



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

Année 2023

Thèse N° 035

**Aspects anatomopathologiques et épidémiologiques
des tumeurs neuro endocrines digestives
Etude rétrospective 2012 à 2021**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/01/2023

PAR

Mr. Amre Mouabad

Né le 30/09/1997 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Tumeurs neuroendocrines digestives – profil épidémiologique – aspect
anatomopathologique – immunohistochimie.

JURY

Mme. M. Khouchani

chef du service d'oncologie –COH– .

PRÉSIDENT

Mr. A. Fakhri

Professeur d'anatomie pathologie.

RAPPORTEUR

Mr. A. Belbachir

Professeur d'anatomie pathologie.

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



رَبِّ أَوْزِعْنِي
أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ
فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

doyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICH MohamedAmine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru

			maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice etplastique	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embyologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive,santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie -Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice etPlastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice etplastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation etRéhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio-organique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation

AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio- organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUIA Btissam	Radiologie

LISTE ARRÊTÉE LE 26/09/2022



DÉDICACES





Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse...

الله

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.
Sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti*

A ma très chère mère : Kenza Lalaoui Kamal

À Toi ma douce et tendre maman, nulle expression ne saurait transmettre l'amour que je porte pour toi. Depuis ma naissance, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leurs vies. Ta gentillesse et ta bonté sont sans limites. Je n'ai jamais manqué de rien auprès de toi. Tu m'as comblée avec ta tendresse et affection dès mon premier jour. Tu m'as tout donné, tout transmis, et tu as sacrifié ta vie pour que je sois là où je suis aujourd'hui. Tu es ma boussole, qui m'a toujours guidé dans mes moments de doute et de faiblesse.

Tes yeux, remplis d'amour et de courage, m'ont élevé au-dessus de tous les obstacles de la vie. Le sens de la responsabilité et la détermination que tu m'as inculqué seront toujours en moi. Tu ne peux savoir la joie que je ressens lorsqu'on me félicite de l'éducation que j'ai reçue. C'est grâce à toi que je suis aujourd'hui médecin. Que mon travail soit témoin du grand amour, affection et gratitude que j'ai pour toi. Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout mal, t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois, je t'aime.

A mon très cher père : Abdelfattah Mouabad

Long a été le chemin, nombreuses ont été les contraintes. Mais tu as su tenir tête, et te sacrifier, depuis le jour où je suis né. Comblé est le mot, quand je repense à l'amour que tu me portes, et qui a bercé mon enfance. Ta sagesse, ton sang-froid et ta patience, font de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu as su créer la balance, aux côtés de maman, afin que je puisse recevoir la meilleure éducation possible.

J'espère te rendre fier papa, et honorer ton nom. Je t'aime.

A ma chère Grand Mère Aicha El Baz

Tu as pris soin de moi depuis tout petit, tu m'as élevé pour que je devienne l'homme que je suis aujourd'hui, merci pour ton sourire, ta bonne humeur et ta bonté toujours accueillants. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour toi, je te remercie, pour ton support et tes encouragements.

Puisse Dieu te préserve et te procure le bonheur et une longue vie

A ma petite soeur Aliae

Tu es la petite gâtée de la famille, tu es ma petite princesse bien protégée Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour toi.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserve du mal, te comble de santé et de bonheur et te trace le chemin que tu souhaites.

A mon cher frère Assim

Ta place dans mon cœur et dans ma vie ne pourrait guère être remplacée. Je t'aime énormément et éternellement. Tu es mon autre moitié, tu es mon bras droit. Je te souhaite un avenir brillant, et je te donne ma parole d'honneur d'être toujours là à tes côtés, et de te soutenir en toutes circonstances, et ne t'inquiètes pas, tous les deux, main dans la main, nous accomplirons de belles choses au futur

A ma famille maternelle,

Mes chères tantes, Mina, Rachida, Siham, Majida. mes chers oncles, Moulay Tayeb et Moulay Youssef. Merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous avez toujours été à l'écoute. Petits et grands, veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon affection. Que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé.

A ma famille paternelle,

à la mémoire de mon Oncle Simohamed Mouabad, un homme de Calibre, de Sagesse, je veillerais à suivre tes pas et tes conseils. à mon oncle Abdellatif, ma tante Malika, Najia, Khadija et à toute la famille Mouabad,

Que d'amour et de tendresse j'ai reçu de votre part. Merci pour tous les magnifiques moments que nous avons passé ensemble depuis ma naissance, pour votre soutien, vos conseils, et votre amour incomparable. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés et je vous dédie ce travail.

A toute la famille Lalaoui Kamal et Mouabad

J'ai eu une chance inestimable d'être né dans deux familles aussi aimantes, généreuses et soudées. Je me suis toujours senti bercé par votre amour, porté par vos encouragements, et confiant par la sécurité que vous m'avez conférée. J'espère rendre fier mes arrières grands-parents, comme ils continuent à nous rendre tous fiers, des siècles après

A mes meilleurs amis et frères, Elouafi Aymane, Mahdi Rahmoun, Soufiane Slimani et Housni Ilahiane

Rarement les personnes que je considère comme des Frères, mais vous les amis, vous l'êtes. Le destin nous a réunis au moment le plus improbable, et a soudé notre amitié. Dieu m'a fait cadeau au moment où je l'espérais le moins, de meilleurs amis et de frères. Vous avez toujours été à mes côtés, dans les bons moments mais surtout dans les mauvais, me redonnant espoir en l'existence de personnes aussi pures, fidèles et aimantes que vous. Je vous serai à jamais reconnaissant pour votre soutien, Merci pour tout. Puisse Dieu faire perdurer notre amitié, dans ce bas monde et même dans l'au-delà.

***A Oussama Nibou, Mohamed Nadir, Chadi Morchaid, Soufiane Amrani,
Othmane Naouis, Atik Youness, Yasser Idrissi***

A personnes spéciales, places spéciales dans mon cœur. 7 ans d'amitié, beaucoup de moments partagés ensemble, et surtout beaucoup de spontanéité. Derrière votre « folie » se cache un cœur pur, que j'ai toujours apprécié au fil des années. Merci pour tout. Ne changez surtout pas. Que notre amitié dure le plus longtemps possible.

A mes amis d'enfance, Achraf Bougadir, Hajar Kabbaj, Achraf Chehouani, Anas Abounouh, Mohcine Abounouh

Notre amitié était comme une évidence.

En hommage à tous les merveilleux moments qu'on a passés ensemble, et à nos bons souvenirs pleins de délires et de fous rires.

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma loyauté inconditionnelle envers ce lien fort qui nous unit. Sur ce, je vous souhaite plein de bonheur et de réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.

Aux précieux amis rencontrés à la FMPM, entre autres :

Amal Mansoum, Nada Haidar, Reda Chqormani, Hamza Mahboub, Mounir Mchennec, mohamed Safar, Sami Merslmiz, Oussama Misely, Mohamed Meghraoui, Soulaymane Kandry Rody, Ismail Boussouni, mehdi megdich, Sara Nabil... *Écrire mes sentiments pour chacun de vous me demandera sûrement plusieurs thèses. Je vous considère tous, sans exception, comme mes amis. Nous avons partagé des moments qui m'ont laissé me rapprocher de vous. Vous êtes tous des personnes honnêtes, généreuses, bienveillantes et loyales, merci pour votre présence.*

A Docs Voice, et tous ses membres:

Salim Guebbas Benjeloun, Mohammed Nazih Assabbane, Ayoub Gharafi, Khaoula Idsaid, Wafae Toufella, Amal Aoiar, Oumaima Aqbour, Oumaima Kanali, Nouhaila Syrine Hijazi, Saad Mazouni, Assaad Benhajjou, Amine Naciri, Amina Kassous, Rania Bekkal, Assia Oujoud, Hasnae Naciri, Fatima Ezzahra Chebraoui, Imane Slassi, Hala Kharmoudi, Nourchene, Fatine Hourri, Saad Tatari, Mohamed Daouda, Mohamed Kacimi Alaoui, Ismail Laamoud, Adib Remmal, Asma Laaroussi, Yasmine Nil, et la liste est longue... Docs Voice fait partie de Amre, comme Amre fera toujours partie de Docs Voice. Quasiment 6 ans après, je m'apprête à quitter cette faculté, en laissant un club avec des antennes partout dans le Royaume. Que de fierté. Cela n'aurait jamais été possible sans vous tous. Vous avez tous pris conscience qu'intégrer Docs Voice, c'est intégrer une grande famille, aimante, joyeuse, mais surtout déterminée. C'était à chaque fois avec une immense joie que je venais vous rencontrer. Je suis infiniment reconnaissant pour l'amour, le respect et la confiance que vous m'avez tous porté. J'ai tant appris avec vous en ce qui concerne le domaine audio visuel. Nous avons connu les contraintes, les galères, les longs voyages (surtout celui à Oujda pour les Olympiades), les nuits blanches passées au montage, mais nous sommes restés soudés. La première réunion nationale en 2017, les couvertures des olympiades, le magazine, les événements aux instituts français. Tout était beau, précieux. Puisse Dieu ne jamais me faire oublier ces moments. Longue vie à vous, longue vie à Docs Voice. Je vous aime.

A Dr. Salma Belmaachi

Une personne d'une bonté, générosité et compétence remarquable, une personne de calibre. Je vous remercie énormément pour tout le soutien que vous m'avez apporté. Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance

Au Rotaract Menara Marrakech

Merci pour tous les moments passés ensemble. Toute l'expérience positive et activités enrichissantes. Ce n'est que le début d'une longue et belle amitié riche d'expériences et de prospérité.

à l'AEM Marrakech, à IFMSA MOROCCO

Une grande famille, de grandes ambitions, un grand potentiel. C'est 7 ans était pleines de réussite, pleines d'échecs, mais surtout instructives. Le monde de l'IFMSA m'a permis de découvrir de nouveaux horizons, de nouvelles opportunités, de rencontrer de nouvelles personnes. Merci pour tout.

ET FINALEMENT, A AMRE MOUABAD, Amre qui est au fond de moi, je te félicite, je suis très fier de toi, on vient de dépasser une étape importante, une étape parmi plusieurs, une étape qui va nous faciliter d'autres opportunités pour évoluer, grandir et prospérer. Le chemin devant nous est long, plein d'obstacles et de challenges. Tiens bon 'Old Sport', on avance lentement, mais sûrement. je crois en nous, je crois en Moi.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ANASS FAKHRI
PROFESSEUR AGRÉGÉ D'ANATOMIE PATHOLOGIE
À L'HOPITAL MOHAMED VI DE MARRAKECH

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier la responsabilité de ce travail. Je vous en remercie profondément. Je vous suis très reconnaissant pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations. Pour tous vos efforts incomparables, Pour toutes ces longues heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires.

Je vous remercie infiniment pour votre encadrement durant mon cursus médical, à l'Amphi, durant les réunions du comité des affaires estudiantines, vous êtes l'exemple du professeur que tout étudiant souhaite avoir comme tuteur, Cher professeur vous êtes un modèle pour tout étudiant à la FMPM, vous êtes un modèle pour moi.

Vos qualités humaines exemplaires, votre compétence et votre Dévouement sont pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale.

*J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes
Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma vive gratitude, de mes sentiments les plus distingués et de ma plus haute considération*

A NOTRE MATTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE
MADAME LA PROFESSEUR MOUNA KHOUCHANI
PROFESSEUR D'ONCOLOGIE MÉDICALE ET DE RADIOTHÉRAPIE
CHEF DU SERVICE D'ONCOLOGIE DU CENTRE D'ONCOLOGIE ET
HÉMATOLOGIE - CHU MOHAMED VI - MARRAKECH

Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider ce travail de thèse. Votre humanisme, votre générosité et votre sagesse nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et Humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur

A NOTRE MÂTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ANASS BELBACHIR
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIE ET CHEF DU CENTRE DE
RÉGÉNÉRATION A L'HOPITAL MOHAMED VI DE MARRAKECH

Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre noble Jury.

*Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez accueilli.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et notre plus haute estime.*



ABBREVIATIONS



5-HIAA	: Acide 5-Hydroxy Indole Acétique
AEG	: Altération de l'État Général
APUD	: Amine Precursor and Uptake Decarboxylation
CEPD	: Carcinome Endocrinien Peu Différencié
CgA	: Chromogranine A
CNE	: Carcinome Neuroendocrinien
ENEST	: European Neuroendocrine Tumor Society
G1 :	Grade 1
G2 :	grade 2
G3 :	grade 3
GI :	Gastro-intestinal
HE :	Hématéine éosine
IHC	: Immunohistochimie
MINEN	: Mixte Neuroendocrine Non Neuroendocrine Neoplasms
MTE	: Maladie Thromboembolique
N-CAM	: Neural Cell Adhesion Molecule
NEM	: Néoplasie Endocrinienne Multiple
NEN	: Néoplasie Neuro Endocrine
NF1	: Neurofibromatose type 1
NSE	: Neuron Specific Enolase
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SZE	: Syndrome de Zollinger Ellison
SST2	: Récepteur de la Somatostatine de Type 2
Syn	: Synaptophysine
TE	: Tumeurs Endocrines

TNE : Tumeur Neuro Endocrine

TNM : Tumor Node Metastasis

VHL : Von Hippel Lindau



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type de l'étude	5
II. Objectifs de l'étude	5
III. Matériel	5
IV. collecte de données	6
V. Analyse statistique	6
RESULTATS	7
I. type de prélèvement	8
II. répartition selon le sexe	9
III. répartition selon l'âge	9
IV. le siège	10
V. la Clinique	11
VI. histologie	11
VII. les marqueurs immunohistochimiques utilisés :	12
DISUSSION	16
RAPPEL	17
I. Anatomie et physiologie	17
1. Système neuroendocrinien	17
2. Origine et localisation anatomique	17
MPETHODE D'ETUDE	20
I. Circuit du prélèvement tissulaire destiné à l'étude	20
1. Schéma général	20
2. La gestion du matériel tumoral :	21
3. Etapes techniques de l'étude immunohistochimique	24
II. étude macroscopique	25
1. Rôle du pathologiste	25
2. type de prélèvement	25
III. étude microscopique	27
1. objectifs de l'étude histologique	27
2. Techniques d'étude	27
3. Immunohistochimie	27
4. Classifications anatomopathologiques	32
IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	34
1. Incidence	34
2. Âge et ethnie	35
3. Localisation	35
V. les manifestations cliniques	37
1. Mode de découverte	37
2. signes fonctionnels et généraux	37
3. signes physiques	38
VI. Etude anatomopathologique	38
ANALYSES	42
I. Données épidémiologiques	42

1. distribution géographique	42
2. age et sexe	43
3. localisation anatomique	44
II. Données cliniques et paracliniques	45
III. Etude anatomopathologique	48
1. morphologie structurelle	48
2. Différenciation	49
3. les marqueurs	50
IV. Grading	51
V. Pronostic :	51
CONCLUSION	53
RESUMES	55
BIBLIOGRAPHIE	59



INTRODUCTION



Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées au dépens des cellules du système endocrinien diffus et ayant des caractéristiques communes. Ces tumeurs rares représentent 1 % de toutes les tumeurs digestives [1]. Du fait de leur évolution le plus souvent lente, les TNE digestives constituent, après le cancer colorectal [2], l'un des cancers digestifs ayant la plus forte prévalence. Leur incidence, en augmentation sur les dernières décennies

Les TNE digestives peuvent être classées en fonction du site anatomique et sont d'origine embryologique, des hormones et amines produits, de la fonctionnalité, du grade et du stade.

Comme les cellules neuroendocrines sont omniprésentes dans notre corps, les TNE peuvent se former dans différents organes, notamment le tractus gastro-intestinal (GI), le pancréas, les poumons, la vésicule biliaire, le thymus, la glande thyroïde, les testicules, les ovaires et la peau. Environ 20 % des TNE sont associées à des facteurs génétiques héréditaires comme la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) et la neurofibromatose de type 1 (NF-1).

La présence de signes cliniques en rapport avec une sécrétion excessive d'hormones définit le caractère fonctionnel. La fonctionnalité est généralement tardive dans la localisation colorectale, et n'a lieu qu'au stade métastatique.

Plusieurs systèmes de classifications, dont celui de l'OMS qui permet l'évaluation morphologique [3] dans le but de différencier les tumeurs en bien différenciée, peu différenciée et mixte, l'évaluation pronostique, la planification thérapeutique

Les voies moléculaires impliquées dans la genèse des TNE sont toujours en voie d'exploration et de recherche scientifique. Leur connaissance et leur compréhension permettent de développer des thérapies ciblées. Cette voie de recherche a son intérêt dans les cas avancés et non résecables.

Les moyens thérapeutiques ont connu un progrès considérable. Cela est en rapport avec l'évolution des instruments et techniques chirurgicales et l'amélioration des connaissances

concernant le comportement biologique et clinique de ces tumeurs. Le progrès en radiologie est également d'une grande importance pour la topographie, la stadification ainsi que la

Planification thérapeutique et la surveillance. Le seul moyen curatif des TNE localisées reste la chirurgie qui détient de ce fait, une place importante dans la stratégie thérapeutique. Les indications thérapeutiques dépendent essentiellement du site primaire, de l'extension et structures envahies, du grade histopronostique et de la fonctionnalité.

Le rôle du pathologiste est de :

- Poser le diagnostic positif (type histopathologique)
- Fournir les facteurs histo-pronostiques : macroscopie, techniques standards et immunohistochimie
- Grader la tumeur
- Stadifier la tumeur : pTNM

Le but de cette étude est d'analyser les caractéristiques anatomopathologiques et épidémiologiques des TNE digestives diagnostiquées au service d'anatomopathologie du CHU Mohamed 6 Marrakech, cette approche nous permettra de :

- Donner un aperçu sur le profil histologique et immunohistochimique des tumeurs neuroendocrines digestives au niveau de la région de Marrakech
- Donner un aperçu de la symptomatologie clinique des tumeurs neuroendocrines digestives
- Déterminer le profil pronostique de ces tumeurs
- Comparer nos résultats avec ceux de la littérature



MATERIELS ET METHODES



MATERIEL ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective se basant sur l'analyse de la base de données du service d'anatomopathologie du CHU Mohamed 6 de Marrakech, étalée de Janvier 2012 à décembre 2021, et incluant tous les patients présentant une tumeur neuroendocrine de localisation digestive

II. Objectifs de l'étude :

- Rapporter les caractéristiques anatomopathologiques des TNE digestives diagnostiquées au service de notre formation.
- Analyser les facteurs diagnostiques et pronostiques de ces tumeurs.
- Etudier les variations histopathologiques selon le site de la tumeur
- Utiliser le grading OMS 2019 et la classification TNM pour évaluer le profil pronostique

III. Matériel :

Ce travail porte sur 21 patients présentant une TNE digestives diagnostiquées au service d'anatomie pathologie du CHU Mohamed 6 de Marrakech

1. critères d'inclusion :

Diagnostic histologique d'une TNE digestive avec :

- Site primaire estomac-foie-intestin grêle-appendice-vésicule biliaire-grand intestin- grand épiploon- pancréas
- Prélèvement interne

2. critères d'exclusion :

- TNE avec site primaire extra-digestive
- Manque de données dans le compte rendu anatomopathologique et immunohistochimique

- Prélèvement externe

IV. collecte de données :

Les paramètres de l'étude ont été collectés à partir de comptes rendus anatomopathologiques et immunohistochimiques. Une fiche d'exploitation a été réalisée pour faciliter le recueil et l'analyse tout en respectant l'anonymat des patients

V. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et traitées par OFFICE EXCEL, permettant l'analyse statistique descriptive de notre échantillon d'étude dont les résultats seront confrontés à ceux de la littérature ultérieurement.



RESULTATS



Les paramètres étudiés étant l'âge, le sexe, les antécédants (signes cliniques), le siège du prélèvement, le type de prélèvement, la morphologie histologique (architecture, la taille et forme de cellule, le nombre de mitoses), les marqueurs immunohistochimiques, la différenciation/grading et l'atteinte ganglionnaire

I. type de prélèvement :

La prédominance a été notifiée pour les pièces opératoires

- les biopsies simples représentent 23.8% des prélèvements soit 5/21
- les pièces opératoires représentent 76.2% des prélèvements soit 16/21

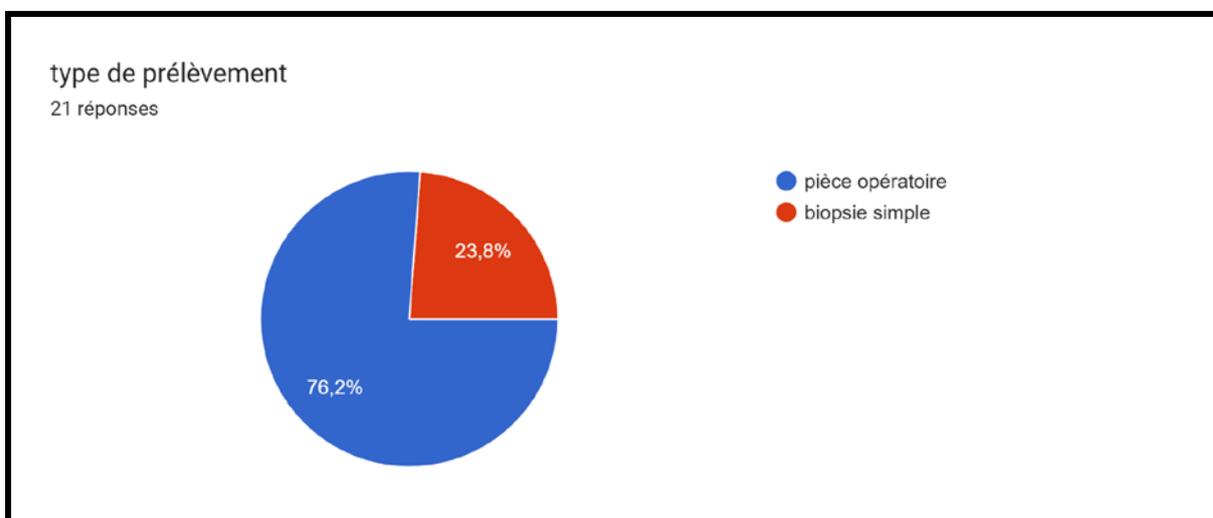


Figure 12 : type de prélèvement en pourcentage

II. répartition selon le sexe :

Une prédominance féminine a été notée

- le sexe masculin représente 28.6% des patients soit 6/21
- le sexe féminin représente 71.4% des patients soit 15/21
- le sexe ratio H/F est de 0.4

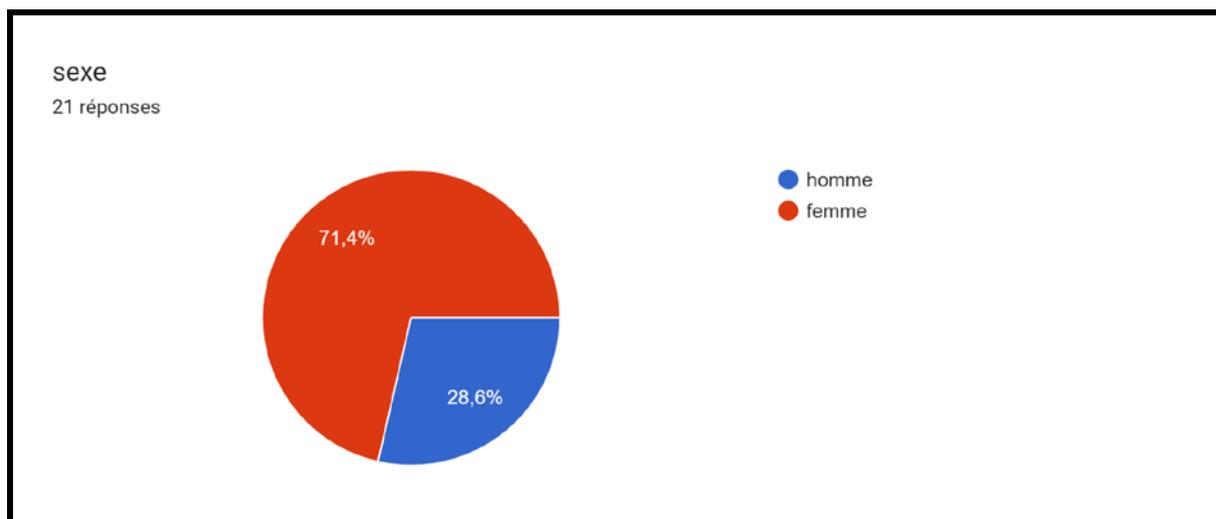


Figure 13 : sexe en pourcentage

III. répartition selon l'âge :

- l'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 21 et 79 ans, avec une moyenne d'âge de 55 ans
- la moyenne d'âge pour les hommes au moment du diagnostic était autour de 53 ans
- la moyenne d'âge pour les femmes au moment du diagnostic était autour de 56 ans

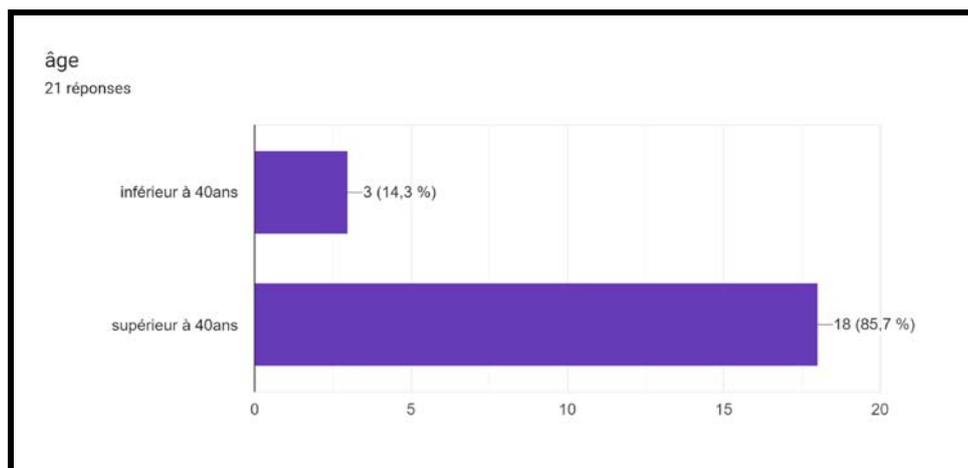


Figure 14 : l'âge en pourcentage

IV. le siège :

- Cinq cas sont de localisation grêlique, dont un dans l'ampoule de Vater
- six cas sont de localisation colique, Cinq d'entre eux se trouvent au niveau de l'appendice, un se trouve au niveau iléo-colique
- Cinq cas sont localisés au niveau du Foie, dont un se trouve dans la vésicule biliaire
- un cas au niveau de la tete du pancreas
- un autre au niveau du grand épiploon
- et un dernier ganglionnaire mésentérique

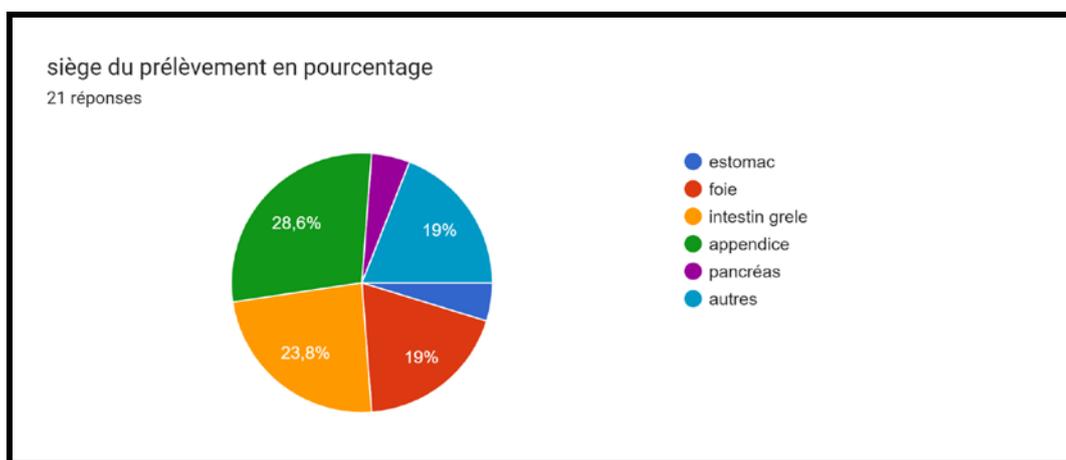


Figure 15 : le siège du prélèvement en pourcentage

V. la Clinique :

Tableau I : manifestations cliniques dans notre étude

symptomatologie spécifique	sexe	nombre de cas
syndrome de Mirizzi (douleurs de l'hypochondre droit, nausées et vomissements)	femme	1 cas
syndrome occlusif (douleurs abdominales, vomissements, arrêt des matières et des gaz)	homme/femme	2 cas
appendicite (aiguë ou suppurée)	homme/femme	2 cas
syndrome carcinoïde	femme	2 cas
maladie de Von recklinghausen	femme	1 cas
ascite	homme	1 cas
autres (symptomatologie non spécifique)	homme/femme	12 cas

VI. Histologie :

- **Architecture** :
 - ✚ Endocrinoïde (90.4%) agencée en lobules, través en nids et en acini,
 - ✚ Effacée agencée en nappes diffuses et îlots
- **Les cellules** :
 - ✚ Monomorphes en disposition palissadique en périphérie,
- **Taille** :
 - ✚ petite à moyenne
- **Mitoses** :
 - ✚ anormales dans 30% de cas, le reste est sans anomalies.

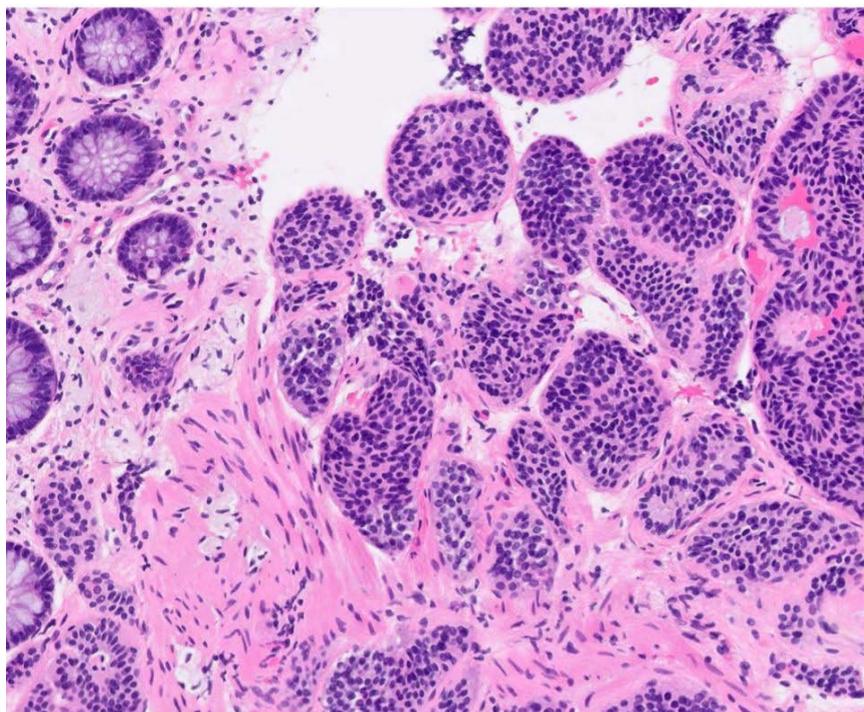


Figure 16 : histologie, tumeur neuroendocrine organisée en nids

VII. les marqueurs immunohistochimiques utilisés :

Pour notre étude, une variété de marqueurs a été exploité pour confirmer le diagnostic, établir le Grading et la classification des TNE digestives :

- 1) marqueur anti-chromogranine
- 2) marqueur anti-synaptophysine
- 3) marqueur anti-CD56
- 4) marqueur anti-Ki67
- 5) marqueur anti-Cytokératine (CK)

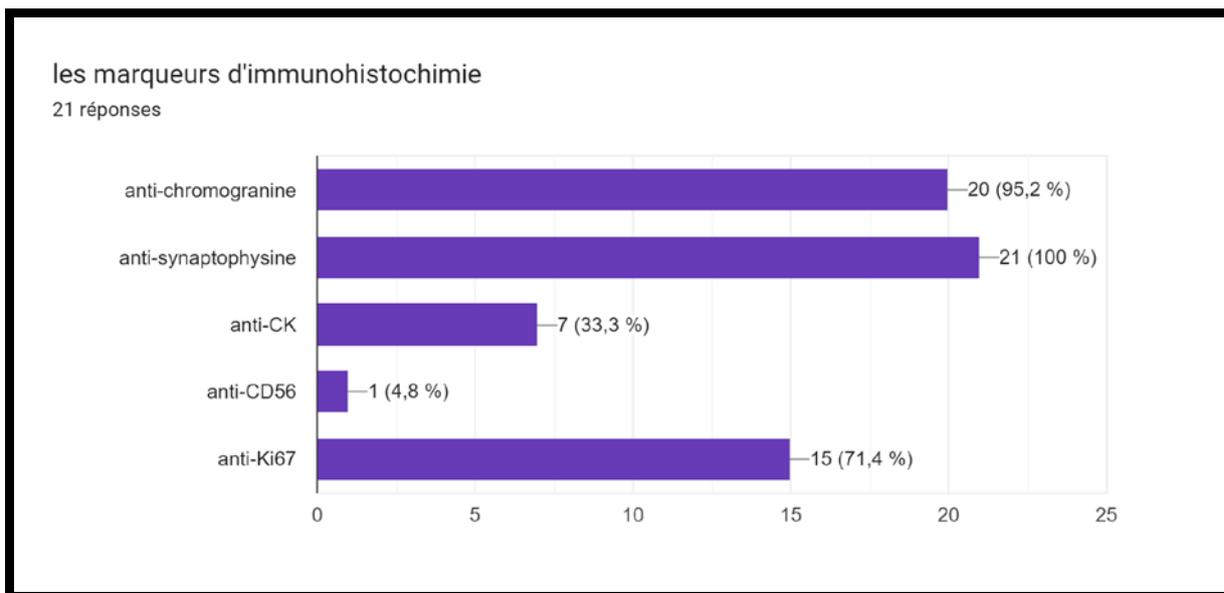


Figure 17 : le pourcentage des marqueurs utilisés

La différenciation histologique :

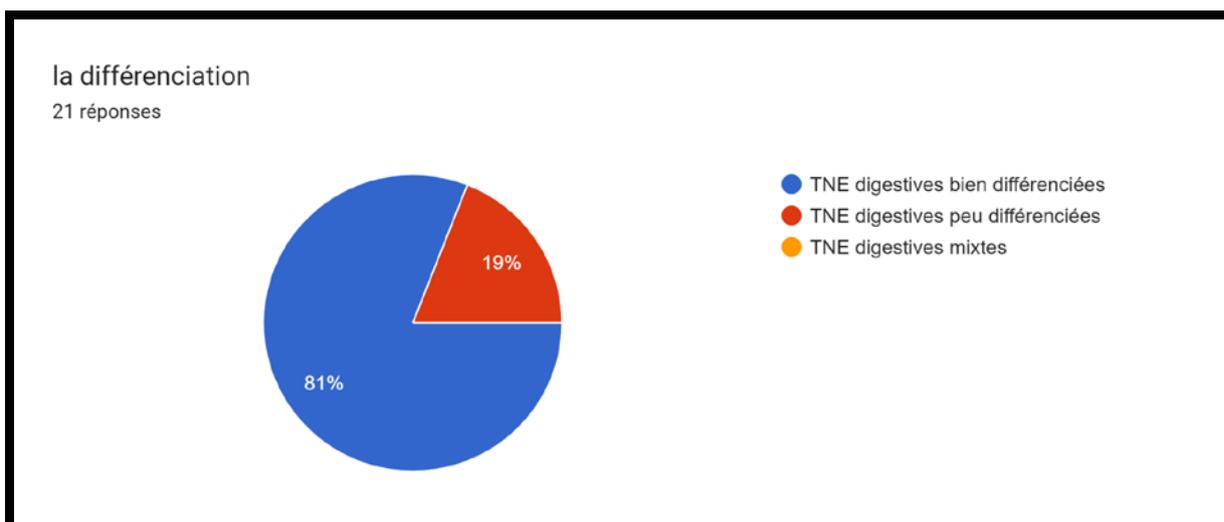


Figure 17 : la différenciation histologique en pourcentage

Le Grading :

- ✚ le nombre de cas présentant un Grade 1 est de 52.4%
- ✚ le nombre de cas présentant un Grade 2 est de 28.6%
- ✚ le nombre de cas présentant un Grade 3 est de 19%

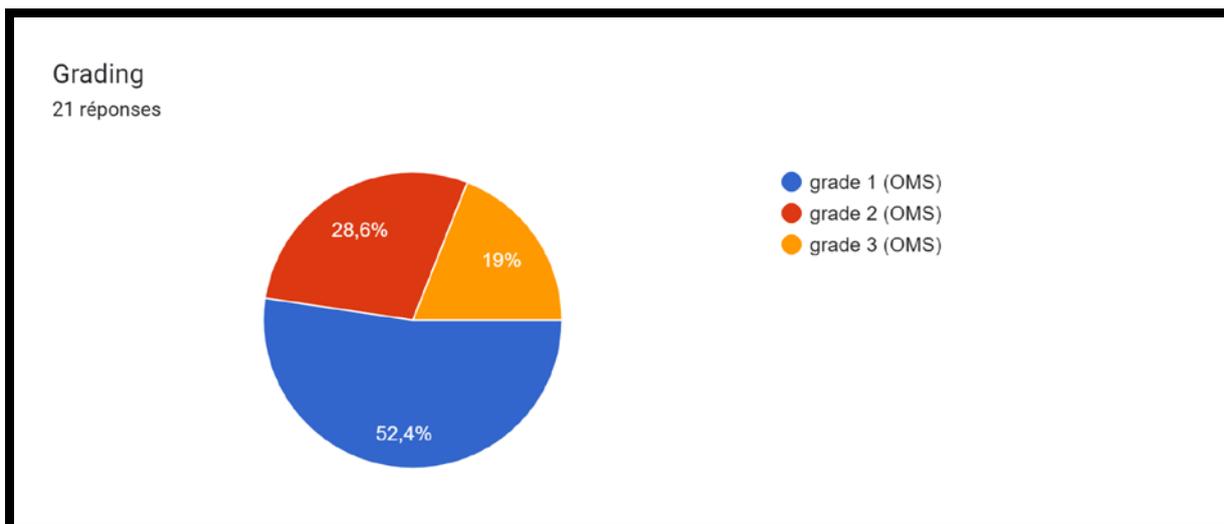


Figure 18 : le grading en pourcentage

- le rapport nombre de mitoses/10 champs :

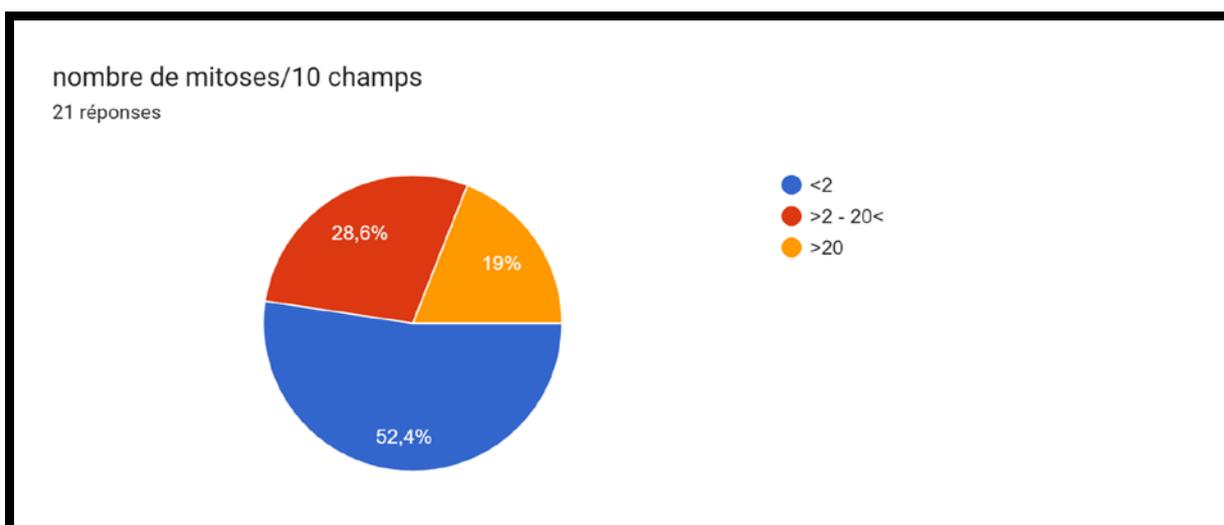


Figure 19 : le nombre de mitose en pourcentage

– Embols Vasculaires :

Après l'analyse des données, on a constaté que 47.6% des cas présentaient un déplacement de particule dans les vaisseaux sanguins (emboles vasculaires) tandis que 52.4% des cas sont sans anomalies

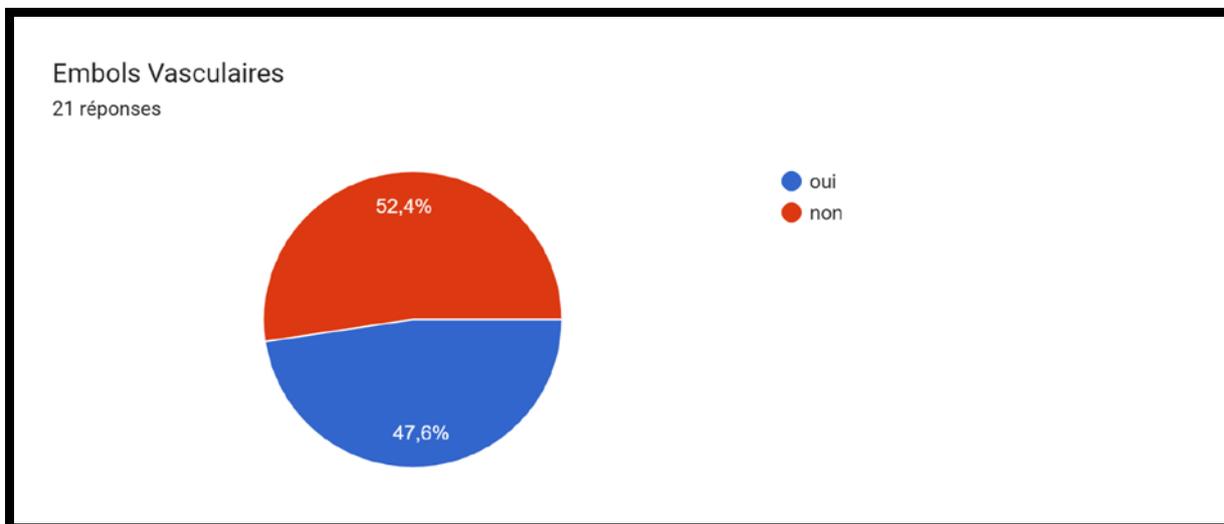


Figure 20 : le pourcentage de cas avec embols vasculaires



DISCUSSION



RAPPEL

I. Anatomie et physiologie

1. Système neuroendocrinien

Le système neuroendocrinien est constitué de cellules spécialisées. Le mot neuroendocrinien réfère à deux qualités de ces cellules :

- Elles ont une structure similaire à celle des neurones : sécrétion de neurotransmetteurs (transmission de signaux ou des impulsions des cellules nerveuses à d'autres cellules nerveuses ou à d'autres cellules).
- Elles produisent des hormones comme les cellules endocrines : régulation de certaines fonctions : le métabolisme, la croissance et la reproduction, en réponse à des signaux chimiques envoyés par d'autres cellules ou à des messages du système nerveux.
- En constituant un réseau de cellules disséminées dans tout le corps. Par conséquent, 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.

2. Origine et localisation anatomique

Les TNE proviennent des cellules dérivées de la crête neurale embryonnaire, du neuroectoderme et de l'endoderme [4]

Le système neuroendocrine comprend les cellules neuroendocrines des surrénales, des îlots pancréatiques, des parathyroïdes, le l'hypophyse, des cellules de la thyroïde, ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées au long du corps entier (tube digestif, système biliaire, foie, poumon, urètre et cellules de Merkel cutanées).

Il existe une très grande variété de cellules neuroendocrines : dans le tractus gastro-intestinal par exemple, plus de 20 types cellulaires différents sont reconnus sur leurs propriétés sécrétoires [5]

Par conséquent, les TNE peuvent atteindre tous les organes et tissus contenant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastro-entéropancréatique qui est atteint.

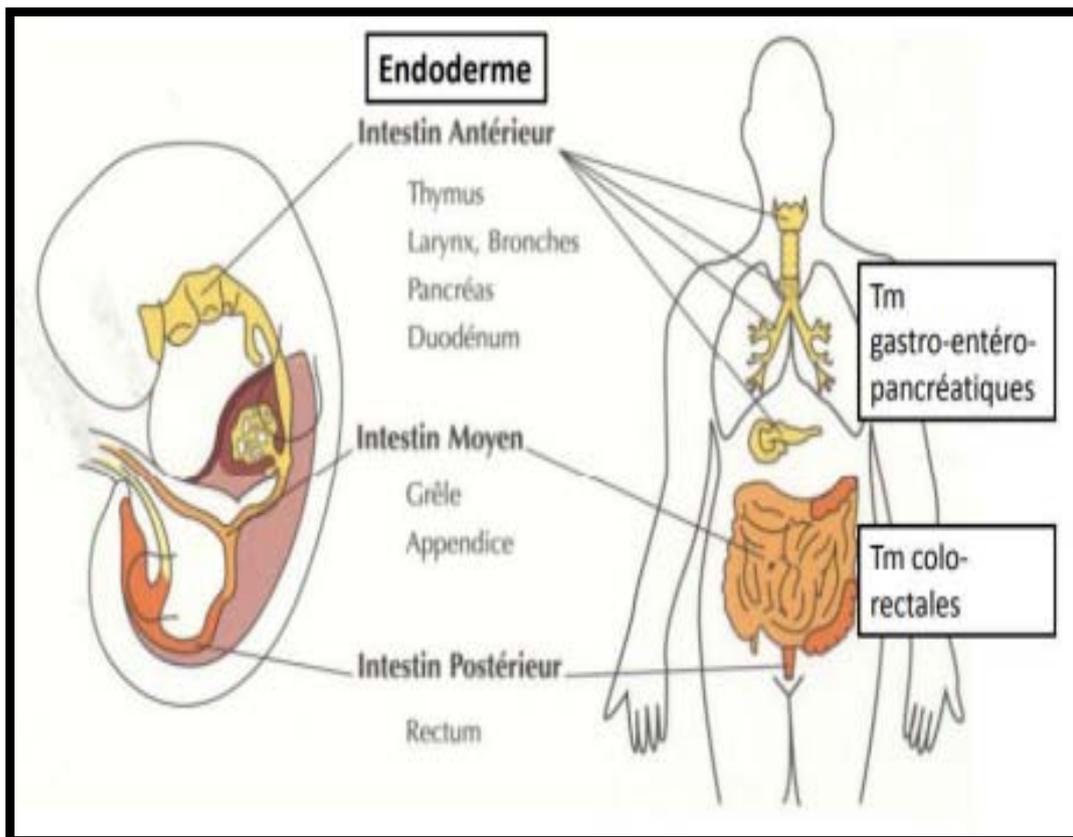
a) TNE digestives

Dans le tube digestif, l'intestin embryonnaire comporte trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur). Chaque segment est doté d'un compartiment spécifique de cellules souches d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales correspondantes. Trois groupes principaux sont ainsi reconnus, leur dénomination est calquée sur la segmentation de l'intestin embryonnaire : [6][7]:

- Les tumeurs de l'intestin antérieur : regroupant les tumeurs de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, du pancréas, du foie et des bronches.
- Les tumeurs de l'intestin moyen : regroupant les tumeurs du jéjunum distal, de l'iléon, de l'appendice et du cæcum.
- Les tumeurs de l'intestin postérieur : regroupant les tumeurs du côlon ascendant, transverse et descendant et celles du rectum.

Au-delà de leurs caractères communs, les TNE digestives présentent une très grande diversité qui reflète la grande hétérogénéité, fonctionnelle, structurale et embryologique, des cellules endocrines normales dont elles sont supposées dériver.

Même si la plupart des tumeurs endocrines ont une évolution lente et locale, certaines d'entre elles se comportent comme d'authentiques tumeurs malignes, capables de disséminer et susceptibles d'entraîner une évolution fatale. [9]



METHODE D'ETUDE :

I. Circuit du prélèvement tissulaire destiné à l'étude

1. Schéma général :

Un circuit standard est traversé par les prélèvements tissulaires reçus au sein du service d'anatomie-pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour l'obtention d'un résultat histologique, immuno histochimique ou moléculaire des tumeurs neuroendocrines digestives



Figure 1: Processus et circuit de réalisation du diagnostic d'une tumeur neuroendocrine digestive au sein du service d'anatomie pathologique, CHU Med VI Marrakech

La phase pré-analytique conditionne la qualité de la technique immunohistochimique et donc la détection des protéines par IHC. C'est pour cela que ces étapes doivent être contrôlées et maîtrisées, en particulier par le personnel en charge de la fixation.

Il est recommandé de réduire le plus possible la durée d'ischémie froide des prélèvements tissulaires. L'ischémie froide est définie comme le temps écoulé entre le moment où le prélèvement tissulaire est extrait du corps humain et sa mise au contact du fixateur. Généralement pour les pièces

opératoires un retard de fixation supérieur à 1 heure diminue de manière significative la détection de marqueurs immunohistochimiques. Pour les biopsies, il faut fixer le prélèvement immédiatement dans le fixateur (délai de quelques minutes).

Le meilleur fixateur recommandé est le formol tamponné à 4%.

Les prélèvements doivent être fixés durant 6 heures pour les biopsies et jusqu'à 48h pour les pièces opératoires, en utilisant un volume de fixateur suffisant.



Figure 2 : Formol tamponné à 4%

Un autre paramètre important à prendre en considération est l'inclusion en paraffine.

L'utilisation d'une paraffine à point de fusion bas (inférieur à 60°C) est recommandée.

2. La gestion du matériel tumoral :

L'évaluation de la qualité de la préservation du tissu et de sa fixation et de la quantité de cellules tumorales viables sur la coloration standard à l'Hématéine éosine (HE) est une étape préalable indispensable à toute interprétation. La sélection tumorale par le pathologiste vise à fournir un nombre suffisant de cellules tumorales sur le fragment sélectionné afin d'éliminer les zones non tumorales qui peuvent augmenter le bruit de fond ou masquer des mutations .

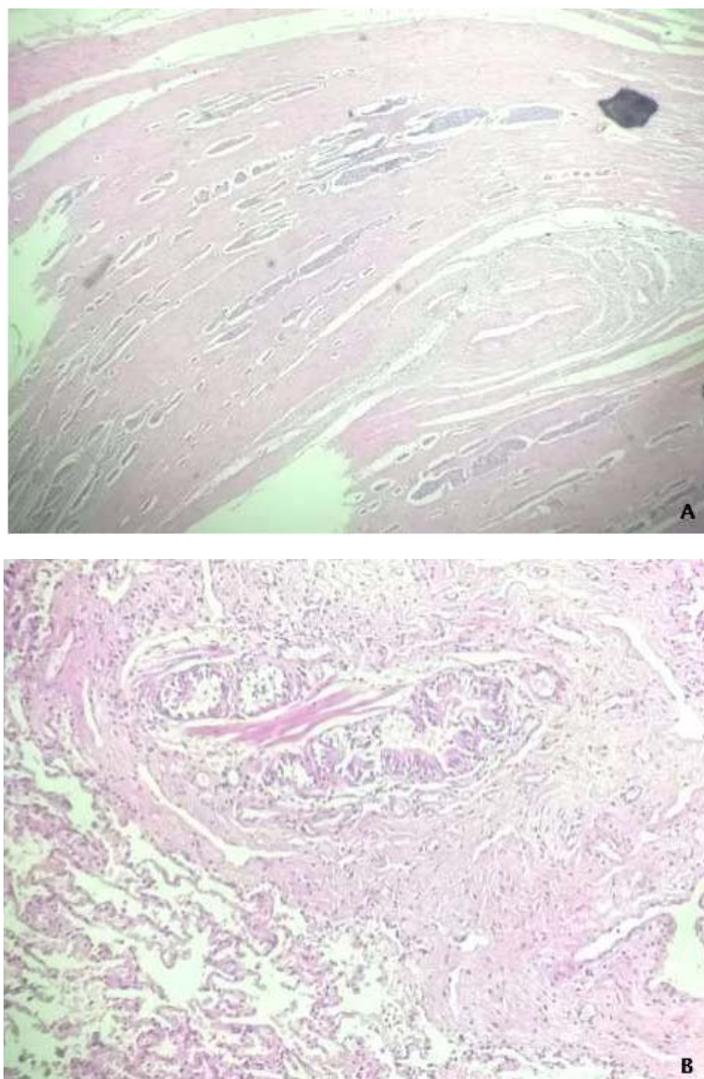


Figure : Histologie avec hématoxyline éosine d'un malade ayant une TNE grêlique (A : faible grossissement/ B : fort grossissement)

L'utilisation rationnelle du prélèvement tissulaire biopsique est fondamentale pour éviter l'épuisement tumoral. Cette gestion du matériel biopsique débute par l'inclusion des fragments dans plusieurs cassettes. Un second moyen consiste à réaliser d'emblée plusieurs lames blanches (coupes de paraffine de 3 μ m à 5 μ m) pour ne pas avoir à dégrossir à nouveau le bloc et épuiser le matériel tissulaire. Il faut prévoir un nombre suffisant de lames blanches pour réaliser les techniques complémentaires : immunohistochimie et éventuellement biologie moléculaire.



Figure 3 : Essuyage du microtome et de la pince par DNA lytique, décontamination Au Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech



Figure 3 : Réalisation de coupes et rubans des prélèvements à étudier, Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech



Figure 4: Étalement des coupes réalisées posées sur lames puis sur plaque chauffante
Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

3. Etapes techniques de l'étude immunohistochimique

- Incubation : les lames ont été incubées toute une nuit dans l'étuve à 37°C.
- Déparaffinage et démasquage : les lames ont été prétraitées par ébullition pendant 20 min dans un Bain marie automatique (PT Link) dans un tampon de démasquage (pH 6, Dako) à une température de 98°C. Cette opération va nous permettre de débarrasser le tissu de la paraffine, de le réhydrater et enfin de démasquer les antigènes.

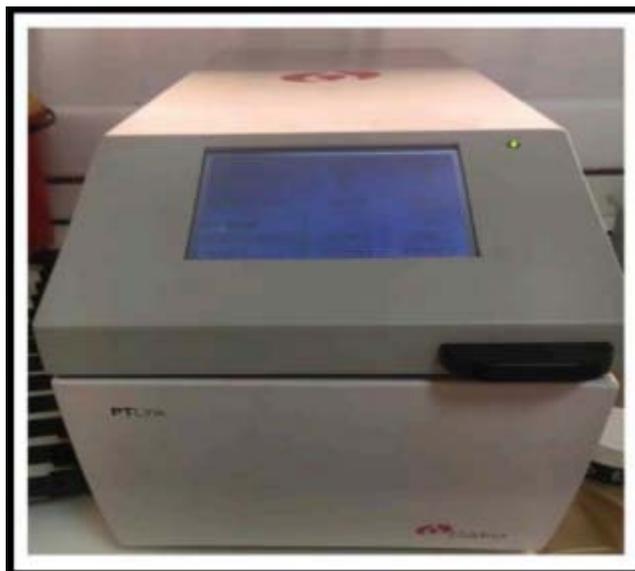


Figure 5 : Appareil de prétraitement PT Link, service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

II. étude macroscopique :

1. Rôle du pathologiste

L'anatomopathologie est d'apport important dans le diagnostic des TNE digestives, cela peut être démontré comme suite :

- confirmer le diagnostic
- orienter le pronostic en Grading (niveau de différenciation de la tumeur)
- orienter le pronostic en Classification OMS
- orienter la stadification en TNM
- orienter dans la recherche de maladie Génétique ou aberration sporadique

Tout cela est réalisé en s'appuyant sur l'étude macroscopique, histologique et immunohistochimique

2. type de prélèvement :

- Il dépend de la localisation de la tumeur, ainsi la technique de prélèvement peut s'agir de :
 - Biopsie écho guidée ou scanno guidée, ou par voie endoscopique,
 - Voire d'une aspiration à l'aiguille fine

- D'une pièce opératoire : les données macroscopiques doivent être recueillies de manière minutieuse, dans le but de préciser :
 - ✚ la localisation de la tumeur
 - ✚ la taille de la tumeur,
 - ✚ l'aspect de ses contours,
 - ✚ la consistance de la tumeur,
 - ✚ la couleur de la tumeur,
 - ✚ le caractère unique ou multiple,
 - ✚ son aspect (solide/kystique),
 - ✚ la présence de nécrose sur le matériel,
 - ✚ le degré d'invasion ou d'extension et la présence de métastases associées

Durant l'étude, on évaluera la marge minimale de sécurité et sa topographie. Le nombre de prélèvements à effectuer pour l'examen microscopique varie suivant la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur.

Le prélèvement doit être réalisé systématiquement devant une suspicion de TNE digestives, avant que la thérapeutique démarre, mais surtout le prélèvement ne doit être en aucun cas une cause du retard du traitement.

Il se peut qu'on ait recours à prélever à nouveau si le matériel pris au premier lieu est insuffisant pour une analyse anatomopathologique plus optimale, mais aussi dans le cas de récurrence inattendue, évolution dissociée, progression anormalement rapide, si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge thérapeutique.

III. étude microscopique :

1. objectifs de l'étude histologique :

- ✚ Description de l'aspect morphologique
- ✚ Présence ou absence d'invasion vasculaire/lymphatique, d'infiltration périnerveuse, de nécrose, de fibrose, et d'invasion des organes/structures adjacents
- ✚ Index mitotique

2. Techniques d'étude :

Elles sont fondées sur les capacités des cellules endocrines à réduire les sels d'argent.

La coloration de Grimélius permet la mise en évidence de l'argyrophilie, c'est-à-dire la capacité des cellules endocrines à réduire les sels d'argent en présence d'un réducteur extérieur ; elle est positive dans la plupart des cellules endocrines, normales et tumorales.

La coloration de Fontana-Masson permet d'identifier les cellules argentaffines, c'est-à-dire capables de réduire les sels d'argent sans apport de réducteur extérieur ; elle n'est positive que dans certaines lignées de cellules endocrines, normales ou tumorales, notamment celles sécrétant de la sérotonine (comme les cellules entérochromaffines ou EC) ou de l'histamine (comme les cellules dites entérochromaffin-like ou ECL). Ces techniques sont moins utilisées depuis l'avènement de l'immunohistochimie.

3. Immunohistochimie :

C'est la technique la plus couramment utilisée pour mettre en évidence les cellules neuroendocrines normales ou pathologiques et pour en caractériser les sécrétions.

Cette technique est basée sur une réaction spécifique antigène-anticorps utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique en lumière blanche ou ultraviolette. Ces techniques sont effectuées sur coupes en paraffine ou à congélation.

L'IHC permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique. L'étude immunohistochimique prend tout son intérêt lorsque le diagnostic morphologique est difficile, c'est le cas des formes peu différenciées par exemple, où elle permet de confirmer la nature neuroendocrine

d'une prolifération tumorale. Cette étude est cependant recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, pour apporter la preuve objective de la nature neuroendocrine de la lésion. La chromogranine A et la synaptophysine sont les marqueurs à utiliser en première intention selon les dernières recommandations. En effet, s'ils sont positifs, ils sont suffisants pour affirmer le diagnostic des TNE gastro-intestinales. L'utilisation des autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention.

L'index Ki67 : est un antigène présent dans les cellules prolifératives en phases G1, S, G2 et M. Il est détecté par immunohistochimie ou immunofluorescence. Selon les recommandations de l'OMS, l'index Ki67 doit être évalué à l'aide de l'anticorps MIB-1 en comptant le pourcentage de cellules positives dans au moins 500 cellules tumorales après avoir repéré les zones de plus fort marquage nucléaire

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

– **Marqueurs neuroendocrines généraux** : Ils peuvent être regroupés en grandes catégories, de spécificité variable : Marqueurs associés aux granules de sécrétion : Les chromogranines A, B, C, sont des protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuroendocrines. La chromogranine A est un marqueur très spécifique des cellules neuroendocrines normales et tumorales. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule. Ce qui explique le manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées où la CgA est souvent indétectable. Elle est, par contre, excellente dans la grande majorité des TNE gastro-intestinales bien différenciées, où elle est fortement exprimée, à l'exception de certains sous-groupes particuliers comme certaines TNE de l'appendice et la plupart des TNE rectales, qui sont habituellement négatives pour la chromogranine A, alors qu'elles expriment une autre protéine de la même famille, la chromogranine B, peu utilisée en pratique courante.

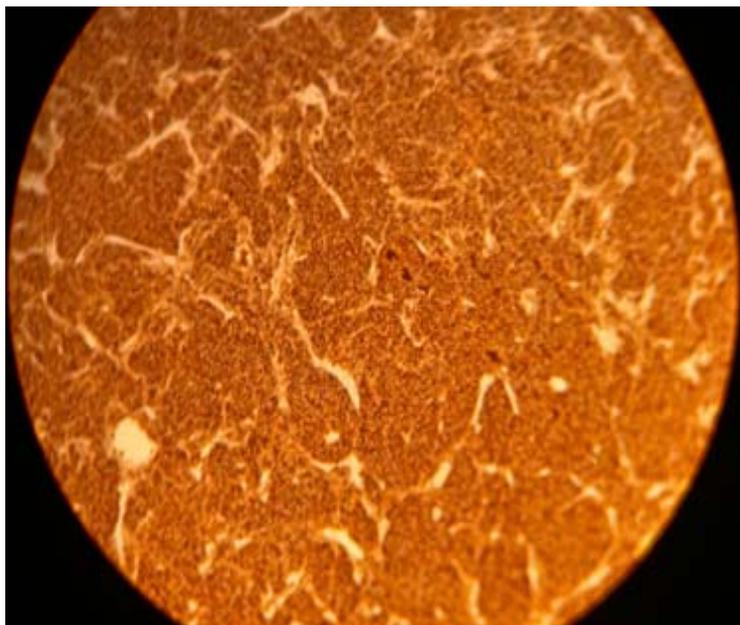


Figure 6 : vue d'une pièce sous le microscope avec le marqueur chromogranine

- **Marqueurs associés aux petites vésicules** : représentés par la synaptophysine qui est une glycoprotéine membranaire. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines. Elle ne dépend pas, non plus, du contenu de la cellule en grains de sécrétion. La synaptophysine a l'intérêt d'être plus sensible que la chromogranine A : c'est alors le marqueur le plus sensible de différenciation neuroendocrine. Elle est en particulier habituellement exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées. En revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A et peut être exprimée par d'autres tumeurs endocrines, comme les tumeurs corticosurréaliennes et les tumeurs endocrines gonadiques, par certaines tumeurs épithéliales comme les tumeurs pseudo papillaires et solides du pancréas et par des tumeurs d'origine nerveuse.

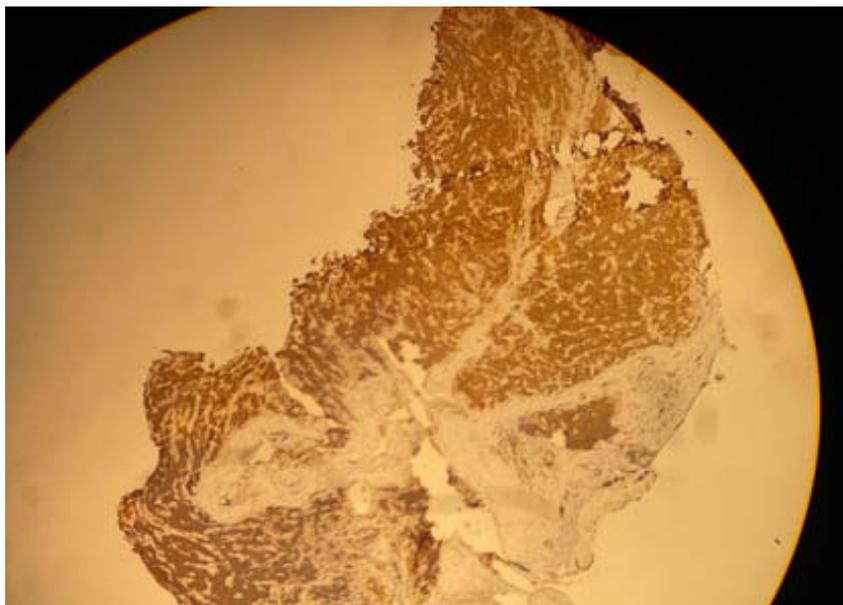


Figure 7 : Vue d'une pièce sous le microscope avec le marqueur synaptophysine

–**Protéines membranaires** : La plus connue est la N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) qui est une molécule d'adhérence (reconnue par les anticorps antiCD56) présente sur la plupart des cellules neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNE. Ce marqueur doit cependant être interprété avec beaucoup de précaution : les anticorps anti-N-CAM reconnaissent en effet les membres d'une famille de protéines dont les formes normales sont typiques des cellules nerveuses et neuroendocrines, mais dont des formes anormales peuvent être exprimées par n'importe quel carcinome agressif d'où un manque important de spécificité. Les recommandations européennes insistent donc sur le fait qu'un diagnostic de différenciation neuroendocrine ne doit pas être porté sur une expression membranaire isolée de N-CAM, ce marqueur étant insuffisamment spécifique. L'utilisation de la N-CAM doit donc être limitée à confirmer la différenciation neuroendocrine d'une tumeur exprimant un seul des deux marqueurs de première intention, synaptophysine ou chromogranine A.

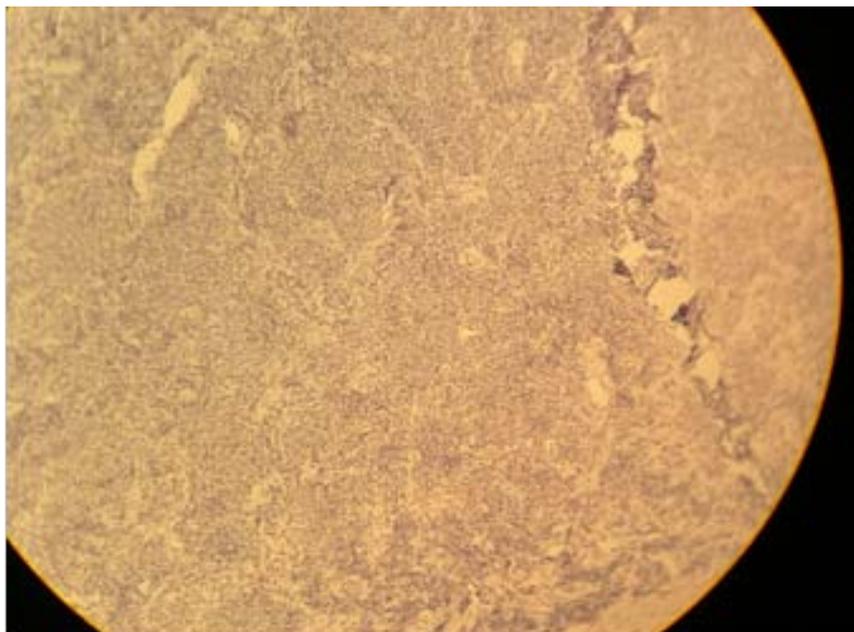


Figure 8 : Vue de pièce sous microscope avec le marqueur Cytokératine

-**Marqueurs cytosoliques** : Ils sont représentés essentiellement par la NSE (Neuron Specific Enolase), qui est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines. Il a pour avantage essentiel que la positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en granules neurosécrétoires. L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuroendocrines peuvent être marquées par un anticorps antiNSE, des isomères de la NSE étant présents dans divers types de cellules normales et tumorales. L'utilisation de la NSE est fortement déconseillée par les recommandations internationales en raison de son absence totale de spécificité.

-**Marqueurs des produits de sécrétion spécifiques** : La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les TNE peuvent être détectés par IHC. Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs, les TNE pouvant synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones. De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides ; cependant il existe le plus souvent une sécrétion prédominante, qui n'est pas toujours symptomatique.

4. Classifications anatomopathologiques :

Classification de l'OMS Toutes les TNE digestives doivent être classées selon la classification de l'OMS, cette dernière a connu plusieurs modifications et enrichissements. La dernière mise à jour date de 2019 et elle considère désormais toutes TNE comme possédant un potentiel de malignité. Il s'agit d'une classification purement histologique, les critères cliniques ont été abandonnés, et elle se base dorénavant sur deux critères : l'index mitotique et la différenciation morphologique.

Caractéristiques générales du NENS

Les néoplasmes neuroendocriniens (NENS) peuvent survenir dans la plupart des organes du corps et comprennent de nombreuses variétés, avec des étiologies, peurs cliniques, morphologiques et génomiques les conclusions et les résultats. Historiquement, les NENS des différents sites anatomiques ont été classés séparément, et bien que les divers systèmes de classification aient partagé certains points communs caractéristiques, différences de terminologie et de classification critères entre les systèmes d'organes ont causé des conflits considérables. la fusion. En 2018, l'OMS a publié un cadre de classification uniforme- travail pour tous NENS, basé sur une conférence de consensus tenue en novembre 2017. La caractéristique clé de ce nouveau la classification est la distinction entre des tumeurs neuroendocrines (TNE), qui étaient auparavant désignées tumeurs carcinoïdes lorsqu'elles surviennent dans le tractus gastro-intestinal, et mal les carcinomes neuroendocriniens différenciés (NECS), qui partagent avec les TNE l'expression de marqueurs neuroendocriniens mais sont maintenant connus pour ne pas être des néoplasmes étroitement liés. La classification logique de NENS en NETS et NECS est prise en charge par des preuves génétiques, ainsi que par des preuves cliniques, épidémiologiques, différences histologiques et pronostiques.

Les NETS sont classées G1, G2 ou G3 sur la base de la prolifération activité tive telle qu'évaluée par le taux mitotique et la prolifération de Ki-67 indice de fonctionnement (3431). Les taux mitotiques doivent être exprimés comme le nombre de mitoses/2 mm² (équivalant à 10 champs de forte puissance à 40x grossissement et un diamètre de champ oculaire de 0,5 mm) miné par comptage dans 50 champs de 0,2 mm² (soit dans une surface totale de 10 mm²), bien qu'il soit reconnu qu'un taux précis peut ne pas être possible de déterminer quand seul un petit échantillon est disponible.

La valeur de l'indice de prolifération Ki-67 est déterminée en comptant au moins 500 cellules dans les régions les plus marquées (hotspots), qui sont identifiés au grossissement du balayage.

Tableau II :Classification et grading selon l'OMS

Table 1.01 Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate* (mitoses/2 mm ²)	Ki-67 index*
NET, G1		Low	< 2	< 3%
NET, G2	Well differentiated	Intermediate	2-20	3-20%
NET, G3		High	> 20	> 20%
NEC, small cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High ^b	> 20	> 20%
NEC, large cell type (LCNEC)			> 20	> 20%
MINEN	Well or poorly differentiated ^a	Variable ^a	Variable ^a	Variable ^a

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; MINEN, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm; NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumour; SCNEC, small cell neuroendocrine carcinoma.

*Mitotic rates are to be expressed as the number of mitoses/2 mm² (equalling 10 high-power fields at 40× magnification and an ocular field diameter of 0.5 mm) as determined by counting in 50 fields of 0.2 mm² (i.e. in a total area of 10 mm²); the Ki-67 proliferation index value is determined by counting at least 500 cells in the regions of highest labelling (hot spots), which are identified at scanning magnification; the final grade is based on whichever of the two proliferation indexes places the neoplasm in the higher grade category. ^bPoorly differentiated NECs are not formally graded but are considered high-grade by definition. ^aIn most MINENs, both the neuroendocrine and non-neuroendocrine components are poorly differentiated, and the neuroendocrine component has proliferation indexes in the same range as other NECs, but this conceptual category allows for the possibility that one or both components may be well differentiated; when feasible, each component should therefore be graded separately.

La différenciation morphologique : signifie le degré de ressemblance des cellules néoplasiques à leurs homologues non néoplasiques. Les TNE bien différenciées présentent un aspect morphologique similaire aux cellules normales au contraire des CNE peu différenciés.

L'indice mitotique [49]: doit être évalué dans au moins 50 champs au fort grossissement (de 2mm² chacun selon l'OMS) et exprimé pour dix champs

Le grade final est déterminé par l'indice (mitotique ou Ki67) qui place la tumeur dans la plus haute catégorie de grade. Trois grades ont été définis et des seuils ont été fixés selon les études précédentes et l'expérience des experts [50]:

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

IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DANS LA LITTÉRATURE :

1. Incidence :

Les tumeurs neuroendocrines digestives sont une entité de tumeurs particulières, ils présentent des variétés anatomocliniques très variées, les progrès de connaissances médicales ont aidé à modifier leurs classifications et terminologie au fil du temps, ce qui a rendu l'interprétation des données épidémiologiques complexes, ces derniers restent épars.

Les études et recherches internationales ont mis en évidence une augmentation dans l'incidence des TNE digestives au fil des années, France : Il existe peu de données disponibles concernant l'incidence et les facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives malignes. Les TNE sont rares et représentent environ 1 % des cancers digestifs.

En France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée à 1,1/10000 chez l'homme et 0,9/100000 chez la femme [1] . L'incidence augmente au cours du temps et dépasse probablement les 1000 nouveaux cas par an. Du fait de leur longue survie, les TNE digestives constituent, après le cancer colorectal, le cancer digestif dont la prévalence est la plus élevée.

Dans l'étude réalisée **en Autriche** [20], l'incidence des TNE digestives malignes était semblable à celle retrouvée en France, mais celle de l'ensemble des TNE (classées 16 bénignes ou malignes) était de 2,51/100 000 chez l'homme et de 2,36/100 000 chez la femme. De même, des séries autopsiques du nord de l'Europe indiquent un taux de TNE digestives atteignant jusqu'à 1 % de la population.

Au Royaume Uni, l'incidence des TNE digestives s'est multipliée par 4.8 chez les hommes et 3.8 chez les femmes sur une durée de temps allant de 1970 à 2006. [22]

Aux états unis, l'incidence des TNE digestives a connu une augmentation constante durant ces quatre dernières décades : Les études épidémiologiques les plus récentes proviennent de la base des données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) et

rappellent 29664 cas de TNE gastro-entéro-pancréatiques sur une période s'étalant de 1973 à 2007 [23]. Ainsi, l'incidence a grimpé de 1.00 entre 1973-1977 à 3.65 en 2003-2007 . [2]

En Suède, une étude épidémiologique réalisée à partir des registres nationaux sur la période s'étalant de 1958 à 1998 met en évidence l'augmentation de l'incidence des TNE digestives qui est alors de 2.0/100.000 chez l'homme et 2.4/100.000 chez la femme.

Par ailleurs, il est important de noter que malgré leur incidence faible, les TNE sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence du fait de leur relative longue survie, et sont ainsi le 2ème cancer le plus prévalent après le cancer colorectal [25]

2. Âge et ethnie :

Dans une étude rétrospective marocaine réalisée par les services de Gastro-entérologie et d'oncologie de l'hôpital Ibn Tofail à **Marrakech**, l'âge moyen était de 48,5 ans, avec des extrêmes allant de 36 à 75 ans. Le sexe ratio était de 0,75

Dans l'étude **Américaine** ; L'âge moyen au moment du diagnostic de TNE appendiculaire était de 44,1 ans chez les hommes et de 41,3 ans chez les femmes, contre respectivement 68,7 et 68,7 ans pour la TNE gastrique, 67,6 et 68,9 dans l'intestin grêle, 64,7 et 64,1 dans le côlon et 62,8 et 59,9 dans le rectum. Les taux d'incidence spécifiques au sexe pour les TNE gastriques, coliques et rectales sont similaires, alors que les lésions appendiculaires étaient plus fréquentes chez les femmes

Dans l'étude **Autrichienne**; 148 étaient des hommes et 137 étaient des femmes ; leurs âges médians au moment du diagnostic initial étaient respectivement de 63 et 59 ans, une prédominance du côté masculin .Les patients atteints de TNE appendiculaires étaient significativement plus jeunes

Etude anglaise : Il a été suggéré que les différences liées au sexe dans l'épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives reflètent les taux d'exposition à des facteurs de risque environnementaux spécifiques ou qu'elles soient liées à des effets génétiques ou

biologiques spécifiques à la tumeur des hormones sexuelles. Dans l'ensemble, nous avons constaté que l'incidence des TNE-GI était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, en accord avec certaines analyses précédentes, l'excès chez les femmes dans cette étude est largement dû à l'incidence accrue des TNE appendiculaires

3. Localisation:

Dans l'étude **anglaise**, la localisation la plus fréquente est l'œsophage (64 %), puis le pancréas (18 %), le côlon (15 %), le rectum (10 %), l'estomac (8 %) et l'intestin grêle (7 %) ; les CEPD de l'appendice sont extrêmement rares (< 1 %).

Dans l'étude **autrichienne**, les TNE peu différenciées représentaient 80 % des tumeurs rectales, 28,6 % dans le côlon, 16,7 % dans l'appendice, 5,3 % des tumeurs malignes jéjuno-iléales, et il n'y en avait aucune dans le duodénum. [26]

L'analyse de la base **EUROCARE** montre également une variation significative dans la localisation des tumeurs primitives selon les régions[30] : Si l'on considère l'ensemble des TNE de l'intestin (bénignes et malignes), la localisation la plus fréquente est l'appendice (32,7 %), puis le grêle (24,4 %), le rectum (22,2 %), le côlon (11,1 %), le duodénum (8,9 %) et le diverticule de Meckel (0,5 %). Parmi les TNE bien différenciées malignes de l'intestin, la localisation la plus fréquente est le grêle, puis le côlon. [1][26].

Dans l'étude **autrichienne**, [20] les proportions de tumeurs malignes en fonction de la localisation étaient les suivantes : les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes (93,2 %), les TNE coliques (70,0 %), duodénales (37,5 %), de l'appendice (37,3 %) et enfin les TNE rectales (35,0 %). Il n'y a pas de changement significatif en France dans la localisation du primitif au cours du temps. [1]

V. les manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques des TNE digestives seront liées à la localisation de ces dernières, au degré d'agressivité, au degré de différenciation, au caractère fonctionnel (sécrétoire ou pas), le degré de prolifération, l'existence de métastase

1. Mode de découverte :

- Révélation clinique d'un syndrome fonctionnel, suite à une TNE digestive sécrétoire, avec parfois des complications de l'hypersécrétion
- Une découverte fortuite suite à une endoscopie, radiographie ou étude anatomopathologique sur pièce (exemple appendice)
- La découverte dans le cadre de l'exploration d'un syndrome de prédisposition génétique
- Un syndrome tumoral d'emblé ou sur complication (comme syndrome occlusif ou hémorragie digestive)

2. signes fonctionnels et généraux :

- Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques. Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées.
- Les TNE duodéno pancréatiques peuvent causer un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë.
- Les TNE intestinales peuvent être responsables d'un syndrome occlusif ou de saignement digestif.
- Ainsi, les TNE sont souvent découvertes à un stade métastatique, où elles peuvent être environ 10-15 % des TNE sont dites fonctionnelles lorsqu'elles sont associées à des symptômes en rapport avec l'hypersécrétion tumorale d'une hormone.

- Les TNE de l'intestin grêle peuvent être associées à un syndrome carcinoïde, dans ce cas, la présence de métastases hépatiques est quasi constante. Les TNE duodéno pancréatiques peuvent être à l'origine de symptômes en rapport avec l'hypersécrétion

3. signes physiques :

L'examen physique au moment du diagnostic est souvent normal, l'examineur devra rechercher des signes en faveur d'un syndrome fonctionnel ou des symptômes en rapport avec l'envahissement tumoral :

- Une sensibilité abdominale.
- Décoloration des conjonctives en rapport avec un syndrome anémique.
- Un ictère en rapport avec une compression ou un envahissement des voies biliaires.
- Une masse abdominale témoin d'une tumeur évoluée.
- Hépatomégalie en rapport avec une localisation secondaire hépatique.
- Ascite évoquant une maladie évoluée avec carcinose péritonéale.
- Mise en évidence d'un ganglion de Troisier.
- Un toucher rectal à la recherche d'une tumeur ou d'hémorragie

VI. Etude anatomopathologique :

Après préparation et fixation des prélèvements :

- L'examen au faible grossissement : renseigne sur la taille, le siège de la tumeur, ses rapports avec les tissus normaux, sa cellularité et ses contours.
- L'examen au faible et au moyen grossissement apportera des informations sur l'aspect des cellules, le type d'architecture, le type de stroma, l'aspect de la vascularisation et la présence ou non de nécrose.

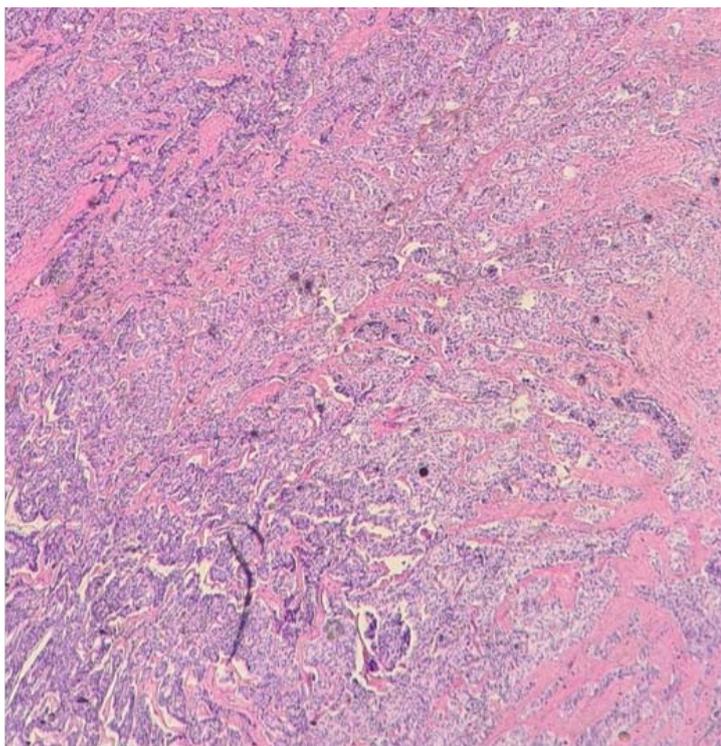


Figure 9 : architecture organoïde, ou en massifs pleins

L'examen au fort grossissement apporte lui aussi des informations importantes. Il permet souvent de préciser le degré et le type de différenciation par l'examen attentif du cytoplasme et du noyau. Cet examen permettra également d'apprécier l'activité mitotique et la mise en évidence éventuelle de mitoses atypiques. Il permet également, un examen attentif des noyaux en s'attachant à leur taille, à leurs contours, à l'aspect de la chromatine et à l'aspect de nucléoles.

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

On distingue selon ces critères morphologiques les aspects suivants :

- des lésions neuroendocrines bien différenciées : (architecture organoïde en lobules ou en travées; le stroma est d'abondance variable, mais toujours très vascularisé, les cellules tumorales sont monomorphes; de taille souvent moyenne; leur taille est le

plus souvent moyenne; leur noyau à chromatine fine, et en position centrale ; leur cytoplasme est abondant et à limites nettes, elles expriment habituellement le marqueur endocrine chromogranine A appelées tumeurs neuroendocrines bien différenciées et cela indépendamment de leur extension locale ou à distance.

- des lésions neuro endocrines peu différenciées (massifs larges et de forme irrégulière sans structure organoïde, la nécrose est fréquente) correspondant à des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (CNEPD) à grandes ou à petites cellules. les CNEPD à grandes cellules sont constitués de cellules de taille moyenne à grande avec d'importantes atypies cytonucléaires et une architecture plutôt massive avec nécrose centrale. les CNEPD à petites cellules sont constitués de cellules de taille moyenne, assez homogènes présentant un haut rapport nucléocytoplasmique et un noyau hyperchromatique. Les cellules sont fréquemment organisées en 'banc de poisson' avec nécrose à l'emporte pièce.
- des lésions mixtes endocrines : correspondent à des tumeurs associant au moins deux contingents distincts, dont l'un est endocrine. La classification OMS réserve ce terme aux tumeurs épithéliales comportant au moins 30% de cellules endocrines et aux autres cellules épithéliales exocrines, exocrine explique l'existence de tumeurs mixtes endocrine et exocrine ou endocrine et acinaire.

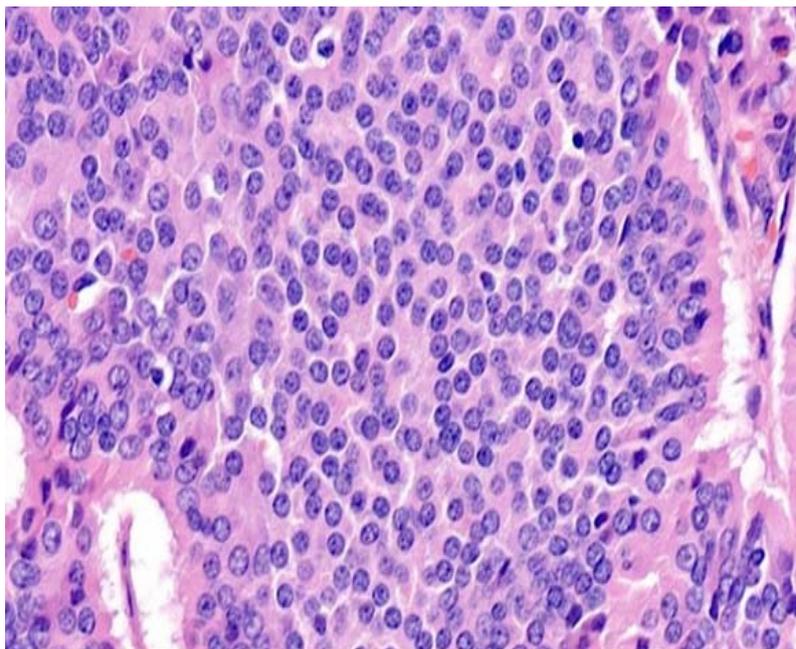


Figure 10 : noyaux arrondies avec de la chromatine en sel et poivre

Le Grade :

Le grade de la tumeur reflète son activité mitotique, il est évalué par l'index mitotique (Nombre de mitoses/ 10 HPF : Champs à fort grossissement) ou par l'index prolifératif en mesurant le pourcentage d'immunoréactivité KI-67 (Marqueur de prolifération cellulaire). Les TNE sont classées en 3 niveaux : bas grade, grade intermédiaire et haut grade. Il est important de noter l'existence d'une corrélation entre le grade et la différenciation. Les tumeurs bien différenciées comprennent généralement le bas et le moyen grade. Les tumeurs bien différenciées de haut grade sont rares, et les pourcentages KI67 sont souvent largement différents entre les tumeurs bien différenciées et celles de haut grade.] Les tumeurs de grade intermédiaire ont généralement une évolution clinique incertaine et peu-vent avoir un comportement modérément agressif.

Tableau III : aspects du Grading

Grades	Caractéristiques histologiques	Désignation
Bas	< 2 mitoses/10 champs et < 3% Ki67+	TNE de grade 1 (G1)
Intermédiaire	2-20 mitoses/10 champs et 3-20% Ki67+	TNE de grade 2 (G2)
Haut	> 20 mitoses/10 champs et > 20% Ki67+	TNE de grade 3 (G3) • Carcinome à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

ANALYSES

I. Données épidémiologiques

1. distribution géographique

Au Maroc, le nombre de recherches et articles consacrés à ces tumeurs est faible, peu de données disponibles concernant l'incidence de ces tumeurs qui sont en augmentation constante. Pour cela nous avons réalisé cette étude qui a été réalisée sur les dossiers des malades du service d'anatomopathologie du CHU mohamed 6 sur une période de 10 ans (de janvier 2012 à décembre 2021) notre échantillon comporte 21 cas des TNE digestives. Les TNE digestives sont mal connues, et représentent environ 1% des cancers digestifs, avec une augmentation actuelle de l'incidence selon plusieurs études : aux Etats unis, elle a noté une augmentation de 1 à 5.25 entre 1973 et 2004 ; elle est à 4.8 en Royaume unis entre 1970 et 2006 ; 2.4 en Suède ; 2.5 pour les deux sexes en Autriche ; et 1.1 en France. De même dans **notre étude**, on a constaté une augmentation de la fréquence des TNE digestives au fil des années entre 2012 et 2021 de 1 cas en 2012 à 3 cas en 2020, cependant la courte durée de notre étude ne peut pas être concluante. le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et asymptomatique, En effet, plusieurs facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette augmentation de l'incidence des TNE digestives : meilleur dépistage, plus grand nombre d'imageries réalisées pour d'autres raisons, meilleure connaissance des TNE digestives par les endoscopistes et les pathologistes, ou alors une vraie augmentation de leur incidence qui n'est pas expliquée pour l'instant. [2]

Tableau IV : comparatif de l'incidence

	L'incidence au début de l'étude	L'incidence à la fin de l'étude
Etats Unis	1	5.25
Royaume Unis	1	4.8
Suède	1	2.4
Autriche	1	2.5
France	1	1.1

2. age et sexe

Dans l'étude Américaine ; L'âge médian au moment du diagnostic de TNE appendiculaire était de 44,1 ans chez les hommes et de 41,3 ans chez les femmes, contre respectivement 68,7 et 68,7 ans pour la TNE gastrique, 67,6 et 68,9 dans l'intestin grêle, 64,7 et 64,1 dans le côlon et 62,8 et 59,9 dans le rectum. Les taux d'incidence spécifiques au sexe pour les TNE gastriques, coliques et rectales sont similaires, alors que les lésions appendiculaires étaient plus fréquentes chez les femmes

Étude anglaise : Dans l'ensemble, nous avons constaté que l'incidence des TNE-GI était plus élevée chez les femmes que chez les hommes,

Dans l'étude Autrichienne; 148 étaient des hommes et 137 étaient des femmes ; leurs âges médians au moment du diagnostic initial étaient respectivement de 63 et 59 ans, une prédominance du côté masculin .Les patients atteints de TNE appendiculaires étaient significativement plus jeunes

Dans notre étude, une prédominance de la tranche d'âge de plus de 40 ans (soit 89.5%), ceci dit que ces tumeurs touchent principalement les sujets âgés, mais qui reste plus bas par rapport aux autres cancers digestifs. Le sex-ratio est presque égal à 1, avec une légère prédominance masculine dans la plupart des études de la littérature (étude autrichienne, étude Anglaise); dans notre série, il est à 0.4 avec une prédominance féminine, en concordance avec les résultats de l'étude américaine où il a été remarqué une prédominance féminine pour les

tumeurs neuroendocrines digestives de l'appendice. L'âge moyen au diagnostic varie peu selon différentes études, il est à 66 ans en France, 63 ans en Angleterre et 60 ans aux Etats unis

Dans notre série, il est à 55 ans ce qui pose un grand point d'interrogation sur la causalité de la diminution de l'âge d'apparition des Tumeurs neuroendocrines digestives chez la population de la région de Marrakech, en effet dans l'étude Autrichienne et anglaise, il a été remarqué que les patients avec tumeurs neuroendocrines de l'appendice étaient significativement plus jeunes, ce qui peut expliquer relativement le ratio de l'âge dans notre série

Tableau V : comparatif de moyenne d'age

PAYS	Age du diagnostic en moyenne
France	66
Royaume Unis	63
Etats Unis	60
Autriche	61
Maroc (service de Gastrologie CHU mohamed VI)	48.5
Notre étude	55

3. localisation anatomique

La localisation des TNE digestives est variable selon les études : **Dans l'étude anglaise**, la localisation la plus fréquente est l'œsophage (64 %), puis le pancréas (18 %), le côlon (15 %), le rectum (10 %), l'estomac (8 %) et l'intestin grêle (7%) ; **dans l'étude autrichienne**, les TNE de l'estomac sont les plus fréquentes (23 %), les TNE appendiculaires (21 %), intestin grêle (15 %), du rectum (14 %) ; **dans la base EURO CARE**, la localisation la plus fréquente est l'appendice (32,7 %), puis le grêle (24,4 %), le rectum (22,2 %), le côlon (11,1 %), le duodénum (8,9 %) et le diverticule de Meckel (0,5 %), en ce qui concerne l'étude américaine, l'organe le plus touché est l'intestin grêle et le rectum.

Dans l'étude Marocaine, La localisation la plus fréquente des tumeurs endocrines digestives est le tube digestif, essentiellement l'appendice (40 à 45% des cas de tumeurs

endocrines digestives et 75 %Des tumeurs appendiculaires) Tandis que les TE du pancréas ne font que 0,5% des tumeurs pancréatiques

Dans notre série la localisation la plus fréquente est la région du coecum appendice (28.5%), puis l'intestin grele (23.8%), le foie a (19%), enfin l'estomac, la vésicule biliaire, le pancréas et le grand épiploon (28.7%).

Tableau VI : comparatif de localisation des TNE digestives

Pays/base de données	Localisation la plus fréquente des TNE digestives
Angleterre	Oesophage
Autriche	Estomac
Base de l'Eurocare	Appendice
Maroc (marrakech, Gastrologie CHU MED VI)	Appendice
Maroc (Marrakech, Notre étude)	Appendice

II. Données cliniques et paracliniques

Les circonstances de découverte se caractérisent par leurs diversités et leur caractère non spécifique, elles dépendent de la diversité du siège et de la différenciation tumorale. Les symptômes des TNE sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées. Les TNE duodéno pancréatiques peuvent causer un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë et les TNE intestinales peuvent être responsables d'un syndrome occlusif ou de saignement digestif. Ainsi, les TNE digestives sont souvent découvertes à un stade métastatique, où elles peuvent être environ 10-15 % dites fonctionnelles lorsqu'elles sont associées à des symptômes en rapport avec l'hypersécrétion tumorale d'une hormone. Ces tumeurs étant la plupart du temps non sécrétantes, le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques

(Royaume-Uni) Les carcinoïdes de l'intestin moyen sont plus susceptibles de provoquer le syndrome carcinoïde classique avec le développement de métastases hépatiques et métastasent rarement aux os. Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin postérieur provoquent rarement le syndrome carcinoïde; cependant, ils peuvent contenir de nombreuses hormones gastro-intestinales et métastaser très rarement aux os. Le syndrome carcinoïde classique généralement présent avec bouffées vasomotrices (90 %), diarrhée (70 %), douleurs abdominales (40 %),

(Japon) Une tumeur neuroendocrine pancréatique symptomatique a été trouvée chez 43 % des cas (IC à 95 % 35,5-51,3). 60% des patients présentant des symptômes ont été diagnostiqués lors de leur visite à l'hôpital (IC à 95 % : 52,1 à 67,7). Pendant ce temps, la maladie a été accidentellement diagnostiquée chez 24 % (IC à 95 % 17,5-31,2) des patients ne présentant aucun symptôme lorsqu'ils se sont rendus à l'hôpital pour un bilan de santé. Les symptômes initiaux les plus fréquents étaient les signes dérivés de l'hypoglycémie (48,5 %), suivis des douleurs abdominales hautes et dorsales (17,8 % chacune), de la diarrhée (6,9 %), de l'ulcère gastrique/duodéal (6,0 %), de la jaunisse (3,0 %), et rash (2,0%) asymptomatiques

(France) Un malade ayant une tumeur neuroendocrine primitive digestive peut être étiqueté comme ayant des troubles fonctionnels intestinaux associant douleurs abdominales et troubles du transit pendant plusieurs années avant que le diagnostic ne soit posé soit lors d'un épisode occlusif, soit lors de la survenue de métastases. Les métastases hépatiques peuvent se présenter sous la forme d'une hépatomégalie tumorale isolée sans signe sécrétoire ou s'accompagner de signes sécrétoires.

(États-Unis) Le symptôme le plus courant des TNE de l'intestin grêle est la douleur abdominale, qui est souvent crampe et paroxystique. L'occlusion intestinale intermittente est une autre manifestation courante des TNE de l'intestin grêle. L'occlusion intestinale et/ou les douleurs abdominales peuvent être dues à l'effet mécanique de la tumeur intraluminaire.

(États-Unis) (Maxwell et al) uniquement 5 % à 10 % des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines digestives auront un syndrome carcinoïde, et 76 % de ces patients auront une

diarrhée, qui peut être sécrétoire, hypermotile, malabsorptive ou obstructive. Des rougeurs faciales peuvent affecter 80 % des personnes atteintes du syndrome carcinoïde et sont généralement épisodiques.

(American Roentgen Ray Society)(Horton et al) Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic dépasse 9 ans. Dans de nombreux cas, le diagnostic n'est pas suspecté jusqu'à ce que le patient développe un syndrome carcinoïde, qui ne survient généralement pas tant que la maladie ne s'est pas propagée au foie. Cependant, seuls 10% des patients développeront le syndrome carcinoïde, qui est plus fréquent avec les tumeurs de l'iléon et du jéjunum, mais qui survient également avec les tumeurs bronchiques et autres carcinoïdes. Le syndrome carcinoïde se compose de signes et de symptômes tels que la diarrhée sécrétoire, la téléangiectasie et la constriction bronchique. Les bouffées vasomotrices sont un symptôme courant et caractéristique chez les patients atteints du syndrome carcinoïde.

En effet, ces données sont compatibles avec nos résultats, d'où on a remarqué que les symptômes les plus fréquents étaient : les douleurs abdominales (71%), l'AEG et l'amaigrissement (57.4%), les nausées et vomissements (23.8%), les troubles du transit à type de diarrhée (23.8%), le syndrome carcinoïde (14.2%). On remarque une présence plus importante des signes cliniques dans notre étude en comparaison avec la littérature du fait du retard du diagnostic, par conséquent le résultat est celui du développement important de la tumeur. La majorité des tumeurs étaient non fonctionnelles (85%).

La détection préopératoire de la TNE primitive et de ses éventuelles métastases repose essentiellement sur le scanner thoraco-abdominal, l'échoendoscopie et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (octréoscan) [51]. L'imagerie par résonance magnétique « IRM » est parfois nécessaire pour mieux caractériser la nature et les rapports de la tumeur avec les structures de voisinages surtout le canal de Wirsung.

Le traitement des TNE digestives est essentiellement chirurgical chaque fois que possible et il n'est pas contre indiqué par la présence de métastases hépatiques en raison de la progression lente de ces tumeurs. En effet, Le choix de la méthode chirurgicale dépendra de la

taille de la tumeur, de sa localisation, de sa différenciation histologique, du caractère fonctionnel ou non de la tumeur, de l'association à une NEM1, et de la présence ou non de métastases. Le traitement par chimiothérapie doit être envisagé en fonction de la différenciation histologique, de la localisation et de l'évolutivité tumorale. En effet, La place de la chimiothérapie systémique est importante en cas de TNE pancréatique métastatique évolutive

III. Etude anatomopathologique

1. morphologie structurale

Dans notre série, les résultats présentent une architecture endocrinoïde dans 90.4% des cas, agencée en lobules, en nids ou en acini. Dans 9.6% des cas on avait une architecture effacée (cellules rondes écrasées) agencée en nappes diffuses et îlots.

En ce qui concerne les cellules, ils sont monomorphes en disposition palissadique en périphérie, taille de petite à moyenne

Pour les mitoses, elles sont anormales dans 30% des cas.

Tableau VII : aspects du Grading

Grades	Caractéristiques histologiques	Désignation
Bas	< 2 mitoses/10 champs et < 3% Ki67+	TNE de grade 1 (G1)
Intermédiaire	2-20 mitoses/10 champs et 3-20% Ki67+	TNE de grade 2 (G2)
Haut	> 20 mitoses/10 champs et > 20% Ki67+	TNE de grade 3 (G3) • Carcinome à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

2. Différenciation

L'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE digestives et de déterminer les facteurs histo-pronostiques. [3] Cependant, la biopsie permet, dans la majorité des cas, d'affirmer la nature neuro endocrine de la lésion par analyse histologique couplée à une expression visible en immunomarquage de la Chromogranine, de la Synaptophysine. De plus, elle permet de juger l'agressivité de la tumeur par évaluation de la différenciation tumorale et de l'index de prolifération cellulaire utilisant l'indice Ki67. [51]

Dans notre série, l'étude anatomopathologique a été effectuée principalement sur des pièces opératoires (76.1%). Le diagnostic positif des TNE digestives repose donc sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques ; de nombreuses recommandations internationales ont notamment clarifié les arguments immunohistochimiques nécessaires et suffisants, au diagnostic des TNE gastro-entéro-pancréatiques. [52]

Selon l'étude de (Walter T, et al) : [2] la majorité des TNE digestives sont bien différenciées, les carcinomes peu différenciés représentent environ 20% des TNE digestives en Angleterre et en Autriche. L'analyse des données de **la base EURO CARE**, a également montré que l'incidence des carcinomes peu différenciés était plus élevée en Europe de l'Est (25%) et au Royaume uni (30%) qu'en Europe de l'Ouest continentale (15%). Dans l'étude Française (PRONET), 85% des tumeurs étaient bien différenciées, 9% étaient peu différenciées, et 6% étaient des tumeurs mixtes ou des tumeurs non classées ou non évaluables[2]. On note le même résultat dans notre série où on a une prédominance des tumeurs bien différenciées (81%) et tumeurs peu différenciées (19%)

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

3. les marqueurs :

La plupart des recommandations récentes considèrent que deux marqueurs seulement sont nécessaires et suffisants, s'ils sont positifs, pour affirmer le diagnostic de TNE digestives: la chromogranine et la Synaptophysine. L'utilisation des nombreux autres marqueurs neuroendocrines disponibles n'est pas justifiée en première intention.

La Chromogranine 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 gastro entéro pancréatiques bien différenciées, où elle est fortement exprimée, à l'exception de certains sous-groupes particuliers, comme certaines TNE de l'appendice et la plupart des TNE rectales, qui sont habituellement négatives pour la Chromogranine A, alors qu'elles expriment une autre protéine de la même famille, la Chromogranine B, peu utilisé en pratique courante.

(États-Unis) (Maxwell et al) Les directives du National Comprehensive Cancer Network pour les TNE GI suggèrent de tester la Chromogranine et de collecter une urine de 24 heures pour le 5-HIAA, mais ne donnent pas de recommandations spécifiques pour le suivi. La Société européenne des tumeurs neuroendocrines (ENETS) recommande également que les tests minimaux effectués pour les tumeurs neuroendocrines digestives incluent la Chromogranine sérique et le 5-HIAA urinaire.

(USA) (Maxwell et al) Les taux sériques de chromogranine sont considérés comme l'un des marqueurs les plus utiles pour le diagnostic et la surveillance et suivi des patients atteints de tumeurs neuroendocrines digestives, mais varie de 67 % à 93 %, et la spécificité de 85 % à 96 %. Les niveaux de Chromogranine A peuvent également être utiles pour déterminer le pronostic, car les patients avec un Chromogranine supérieur à 200 U/L ont une survie médiane inférieure à celles de moins de 200 U/L (2,1 vs 7 ans, respectivement)

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 tumeurs neuroendocrines digestives peu différenciées. En

revanche, elle est moins spécifique que la chromogranine A. 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. 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 : NCAM (CD-56) ou NSE. Dans notre étude, la recherche des principaux marqueurs a été pratiquée, dont la Chromogranine était positive chez 95.2% des patients, la synaptophysine chez 100%, le CD56 chez 4.8%, permettant ainsi de confirmer le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives. Cependant, l'évaluation de l'index Ki 67 a un intérêt pronostic dans les tumeurs neuroendocrines. Il a été montré que le Ki 67 est inversement corrélé avec la survie. Chez nous la majorité des patients (soit 52.4.2%) avaient un index <3%.

IV. Grading

En effet, grâce à l'étude histologique et immunohistochimique on peut classer les TNE digestives selon le grade histologique, suivant la classification OMS 2019. Selon une étude en France : 54% des tumeurs étaient de grade G1, 28.5% de grade G2, 13.5% de grade G3, 4% cas, le grade était non indiqué ou non évaluable. De même dans notre série, le grade 1 était dominant (soit 52.4%) suivi par le grade 2 (28.6%) et le grade 3 (19%), Ce pourcentage de grades 2 et 3 élevé par rapport à la littérature revient au diagnostic tardif, vu que la majorité des patients se présentent aux urgences que lors d'une altération marquante de leur état général (AEG) dans le but d'être diagnostiqué.

V. Pronostic :

Prenant en considération le délai de diagnostic pour les tumeurs neuroendocrines, les facteurs qui influencent le pronostic sont principalement : le caractère peu différencié de la tumeur, le grade histologique élevé de la tumeur et son type histologique. Un caractère peu différencié et grade histologique sont d'emblée des éléments de mauvais pronostic.

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

Un autre facteur à prendre en considération est celui du stade de la tumeur lors du diagnostic. 60% à 70 % des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs ont une maladie d'emblée métastatique.

L'analyse des données du registre américain SEER des carcinomes neuroendocriniens digestifs a permis d'évaluer les médianes de survie chez 2546 patients. La médiane de survie sous traitement était de 38 mois en cas de tumeur localisée et 5 mois en cas de tumeur métastatique. Ceci est vrai quel que soit le site du primitif. Même si le pronostic des patients avec tumeur localisée est meilleur, la survie à long terme reste faible du fait des rechutes précoces principalement à distance. La survie en cas de tumeur localement avancée ou métastatique est améliorée par l'administration d'une chimiothérapie. La survie médiane sans traitement n'est que de 1 mois et de 11 en cas de traitement. Le site primitif semble également être un facteur pronostique. Dans ce registre épidémiologique américain, tous stades confondus, la médiane de survie était de 9,5 mois, 6 mois et 5 mois en cas de primitif gastrique, colorectal et pancréatique respectivement.



CONCLUSION



Bien que les tumeurs neuroendocrines digestives restent rares en fréquence, leur incidence est en augmentation progressive suivant plusieurs études scientifiques ces dernières années, ce phénomène reste inexpliqué vu qu'aucun facteur étiologique ne permet d'établir un lien direct avec la survenue de la pathologie. Notre étude a un intérêt majeur dans le but d'appuyer sur le profil épidémiologique et anatomopathologique. Le diagnostic de ces tumeurs passe par plusieurs étapes allant des signes cliniques arrivant à l'étude anatomopathologique qui constitue une étape capitale pour établir le diagnostic en se basant sur des données morphologiques, permettant ainsi de distinguer leur type histologique selon leur degré de différenciation cellulaire, et sur l'immunohistochimie, nécessaire à la recherche des principaux marqueurs exprimés par ces tumeurs selon les recommandations, et qui permet d'établir une classification OMS (2019) pour préciser leur grade histologique. Nous avons retrouvé à travers notre étude de 21 patients que la majorité des tumeurs neuroendocrines digestives n'étaient pas fonctionnelles, n'exprimant pas de symptomatologie spécifique, et qu'elles n'ont pas été diagnostiquées que tardivement arrivant à un stade de syndrome carcinoïde voir stade de métastase. Notre étude nous a permis de conclure que la majorité des tumeurs étaient bien différenciées et de bas grade, que la majorité des tumeurs étaient au Grade 1 de leur évolution

Pour conclure, notre travail reste un travail modeste, pouvant être source de plusieurs biais notamment un biais de sélection dû au nombre, à la courte durée d'observation et des données manquantes dans les dossiers. Cependant, elle pourra offrir aux futurs chercheurs une série de cas, qui fera l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection. 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, qui ne cesse d'augmenter au fil des années à travers le monde.



RESUMES



Résumé

Même si elles sont classées parmi les maladies rares, les TNE digestives représentent la deuxième tumeur maligne digestive après le cancer du côlon. Par leur évolution lente et leur diversité, elles constituent plusieurs défis pour le clinicien. L'objectif de notre travail était d'apporter une approche dans la compréhension de ces tumeurs, en évaluant le profil épidémiologique et les aspects anatomopathologiques. A travers une étude rétrospective des dossiers sur une période de 10 ans étalée entre janvier 2012 et décembre 2021, 21 cas de TNE digestives ont été colligés dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital Mohamed VI de Marrakech. La moyenne d'âge retrouvée était de 55 ans. Une légère prédominance féminine a été notée avec un sex-ratio à 0.4 . La présentation clinique était dominée par des symptômes digestifs peu spécifiques (la douleur abdominale des patients, l'AEG , les vomissements), un syndrome carcinoïde a été retrouvé chez certains patients. 81% de ces tumeurs étaient bien différenciées et 19% étaient des carcinomes peu différenciés, 52.4% ont été classées grade 1, 28.6% étaient de grade 2, et le reste de grade 3. La localisation la plus fréquente était appendice (28.6%) et intestin grêle (23.8%), puis foie (19%),et autres. 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 de tumeurs rares.

Abstract

Although classified as a rare disease, digestive NETs represent the second malignant digestive tumor after colon cancer. By their slow evolution and their diversity, they pose several challenges for the clinician. The objective of our work was to bring an approach in the understanding of these tumors, by evaluating the epidemiological profile and the anatomopathological aspects. Through a retrospective study of the files over a period of 10 years spread between January 2012 and December 2021, 21 cases of digestive NETs were collected in the anatomopathology department of the Mohamed VI hospital in Marrakech. The average age found was 55 years. A slight female predominance was noted with a sex ratio of 0.4. The clinical presentation was dominated by non-specific digestive symptoms (abdominal pain in patients, AEG, vomiting), carcinoid syndrome was found in some patients. 81% of these tumors were well differentiated and 19% were poorly differentiated carcinomas, 52.4% were classified as grade 1, 28.6% were grade 2, and the rest grade 3. The most common location was appendix (28.6%) and small intestine (23.8%), then liver (19%), and others. However, despite advances in investigation and treatment. The diagnosis of digestive NETs is still too often late. To this end, it will be interesting to carry out more studies, in order to better understand this type of rare tumors.

ملخص

على الرغم من تصنيفها على أنها مرض نادر ، إلا أن شبكات الجهاز الهضمي تمثل الورم الهضمي الخبيث الثاني بعد سرطان القولون. من خلال تطورها البطيء وتنوعها ، فإنها تشكل العديد من التحديات للطبيب. كان الهدف من عملنا هو تقديم نهج في فهم هذه الأورام ، من خلال تقييم المظهر الوبائي والجوانب التشريحية المرضية. من خلال دراسة بأثر رجعي للملفات على مدى فترة 10 سنوات موزعة بين يناير 2012 وديسمبر 2021 ، تم جمع 21 حالة من شبكات الجهاز الهضمي في قسم علم الأمراض التشريحي بمستشفى محمد السادس في مراكش. كان متوسط العمر الموجود 55 عامًا. ولوحظ وجود غلبة طفيفة للإناث حيث بلغت نسبة الجنس 0.4. سيطر على العرض السريري أعراض هضمية غير محددة (ألم في البطن عند المرضى ، AEG ، قيء) ، تم العثور على متلازمة السرطانات في بعض المرضى. كان 81٪ من هذه الأورام متميزة بشكل جيد و 19٪ كانت سرطانية متباينة بشكل سيئ ، و 52.4٪ صنفت على أنها من الدرجة الأولى ، و 28.6٪ كانت من الدرجة الثانية ، والباقي من الدرجة 3. وكان المكان الأكثر شيوعًا هو الزائدة الدودية (28.6٪) والأمعاء الدقيقة (23.8٪) ، ثم الكبد (19٪) ، وغيرها. ومع ذلك ، على الرغم من التقدم في التحقيق والعلاج. لا يزال تشخيص شبكات الجهاز الهضمي متأخرًا في كثير من الأحيان. تحقيقًا لهذه الغاية ، سيكون من المثير للاهتمام إجراء المزيد من الدراسات ، من أجل فهم أفضل لهذا النوع من الأورام النادرة.



BIBLIOGRAPHIE



1. **C. Lepage, A. M. Bouvier, J. M. Phelip, C. Hatem, C. Vernet, and J. Faivre,**
“Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population,” *Gut*, 2004, doi: 10.1136/gut.2003.026401.
2. Les tumeurs neuroendocrines digestives. N. AIT LHACHMI, K.KRATI* * Service d’Hépatogastro-entérologie. Hôpital Ibn Tofail. CHU Mohammed VI. Marrakech
3. **T. Walter, J. Y. Scoazec, and C. Lepage,**
“Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives: la situation en France doi: 10.1684/hpg.2013.0852
4. **Thomas Walter, Jean-Yves Scoazec, Côme Lepage**
Hôpital Edouard Herriot, département d’oncologie digestive, Pavillon E, 69437 Lyon cedex 03, France Université de Bourgogne, CHU de Dijon, Registre bourguignon des cancers digestifs DOI : 10.1684/hpg.2013.0852
5. “Chapitre : 11 Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives,” *Le Thésaurus Natl. Cancérologie Dig.*, 2020.
6. **P. D. Leotlela, A. Jauch, H. Holtgreve-Grez, and R. V. Thakker,**
“Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours,” 2003, doi: 10.1677/erc.0.0100437.
7. **A. J. Hough,**
“Bloodworth’s Endocrine Pathology,” *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, doi: 10.1093/ajcp/108.6.694.
8. **E. Solcia, R. Fiocca, L. Villani, O. Luinetti, and C. Capella,**
“Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa: Classification and histogenesis,” 1995.
9. **J.-Y. Scoazec,**
“Tumeurs endocrines : biologie et physiopathologie,” *Ann. Pathol.*, 2005, doi: 10.1016/s0242-6498(05)86160-7.
10. **R. V Lloyd, Y. R. Osamura, G. Kloppel, and J. Rosai,**
“WHO classification of tumours of endocrine organs,” WHO Press. 2017.
11. **Ellis et al-Am J Gastroenterol**
2010; 105:2563-2569; doi: 10.1038/ajg.2010.341
12. **M B Niederle et al.**
: Gastrointestinal neuroendocrine tumours
DOI: 10.1677/ERC-10-0152
13. **Fraenkel, M., Kim, M., Faggiano, A., de Herder, W. W., & Valk, G. D.**
(2013). *Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. Endocrine Related Cancer, 21(3), R153-R163.* doi:10.1530/erc-13-0125
14. **Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J. E., ... Evans, D. B.**
(2008). *One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. Journal of Clinical Oncology,* doi:10.1200/jco.2007.15.4377

15. Ito, T., Sasano, H., Tanaka, M., Osamura, R. Y., Sasaki, I., Kimura, W., ... Imamura, M. (2010). *Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan*. doi:10.1007/s00535-009-0194-8
16. Mary Kay Washington et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Colon and Rectum. doi 10.1043/1543-2165-134.2.176
17. Yacoub, M., Laban, E., Taris, M., Debiais, C., Jamet, C., & Levillain, P. (2009). *Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives*. doi:10.1016/j.mednuc.2009.09.001
18. Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Körner, M., Lopes, J. M., ... Wiedenmann, B. (2007). *TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors*. doi:10.1007/s00428-007-0452-1
19. Silvain, C. (2009). *Manifestations cliniques et diagnostic échocardiographique des tumeurs endocrines digestives*. doi:10.1016/j.mednuc.2009.08.008
20. Kaltsas, G. A., Besser, G. M., & Grossman, A. B. (2004). *The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors*. doi:10.1210/er.2003-0014
21. Pellat, A., Wislez, M., Svrcek, M., Hammel, P., Afchain, P., & André, T. (2016). *Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs*. doi:10.1016/j.bulcan.2016.06.006
22. M. B. Niederle, M. Hackl, K. Kaserer, and B. Niederle, "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters," *Endocr. Relat. Cancer*, 2010, doi: 10.1677/ERC-10-0152.
23. L. Ellis, M. J. Shale, and M. P. Coleman, "Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: Trends in incidence in England since 1971," *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, doi: 10.1038/ajg.2010.341.
24. Klöppel, G., & Anlauf, M. (2005). *Epidemiology, tumor biology and histopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract*. doi:10.1016/j.bpg.2005.02.010
25. M. Fraenkel, M. Kim, A. Faggiano, W. W. De Herder, and G. D. Valk, "Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature," *Endocrine-Related Cancer*. 2014, doi: 10.1530/ERC-13-0125.
26. Lawrence, B., Gustafsson, B. I., Kidd, M., Pavel, M., Svejda, B., & Modlin, I. M. (2011). *The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. doi:10.1016/j.ecl.2010.12.001

27. **Strosberg, J.**
(2012). *Neuroendocrine tumors of the small intestine. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, doi:10.1016/j.bpg.2012.12.002
28. **C. Lepage, B. Rachet, and M. P. Coleman**, “Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population–Based Study,” *Gastroenterology*, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.006.
29. **Falconi, M., Eriksson, B., Kaltsas, G., Bartsch, D. K., Capdevila, J., ... Caplin, M.**
(2016). *ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non–Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. doi:10.1159/000443171
30. **Assarzagdegan, N., & Montgomery, E.**
(2020). *What is New in 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. doi:10.5858/arpa.2019-0665-ra
31. **De Mestier, L., Deguelte–Lardière, S., Brix, H., Kianmanesh, R., & Cadiot, G.**
(2016). *Tumeurs neuroendocrines digestives*. doi:10.1016/j.revmed.2016.01.012
32. **C. Lepage et al.**,
“European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival,” *Int. J. Cancer*, 2010, doi: 10.1002/ijc.24698
33. **De Mestier, L., Dromain, C., d’Assignies, G., Scoazec, J.–Y., Lassau, N., Lebtahi, R., ... Cadiot, G.**
(2013). *Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies*. doi:10.1530/erc-13-0365
34. **Mathonnet, M. (2007).**
Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique. Journal de Chirurgie, doi:10.1016/s0021-7697(07)91954-7
35. **C. Lepage, A. M. Bouvier, J. M. Phelip, C. Hatem, C. Vernet, and J. Faivre**,
“Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population,” *Gut*, 2004, doi: 10.1136/gut.2003.026401.
36. **“Chapitre :**
11 Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives,” *Le Thésaurus Natl. Cancérologie Dig.*, 2020
37. **R. Arnold**,
“Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options.,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005.
38. **G. Klöppel and P. U. Heitz**,
“Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen,” 1981.
39. **B. William**,
“antiseptic application,” pp. 1020–1023.

40. **S. Oberndorfer**, “Frankfurter Zeitschrift für Pathologie : Karzinoide Tumoren des Dünndarms,” Search, 1907.
41. **P. Masson**,
“Carcinoids (Argentaffin–Cell Tumors) and Nerve Hyperplasia of the Appendicular Mucosa.,” Am. J. Pathol., 1928.
42. **C. Capella, P. U. Heitz, H. Höfler, E. Solcia, and G. Klöppel**,
“Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut,” Virchows Archiv. 1995, doi: 10.1007/BF00199342.
43. **C. Lombard–Bohas et al.**,
“Thirteen–month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France,” Neuroendocrinology, 2009, doi: 10.1159/000151562.
44. **F. Levi, V. C. Te, L. Randimbison, G. Rindi, and C. La Vecchia**,
“Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974–97,” Br. J. Cancer, 2000, doi: 10.1054/bjoc.2000.1394.
45. **O. M. Sandvik, K. Søreide, E. Gudlaugsson, J. T. Kvaløy, and J. A. Søreide**,
“Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria,” Br. J. Surg., 2016, doi: 10.1002/bjs.10034.
46. **F. Levi, L. Randimbison, C. La Vecchia, and S. Franceschi**,
“Descriptive epidemiology of malignant carcinoids in the Swiss Canton of Vaud,” International Journal of Cancer. 1993, doi: 10.1002/ijc.2910530630.
47. **A. Calender**,
“Molecular genetics of neuroendocrine tumors,” 2000, doi: 10.1159/000051850.
48. **A. Al Salameh, T. Aparicio, and R. Cohen**, “
Tumeurs neuroendocrines digestives : mise au point,” EMC – Endocrinol., vol. 11, no. 13, pp. 1–12, 2013.
49. **D. S. Klimstra**,
“Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging,” Semin. Oncol., 2013, doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.001.
50. **M. W. Taggart, S. C. Abraham, M. J. Overman, P. F. Mansfield, and A. Rashid**, “Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid–adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: Comparison of clinicopathologic features and prognosis,” Arch. Pathol. Lab. Med., 2015, doi: 10.5858/arpa.2013–0047–OA.
51. **S. La Rosa et al.**,
“Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours,” Virchows Arch., 1996, doi: 10.1007/BF00198436.
52. **R. Coriat, T. Walter, B. Terris, A. Couvelard, and P. Ruzsiewicz**,
“Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement,” Oncologist, 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2015–0476.

- 53. A. Pellat, M. Wislez, M. Svrcek, P. Hammel, P. Afchain, and T. André,**
“Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines peu différenciées pulmonaires et des carcinomes neuroendocrines digestifs,” *Bulletin du Cancer*. 2016, doi: 10.1016/j.bulcan.2016.06.006.
- 54. C. Silvain,**
“Manifestations cliniques et diagnostic échoendoscopique des tumeurs endocrines digestives,” *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 11, pp. 689–694, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.08.008.
- 55. R. T. Jensen et al.,**
“ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes,” *Neuroendocrinology*. 2012, doi: 10.1159/000335591.
- 56. G. Rindi et al.,**
“TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system,” *Virchows Arch.*, 2007, doi: 10.1007/s00428-007-0452-1.
- 57. S. La Rosa et al.,**
“Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours,” *Virchows Arch.*, 1996, doi: 10.1007/BF00198436
- 58. R. Kianmanesh, D. O’Toole, A. Sauvanet, P. Ruszniewski, and J. Belghiti,**
“Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques,” *J. Chir. (Paris)*., vol. 142, no. 4, pp. 208–219, 2005, doi: 10.1016/s0021-7697(05)80906-8.
- 59. J. Y. Scoazec and A. Couvelard,**
“Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas: Ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014,” *Annales de Pathologie*. 2014, doi: 10.1016/j.annpat.2014.01.003.
- 60. T. Ito et al.,**
“Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors,” *J. Gastroenterol.*, 2007, doi: 10.1007/s00535-007-2056-6
- 61. G. ROUSSY,**
“les tumeurs neuro-endocrines,” *Cancer campus Gd. Paris*, 2017.
- 62. J. E. Maxwell, T. M. O’Dorisio, and J. R. Howe,**
“Biochemical Diagnosis and Preoperative Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors, *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2016, doi: 10.1016/j.soc.2015.08.008.
- 63. R. Bettini et al.,**
“Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor,” *Surgery*, 2011, doi: 10.1016/j.surg.2011.02.022.
- 64. S. Partelli et al.,**
“GEP-NETS update: A review on surgery of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors,” *European Journal of Endocrinology*. 2014, doi: 10.1530/EJE-14-0173

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



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

أطروحة رقم 035

سنة 2023

الجوانب التشريحية المرضية والوبائية لأورام الغدد الصم العصبية الهضمية

دراسة بأثر رجعي من 2012 إلى 2021

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 12/01/2023
من طرف

السيد عمرو معباد

المزاداد في 1997/09/30 ب مراكش
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام الغدد الصماء الهضمية - المظهر الوبائي - الجانب المرضي - الكيمياء النسيجية المناعية.

اللجنة

الرئيس	م. الخشاني	السيدة
المشرف	أستاذة في العلاج الإشعاعي أ. فخري	السيد
الحكام	أستاذ في التشريح المرضي أ. بلشير	السيد
	أستاذ في التشريح المرضي	