypiques ou peu différenciées [21].

3.3.5.4. Classification des TNE digestives

❖ En fonction de leur origine embryologique

Une classification des TED a été proposée par Willilam et Sandler en 1963 [3, 8,19]. Elle est peu utilisée en pratique et permet de distinguer trois groupes :

- Tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur (foregut) : TE œsophagiennes, TE gastriques TE duodénales et jéjunales hautes, TE pancréatiques, TE de l'appareil respiratoire et TE thymique.
- Tumeurs développées à partir de l'intestin moyen (midgut) : TE jéjunales basses et iléales, TE caecales, TE appendiculaire.

- Tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur (hindgut) : TE coliques et rectales.

❖ En fonction de critères morphologiques

La classification de l'OMS 2000, partiellement réactualisée en 2004, avec son schéma standardisé de description anatomopathologique, définit un cadre pour faciliter l'évaluation de la malignité tumorale [12,17].

	TNEBD bénigne	TNEBD d'évolution incertaine	CNEBD	CNEPD
Différenciation cytologique	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée
Nécrose	Absente	Absente	Absente	Fréquente
Taille	≤ 2 cm	> 2 cm	> 2 cm	-
Invasion locale	Muqueuse et sous muqueuse	Muqueuse et sous muqueuse	Musculeuse et séreuse	-
Angio- invasion	Absente	Présente	Possible	Possible
Index mitotique	≤2	-	> 2	>10
Index de prolifération	≤ 2 %	-	> 2 %	15 %
Métastase	Absente	Absente	Possible	Possible

Tableau 6 : Classification OMS 2010 en ce qui concerne le pancréas [12,17].

❖ En fonction de critères fonctionnels

En pratique, on distingue les tumeurs dites fonctionnelles, qui s'associe à un syndrome clinique d'hypersécrétion, et les tumeurs non fonctionnelles qui ne manifestent pas des symptômes liés à une production de peptides ou d'amines [12, 17].

3.3.5.5. Classification TNM et stadification

Les deux classifications les plus connues sont les propositions de l'ENETS, parues en 2006 et 2007, et la classification TNM « officielle » de l'UICC/AJCC, appliquée depuis le premier janvier 2010 [17,27].

T	« Tumor » Tumeur primitive
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas d'évidence pour une tumeur primitive
T1	La tumeur est limitée au pancréas et sa taille est < 2 cm
T2	La tumeur est limitée au pancréas et sa taille est 2-4 cm
T3	La tumeur est limitée au pancréas et sa taille est > 4 cm ; ou elle envahit le duodénum ou la voie biliaire
T4	La tumeur envahit les gros vaisseaux adjacents (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure), l'estomac, la rate, le colon, la glande surrénale.
N	« NOD » ganglions lymphatiques régionaux
Nx	Le statut des ganglions lymphatiques régionaux n'est pas évaluable
N0	Absence d'atteinte ganglionnaire
N1	Présence d'atteinte ganglionnaire régionale
M	« METASTASIS » métastase à distance
Mx	Métastase à distance non évalué
M0	Absence de métastase a distance
M1	Présence de métastase a distance

Tableau 7 : Classification TNM 2004 de l'ENETS [17,27].

	ENETS TNM (2004)	UICC TNM (2010)
T1	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm
T2	Limitée au pancréas, 2- 4 cm	Limitée au pancréas, > 2cm
T3	Limitée au pancréas et > 4cm, ou envahissant le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahissant péri pancréatique, sans envahir les gros vaisseaux (tronc coecaliaque, artère mésentérique supérieur
T4	Envahissant les organes ou les gros vaisseaux adjacents	Envahissant les gros vaisseaux

Tableau 8 : Comparaison des critères sur le T entre la classification TNM de l'ENETS et celle de l'UICC pour les TNE du pancréas [27].

❖ **Stadification clinique « stading »**

La starification repose sur la classification TNM et est composée de 4 stades.

Stade I	T1, N0, M0
Stade II : - II a	T2, N0, M0
- II b	T3, N0, M0
Stade III : -IIIa	T4, N0, M0
-IIIb	Tout T, N1, M0
Stade IV	Tout T, tout N, tout M1

Tableau 9 :La correspondance entre le stade et la classification TNM[27].

❖ Gradation (grading)

Le système de (grading) proposé par l'ENETS est une entité histologique ; il ne prend pas en compte l'extension de la maladie. Il repose sur le taux de prolifération cellulaire indiqué par le marquage du KI-67 et le comptage des mitoses. Il vient compléter la classification de l'OMS [27,28].

Deux grades G1 et G2 sont distingué au sein des CN bien différenciés. Un grade G3 ; correspond généralement mais pas toujours aux CN peu différenciés.

G1 : index mitotique < 2 (/2 mm ²) et index Ki 67 ≤ 2%
G2 : index mitotique compris entre 2 et 20 (/2 mm ²) et/ou index Ki67 compris entre 3 et 20 %.
G3 : index mitotique > 20 (/2 mm ²) et index Ki 67 > 20%

Tableau 10 : Le grade histologique [27].

4. Evolution et pronostic des TNE digestives

Les seules critères de malignité indiscutables dans les tumeurs bien différenciées sont l'envahissement des organes de voisinage et la présence de métastases régionales ganglionnaires ou à distance [17].

La survie à 5 ans de TED bien différenciées, et des carcinomes neuroendocrines bien différenciées et respectivement de 88 % et 63 % [17].

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

Le grade histologique et la différenciation tumorale sont des facteurs pronostiques majeurs communs aux TNE. De plus, le sexe féminin, l'âge jeune et l'absence de symptômes au diagnostic, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation à la scintigraphie des SRS et l'absence de fixation au FDG-TEP-CT sont des facteurs de pronostic, quelle que soit l'origine de la TNE [26].

5. Traitement

Les traitements ont un double objectif : enlever la tumeur ou en limiter l'extension et contrôler les sécrétions hormonales. Ces traitements peuvent être prescrits seuls mais ils sont le plus souvent associés et adaptés au profil de chaque patient [21].

5.1. L'attitude de surveillance sans traitement

Elle peut être proposée lors de la prise en charge initiale ou après une ou plusieurs séquences de traitements. Cette attitude est justifiée par la lenteur évolutive de certaines tumeurs, la toxicité des traitements qui impose une prescription raisonnée. [21].

5.2 Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales

Il est prioritaire. Il doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué et parfois d'emblée dès la suspicion diagnostique (Zollinger-Ellison).

Les traitements antisécrétoires indiqués pour chaque syndrome d'hypersécrétion hormonale sont présentés par le (Tableau 12).

Syndromes hormonaux	Traitement
Syndrome carcinoïde	Analogues de la somatostatine, interféron α
Insulinome	Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine, évérolimus
Gastrinome (Zollinger- Ellison)	Inhibiteurs de la pompe à protons
VIPome(Verner-Morrisson)	Analogues de la somatostatine, réhydratation
Glucagonome	Analogues de la somatostatine

Tableau 11 :Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE[19].

5.3 Traitement anti-tumoral des TNE bien différenciées de formes localisées

5.3.1. La chirurgie

Pour les formes localisées sans métastases, la chirurgie d'exérèse est le traitement de choix [9].

Elle est le moyen le plus efficace pour guérir les TNE lorsqu'elles sont localisées. Elle consiste en l'ablation de la tumeur, notamment lorsque celle-ci siège au niveau du rectum, du poumon, du pancréas, de l'appendice ou du duodénum [17].

5.3.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médical qui a pour but de ralentir, voire de stopper la croissance des cellules cancéreuses. Il s'agit d'un traitement général, pris par voie orale ou injecté dans le sang, qui va diffuser dans tout l'organisme [21].

La place de la chimiothérapie systémique est importante, en cas de TEP métastatique évolutive. Dans cette situation, l'association (adriamycine+streptozotocrine) est le protocole de la chimiothérapie de référence et permet d'obtenir 30 à 35 % de réponse objective [9].

5.3.3 Radiothérapie externe

L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules malades par les radiations ionisantes.

La radiothérapie est utilisée dans certaines tumeurs, parfois en association avec la chimiothérapie [19].

5.4. Traitement anti-tumoral des TNE bien différenciées de formes disséminées

5.4.1. La chirurgie

La résection chirurgicale des métastases et de la tumeur primitive n'est pas recommandée [19]. 10 % des patients sont susceptibles de bénéficier d'une chirurgie, à visée curative des métastases : métastase hépatique unique, ou métastases localisées à un lobe [9].

5.4.2. La chimio-embolisation hépatique

Elle a permis d'obtenir des taux de réponses de 30 à 80% des cas. Dans les TE avec syndrome carcinoïde, une nette amélioration symptomatique a été décrite dans 60 à 100 % avec une baisse des 5-HIAA urinaires de plus de 50% dans plus de 50 % des cas [9].

5.4.3. La radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique (RTM), ou "radiothérapie interne" est une méthode qui consiste à irradier de façon spécifique les cellules cancéreuses disséminées dans divers endroits de l'organisme [9].

L'association la plus fréquente était une chimiothérapie par cisplatine et étoposide et une radiothérapie concomitante avec une dose totale de 50,4 Gy [19].

5.5. Les thérapies ciblées

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une efficacité dans les TNE pancréatiques métastatiques, avec une augmentation de la survie sans progression [19].

La voie de signalisation Akt/mTOR est également impliquée dans la croissance tumorale et la dissémination des TNE. L'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, a démontré son efficacité dans les TNE pancréatiques métastatiques avec une meilleure survie progressive.

Ainsi, les thérapies ciblées, et en particulier l'évérolimus et le sunitinib, sont une option thérapeutique validée, en première ou seconde ligne de traitement, seules ou en association avec un analogue de somatostatine, dans le traitement des TNE métastatiques pancréatiques et optionnellement pour celle du tube digestif métastatiques et progressives [19].

5.6. Traitement anti-tumoral des carcinomes neuroendocrines peu différenciés

Le traitement des CNPD n'est pas consensuel. La chirurgie seule n'est jamais curative, même dans le cas où la maladie apparait localisée. La chimiothérapie adjuvante (par étoposide+ cisplatine ou carboplatine) permettrait d'améliorer la survie des patients [19].

En cas de CNPD métastatique, il n'est pas recommandé de réséquer la tumeur primitive et les métastases. En revanche, une radiothérapie peut être proposée sur la tumeur primitive [19].

6. Surveillance post-thérapeutique des TNE digestives

La surveillance consiste en une imagerie conventionnelle, une SRS (ou une autre technique d'imagerie nucléaire) si initialement positive, et le dosage de la CgA et des marqueurs positifs initialement, dans les 3 mois (dans les 3- 6 mois si une chirurgie a été réalisée à visée curative) puis tous les 6 -12 mois pendant 5 ans, puis de façon annuelle [19].

7. Complications évolutives

7.1 Métastases à distance

Les métastases à distance peuvent être révélées par des douleurs neurologiques ou devant une anomalie radiologique. Le principal point d'appel est l'apparition de métastases hépatiques à l'échographie abdominale.

Les métastases siègent essentiellement au niveau du foie. D'autres localisations métastatiques sont possibles :péluro-pulmonaire, péritonéale, cérébrales et osseuses [17].

7.2 Récidives locorégionales

On ne dispose pas d'étude sur la fréquence des récurrences locorégionales des TED en fonction de la différenciation histologique. Cependant, cette fréquence est élevée lorsqu'il s'agit de TED peu différencié [17].

Partie pratique

I. Matériel et méthodes

I. Matériel et méthodes

1. Etude épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective qui porte sur 18 patients atteints des TNE digestives, et qui s'est étalée sur une période de cinq ans (Décembre 2015-Janvier 2010) au niveau des services d'Oncologie médicale et d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Benbadis Constantine « CHUC ».

1.1 Recueil de données

Les différentes données ont été recueillies à partir des dossiers archivés. Des fiches d'exploitation ont été remplies pour faciliter la collecte des différents paramètres étudiés « Annexe », et qui englobent :

- des paramètres épidémiologiques (sexe, âge, année, origine...),
- des paramètres cliniques (motifs de consultations, signes cliniques, exploration paraclinique, traitement et évolution...),
- des paramètres biologiques (marqueurs tumoraux sériques et urinaires dosés),
- des paramètres histologiques (type histologique, grade, stade, localisation...), et enfin des paramètres immunohistochimiques (CgA, Syn...).

1.2 Patients

❖ Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus dans notre étude toutes les TNE digestives diagnostiquées et confirmées histologiquement durant une période de 5 ans au niveau des services de Gastro-entérologie, d'Oncologie médicale et d'Anatomopathologie.

Nous avons exclu de notre étude les tumeurs suspectes d'être d'origine endocrine sans preuve histologique, et les TNE extra-digestives.

❖ Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic a été retenu sur l'étude histologique des prélèvements biopsiques et des pièces opératoires avec parfois étude immunohistochimique.

Cependant, les tumeurs ont été classées selon la classification de l'OMS 2010 pour les TNE digestives.

En effet, les décisions thérapeutiques ont été prises dans un staff multidisciplinaire regroupant les gastro-entérologues, les chirurgiens, les oncologues et les anatomopathologistes.

2. Etude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique est menée au service d'anatomopathologie ; où on a effectué un stage pratique avec suivi des différentes étapes de l'étude histologique : dès l'arrivée de la pièce opératoire jusqu'à la confection et l'obtention des lames.

Cependant, le diagnostic des TNE digestives repose sur des arguments macroscopiques, histologiques, et immunohistochimiques qui permettent :

- d'identifier les caractéristiques de ces tumeurs (localisation, taille, aspect solide ou kystique...);
- de déterminer les capacités prolifératives de la lésion ;
- de réaliser un immunomarquage pour confirmer la nature neuroendocrine de la tumeur.
- de déterminer les facteurs histo-pronostiques : indice de prolifération Ki67 et l'index mitotique ;
- et enfin, d'évaluer le stade évolutif.

A l'issue de l'examen anatomopathologique, le pathologiste rédige un compte rendu qui donne des résultats qui confirment le diagnostic des TNE digestives, et qui aident à préciser les indications thérapeutiques.

▪ Nature du prélèvement

Dans notre étude, les biopsies endoscopiques de la tumeur représentent 72 % des prélèvements. Chaque prélèvement parvient au laboratoire dans le formol à 10%, et il doit être accompagné d'une fiche de renseignement où il est mentionné la nature du prélèvement et le numéro de la pièce.

Nos pièces prélevées sont :

- une pièce de pancréatectomie caudale comporte le nodule tumoralet une rate.
- une pièce d'une anse jéjunale qui comporte le nodule tumoral.

Ces biopsies ont été traitées selon les techniques d'histologie et d'IHC indirecte.

2.1. Etude histologique

2.1.1. La macroscopie : mensuration et description des pièces

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire. Dans nos prélèvements, on a reçu une pièce d'une anse jéjunale (Fig 9 A), et une pièce d'une rate (Fig 9B) associé au pancréas (Fig 9 C).

On a choisi d'étudier l'aspect macroscopique de la pancréatectomie caudale (Fig 9 D). Cette pièce sera examinée, mesurée (Fig 9E), pesée, palpée puis disséquée (Fig 9 F) en utilisant : une règle en acier inoxydable, bistouri, scalpel, et une pince.

Cet examen permet de donner des indications pour le pronostic de la maladie, et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse.

Toutes ces étapes se déroulent sous une hotte pour garantir les conditions sanitaires appropriées.

Le médecin va réaliser des coupes de 1.5 mm d'épaisseur, et qui vont être déposées par la suite dans des cassettes portant le numéro de la pièce étudiée (Fig 10).

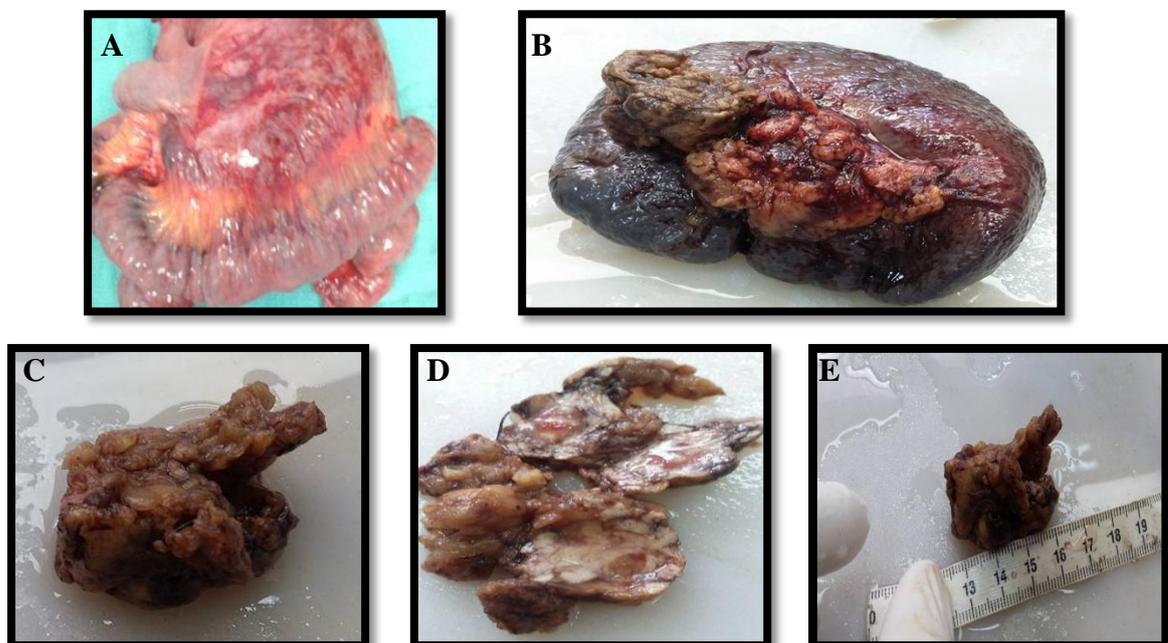


Figure 9: Etude macroscopique des pièces opératoires.



Figure 10 : Mise en place des fragments dans des cassettes.

Il est important de noter qu'après avoir choisi le fragment d'intérêt, le reste de la pièce opératoire est conservé pendant quelques semaines afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer des prélèvements complémentaires.

2.1.2. La microscopie

La technique de base comporte plusieurs étapes :

- La fixation
- La circulation des tissus
- L'inclusion en paraffine chauffée
- La réalisation des coupes
- La confection des lames
- La coloration des coupes par Hématoxyline-Eosine (HE)
- Le montage et l'étude microscopique.

➤ Première étape : la fixation

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement.

Le fixateur le plus commun en microscopie optique (MO) est le formaldéhyde à 4% ou le formol à 10%.

En effet, le prélèvement des tissus provoque leur mort : les cellules déversent leurs enzymes, ce qui provoque une autodigestion du tissu. De plus, à l'air ambiant, les prélèvements peuvent être contaminés par des bactéries, ce qui entraîne une putréfaction des tissus.

Ainsi, les cassettes seront plongées dans des flacons contenant du formol dilué à 1/3 ; dans le but de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus, et garantir la conservation des structures et le durcissement des pièces pour garder le prélèvement dans un état proche de l'état vivant.

La fixation est effectuée par le médecin préleveur. En tenant compte de :

- la taille du récipient qui doit être suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses.
- du volume du fixateur : environ 10 fois le volume de la pièce.
- de la température : le froid ralentit le processus de fixation.
- du pH du formol tamponné : entre 6,8 et 7,2.
- de la durée de la fixation : qui dépend de la taille du prélèvement (au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 48 heures pour une pièce opératoire).

➤ **Deuxième étape : la circulation des tissus**

Elle comporte trois étapes essentielles (Fig11) :

▪ **La déshydratation**

L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer le fixateur.

Les prélèvements ayant achevé leur fixation sont déposées dans des cassettes, puis elles seront mises dans un automate à inclusion.

L'échantillon est progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrés : sept bacs de degrés croissants : (les trois premiers bacs à 70% ,80%,90% (10h) et le reste éthanol pur 100% pour 1h), jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

▪ **L'éclaircissement**

L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique de la paraffine dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool).

Cependant, l'alcool est chassé par 03 bacs successives de xylène (pour : 1h, 1h30, puis 2h). Ce dernier va rendre le tissu transparent.

▪ **L'imprégnation**

L'échantillon va être imprégner ou enrober dans la paraffine liquide ; (02 passages pendant 2h puis 3h successivement) jusqu'à l'obtention d'une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire.

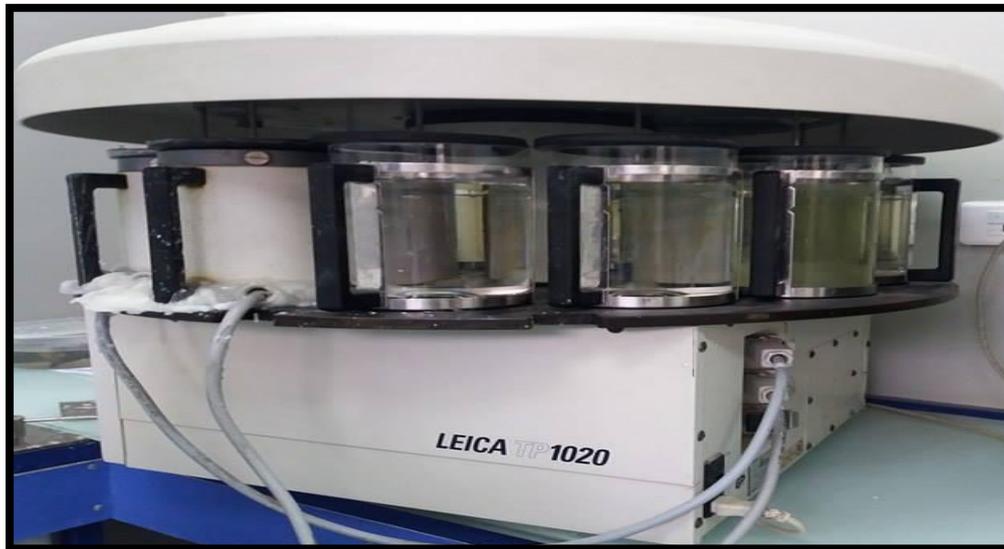


Figure 11 : Automate à inclusion Leica TP 1020.

⇒ **Troisième étape : l'inclusion en paraffine chauffée**

Cette étape se fait à l'aide d'un automate d'enrobage (Fig 12), et d'une plaque à congélation (Fig 13).



Figure 12 : Appareil d'enrobage Leica.

(A) console pour la programmation de l'appareil, (B) : compartiment réchauffé pour les moules métallique, (C) : surface de travail, (D) : distributeur de paraffine liquide, (E) : bain tempéré pour maintenir les échantillons, (F) surface de travail tempéré.



Figure 13 : Plaque à congélation.

L'inclusion est une pratique manuelle, on réoriente convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine (Fig 14 A), et puis on le couvre avec une demi cassette (Fig 14B).

Une fois l'échantillon est bien immergé dans la paraffine, on le laisse refroidir dans une plaque à congélation (Fig 14 C), par la suite on enlève le moule métallique, et on dépose la demi-cassette dans un congélateur (Fig 14 D).

A la fin, on obtient un bloc de paraffine dur dans lequel la pièce prélevée est incluse (Fig 14E : bloc d'un CNE pancréatique), et (Fig14F : bloc d'un CNE intestinal).

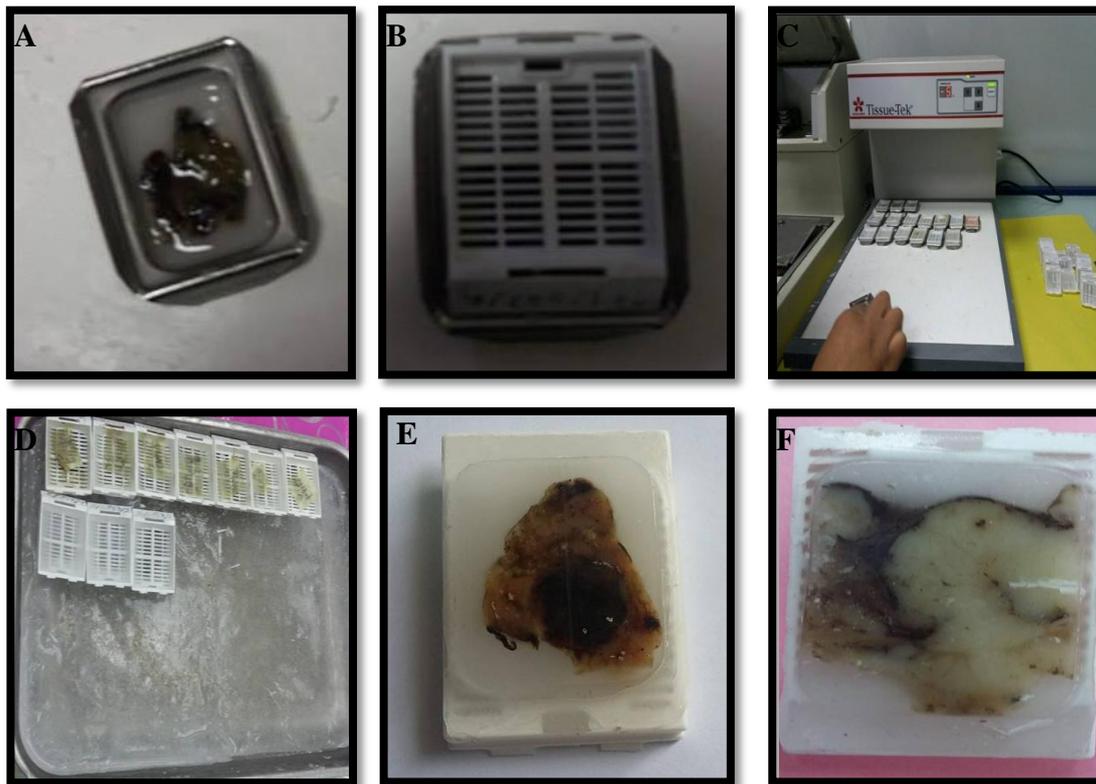


Figure 14 : Inclusion dans la paraffine et obtention des blocs solides.

➔ Quatrième étape : la réalisation des coupes

La coupe est effectuée à l'aide d'un appareil appelé le microtome (Fig15A).

Tout d'abord, on procède par le dégrossissement du bloc afin d'enlever l'excès de paraffine et d'obtenir un fragment visible.

Par la suite, on règle le microtome à 5 μm dans le but d'obtenir des coupes de 2 à 5 μm d'épaisseur, en formant un ruban (Fig 15 B).

A l'aide d'une aiguille, on dépose le ruban obtenu dans une lame de verre entièrement recouverte d'eau distillée pour éliminer ses plis et pour faciliter son dépôt sur la lame (Fig 15 C).

Après, on met la lame dans une plaque chauffante pour la sécher (Fig 15 D).

Puis, on numérote les lames et on les regroupe dans un portoir (Fig 15E).

Finalement, on termine par la mise des lames dans l'étuve à 60°C pendant 1h30 (Fig 15 F) pour s'assurer de la fixation des coupes sur la lame et pour les déparaffiner.

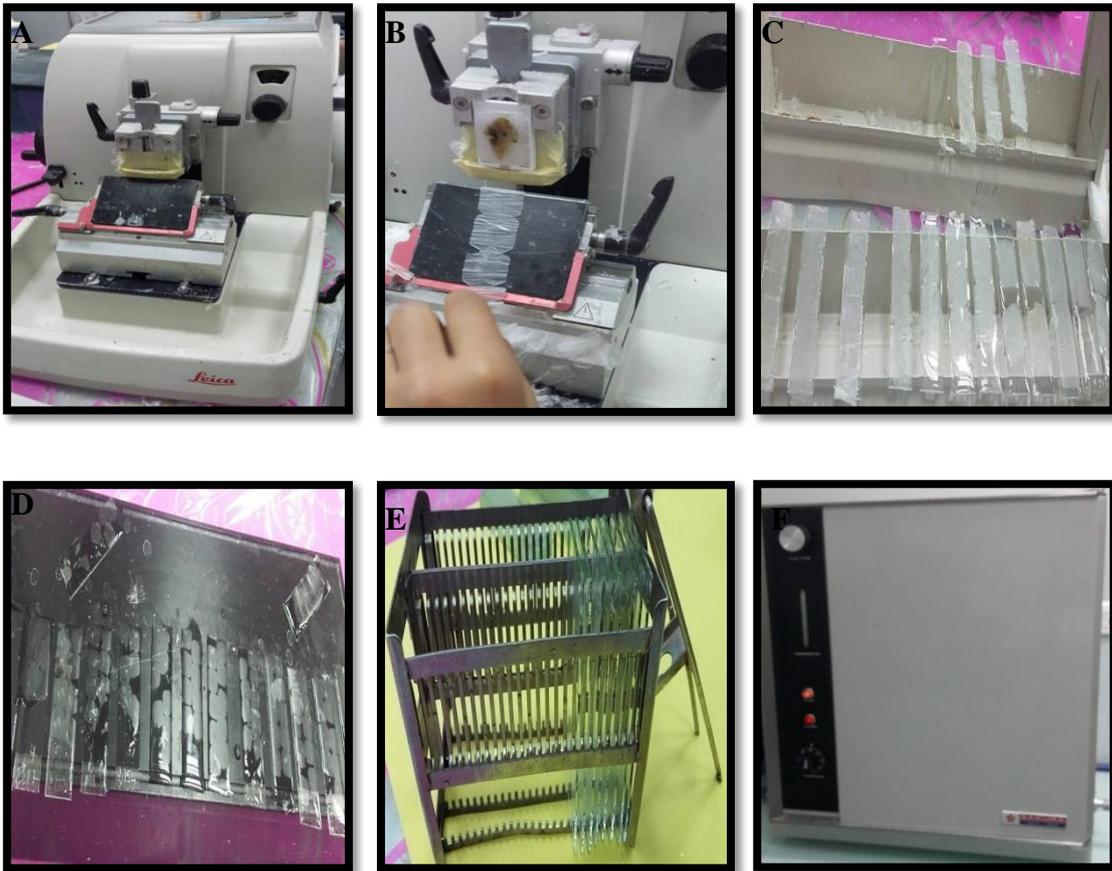


Figure 15 : Réalisation des coupes.

⇒ Cinquième étape : la coloration des coupes

▪ Principe

La coloration la plus utilisée en histologie est HE (Hématoxyline /Eosine) : c'est une coloration bichromatique qui se compose d'un colorant nucléaire, l'hématoxyline, et d'un colorant cytoplasmique, l'éosine : l'hématoxyline est un colorant basique, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés négativement (acides). Il colore notamment les noyaux en bleu/violet, en se fixant sur les acides nucléiques. L'éosine est un colorant acide, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés positivement (basiques). Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge plus ou moins vifs selon leur acidophile.

▪ Protocole

Les lames sont traitées par une série de produits (xylène, alcool, hématoxyline et éosine) comme suit :

- Bac de xylène (X2) pendant 15 minutes pour chacun (pour éliminer la paraffine) (Fig 16A).
- Bac d'alcool (X2) pendant 5 minutes pour chacun, (pour effectuer une réhydratation) (Fig 16B).
- Lavage avec l'eau de robinet (Fig 16C).
- Bac d'hématoxyline pendant 2 minutes jusqu'à l'obtention du couleur bleue (Fig 16D).
- Lavage avec l'eau de robinet (Fig 16E).
- Bac de l'éosine pendant 30 secondes, (afin de colorer le cytoplasme) (Fig 16F).
- Lavage avec l'eau de robinet (Fig 16G).
- Bac d'alcool (X2) pendant quelques secondes, (pour éliminer l'excès des colorants) (Fig 17H).
- Séchage à l'air libre (Fig 16I).
- Bac de xylène (X3) pendant quelques secondes, (pour l'éclaircissement des lames) (Fig 16J).
- A la fin, obtention des lames colorées en violet (Fig 16K).

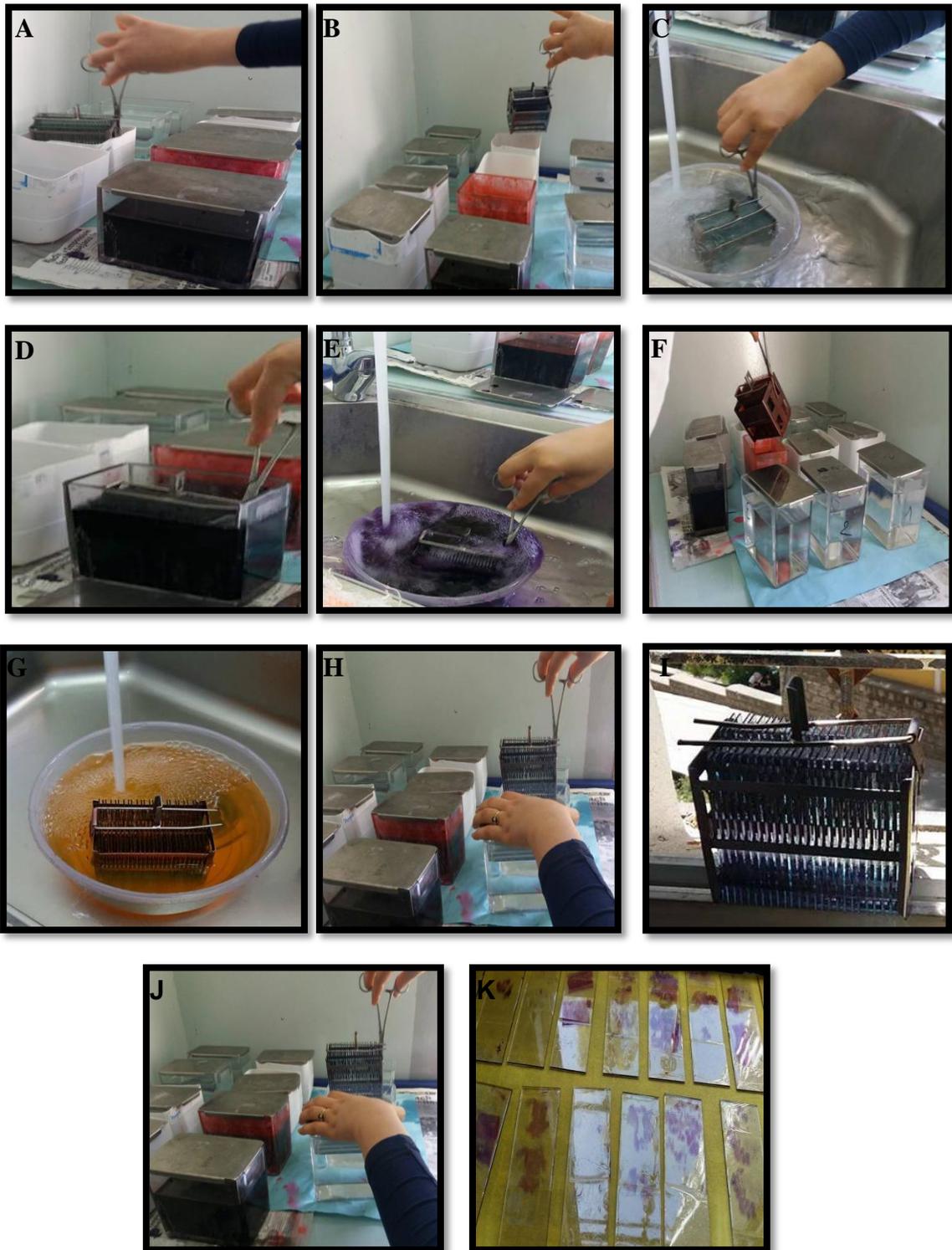


Figure 16 : La coloration à l'Hématoxyline éosine(HE).

➤ Sixième étape : le montage et l'étude microscopique

Après avoir subi une déshydratation, les coupes colorées sont montées entre lames et lamelles avec une résine synthétique (le kit), dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre (Fig 17A).

Après le séchage des lames à l'air libre, ces dernières seront prêtes à l'observation microscopique (Fig 17B : une lame d'un CNE pancréatique), et (Fig 17 C : une lame d'un CNE intestinal).

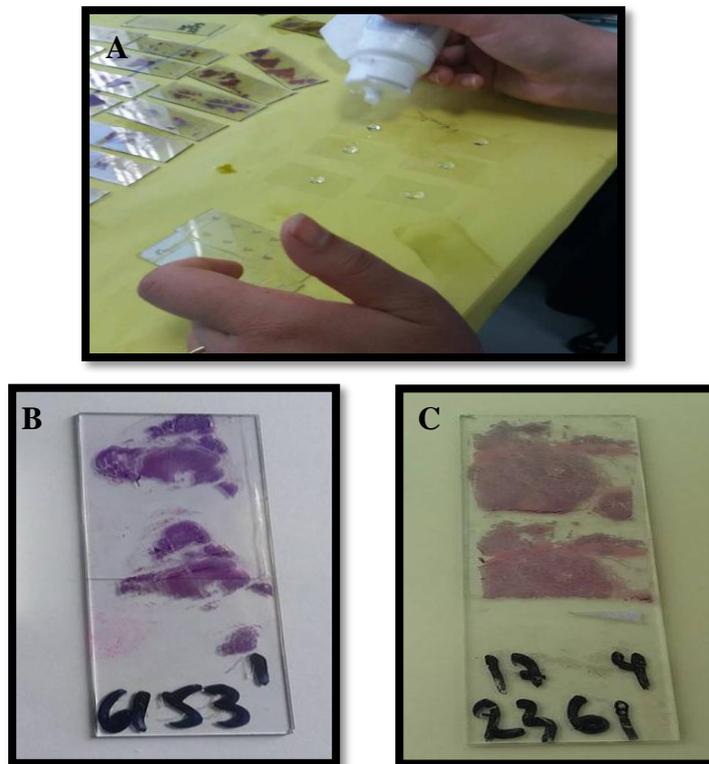


Figure 17 : Montage des lames et obtention des lames colorées.

2.2. L'étude immunohistochimique

▪ Principe

L'IHC est une méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps, où la liaison Ag-Ac est révélée par un traceur (fluorescent, enzyme).

L'IHC exploite le fait qu'un anticorps se lie spécifiquement à des antigènes dans les tissus biologiques. Les Ac peuvent être d'origine polyclonale ou monoclonale.

Pour réaliser cette technique, on doit passer par les mêmes étapes d'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe (de 1.5 μm) étalée sur une lame silanisée.

➤ Première étape : le déparaffinage

Tout d'abord, on commence par mettre les lames dans deux bacs de xylène pendant 5 minutes pour chacun, afin d'éliminer l'excès de la paraffine.

Puis, on les fait passer dans trois bacs d'alcool de degré décroissant (100%, 95%, 75%) pendant 5 minutes pour chacun, dans le but d'effectuer une réhydratation.

Enfin, on les rince dans deux bacs d'eau distillée pendant 5 minutes pour chacun (Fig 18).

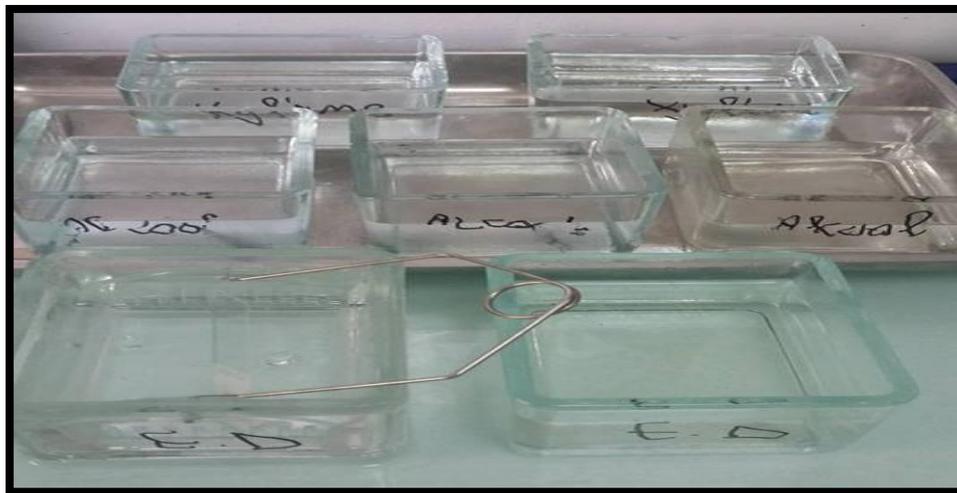


Figure 18: Déparaffinage des lames.

➤ Deuxième étape : le démasquage

▪ Principe

Le démasquage des sites antigéniques a révolutionné l'IHC en augmentant considérablement le nombre d'Ac utilisables sur coupes en paraffine.

Le démasquage thermique est contrôlé par 4 paramètres :

- la température absolue à laquelle il est effectué,
- le pH de la solution de démasquage,
- la nature de la solution de démasquage,
- la durée du traitement.

✓ Plus la température est élevée, plus le démasquage est rapide et efficace.

- ✓ Pour la grande majorité des Ac. L'intensité du marquage est peu influencée par le pH (de 1 à 10) de la solution.

L'utilisation de la solution de démasquage a pour but de restaurer l'Ag sur la surface cellulaire, et pour la préparer on effectue une dilution de 20 ml High Ph/low Ph (Tris-EDTA buffer) dans 980ml d'eau distillée.

▪ Protocol

Avant tout, on commence par mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 98°C jusqu'à ébullition (Fig 19 A).

Puis, on met les lames dans la solution de démasquage pendant 40 min (Fig 19B).

Après, on fait sortir la solution de démasquage du bain marie, et on la laisse refroidir sur la paillasse pendant 20 min à température ambiante (Fig 19 C).

Et enfin, on retire les lames de la solution de démasquage, et on les met dans 2 bacs d'eau distillée pendant 5 min pour chacun (Fig 19 D).

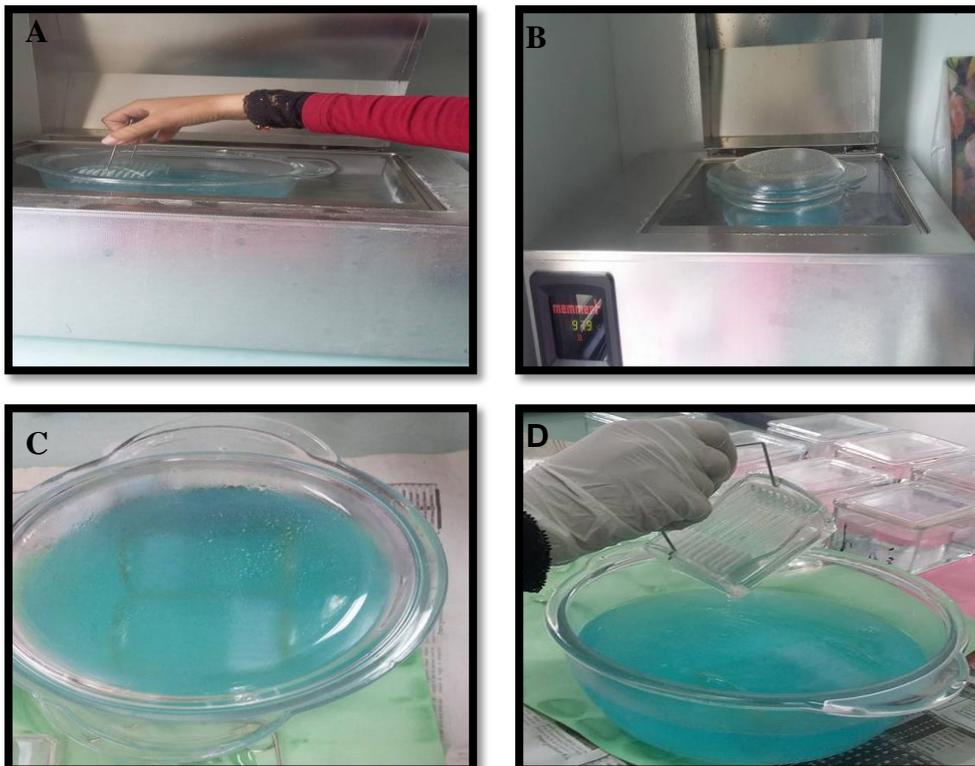


Figure 19 : Démasquage.

➔ Troisième étape : le blocage des peroxydases endogènes

Avant tout, on laisse les lames se sécher à l'air libre, et on prépare une chambre humide à l'aide d'un plateau et une gaze imbibée avec l'eau (Fig 20 A).

Par la suite, on dessine sur la lame un cercle autour de la zone fixée avec le crayon hydrophobe « Dako Pen ». (Ce dernier contient la paraffine qui limite l'étalement des réactifs sur la surface de la lame) (Fig 20B).

Puis, on applique la peroxydase H₂O₂ sur les lames (pendant 5 minutes) (Fig 20 C).

Et finalement, on effectue un rinçage des lames dans 2 bacs d'eau distillée pendant 5 minutes pour chacun (Fig 20 D).

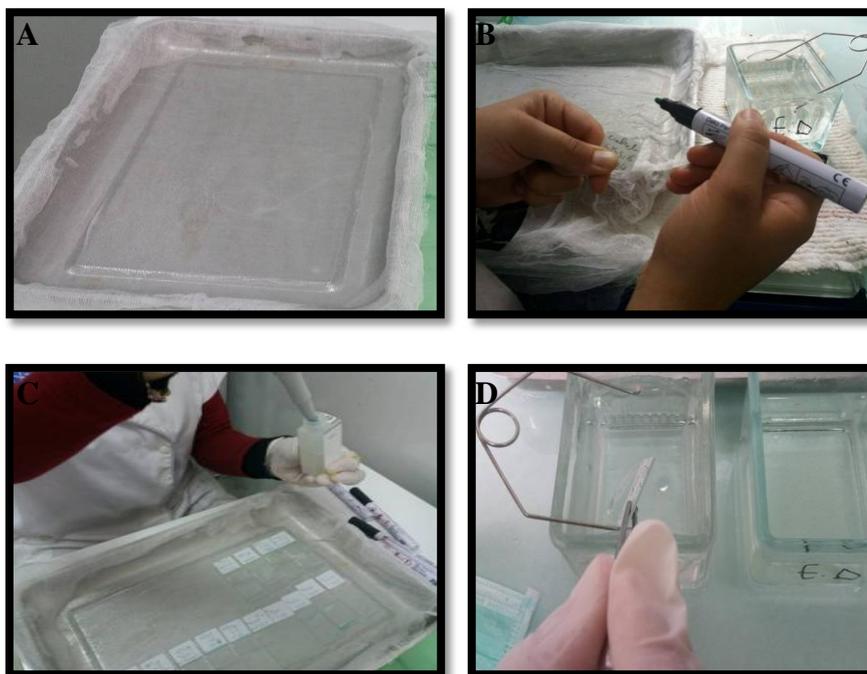


Figure 20 : Blocage des peroxydases endogènes.

⇒ Quatrième étape : application de l'anticorps primaire

Au cours de cette étape, on doit avoir un Ac primaire (CgA) (Fig 21A) et l'index de prolifération Ki67 (Fig 21B). Tout d'abord, on incube dans la première extrémité de la lame le CgA, et sur la deuxième extrémité le Ki67 pendant 40 minutes (Fig 21C).

A la fin, on rince la lame dans deux bacs de TBS (Tris Buffer Salin) pendant 5 minutes pour chacun (pour effectuer un lavage) (Fig 21D).



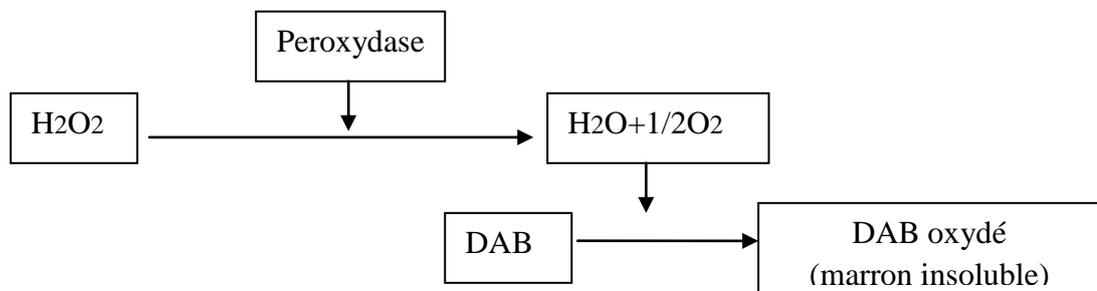


Figure 21 : Application de l'anticorps primaire.

➤ **Cinquième étape :** Application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe Ag/Ac1/Ac2

Principe :

L'Ac secondaire est couplé à une peroxydase, qui transforme la DAB (Diaminobenzidine) en un produit coloré avec la relation suivante :



Tout d'abord, on incube l'AC secondaire (un révélateur) sur les lames pendant 30min (Fig 22 A). Puis on les rince dans l'eau distillée, et on les met dans deux bacs de TBS pendant 5 minutes pour chacun.

Entre temps, on prépare la solution DAB (Fig 22 B).

Par la suite, on ajoute le chromogène de la peroxydase (DAB) sur chaque lame pendant 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention du marquage « une couleur marron sur le fond des fragments » (Fig 22C).

Et finalement, on effectue un rinçage des lames avec l'eau distillée (Fig 22D).



Figure 22 : Application de l'AC secondaire et de DAB.

➔ Sixième étape : la contre-coloration

Au début, on immerge les lames dans un bac d'hématoxyline de Mayer pendant 2 à 5 min, dans le but de colorer le cytoplasme (Fig 23 A), Puis on fait un rinçage par l'eau de robinet.

Ensuite, on pratique une déshydratation dans 3 bacs d'alcool pendant 5 min pour chacun (Fig 23 B), après on les laisse sécher pendant 2 minutes à l'air libre.

A la fin, on rince les lames dans 2 bacs de xylène pendant 5min pour chaque bac (Fig 23 C).

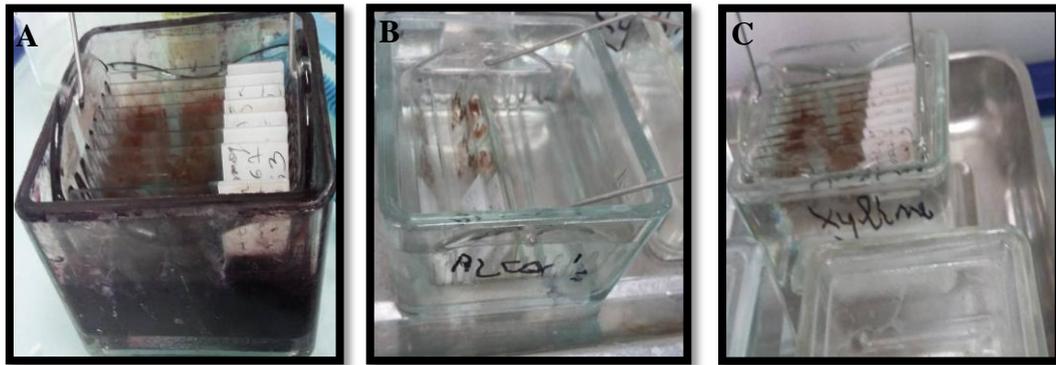


Figure 23 : La contre coloration.

⇒ **Septième étape :** le montage et l'observation microscopique

Pour pratiquer cette étape, le Dako faramout aqueous monting medium est utilisée sur la lame, cette dernière est couverte ensuite avec une lamelle.

A la fin, on obtient des lames colorées en marron (Fig 24A: la lame de CNE pancréatique) et la (Fig 24 B : la lame de CNE intestinal).

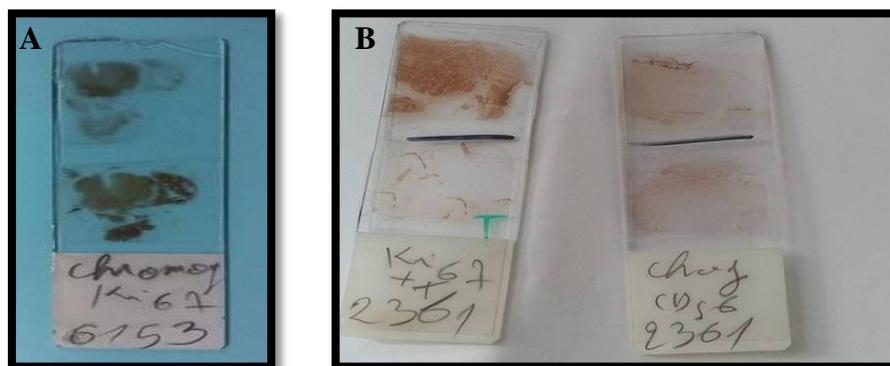


Figure 24 :Montage des lames.

II. Résultats et discussion

II. Résultats et discussion

1. Résultats relatifs à l'étude épidémiologique

La rareté et l'hétérogénéité des TNE digestives expliquent le faible nombre d'études randomisées et le faible niveau de preuve global. Favoriser l'inclusion dans les essais thérapeutiques est ainsi une priorité, même dans les situations pour lesquelles il existe des recommandations [24].

En Algérie, il existe peu de données disponibles concernant l'incidence de ces tumeurs qui est en augmentation constante. C'est pour cela on a voulu consacrer notre travail à étudier ce type de tumeurs dans la région de Constantine et de structurer la prise en charge clinique de ces patients.

1.1. Fréquence

Notre étude a été réalisée sur des dossiers des malades du service d'oncologie médical au CHU Constantine sur une période de 5 ans, allant du Décembre 2015 jusqu'au Janvier 2010; notre échantillon comporte 18 cas des TNE digestives.

Durant la même période, les registres du service d'Oncologie font état d'un nombre total des tumeurs de 5803, dont 26 % des cas sont atteints des cancers de localisation digestive, 0.3 % des cas sont atteints des TNE digestives, ainsi que les autres cas (soit 73.7%) sont atteints des tumeurs de différentes localisations (Fig 25).

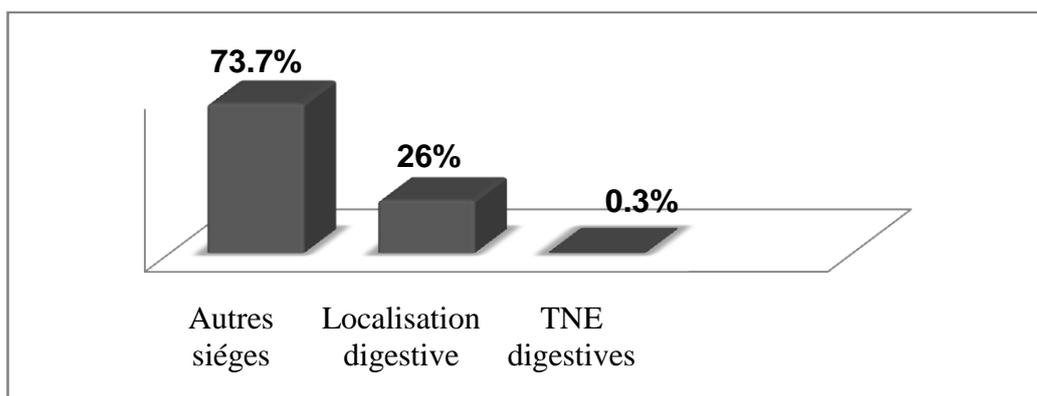


Figure 25 : Répartition des tumeurs selon la localisation.

Cependant, dans notre étude on a remarqué que les cancers colorectaux occupent la première place des cancers digestifs avec un pourcentage de 51%, suivi des cancers gastriques (34%), des tumeurs des voies biliaires extra hépatiques (8%), et enfin le cancer du pancréas (7%) (Fig 26).

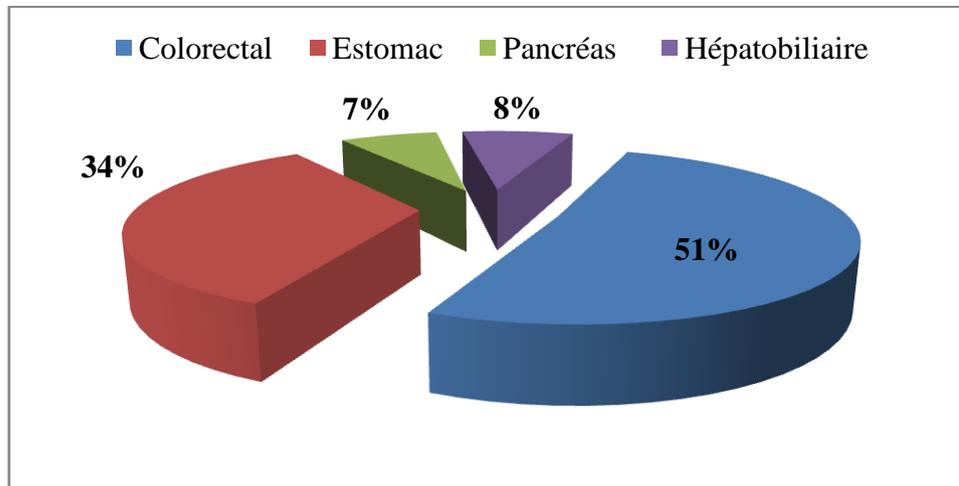


Figure 26 : Fréquence des tumeurs digestives.

Selon le registre d'Alger, l'incidence brute des cancers en 2011 était très élevée estimée à 127.5 /100000 habitants chez l'homme et à 165.4 /100000 chez la femme [29].

En 2011, à Alger, le nombre de nouveaux cas de cancers digestifs était de 1061 cas pour une population de 3 millions d'habitants, soit un taux d'incidence brute de 32.8 /100000 habitants [29].

En 2014, à Annaba, le nombre de nouveaux cas de cancers digestifs était de 229 cas pour une population de 649.745 habitants, soit un taux d'incidence brute de 35.2 /100000 [29].

Le (Tableau 12) représente les différentes études sur les cancers digestifs en Algérie.

Auteur / Organe	Yaker Anat-path (1975) 2157 cas	Illoul hôpital (1983) 2470 cas	Abid Alger (1986) 734 cas	Registre Alger (2006) 710 cas	Registre Alger (2011) 1051 cas	Registre Annaba (2014) 229 cas
Œsophage	4.0%	3.2%	2.0%	2.6%	2,4%	1,7%
Estomac	30,8%	37,0%	28,7%	23,9%	21,5%	24,0%
Grêle	2.3%	6.7%	8.8%	3,2%	1,8%	0,8%
Colorectal	27,3 %	33.2%	26.0%	50.3%	52,7%	52,0%
Foie	17.6%	7.6%	6.0%	3.4%	5,7%	5,7%
VBEH	10.8%	10.8%	13.2%	11.4%	7,9%	8,3%
Pancréas	2.5%	1.6%	7.1%	5.0%	8,0%	7,4%

Tableau 12 : Répartition des cancers digestifs en Algérie selon la période d'étude [29].

Selon l'étude épidémiologique des cancers réalisée par Abid en 2009 [30], l'incidence des cancers de l'estomac a connu une chute importante (qui représentait près de 50 % des cancers digestifs dans les années 1960-1970), et il a montré une augmentation de l'incidence des cancers colorectaux aussi bien chez l'homme que chez la femme.

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

Selon l'étude épidémiologique française réalisée par Walter en 2013 [2] ; l'incidence des TNE digestives malignes est estimée dans le registre Bourguignon à 1.1 /100000 chez l'homme et 0.9 /100000 chez la femme. L'incidence augmente au cours du temps et dépasse probablement les 1000 nouveaux cas par an en France.

Dans la base TENpath : 1350 cas ont été inclus en 2011, dont 975 (72%) TNE digestives [2].

En effet, Plusieurs facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette augmentation de l'incidence des TNE [2] :

- meilleur dépistage.
- plus grand nombre d'imageries réalisées pour d'autres raisons.
- meilleure connaissance des TNE par les endoscopistes et les pathologistes.
- et enfin, une vraie augmentation de leur incidence qui n'est pas expliquée pour l'instant.

Enfin, nos résultats sont compatibles avec ces données et confirment que les TNE digestives sont rares, et que leur incidence ne dépasse pas le 1%.

1.2. Répartition selon les années

Notre étude a concerné tous les cas des TNE digestives chez l'adulte diagnostiquée entre 2010 et 2015 au service d'oncologie du CHUC.

On a noté que la prévalence des TNE était plus importante dans les années 2010 et 2011, d'où on a marqué un pourcentage de 22%. Le nombre des nouveaux cas est diminué de façon remarquable en 2012 (6%). En 2013, la prévalence a augmenté (17%), puis elle a diminué (11%) en 2014. Et enfin, la prévalence a encore une fois augmenté (17%) en 2015 (Fig 27).

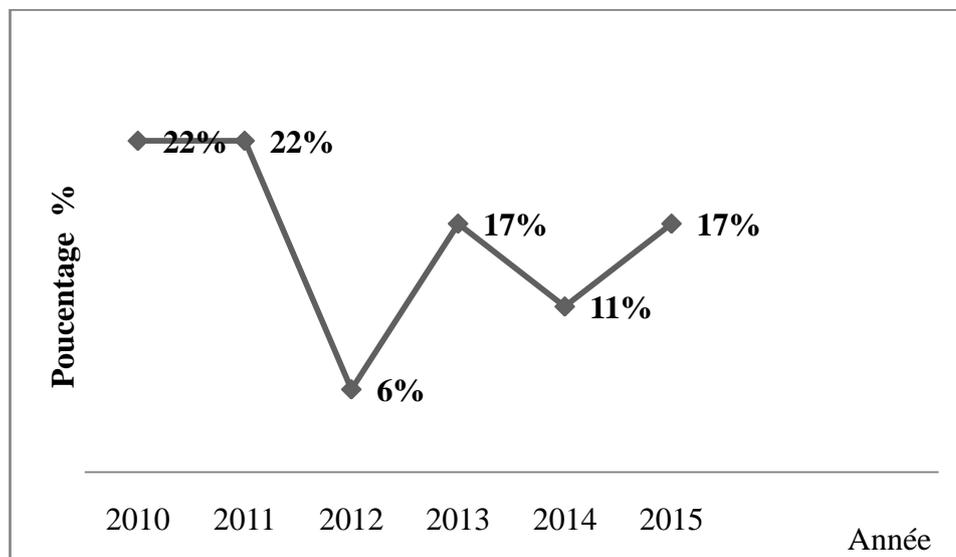


Figure 27 : Répartition des cas selon les années.

Selon les données SEER (1973-2004), l'incidence des TNE digestives est en constante augmentation au cours des 20 dernières années [31].

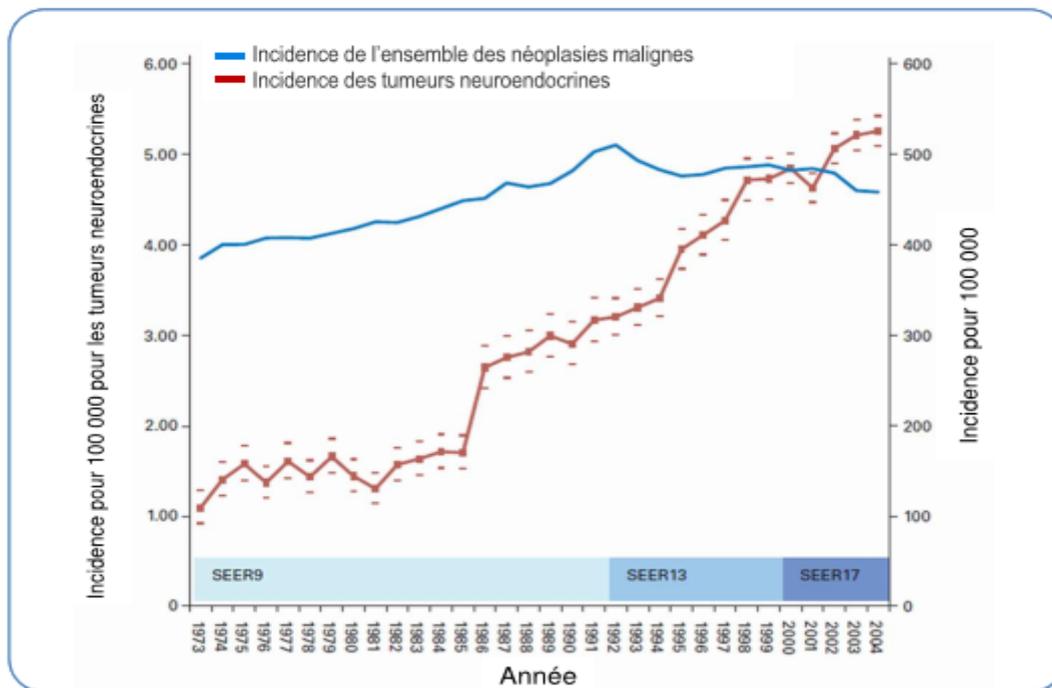


Figure 28 : Incidence des TNE digestives selon SEER [31].

Cependant, on n'a pas pu confirmer que les TNE sont en constante augmentation ; ceci semble être lié essentiellement aux paramètres suivants :

- la courte durée de notre étude (5 ans) qui ne peut pas être concluante.
- l'ouverture des nouveaux centres d'oncologie médicale hors la wilaya de Constantine.

1.3. Répartition selon l'origine géographique

Dans notre échantillon, 50% des patients provenaient de la région de Constantine, hors que le reste des cas (soit 50 %) se répartissent dans les différentes wilayas de l'est algérien :

On a remarqué que les résidents de la région de Mila (soit 17%), d'Oum El Bouaghi (soit 11 %), et de Jijel (soit 11 %) sont les plus orientés vers le service d'Oncologie de CHUC.

Par contre, les résidents de la wilaya de Skikda (6%), et de Sétif (5%) sont les moins orientés vers le service d'Oncologie de CHUC (Fig 29).

Ceci peut être expliqué par plusieurs paramètres :

- l'approchement géographique des wilayas de Mila, d'Om El Bouaghi et de Setif à la région de Constantine.
- l'orientation des malades des autres wilayas (Skikda, Jijel) vers l'hôpital d'Annaba ou de Béjaïa.

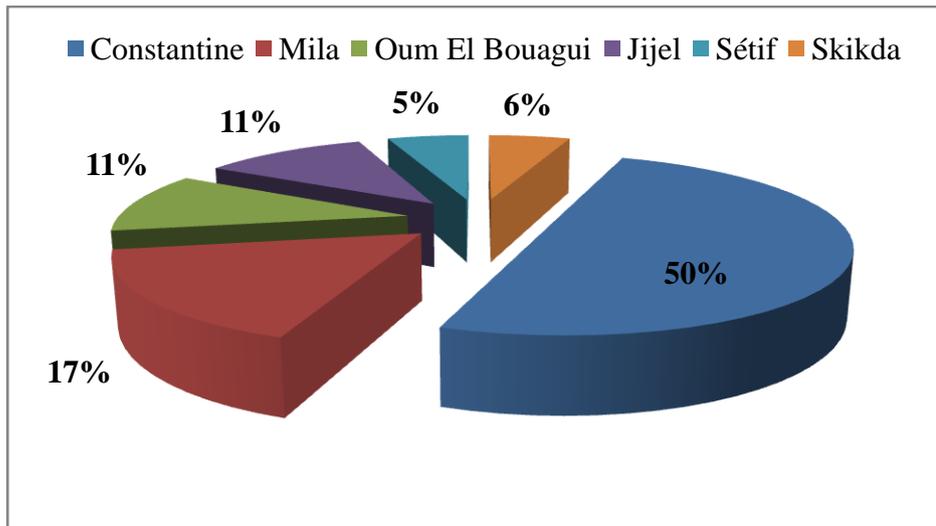


Figure 29: Répartition des cas selon l'origine géographique.

1.4. Répartition selon l'âge

Dans notre étude, nous avons identifié 6 tranches d'âge, dont l'âge moyen de nos patients était entre 41 et 50 ans avec des extrêmes allant de 18 ans jusqu'à 70 ans, La médiane d'âge est égale à 49,5.

Tout d'abord, on a remarqué que les TED sont plus fréquentes chez les sujets âgés entre 41 et 50 ans (soit 22 %), et chez ceux âgés de plus de 61 ans (soit 21 %). puis, chez les sujets qui font partie des tranches : [21-30] ans , [31-40] ans, [41-50] ans avec des pourcentages de (17%, 17%, 17% successivement). Cependant, cette maladie est rare chez les sujets jeunes âgés entre 10 et 20 ans (soit 6 %) (Fig 30).

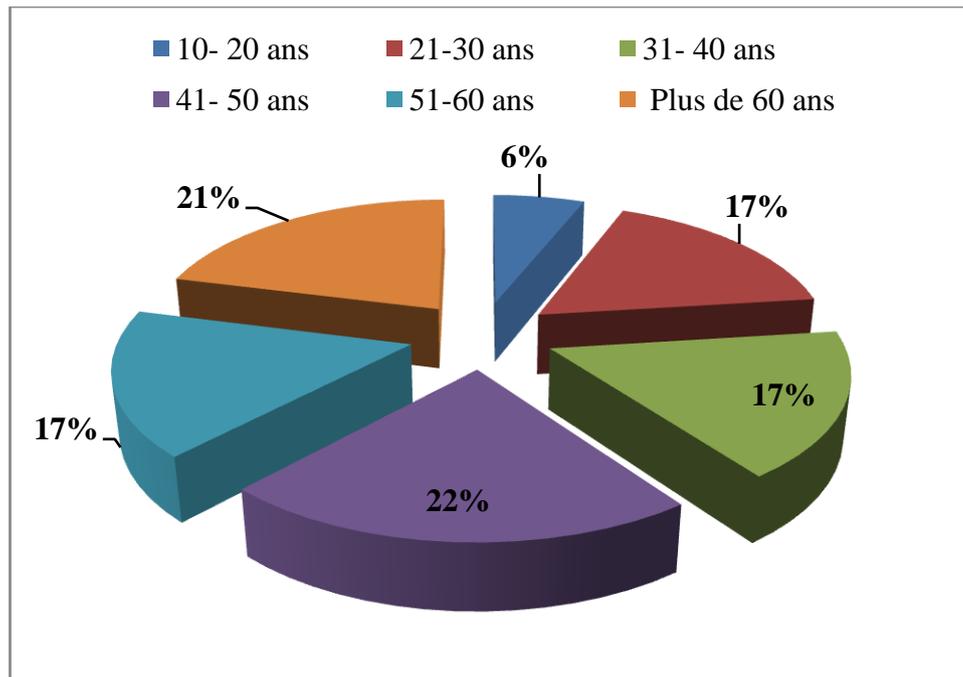


Figure 30 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.

1.5. Répartition selon le sexe

On observe dans notre échantillon qu'il y a une prédominance masculine (soit 67 %) des TED, contre seulement 33 % de sexe féminin. Le sexe ratio est égal à 2 (Fig 31).

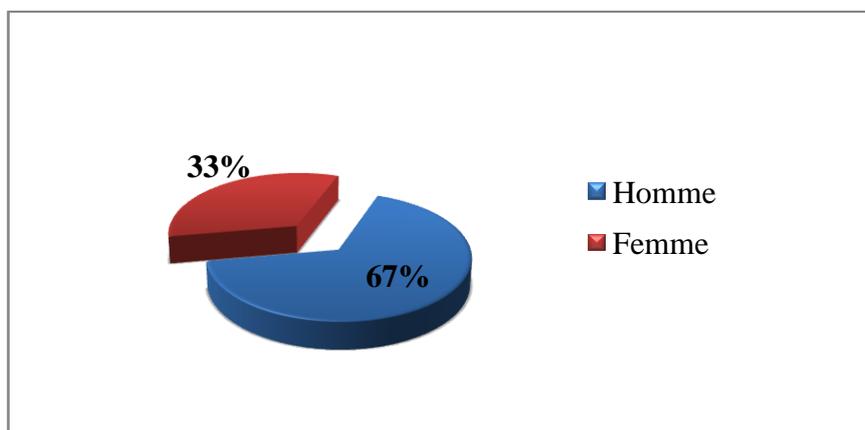


Figure 31: Répartition des cas selon le sexe.

En France, l'âge moyen au diagnostic est plus jeune que pour les autres cancers digestifs. Il se situe autour de 67 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme [2].

La (Fig 32) ci-dessous montre la répartition des TED selon l'âge et le sexe au Cote d'Or [32].

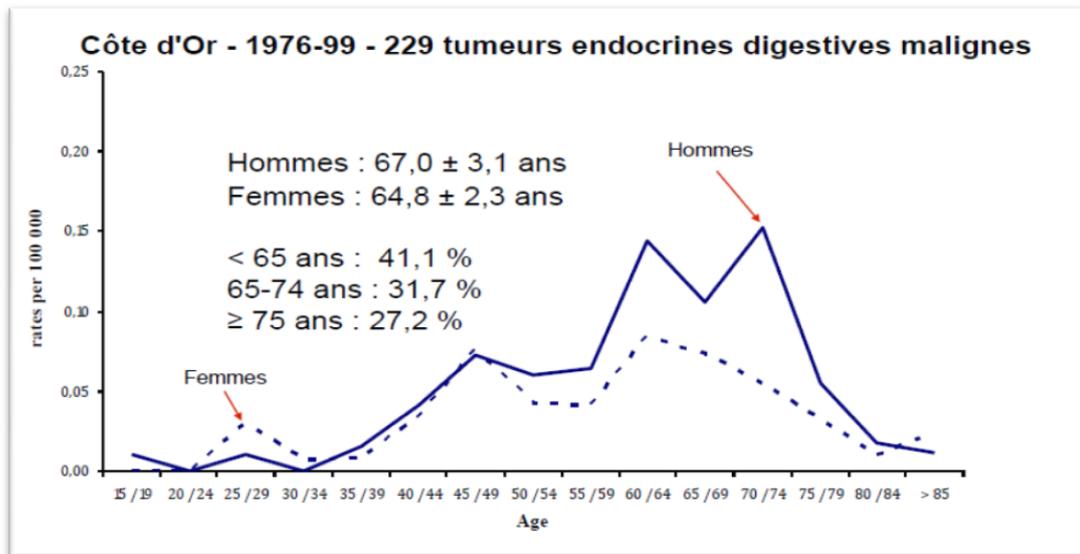


Figure 32 : Taux d'incidence des TNE digestives en France par âge et sexe [32].

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

Les TNE surviennent le plus souvent aux alentours de la cinquième ou la sixième décennie, autant chez l'homme que chez la femme. En moyenne 10 ans avant l'âge moyen des tumeurs d'organe [33].

La moyenne d'âge au moment du diagnostic se situe entre 36 et 54 ans pour les TNE digestives bien différenciées, elle est de 52.25 ans pour les TNE peu différenciées [17].

Le sexe ratio est presque égal à 1 en France comme dans les autres parties du monde, mais il existe une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.5 dans l'étude du registre bourguignon et en Suisse [2].

De même, les résultats de notre étude ont rapporté que la moyenne d'âge est de 45.9 % avec une prédominance masculine (sex ratio égal à 2), ce qui correspond à la littérature.

1.6. Répartition selon le service d'origine

Dans notre étude, on a remarqué que 61 % des patients sont orientés du service de chirurgie après exérèse ou biopsie tumorale, suivi par le service de gastro-entérologie après examen endoscopique gastrique ou coliques (soit 28%), 6 % des patients sont venus du service de médecine interne. Finalement, 5% sont venus d'autres services qui ne sont pas précis (Fig 33).

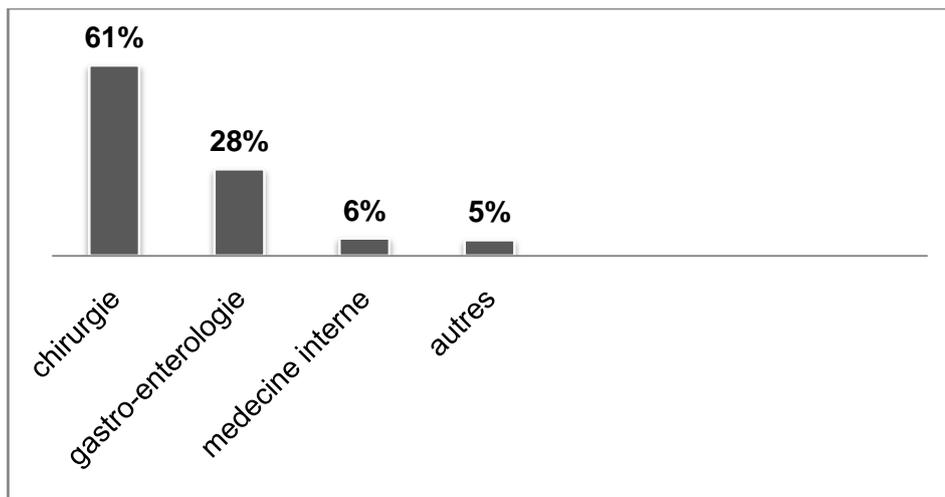


Figure 33 : Répartition des cas selon le service d'origine.

2. Résultats relatifs aux données cliniques et paracliniques

2.1. Répartition selon les circonstances de découverte

La répartition des patients selon les circonstances de découverte de la tumeur est illustrée dans la (Fig 34).

La douleur abdominale est le motif de découverte le plus fréquent dans notre effectifs avec 39 % des patients ; alors que 17% présentent des occlusions intestinales aiguës.

Les autres circonstances de découverte (colopathie, dysphagie, appendicectomie, syndrome carcinoïde) sont plus rares avec un pourcentage de (11%,6%,11%,6%) respectivement. Cependant, 11% des patients ne présentent aucun signe d'appel.

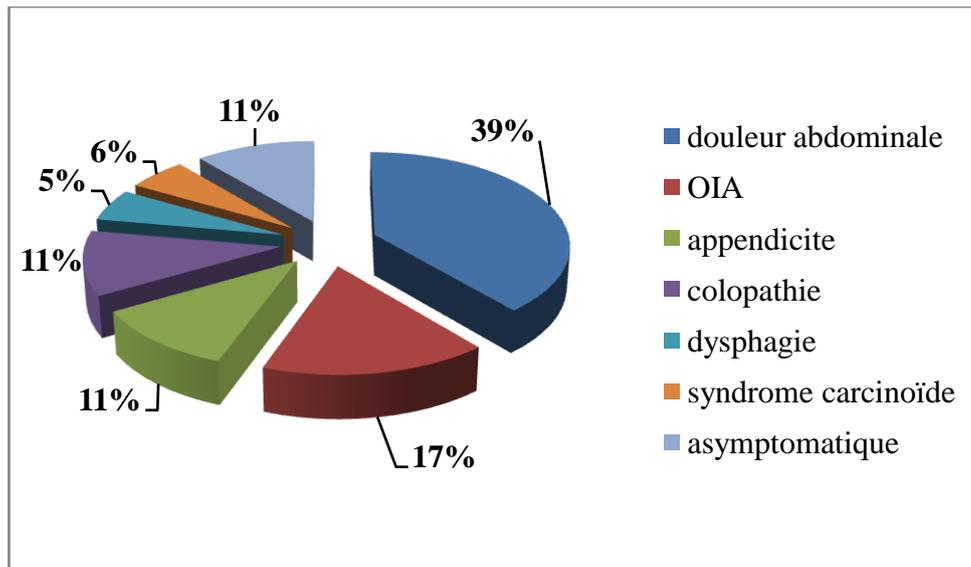


Figure 34 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte.

En général, les circonstances de découverte se caractérisent par leurs diversités et leurs caractères non spécifiques, elles dépendent du siège et de la différenciation tumorale [33].

Dans le cadre des carcinomes neuroendocrines, la symptomatologie est souvent bruyante avec des symptômes généraux (anorexie, amaigrissement, et asthénie). Les douleurs abdominales, l'hémorragie digestive et l'occlusion sont également fréquentes. Ces tumeurs étant la plupart du temps non sécrétantes [21].

Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques. Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées[26].

En effet, ces données sont compatibles avec nos résultats, d'où on a remarqué que les symptômes les plus fréquents sont : les douleurs abdominales, les occlusions intestinales aiguës, le syndrome carcinoïde ...

2.2. Répartition selon le type d'imagerie

Dans notre étude, la TDM thoraco-abdominale était réalisé dans 89 %. Il nous a permis de caractériser les TNE digestives et également de faire le bilan d'extension de la maladie.

Les autres examens l'IRM hépatique, l'octréoscan, l'enteroscan et l'endoscopie sont moins pratiqués avec des pourcentages de (6%, 11%, 11%,11%) respectivement (Fig 36).

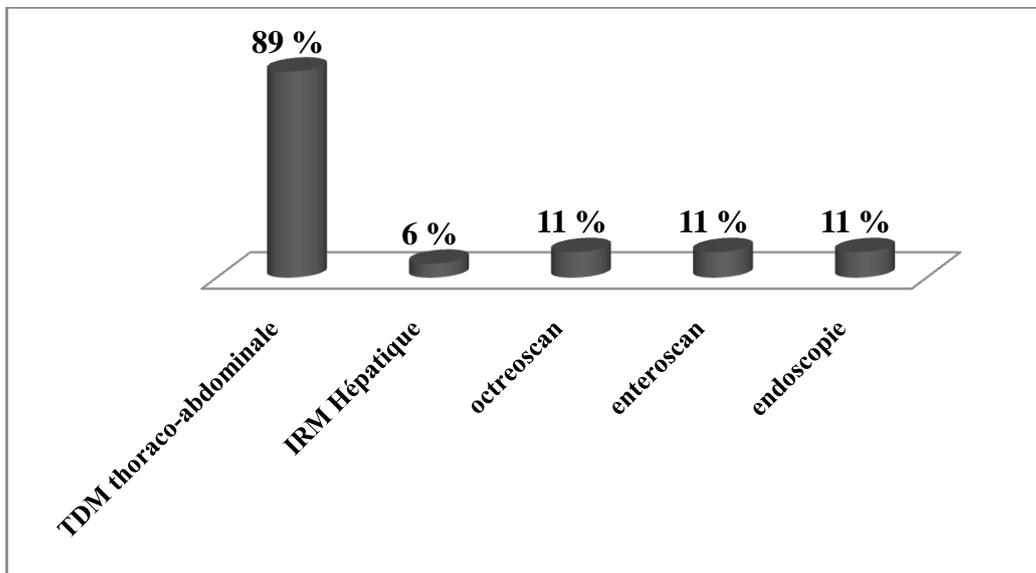


Figure 35 : Répartition des cas selon le type d'imagerie.

La détection préopératoire de la TE primitive et de ses éventuelles métastases repose essentiellement sur le scanner hélicoïdal thoraco-abdominal, l'échoendoscopie et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (octréoscan) [19].

L'imagerie par résonance magnétique « IRM » est parfois nécessaires pour mieux caractériser la nature et les rapports de la tumeur avec les structures de voisinages surtout le canal de Wirsung [19].

Et exactement, dans notre échantillon on a constaté l'utilisation de ces différents examens d'imagerie surtout l'examen thoraco-abdominal.

2.3. Répartition selon le bilan d'extension

Un bilan d'extension a été réalisé chez tous nos patients, dont 39% développent des métastases hépatiques, 28 % développent des adénopathies mésentériques, 22% développent des métastases pulmonaires.

Alors que, 11 % des cas représentent des adénopathies cervicales, 11% des cas représentent des adénopathies médiastinales, et seulement 6 % représentent des métastases osseuses, et 6% représentent des carcinoses (Fig 36).

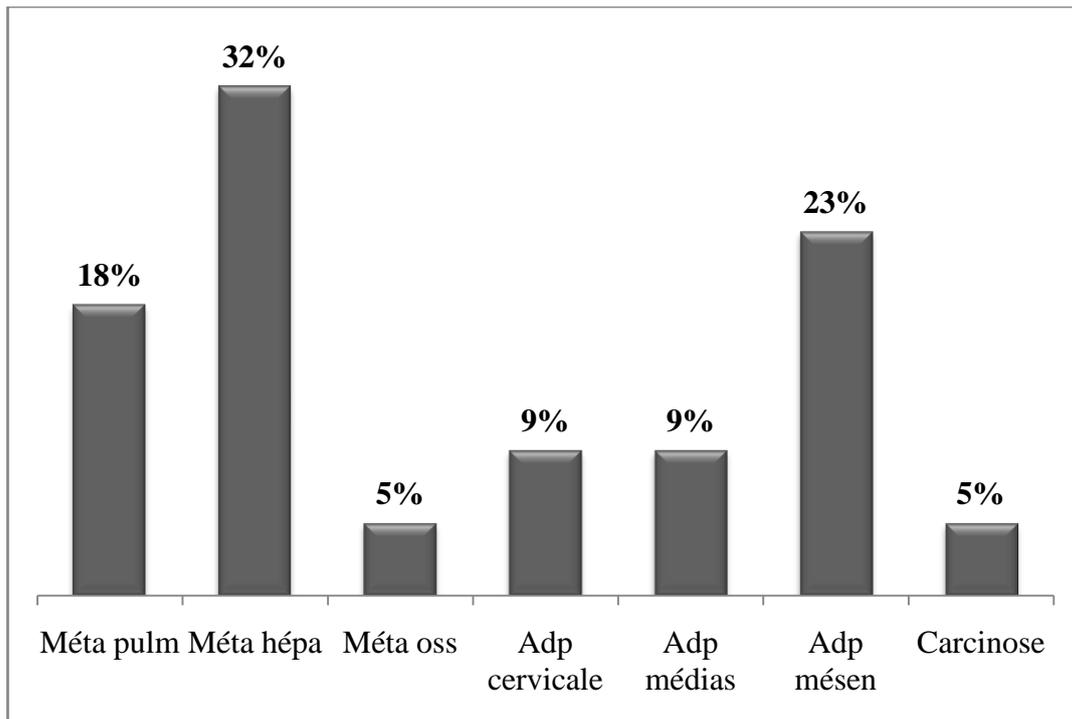


Figure 36 : Répartition des cas selon le bilan d'extension.

Dans l'étude PRONET[2], la proportion de tumeurs métastatiques étaient de 31%. Les sites métastatiques les plus fréquents sont, par ordre décroissant : [Foie (57-75%) ; Ganglions (22-32%) ; péritoine (9-23%) ; Poumon (3-5%) ; Os (1-6%) ; Peau (2%)]. Les autres localisations (cérébrales, surrénaliennes...) sont classiques mais rares, pour les CEPD, les métastases synchrones sont plus fréquentes.

En effet, ces données sont compatibles avec nos résultats, où on a constaté que la survenue des métastases hépatiques est la plus fréquente.

3. Résultats relatifs à l'examen biologique

Dans notre échantillon, on a noté que seulement 33% des patients ont fait un examen biologique (CgA, 5-HIAA, NSE). Le reste des cas (soit 67 %) n'ont pas bénéficié de cet examen (Fig 37).

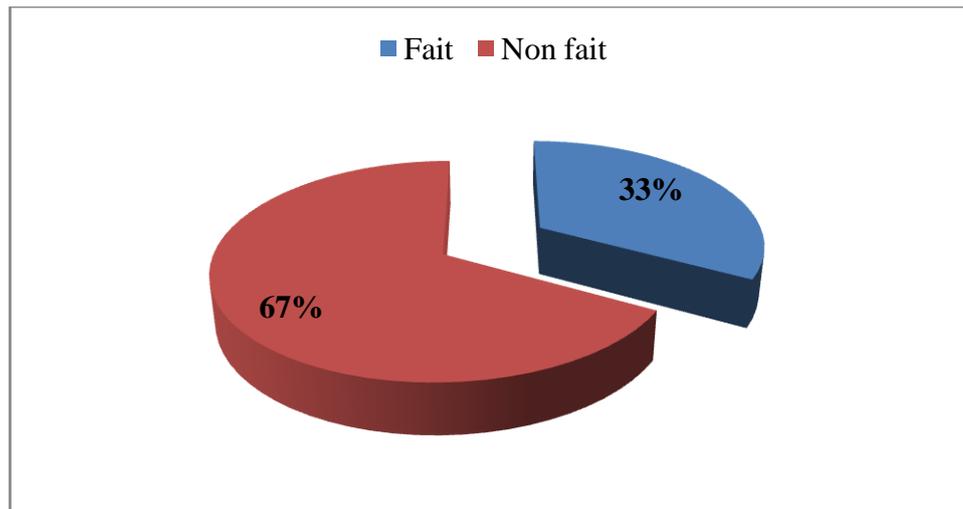


Figure 37 : Répartition des cas selon le bilan biologique.

Le bilan biologique mesure la production de certains marqueurs dans le sang, en particulier la CgA. D'autres marqueurs seront éventuellement dosés dans le sang et les urines en fonction des symptômes ressentis par le patient, notamment le 5-HIAA dans les urines de 24 heures qui traduisent une sécrétion de sérotonine par la tumeur [21].

Dans notre étude, on a souligné que la majorité de nos patients (soit 67%) n'ont pas bénéficié de cet examen, malgré que sa pratique soit quasi systématiquement recommandée.

4. Résultats relatifs à l'étude anatomopathologique

4.1. Répartition selon le type de la pièce anatomopathologique étudiée

72% des pièces anatomopathologiques étudiées sont des pièces chirurgicales suite à une exérèse tumorale, appendicectomie ou biopsie. 17 % des TNE digestives sont diagnostiquées à l'occasion de la découverte d'une métastase (le plus souvent hépatique par ponction biopsie du foie), et 11% à l'occasion d'une biopsie endoscopique haute ou basse d'une tumeur de l'estomac ou du colon (Fig 38).

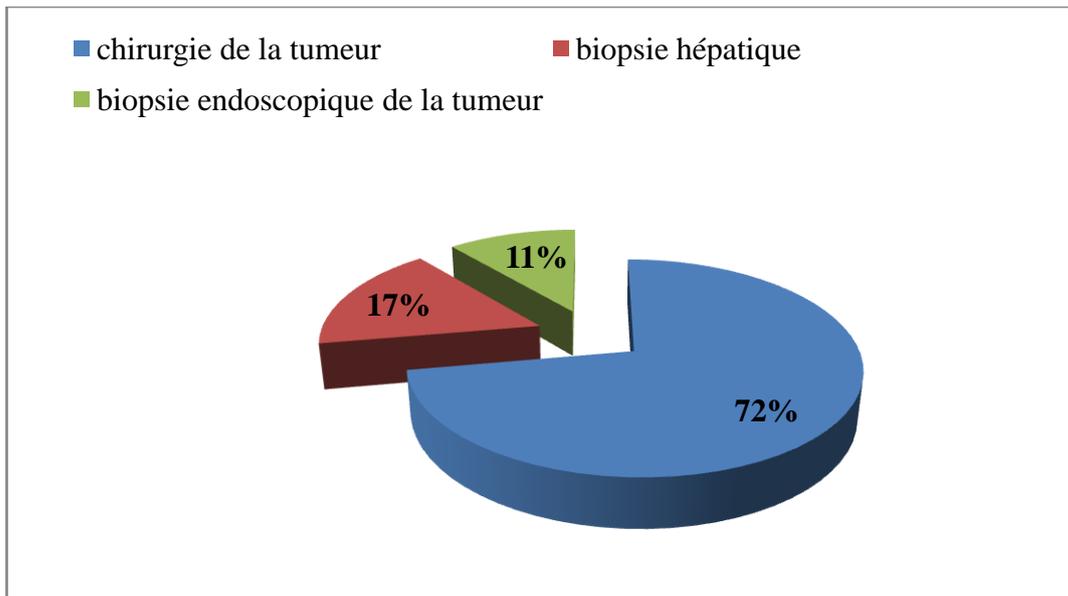


Figure 38 : Répartition des cas selon le type de pièce anatomopathologique.

L'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE et de déterminer les facteurs histo-pronostiques [23].

Cependant, la biopsie permet, dans la majorité des cas, d'affirmer la nature endocrine de la lésion par analyse histologique couplé à une expression visible en immunomarquage de la CgA, de la Syn et/ou du NSE. De plus elle permet de juger l'agressivité de la tumeur par évaluation de la différenciation tumorale et de l'index de prolifération cellulaire [19].

Ainsi que, la possibilité d'une exérèse chirurgicale doit toujours être discutée lors de concertations multidisciplinaires. Cependant, pour être efficace sur les symptômes, plus de 80 % à 90% de la masse tumorale, y compris les métastases ganglionnaires et hépatiques, doivent être réséquées [19].

Le type d'exérèse dépend principalement de la taille, de la localisation (TEP ou TE gastro-intestinale), du nombre et des rapports de la lésion avec les structures avoisinantes, de l'existence de métastases ganglionnaires et surtout hépatiques synchrones [19].

En fait, nos résultats sont compatibles avec ces données, d'où on a noté que l'exérèse chirurgicale est indispensable chez la majorité des cas.

4.2. Répartition selon le siège de la tumeur primitive

Les deux sites les plus représentés étaient l'intestin grêle dans 44% des cas, et le pancréas dans 22 % des cas.

Les autres localisations sont appendiculaires (11%), colique (11%), gastrique (6%), métastase hépatique (6%) (Fig 39).

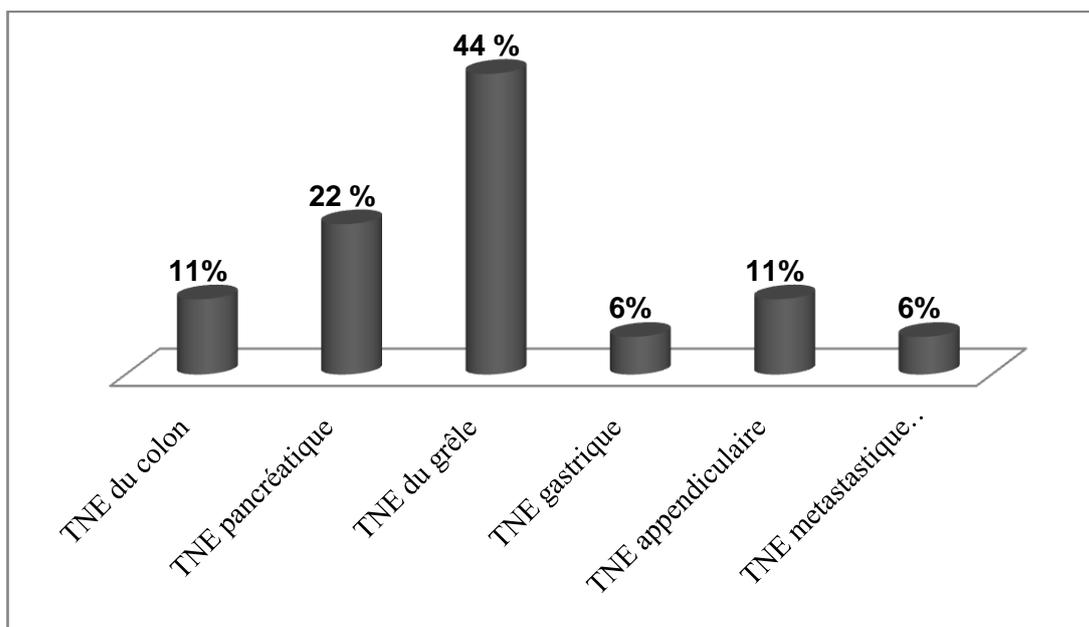


Figure 39: Répartition des cas selon le siège de la tumeur primitive.

En France, parmi les TNE bien différenciés malignes, la localisation la plus fréquente est l'intestin grêle, puis le pancréas. Cependant les centres spécialisés recrutent un plus grand pourcentage de tumeurs pancréatiques (36% dans l'étude PRONET) [2].

Dans les trois études françaises (Rregistre bourguignon, GTE, et FFCD-ANGH, GERCOR), les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes (21-43%), puis viennent les TNE duodéno-pancréatiques (21 -36%), les TNE gastriques (6-11%), les TNE coliques et rectales (13-27%) et enfin les TNE de l'appendice (5-8%) ; les autres localisations (vésicule biliaire, foie, oesophafage et péritoine) sont exceptionnelles (< 5%) [2].

Pour les CEPD, la localisation la plus fréquente est l'œsophage (64%), puis le pancréas (18%), le colon (15%), le rectum (10%), l'estomac (8%) et l'intestin grêle (7%) ; les CEPD de l'appendice sont extrêmement rares (<1%) [2].

L'analyse de la base EURO CARE montre également une variation significative dans la localisation des tumeurs primitives selon les régions : les tumeurs de l'intestin grêle varient par exemple de 19% dans l'Europe de l'est à 47% dans l'Europe du nord ; les TNE pancréatiques varient d'un taux de 12 % en Europe de nord à 20% en Europe de l'Ouest continentale [2].

La fréquence des sites varie également selon les études. Une étude récente américaine portant sur 645 patients trouvait une atteinte colorectale chez 30.1% des patients, de l'œsophage chez 22.2%, du pancréas chez 20.2%, hépatobiliaire chez 11.6% et de l'estomac chez 9.6% [34].

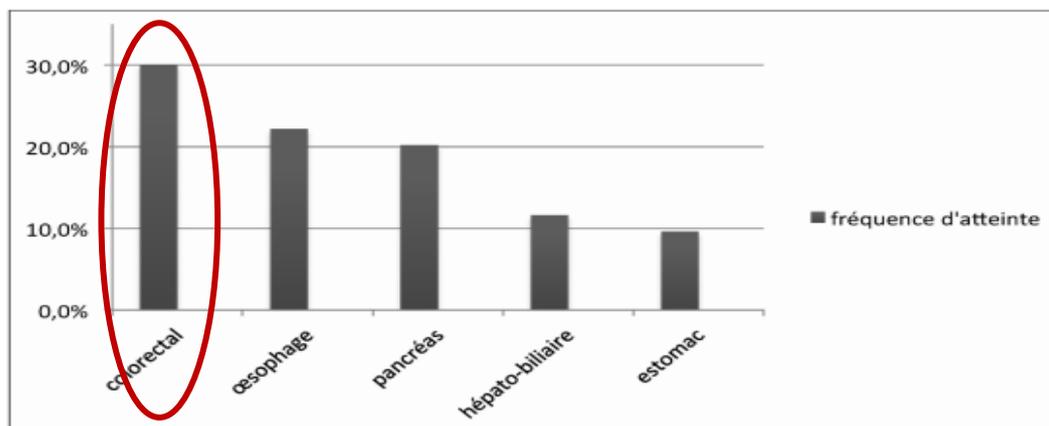


Figure 40 : Fréquence des CNE digestifs en fonction de leur origine [34].

Par rapport à ces données, on a constaté que la localisation des TED est variable d'une étude à une autre, mais on peut dire que nos résultats sont compatibles avec les études menées en France [34].

4.3. Répartition selon le stade de différenciation

Dans notre étude, on a pu classer les TNE digestives selon les caractéristiques des cellules qui les composent ; on distingue : les tumeurs bien différenciées avec un pourcentage de 56%, les tumeurs peu différenciées avec un pourcentage de 17 %. Ainsi qu'un pourcentage de 28 % des tumeurs avec des caractéristiques non précises (Fig 41).

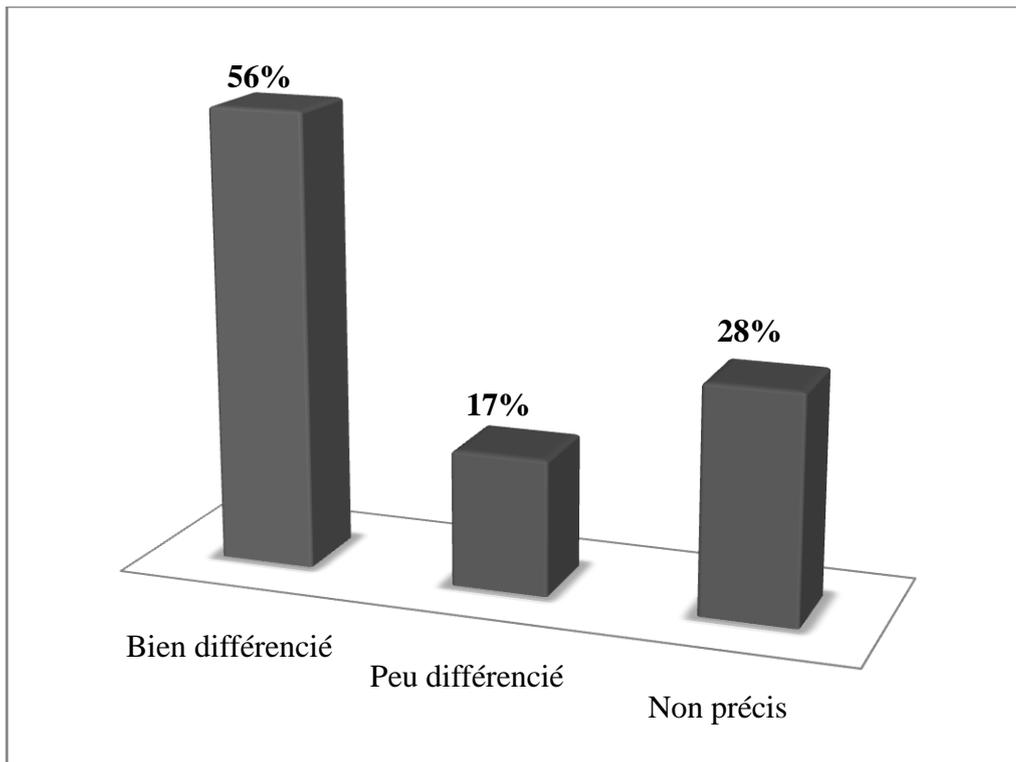


Figure 41 : Répartition des cas selon le stade de différenciation.

Selon l'étude de (Walter T, et al) [2], La majorité des TNE sont bien différenciées. Les CEPD représentent environ 20% des TNE digestives en Angleterre/pays de Galles et en Autriche. L'analyse des données de la base EURO CARE, a montré que l'incidence des CEPD était plus élevée en Europe de l'Est (25%) et au Royaume uni (30%) qu'en Europe de l'Ouest continentale (15%).

En France, des taux de 9% et 14% des TNE digestive ont été rapporté par l'étude PRONET et la base de données du GTE. En effet, parmi les 778 TNE digestives incluses, 660(85%) étaient bien différenciées, 73(9%) étaient peu différenciées, et 46(6%) étaient des tumeurs mixtes ou des tumeurs non classées ou non évaluables [2].

Enfin, on remarque que ces résultats sont en accord avec les nôtres, d'où on note une prédominance des tumeurs bien différenciées.

4.4. Répartition des patients selon le type histologique (OMS 2010)

Parmi les 18 TNE digestives incluses, 11 % étaient des tumeurs de Grade 1(G1), 4% étaient des tumeurs de Grade 2(G2), 17% étaient des tumeurs de Grade 3(G3) ; cependant 28% sont des tumeurs de grade non précis (Fig 42).

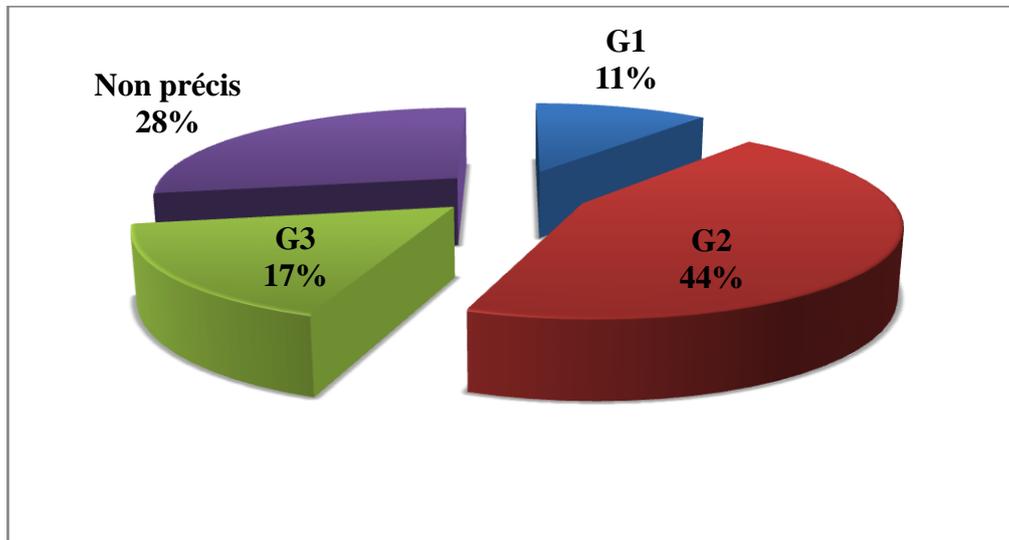


Figure 42 : Répartition des cas selon le type histologique.

En France, 54% étaient de grade G1, 28% de grade G2, 13.5% de grade G3 ; dans 4% cas, le grade était non indiqué ou non évaluable [2].

Une étude de cohorte nationale (www.cepd.fr) est ouverte en France afin de préciser les caractéristiques cliniques et identifier les facteurs pronostiques des CEPD [2].

Dans notre étude, on a constaté que les TED de grade G2 (décrites comme TED bien différenciée) sont les plus fréquentes.

4.5. Répartition selon le stade métastatique

Dans notre étude, on a remarqué une prédominance du stade IV avec un pourcentage très élevé (83%), dont la plupart de nos cas développent des signes cliniques. Un pourcentage de 11% représente des TED en un stade non précis, alors que seulement 6% sont en stade II (Fig 43).

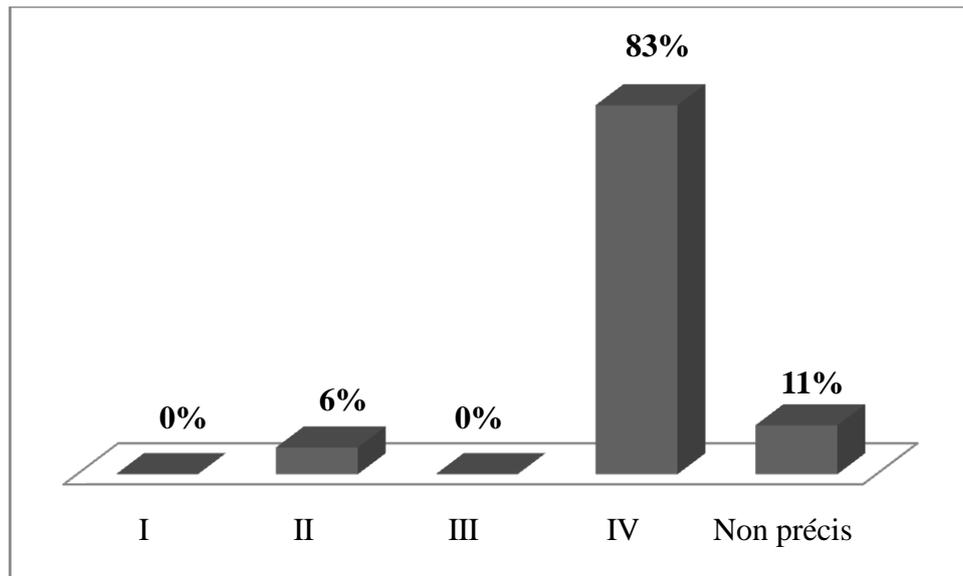


Figure 43 : Répartition des cas selon le stade métastatique.

La majorité des TNE bien différenciées sont diagnostiquées à un stade avancé. En Bourgogne, 20% des tumeurs avaient des métastases ganglionnaires et 55 % des métastases à distance[2].

En effet, dans notre étude on a remarqué que la majorité de nos patients sont diagnostiqués à un stade avancé.

4.6. Etude macroscopique

An cours de notre stage, on a effectué une étude macroscopique de 2 pièces opératoires :

- CNE pancréatique : Il s'agit d'un prélèvement intitulé d'une pancréatectomie caudale, qui correspond à un fragment pancréatique de 7/5/3 cm à la coupe, avec une présence d'un nodule d'aspect blanchâtre et hémorragique de 1.5 cm.
- CNE intestinal : il s'agit d'un prélèvement intitulé d'un jéjunum agglutiné au niveau de la zone tumorale qui s'étende sur 7 cm, et qui est situé à 4 cm de l'un des extrémités. A la tranche de section la tumeur présente un aspect ulcéro-bourgeonnant.

En revanche, ces caractéristiques macroscopiques sont en accord avec celle de la littérature [17].

4.7. Etude histologique

Au cours de notre stage, l'étude microscopique a été pratiquée sur 4 coupes :

- Coupe d'un pancréas sain.
- Coupe d'un carcinome neuroendocrine pancréatique.
- Coupe d'un intestin grêle sain.
- Coupe d'un carcinome neuroendocrine intestinal.

4.7.1 Etude histologique des coupes du pancréas

La photomicrographie ci-dessous (Fig 44A), illustre les principaux caractères histologiques du pancréas endocrine sain. Les ilots de langerhans (IdL) qui constituent le pancréas endocrine, sont formés d'amas de cellules sécrétoires qui sont dispersés sur l'ensemble du pancréas, elle prédomine dans sa partie caudale, une fine capsule réticulaire (Cr) entoure chaque ilot et les sépare du tissu exocrine (Te).

Les cellules endocrines sont petites. Leur cytoplasme granuleux est faiblement coloré ; par contre les grosses cellules des acini pancréatiques adjacents sont hyperchromatiques. Cette différence de coloration s'explique par la richesse en réticulum endoplasmique granulaire des cellules exocrines qui sécrètent de grandes quantités de protéines.

Alors que les photomicrographies (Fig 44B), (Fig 44C) illustrent l'aspect histologique d'une TNE pancréatique bien différenciée. Où on remarque qu'au niveau de parenchyme pancréatique il y a une prolifération tumorale. Le cytoplasme est granuleux, le noyau (Noy) est d'un aspect régulier et rond à chromatine fine avec une activité mitotique modérée (< 2 mitoses / 10 champs).

Les travées sont séparées par les septas fibreux ponctués d'éléments inflammatoires polymorphes parcourus par les vaisseaux sanguins. Le reste du parenchyme est de structure conservée.

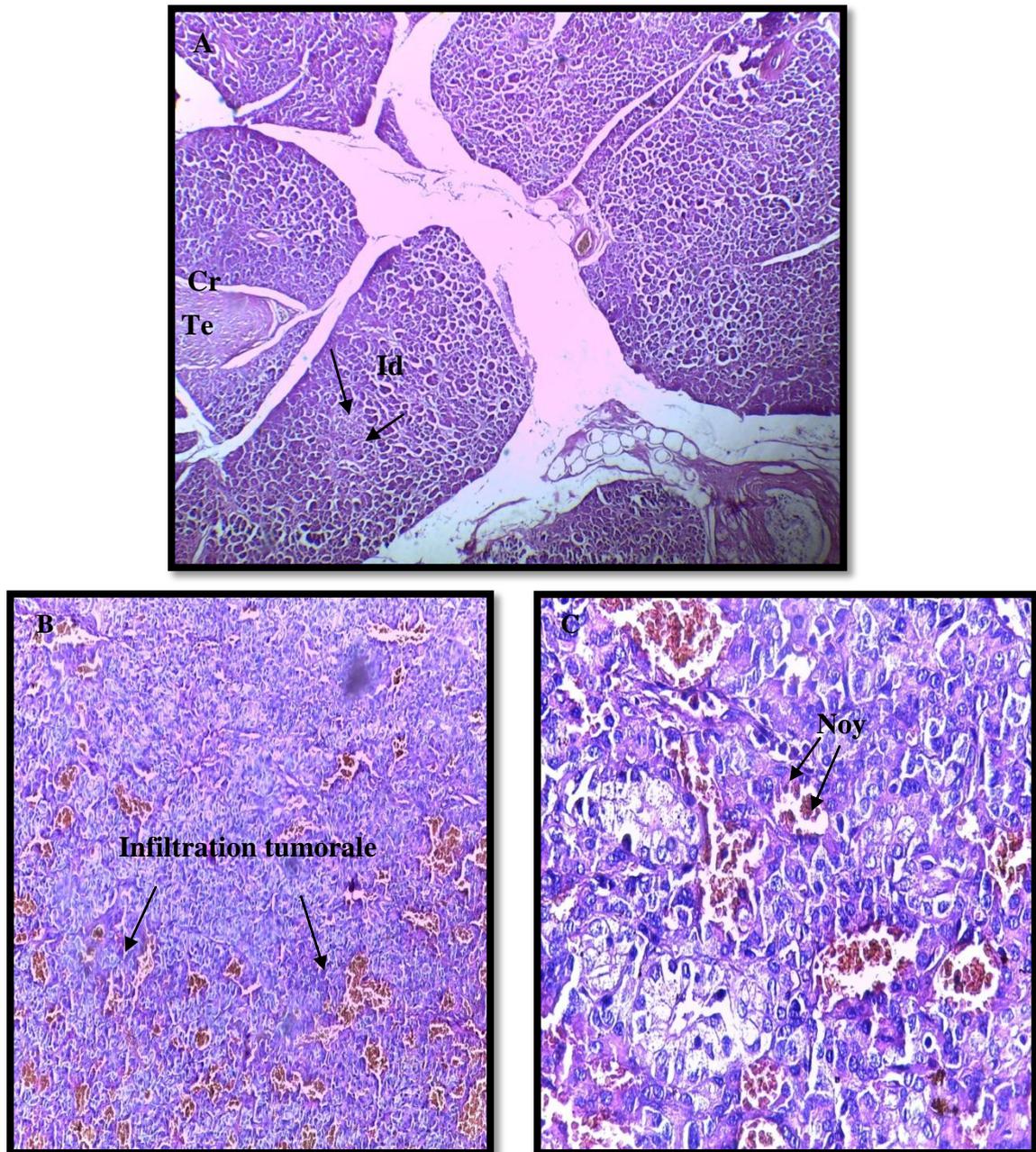


Figure 44: Coupes histologiques pancréatiques (HE).

(A): Coupe histologique d'un pancréas sain (GX10).

(B): Coupe histologique d'un pancréas atteint d'une TED (GX10).

(C): Coupe histologique d'un pancréas atteint d'une TNE (Gx40).

4.7.2 Etude histologique des coupes de l'intestin grêle

La photomicrographie ci-dessous (Fig 45A), illustre l'aspect histologique de l'intestin grêle sain. On identifie des invaginations épithéliales décrivant des tubes à la base des villosités (Vil), qui sont les cryptes glandulaires, les cryptes paraissent isolées, ou en continuité avec le revêtement de surface. Les villosités sont recouvertes par un épithélium unistratifié cylindrique (Epi), se prolongeant dans les cryptes.

Au fort grossissement, on peut distinguer les cellules souches (Cs), à proximité de quelques cellules de Paneth (Cp), et de rares cellules neuroendocrines (NE), dont le cytoplasme paraît plus clair (Fig46B).

Alors que les photomicrographies (Fig45C) et (Fig 45D) illustre l'aspect histologique d'un carcinome peu différencié jéjunal évoquant une TNE.

Lors de l'examen microscopique, on a observé une paroi jéjunale siège d'un processus carcinomateux infiltrant la séreuse, qui est fait de lobules et des massifs d'architecture organoïde centrés par la nécrose, les cellules tumorales sont à cytoplasmes éosinophiles et granuleux, et à noyau rond, dont l'activité mitotique est modérée, le stroma tumoral est largement nécrosé avec présence d'embolies vasculaires.

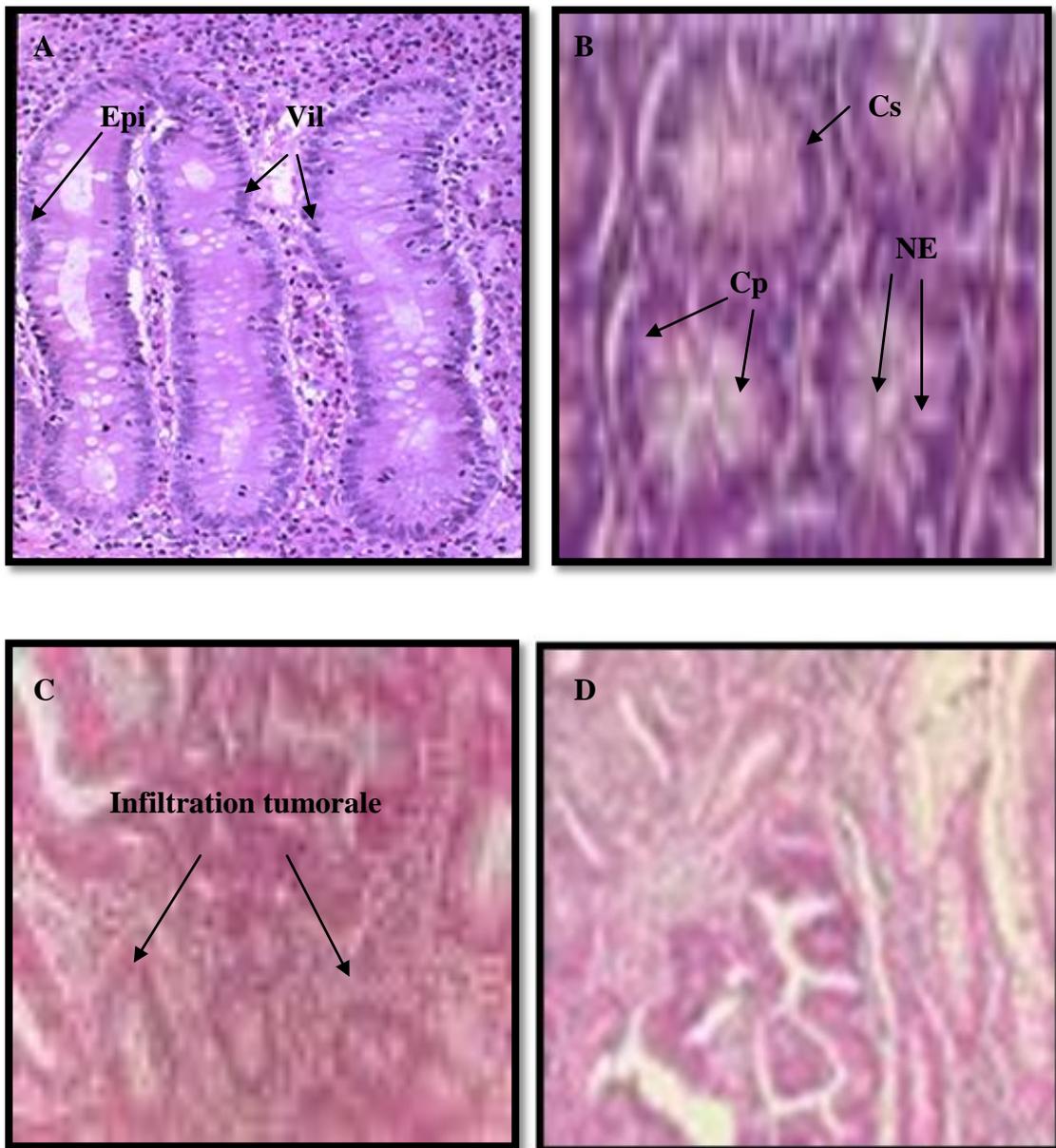


Figure 45 : Coupes histologiques de l'intestin grêle (HE).

- (A) : Coupe histologique d'un intestin grêle sain (Gx10).
- (B) : Coupe histologique d'un intestin grêle sain (Gx40).
- (C) : Coupe histologique d'un CNE intestinal (Gx10).
- (D) : Coupe histologique d'un CNE intestinale (Gx40).

4.8. Etude immunohistochimique

4.8.1. Répartition selon l'application d'immunomarquage

39% des biopsies reçues ont bénéficié d'une étude immunohistochimique pour confirmer le diagnostic. Cependant, cette technique n'a pas été faite chez le reste des patients soit 61% (Fig 46).

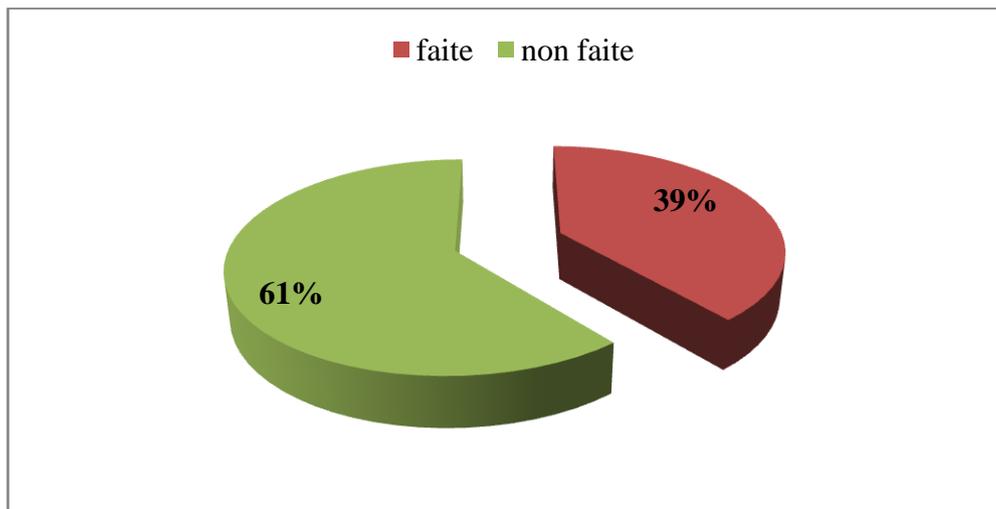


Figure 46 : Répartition des cas selon le diagnostic par immunomarquage.

Le diagnostic positif des TNE digestives repose sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques ; de nombreuses recommandations nationales et internationales ont notamment clarifié les arguments immunohistochimiques nécessaires et suffisants, au diagnostic des TNE gastroentéropancréatiques [18].

Malheureusement, la majorité de nos cas n'ont pas bénéficié de l'étude immunohistochimique pour confirmer le diagnostic.

4.8.2. Répartition selon les marqueurs neuroendocrines utilisés

Dans notre étude, on a noté l'utilisation des marqueurs neuroendocrines généraux (Tableau 13).

<u>Marqueurs utilisés</u>	<u>Pourcentage</u>
NSE, chromogranine, synaptophysine, ki67	42.8%
NSE, chromogranine, synaptophysine	14.3%
NSE, chromogranine, 5HIAA	14.3%
NSE, chromogranine, cytokératine	14.3%
NSE, cytokératine	14.3%
Total	100%

Tableau 13 : Répartition des cas selon les marqueurs neuroendocrines utilisés.

C'est évidemment lorsque le diagnostic morphologique est difficile que l'étude immunohistochimique prend tout son intérêt pour confirmer la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale. Cette étude est cependant recommandée dans tout les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, pour apporter la preuve objective de la différenciation neuroendocrine de la lésion [18].

La plupart des recommandations récentes considèrent que deux marqueurs seulement sont nécessaires et suffisants, s'ils sont positifs, pour affirmer le diagnostic de TNE gastroentéropancréatiques : la CgA et la Syn. L'utilisation des (nombreux) autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention [18].

La CgA est un marqueur tissulaire très spécifique de la différenciation neuroendocrine, mais sa sensibilité n'est pas parfaite.

Elle est excellente dans la grande majorité des TNE gastroentéropancréatiques bien différenciées, ou elle est fortement exprimée, à l'exception de certains sous-groupes particuliers, comme certaines TNE de l'appendice et la plupart des TNE rectales, qui sont habituellement négatives pour la CgA, alors qu'elles expriment une autre protéine de la même famille, la CgB, peu utilisé en pratique courante [18].

La synaptophysine a l'intérêt d'être plus sensible que la chromogranine A : c'est le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine. Elle est en particulier habituellement exprimée par les TNE peu différenciées. En revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A [18].

En revanche, Selon certaines recommandations internationales, l'expression d'un seul de ces deux marqueurs est insuffisante pour affirmer la nature neuroendocrine de la prolifération tumorale, elle doit reposer sur la mise en évidence d'au moins deux marqueurs [18].

La plupart des formes peu différenciées n'expriment pas la chromogranine A et la synaptophysine. C'est dans cette situation que l'utilisation d'autres marqueurs neuroendocrines est systématique, dont les plus connus sont : N-CAM (CD-56) ou NSE.

Cependant, L'évaluation de l'index Ki 67 a un intérêt pronostique dans les tumeurs endocrines de l'intestin antérieur (pancréas, estomac), mais cet intérêt n'est pas démontré dans les tumeurs de l'intestin moyen (iléon, caecum). Il a été montré que l Ki 67 est inversement corrélé avec la survie [18].

En effet, on a noté dans notre étude que les marqueurs tissulaires les plus utilisés sont : la NSE et la chromogranine A, car la pluparts de nos cas présentent des CNE bien différenciés.

Cependant, lors de l'étude immunohistochimique de nos lames, on a utilisé la chromogranine A et le Ki67 pour confirmer la présence de TNE au niveau du pancréas, et la chromogranine A et le CD56 pour confirmer la présence d'une TNE au niveau du jéjunum.

4.8.3. Exploration microscopique du marquage

La confirmation du diagnostic est réalisée grâce à une étude immunohistochimique.

L'observation du marquage positif des chromogranines A montre que ces derniers sont concentrés dans la matrice des grains de sécrétion et sont libérés dans le milieu extérieur en même temps que les hormones qu'elles accompagnent [14].

La lame de CNE pancréatique montre un marquage positif de chromogranine A (Fig 47), et de l'index de prolifération Ki 67 (Fig 48). La réaction positive se manifeste par l'apparition d'une couleur marron.

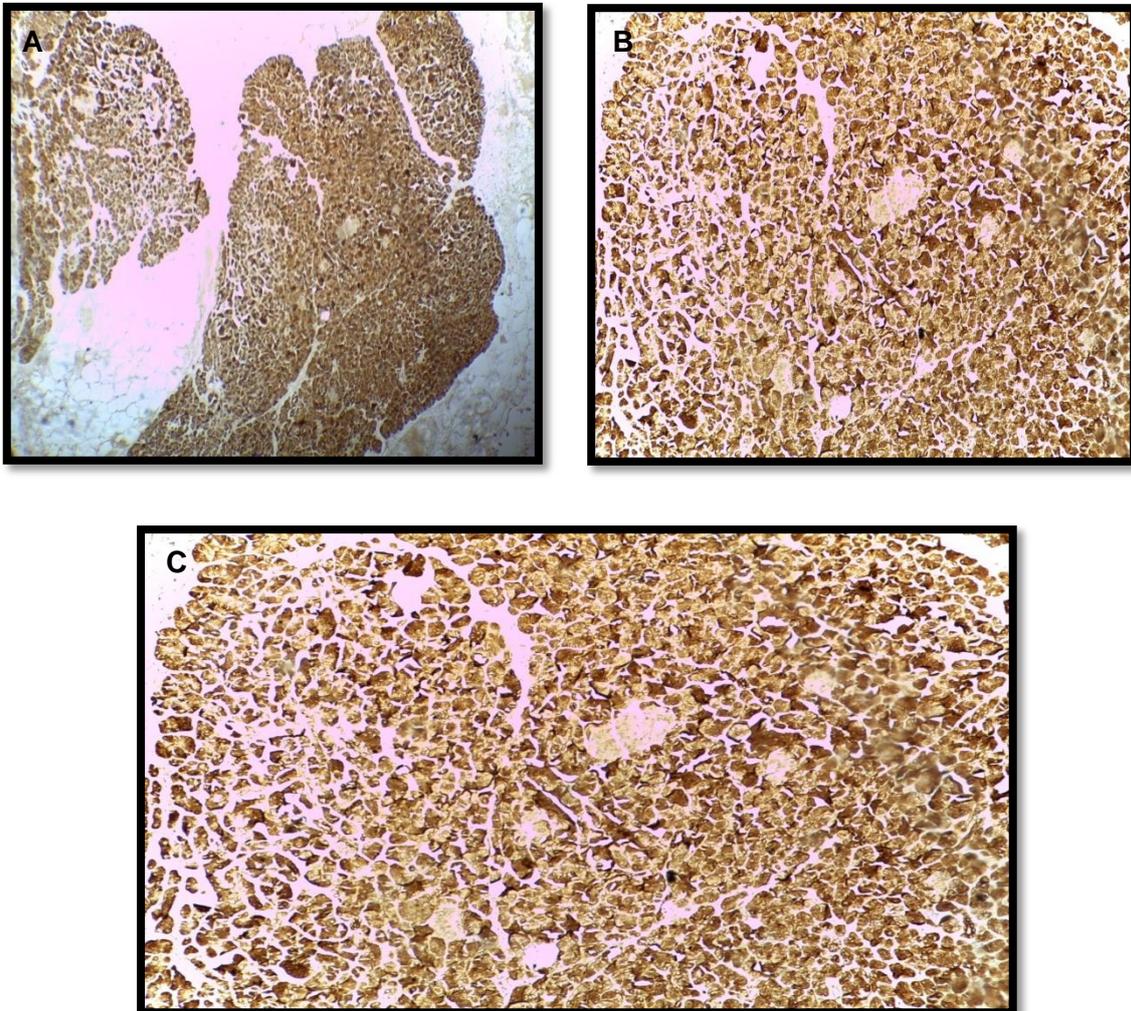


Figure 47: Révélation immunohistochimique de chromogranine A.

(A) x4, (B) x10, (C) x40.

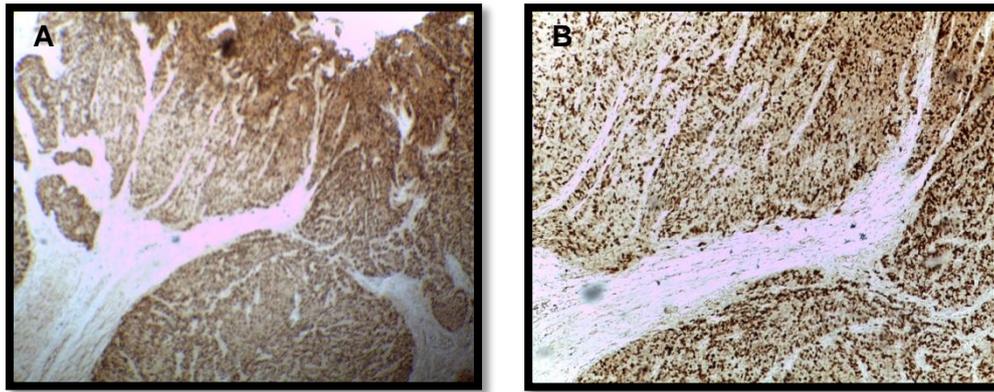


Figure 48 : Révélation immunohistochimique de Ki67.

(A) x4, (B) x10.

L'examen morphologique sur les biopsies ainsi que la technique d'immunohistochimie nous ont permis de confirmer le diagnostic des TNE digestives.

Dans notre étude le marquage par le chromogranine A a révélé des résultats meilleurs que les autres marqueurs neuroendocrines, ceci peut être expliqué par sa grande spécificité et sensibilité.

En effet, grâce à l'étude histologique et immunohistochimique on a pu classer les TNE digestives selon le grade histologique, suivant la classification OMS 2010 et celle de TNM.

5. Résultats relatifs au traitement

5.1 Répartition selon le traitement appliqué

72% des cas ont bénéficié de traitement anti-tumoral qu'il s'agit de la chirurgie, 56% ont fait appel à la chimiothérapie, 33% ont bénéficié de traitement par les analogues de la somatostatine, alors que 28% ont fait appel à la thérapie ciblée (Fig 49).

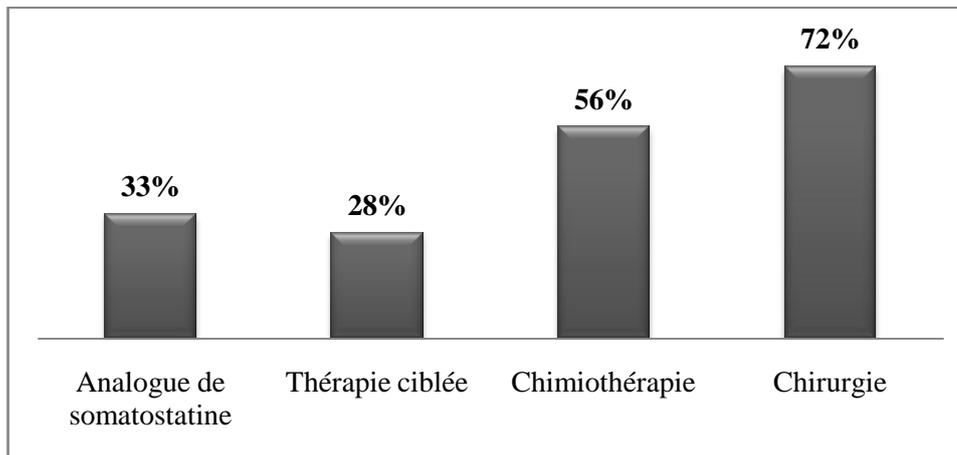


Figure 49 : Répartition des cas selon le traitement pratiqué.

Le type de traitement dépend essentiellement de la localisation de la tumeur (duodénon pancréatique ou du tube digestif), des facteurs d'agressivité tumorale (grade, pente évolutive, existence des métastases extra-hépatiques et notamment osseuses), du volume tumoral hépatique, de l'espoir de résecabilité secondaire et de l'état général du traitement [19].

La chirurgie concerne essentiellement les TNE bien différenciées. Elle est le seul traitement curatif des TNE au stade locorégionaux, notamment de l'appendice, du rectum, du poumon, du pancréas ou de duodénum [34].

La résection chirurgicale est le traitement de référence des métastases hépatiques, lorsqu'elles sont résécables en totalité, de croissance lente à indice de prolifération faible (Ki 67 <10%) [19].

Actuellement en France, la chirurgie est indiquée dans les CNE du tube digestif et pancréatique à visée curative donc en l'absence de métastase ganglionnaire, chez un patient en bon état général. Il en est de même pour les recommandations américaines [19]

D'autre part, La chimiothérapie est le traitement de référence si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment ci celle-ci permettant d'envisager un geste de résection chirurgicale secondaire. Toutefois, les TNE ne sont pas très chimiosensibles d'une manière générale, et en particulier celles provenant du tube digestif. La chimiothérapie peut néanmoins apporter un bénéfice chez des patients sélectionnés ayant une TNE pancréatique et/ou présentant des signes d'agressivité (progression rapide ou grade élevé)[26].

Les analogues de la somatostatine, outre leur action symptomatique, ont une action antitumorale démontrée et peuvent être proposés comme traitement de première ligne en cas de tumeurs carcinoïdes métastatiques lentement évolutives et avec un envahissement hépatique modéré[26].

Les thérapies ciblées, qui agissent sur les voies de signalisation impliquées dans le processus prolifératifs et angiogéniques, pourraient en revanche constituer une approche prometteuse[35].

Tout a fait, dans notre étude on a remarqué que la majorité de nos patients ont bénéficié de différents types de traitements mentionnés ci-dessus.

5.2 Répartition selon le traitement chirurgical réalisé

Il s'agit d'une résection tumorale primitive dans la quasi-totalité de nos patients ; 46% de nos cas ont subi une résection intestinale, 24% ont fait appel à une duodéno pancréatectomie, 15% ont bénéficié d'une résection iléocolique droite, le reste des cas (soit 15%) ont fait une appendicectomie droite (Fig 50).

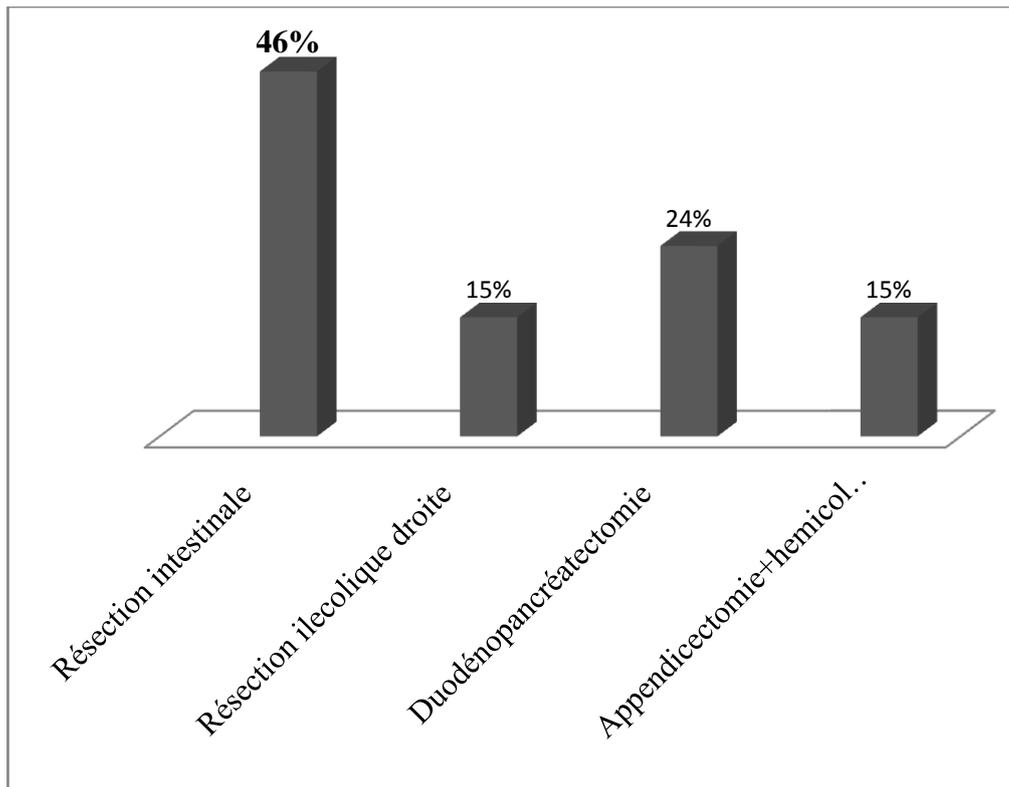


Figure 50 : Répartition des cas selon le type du traitement chirurgical réalisé.

L'ensemble de l'intestin grêle doit être exploré du fait de la fréquence multiplicité de ces tumeurs (20 à 40%). La résection intestinale doit être la plus limitée possible étant donné le risque ultérieur de syndrome de grêle court. Le curage ganglionnaire doit être systématique [19].

Pour les TNE duodéno pancréatiques, le traitement curatif sur la résection chirurgicale, même en cas d'extension régionale, sauf en cas de risques opératoires ou de séquelles trop important [19].

Les TNE appendiculaires sont le plus souvent découvertes fortuitement à l'occasion d'une intervention chirurgicale réalisée pour un syndrome appendiculaire. A l'inverse, une colectomie droite complémentaire avec curage ganglionnaires doit être discutée en cas de taille (>20mm) [19].

Les TNE coliques doivent être prises en charge par chirurgie carcinologique de manière comparable aux adénocarcinomes. Les TNE rectales sont le plus

souvent réséquées en première intention lors de leur découverte, généralement fortuite endoscopique [19].

Finalement, ces données sont en accord avec nos résultats d'où la majorité de nos patient ont fait appel en premier temps à la chirurgie.

5.3 Répartition selon le nombre de cure

39% des patients ont reçu 4 à 6 cures, alors que 17% seulement ont reçu 1 à 3 cures. Mais malheureusement 44% des cas n'ont pas bénéficié de chimiothérapie (Fig 51).

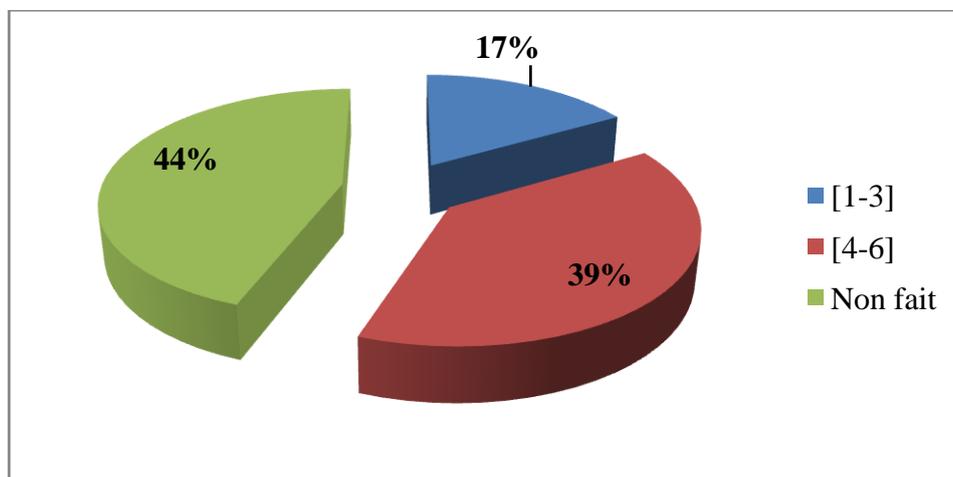


Figure 51 : Répartition des cas selon le nombre de cure.

Les grands principes du traitement chirurgical des tumeurs digestives s'appliquent aux tumeurs carcinoïdes et comportent une exérèse à visée curative, sans transfusion, avec un curage ganglionnaire régionale, dont l'extension est en fonction de la taille présumée de la tumeur primitive et de l'extension lymphatique fréquente de ces tumeurs [19].

6 Répartition selon la surveillance et le suivi

6.1 Répartition selon la surveillance de la tumeur

61% des cas ont manifesté une progression de la tumeur, 17% des cas présentent une rémission complète de la tumeur, 11% des cas ont manifesté une stabilité de la tumeur, le reste des cas (soit 11%) sont perdu de vue (Fig 52).

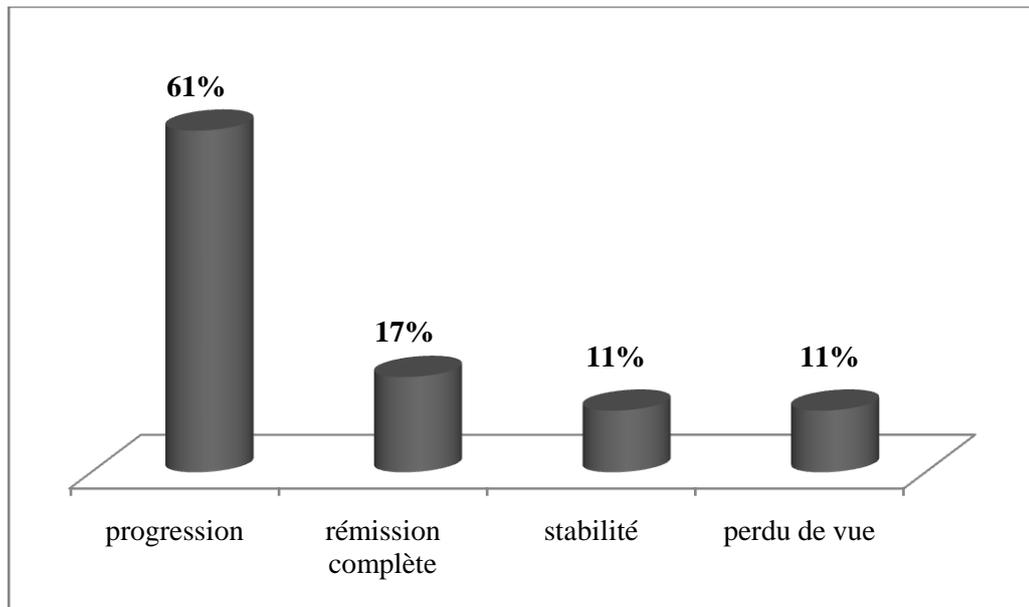


Figure 52 : Répartition des cas selon la surveillance de la tumeur.

En cas de progression à plus de 6 mois de la fin de la chimiothérapie de première ligne avec sels de platine, il est recommandé de réintroduire le même schéma. En cas de progression de à moins de 6 mois de l'arrêt de la première ligne, une chimiothérapie de deuxième ligne peut être proposée [17].

Malheureusement, la majorité de nos patients ont manifesté une progression tumorale.

6.2 Répartition selon l'évolution thérapeutique

La moyenne d'évolution thérapeutique des TNE digestives de nos patients est de 13,7 mois.

Guérison complète de 61 % des cas après le premier semestre du traitement, 28% des cas ont subi une guérison complète après le deuxième semestre, et le reste des cas (soit 11%) ont subi une guérison complète après le troisième et le quatrième semestre (Fig 53).

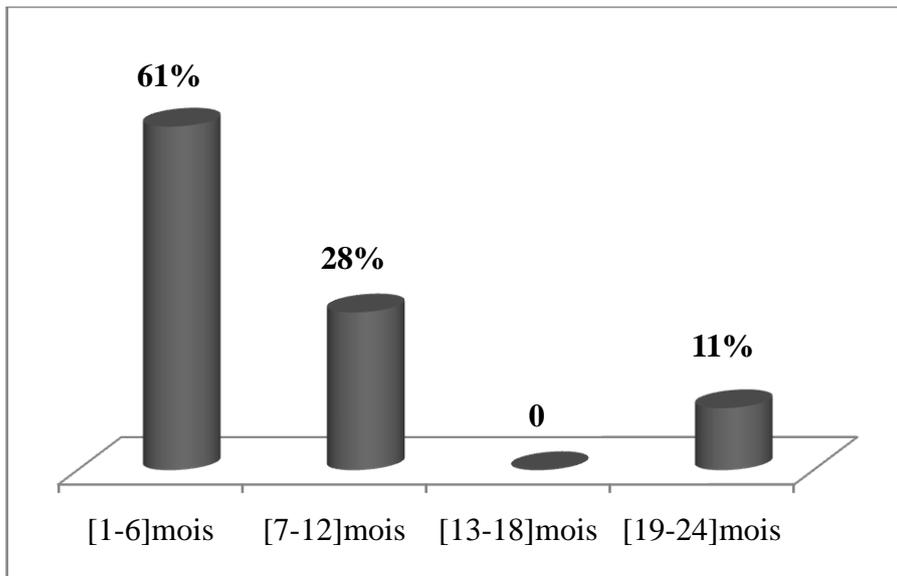


Figure 53 : Répartition des cas selon l'évolution thérapeutique.

En raison de la croissance souvent lente des TNE bien différenciées, l'appréciation de l'évolutivité tumorale doit parfois se faire sur des longues périodes et se référer à des examens faits 6 mois ou 12 mois plus tôt [2].

La survie des patients avec une TNE métastatique bien différenciée pouvant être très prolongée (survie médiane 5 ans, survie > 10 ans non exceptionnelles), la stratégie thérapeutique doit prendre en compte les risques immédiats des traitements (notamment chirurgicaux) et la nécessité d'éviter la toxicité séquellaire des traitements, qui pourraient interdire d'autres lignes thérapeutiques [2].

6.3 Répartition selon le statut de survie

La majorité des cas (soit 94 %) sont encore vivants, alors que seulement 6 % des cas sont décédés (Fig 54).

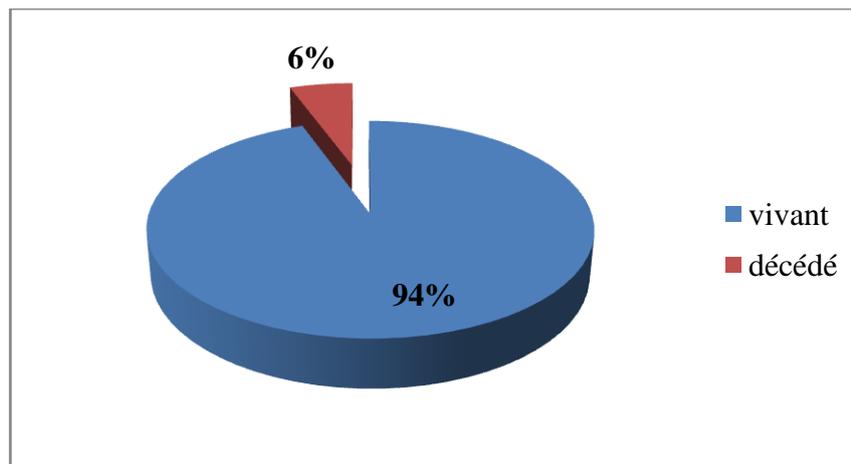


Figure 54 : Répartition des cas selon le statut de survie.

L'information sur la maladie est utile mais rappelons qu'elle peut être source de stress et doit rester une démarche encadrée par l'équipe soignante qui prend en charge le patient [21].

Cependant, le point positif constaté c'est que la majorité totale de nos patients sont encore vivants.

Conclusion

Dans presque tous les pays du monde, une augmentation inquiétante des taux d'incidence des TNE digestives est observée ces dernières années. A l'heure actuelle, cette augmentation reste encore inexpliquée car aucun facteur étiologique ne permet à lui seul de l'expliquer.

Notre étude est réalisée au niveau du CHU de Constantine au cours d'une période de 5 ans allant de Décembre 2015 jusqu'au Janvier 2010, et qui a porté sur un nombre de 18 cas souffrant de cette pathologie (soit 0.3 % de l'ensemble des cancers confirmés histologiquement au sein du service d'Oncologie médicale).

La moyenne d'âge dans notre population est de 49.5 ans avec une prédominance masculine (soit 67 %), dont la moitié des cas réside à Constantine. Cependant, la douleur abdominale est le motif le plus fréquent (soit 39 %).

Le bilan d'extension a été réalisé chez tous nos patients, et il a permis de les classer selon le stade d'évolution de leurs tumeurs ; ainsi le stade IV avait une forte représentativité (soit 83%).

La technique d'histologie nous a permis de classer nos patients selon le type histologique ; où on a conclu que 44 % des cas ont des tumeurs de grade G2(selon la classification OMS 2010).

La technique d'immunohistochimie joue un rôle très important dans la prise en charge de ces tumeurs. Dans notre étude on a trouvé que seulement 39 % des cas ont bénéficié de cette technique, cela peut être expliqué probablement par le manque des moyens et le coût très cher des marqueurs tumoraux.

Les options thérapeutiques disponibles ont connu des progrès considérables ces dernières années, mais la chirurgie d'exérèse, lorsqu'elle est possible ; reste la pierre angulaire de la prise en charge des TNE digestives et représente le seul traitement à visée curative.

En revanche, on a signalé que la majorité de nos cas (soit 94 %) sont encore vivants, ce qui prouve l'efficacité du traitement établi.

En effet, La recherche mondiale a permis de montrer l'intérêt des traitements ciblés dans l'arsenal thérapeutique de ces tumeurs; cette biothérapie permet d'augmenter significativement la survie et le temps sans rechute de la maladie.

Pour conclure, notre travail reste un travail fondamental et modeste, dont on a regroupé des paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives.

Enfin, il est temps de s'intéresser à cette pathologie dans notre pays, et d'essayer de la prendre en considération dans les différents registres nationaux des cancers, et pourquoi pas de créer des groupes d'études spéciaux qui visent à améliorer la prise en charge des patients souffrant de cette maladie.

Références bibliographiques

[1] **Sandra Granier**. Thèse pour le doctorat en médecine. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen 2015

[2] **Walter T ; Scoazec JY ; Lepage c**. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives en France. Hépatogastro et oncologie digestive 2013 ; 20 : 160-166. Doi : 10.1684/hpg.2013.0852

[3] **Scoazec JY ; Anne C**. Une nouvelle classification OMS des tumeurs neuroendocrines digestives. Annales de pathologie 2011 31, 88-92

[4] **GTE (Groupe d'étude des tumeurs endocrines)**

http://www.reseau-gte.org/index.php?section=article&id_article=264

[5] **DJazairess** : rencontre internationale sur les TNE.

file:///C:/Users/NASOFT/Desktop/Site%20internet/Djazairess%20_%20Rencontre%20internationale%20sur%20les%20tumeurs%20neuroendocrines%20digestives.html

[6] **Saint André JP ; Dupre F ; Chenue S et al**. Histopathologie des tumeurs neuroendocrines.

Annale d'endocrinologie (paris) 1997 ; 58 ; 101-111.

[7] **2017 Société canadienne du cancer**. www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancertype/neuroendocrine/neuroendocrine-tumours/the-neuroendocrine-system.

[8] **Encyclopédie médicale. MEDIX** : système des cellules neuroendocrines <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2006/1/c3502cef-0d0c-4020-a51c-224a3be9a0a9.pdf>

[9] **Oukkal M**. Tumeurs neuroendocrines digestives. Santé-MAG 15 ; février 2013.

[10] **Le grand changement**. Les fonctions des glandes endocrines ; lundi 19 mai 2014. <http://www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/articles/9540-systeme-endocrinien.htm>

[11] **EM consulte** Système neuroendocrinien disséminé et pathologie cervicofaciale : <http://www.em-consulte.com/article/12174/systeme-neuroendocrinien-dissemine-et-pathologie-c>.

[12] **Stéphanie Lopez.** Tumeur neuroendocrine du pancréas (étude de 33 cas). Université de Limoge, faculté de médecine. Revue de littérature 2003 ; 157/1.

[13] **Scoazec JY.** Tumeur endocrine (biologie et physiopathologie). Annal de pathol 2005 ; 25 ; 447-61.

[14] **Yakoub M ; Laban E ; Taris M et al.** Classification et aspect anatomopathologique de tumeurs endocrines digestives. Médecine nucléaire 33 ; 2009 ; 680-688

[15] **Erudite wnt.** Cellules souches intestinale des liaisons dangereuses

<https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2006-v22-n8-9-ms1423/013773ar/>.

[16] **Saint André JP ; Valo S.** Anatomie pathologique de tumeur neuroendocrine. e.mémoires de l'académie nationale de chirurgie 2003 ; 2(3) ; 47-52

[17] **Nadia Ait Lhachmi.** Tumeurs neuroendocrines digestives. Université CADI AYYAD. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse 37 ; 2011.

[18] **ScoazecJy ; Anne C .**Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que la pathologie doit faire en 2014. Annale de pathologie 2014 ; 34 ; 40-50.

[19] **Kianmanesh R ; O'Toole D ; Sauvanet A.** Traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines gastro-enter pancréatique. Revue de la littérature 2005 :142 ; 3.

[20] **Oukkal M ; Bouzi K.** Tumeurs neuroendocrines digestives. Santé-MAG 15 ; février 2013.

[21] **Gustave Roussy.** Tumeurs neuroendocrines. Cancer campus info- patient www.gustaveroussy.fr.

[22] **Episode de flush cutané.**

<https://www.google.dz/search?q=flush+cutani+tumeur+endocrine+digestive&source=l nms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjJkYHKl9>

[23] **Trésaires national de cancérologie digestive.** Tumeur neuroendocrine digestive. Chapitre 11. 10/03/2016.www.tcnd.org. (Société national française de gastro enter pancréatique ; la fédération national de lutte contre le cancer ; groupe opérateur multidisciplinaire en oncologie).

- [24] **L'échographie.** <http://www.gastroenterologue-toulouse.fr/informations-aux-patients/les-examens/echo-endoscopie/>
- [25] **Marra MD.** TDM et IRM des tumeurs neuroendocrines. hopital saint-Antoine (paris).<http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2006/1/c3502cef-0d0c-4020-a51c-224a3be9a0a9.pdf>.
- [26] **Mestier L.** Tumeurs neuroendocrines digestives. Rev Med Interne (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.012>
- [27] **Université de Nantes.** Place de la chirurgie dans la prise en charge des TNE duodenopancréatique.
- [28] **Réseau TENpath.** Nouvelle classification OMS.Tumeur neuroendocrine digestive. Em-consulte.
- [29] **Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie.**
http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_tne_version_finale_10-3-16.pdf
- [30] **Abid L.** Épidémiologie des cancers en Algérie:problématique des registres des cancers. J. Afr.cancer (2009) 1 ; 98-103.
- [31] **HADDAd K.** Tumeur endocrine du pancréa. Conférence de résidanat de chirurgie générale 4 année 2011-2012 service de chirurgie viscerale et oncologique.
- [32] **Camille LHOTE :**Tumeurs neuroendocrines: épidémiologie.Séminaire DES de gastro-entérologie. Le 07/06/2013.
- [33]**Eric Baudin.** Tumeurs neuroendocrine. Encyclopédie orphanet. Janvier 2000. www.Orpha.Net.
- [34]**Anna P ; Marie W ; Magali S et al.** Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différencié. [http. dx.doi.org](http://dx.doi.org) .bullcan 2016 ; 06.
- [35]**Boussaha T ; Rougier P ; Taieb J.**Tumeurs endocrines digestives : l'ère des thérapies ciblées Tumeur dossier thématique. La lettre de la cancérologie 3 ; mars 2011.

Annexe

Age	10-20 ans <input type="checkbox"/> -30 ans <input type="checkbox"/> 31-40 a <input type="checkbox"/> 41- <input type="checkbox"/> ans 51-60 ans <input type="checkbox"/> us de 60 ans <input type="checkbox"/>
Sexe	Homme <input type="checkbox"/> femme <input type="checkbox"/>
Origine
Antécédents	Personnel : Familiaux :
Circonstances de découverte	- Symptomatologie digestive (douleur abdominale, rectorragie, syndrome occlusif,.....) <input type="checkbox"/> -Syndrome tumoral (amaigrissement, perte d'appétit, anémie,.....) <input type="checkbox"/> -Métastase (douleur osseuse,.....) <input type="checkbox"/> -Symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale <input type="checkbox"/> -Fortuite (imagerie, chirurgie, endoscopie) <input type="checkbox"/>
Bilan réalisé	<u>Biologique</u> : marqueurs tumoraux : Chromogranine <input type="checkbox"/> HIAA <input type="checkbox"/> Bilan hormonale <input type="checkbox"/> <u>Radiologique</u> : échographie abdomino-pelvienne <input type="checkbox"/> TDM abdominale <input type="checkbox"/> Endoscopie <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> <u>Biopsie et étude anatomo-pathologique</u> : Immunohistochimie <input type="checkbox"/>
Diagnostique	<u>Siège</u> : intestinale <input type="checkbox"/> , gastrique, <input type="checkbox"/> ectale, par <input type="checkbox"/> éatique, pulmo <input type="checkbox"/> ire Autres <input type="checkbox"/> Classification immuno-histologie : <u>Métastases</u> : oui <input type="checkbox"/> n <input type="checkbox"/>
Traitement	Chirurgie <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Traitement anti sécrétoire <input type="checkbox"/> Radiothérapie <input type="checkbox"/> Traitement locaux guidé (chimio-embolisation hépatique) <input type="checkbox"/>
Suivi	<u>Rythme</u> : Semestriel <input type="checkbox"/> , Annuel <input type="checkbox"/> , Individuel <input type="checkbox"/> <u>Moyens</u> :- Biologiques : Bilan hormonal <input type="checkbox"/> Marqueurs tumoraux <input type="checkbox"/> -Radiologiques <input type="checkbox"/> <u>Extension</u> : Oui <input type="checkbox"/> Non, <input type="checkbox"/> calisation :

Résumé

Résumé

Ce travail repose sur une étude rétrospective effectuée dans le service d'Oncologie médicale de CHU Ibn Badis Constantine, afin d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives dans la région de Constantine. Cette étude a été faite sur une période de 5 ans s'étalant de Décembre 2015 à Janvier 2010, et elle a colligé 18 cas histologiquement confirmés : le lot comporte 12 hommes et 6 femmes, avec une moyenne d'âge de 49.5 ans, et un sex-ratio de 2. Le diagnostic a été fait à un stade relativement tardif, et a été retenu sur l'examen anatomopathologique. Dont on a révélé une fréquence élevée des TNE intestinales (44%), et pancréatiques (22%) par rapport aux autres atteintes. Les TNE digestives peuvent s'exprimer par des manifestations pouvant être secondaires à une hypersécrétion hormonale, ou liés aux symptômes de la masse tumorale. Toutefois, malgré les progrès d'investigation et de traitement. Le diagnostic des TNE digestives reste encore trop souvent tardif. A cet effet, il sera intéressant de réaliser plus d'études, afin de mieux comprendre ce type des tumeurs rares.

Mots clés : Système neuroendocrine du tractus gastro-intestinal -Tumeurs neuroendocrines digestives- Epidémiologie- Examen anatomopathologique

Abstract

We have achieved a retrospective study in the service of Oncology, Ibn Badis in Constantine, in order to study the epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic and evolutionary of digestive endocrine tumors in Constantine. This study was done over a period to 5 years (December 2015 to January 2010), it collected 18 cases histologically confirmed. The lot included 12 men and 6 women with a mean age of 49.5 years and a sex ratio of 2. The diagnosis was made at a relatively late stage; it has been made on the anatomico-pathological examination, whose the intestinal tumors are the most frequent (44%), followed by the pancreatic tumors (22 %) compared to other violations. They can express themselves through events that might be secondary to hormonal hypersecretion or related to the symptoms of the tumor mass. However, despite progress in methods of investigation and treatment, the diagnosis of digestive endocrine tumors is still too late. For this purpose, it will be interesting to carry out more studies, in order to better understand this type of rare tumors.

Key Words : Neuroendocrine system of the gastrointestinal tract - Neuroendocrines digestive tumors –Epidemiology - Anatomico-pathological examination

ملخص

اعتمدنا في هذا العمل على دراسة رجعية و التي اجريت بمصلحة الانكولوجيا بالمركز الاستشفائي الجامعي بقسنطينة. قصد تحديد المظاهر الوبائية, السريرية, التشخيصية, العلاجية, والتطورية لمرض اورام الجهاز الهضمي الصماء في منطقة قسنطينة. اجريت هذه الدراسة في مدة 5 سنوات والتي تراوحت ما بين ديسمبر 2015 و جانفي 2010. وقد شملت 18 حالة مثبتة تشريحيًا منها 12 رجلا و 6 نساء. حيث تمثل متوسط العمر حوالي 49.5 سنة, اما نسبة الجنس فقد تمثلت ب2. تم تشخيص المرض في مرحلة متأخرة نسبيا, و قد اعتمد اساسا على الفحص التشخيصي المرضي و قد تبين ان اورام المعي الدقيق الصماء هي الاكثر شيوعا بنسبة 44 % تليها اورام البنكرياس الصماء بنسبة 22% مقارنة بباقي الاورام الصماء. يمكن لهذا المرض ان يعبر عن نفسه من خلال اعراض اما ان تكون مرتبطة بفرط الافراز الهرموني او بكتلة الورم. على الرغم من تقدم اساليب التشخيص والعلاج, فان اورام الجهاز الهضمي الصماء غالبا ما تشخص بعد فوات الاوان. علاوة على هذا فانه من المستحسن القيام بمزيد من الدراسات قصد فهم ادق لهذا النوع من المرض النادر جدا.

الكلمات المفتاحية: نظام الغدد الصماء العصبية في الجهاز الهضمي- اورام الجهاز الهضمي الصماء -علم الوبائيات-الفحص التشريحي .

Année universitaire : 2016-2017

**Présenté par : Mechehoud Nihed
Arioua Afnen**

**Etude rétrospective sur les tumeurs neuroendocrines digestives dans
la région de Constantine : aspects épidémiologiques et
anatomopathologiques**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immuno-
Oncologie

Ce travail repose sur une étude rétrospective effectuée dans le service d'Oncologie médicale de CHU Ibn Badis Constantine, afin d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives dans la région de Constantine. Cette étude a été faite sur une période de 5 ans s'étalant de Décembre 2015 à Janvier 2010, et elle a colligé 18 cas histologiquement confirmés : le lot comporte 12 hommes et 6 femmes, avec une moyenne d'âge de 49.5 ans, et un sex-ratio de 2. Le diagnostic a été fait à un stade relativement tardif, et a été retenu sur l'examen anatomopathologique. Dont il a révélé une fréquence élevée des TNE intestinales (44%) et pancréatiques (22%) par rapport aux autres atteintes. Les TNE digestives peuvent s'exprimer par des manifestations pouvant être secondaires à une hypersécrétion hormonale, ou liés aux symptômes de la masse tumorale. Toutefois, malgré les progrès d'investigation et de traitement. Le diagnostic des TNE digestives reste encore trop souvent tardif. A cet effet, il sera intéressant de réaliser plus d'études, afin de mieux comprendre ce type des tumeurs rares.

Mots clés : Système neuroendocrinien du tractus gastro-intestinal- Tumeurs neuroendocrines digestives- Epidémiologie- Examen anatomopathologique

Laboratoire de recherche : Laboratoire d'anatomopathologie de CHUC

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme Elouar.I (Maitre de conférences A-UFM Constantine).
Rapporteur : Mme Aggoune.C (Maitre de conférence B-UFM Constantine).
Examineur : Mme Benlatrache.M (Maitre assistant A-UFM Constantine).

Date de soutenance : 04/07/2017