



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

Année 2025

Thèse N°214

**Apport de la scintigraphie des récepteurs
de la somatostatine dans le diagnostic des tumeurs
neuroendocrines digestives : Expérience du service
de Médecine Nucléaire CHU Med VI**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/07/2025

PAR

M. Amine AZENZOUL

Né Le 13 Mars 1997 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

TNE digestives – Scintigraphie – Tektrotyd – Octréoscan

JURY

M.	A. MATRANE	PRÉSIDENT
	Professeur de Médecine Nucléaire	
M.	M. A. BSISS	RAPPORTEUR
	Professeur de Biophysique	
Mme.	M. KHOUCHANI	
	Professeur de Radiothérapie	
M.	A. EL OMRANI	
	Professeur de Radiothérapie	
		JUGES



﴿وَلَقَدْ أَتَيْنَا دَاؤُودَ وَسُلَيْمَانَ عِلْمًا
وَقَالَا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي فَضَّلَنَا عَلَىٰ كَثِيرٍ
مِّنْ عِبَادِهِ الْمُؤْمِنِينَ﴾

صدق الله العظيم

سورة النمل

الآية 15



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 Honoriaires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohammed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmaci : Pr. Oualid ZIRAOUI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAK BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
36	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
40	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
49	BSIIS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie

53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
56	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
58	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
59	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
60	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
61	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
62	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
63	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
64	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
68	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
69	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
70	AGHOUTANE El Moustadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
71	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
73	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
74	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
75	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
76	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
77	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
78	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
79	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
80	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
81	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
82	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
83	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
84	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
85	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
86	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
87	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
88	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
89	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie

90	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
91	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
92	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
93	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
94	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
95	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
96	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
97	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
98	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
99	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
117	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
125	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

127	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
128	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
129	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
130	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
131	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
133	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
134	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
135	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
136	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
138	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
139	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
140	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
141	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
142	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
143	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
144	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
145	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
146	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
147	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
148	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
149	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
150	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
152	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiene
153	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
154	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
155	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
156	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
157	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
158	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
159	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
160	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie

161	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
162	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
163	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
164	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
165	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
166	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
167	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
168	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
169	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
170	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
171	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
172	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
173	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
174	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
175	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
176	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
177	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
178	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
179	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
180	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
181	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
182	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
183	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
184	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
185	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
186	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
187	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
188	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
189	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
190	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
191	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
192	CHETTATTI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
193	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
194	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
195	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
196	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie

197	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
198	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
199	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
200	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
201	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
202	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
203	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
204	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
205	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
206	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
207	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
209	AABBASSI Bouchra	MC	Pédopsychiatrie
210	DOUIREK Fouzia	MC	Anesthésie-réanimation
211	SAHRAOUI Houssam Eddine	MC	Anesthésie-réanimation
212	RHEZALI Manal	MC	Anesthésie-réanimation
213	ABALLA Najoua	MC	Chirurgie pédiatrique
214	MOUGUI Ahmed	MC	Rhumatologie
215	ZOUITA Btissam	MC	Radiologie
216	HAZIME Raja	MC	Immunologie
217	SALLAHI Hicham	MC	Traumatologie-orthopédie
218	BENCHAFAI Ilias	MC	Oto-rhino-laryngologie
219	EL JADI Hamza	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
220	AZAMI Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
221	FASSI FIHRI Mohamed jawad	MC	Chirurgie générale
222	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
223	AMINE Abdellah	MC	Cardiologie
224	CHETOUI Abdelkhalek	MC	Cardiologie
225	WARDA Karima	MC	Microbiologie
226	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique
227	ROUKHSI Redouane	MC	Radiologie
228	ARROB Adil	MC	Chirurgie réparatrice et plastique
229	SBAAI Mohammed	MC	Parasitologie-mycologie
230	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
231	SBAI Asma	MC	Informatique
232	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
233	MOULINE Souhail	MC	Microbiologie-virologie

234	AZIZI Mounia	MC	Néphrologie
235	BOUHAMIDI Ahmed	MC	Dermatologie
236	YANISSE Siham	MC	Pharmacie galénique
237	DOULHOUSNE Hassan	MC	Radiologie
238	KHALLIKANE Said	MC	Anesthésie-réanimation
239	BENAMEUR Yassir	MC	Médecine nucléaire
240	ZIRAOUI Oualid	MC	Chimie thérapeutique
241	IDALENE Malika	MC	Maladies infectieuses
242	LACHHAB Zineb	MC	Pharmacognosie
243	ABOUDOURIB Maryem	MC	Dermatologie
244	AHBALA Tariq	MC	Chirurgie générale
245	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
246	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
247	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
248	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
249	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
250	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
251	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
252	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
253	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
254	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
255	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
256	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
257	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
258	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
259	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
260	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
261	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
262	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
263	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
264	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
265	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
266	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
267	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
268	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
269	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
270	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie

271	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
272	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
273	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
274	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
275	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
276	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
277	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
278	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
279	ELMARDOULLI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
280	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
281	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
282	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
283	CHATAR Achraf	MC	Urologie
284	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
285	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
286	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
287	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
288	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
289	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
290	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
291	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
292	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
293	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
294	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
295	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
296	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
297	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
298	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
299	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
300	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
301	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
302	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
303	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
304	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
305	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
306	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
307	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie

308	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
309	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
310	DAFIR Kenza	MC	Génétique
311	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
312	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
313	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
314	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
315	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
316	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
317	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
318	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
319	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
320	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
321	JENDOUZI Omar	MC	Urologie
322	MANSOURI Maria	MC	Génétique
323	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
324	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
325	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
326	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
327	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
328	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
329	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
330	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
331	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
332	IJDAA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
333	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
334	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
335	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
336	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
337	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
338	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
339	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
340	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
341	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
342	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
343	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
344	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique

345	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
346	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
347	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
348	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
349	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
350	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
351	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
352	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
353	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
354	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
355	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
356	ZOUTEN Othmane	MC	Oncologie médicale
357	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
358	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
359	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
360	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
361	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
362	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
363	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
364	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
365	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
366	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
367	KHAMILIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
368	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
369	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
370	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
371	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
372	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRETEE LE 03/02/2025



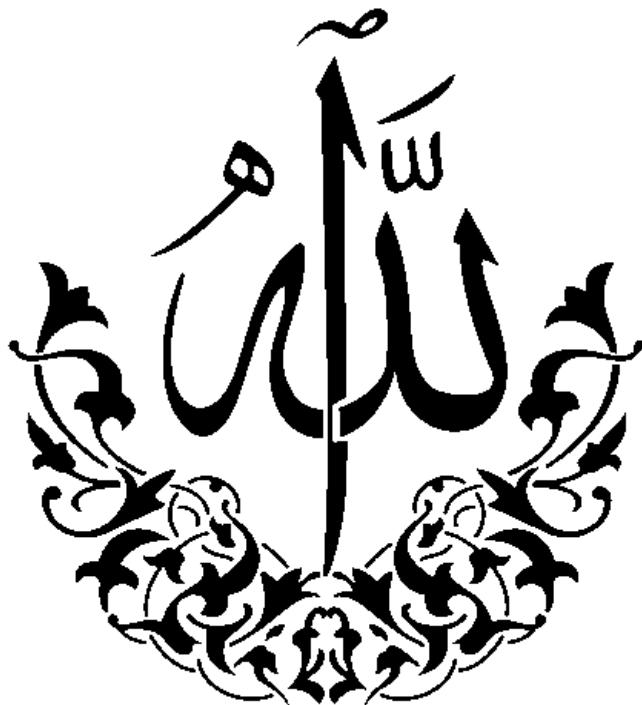
DEDICACES

"La reconnaissance est la marque des âmes nobles." –

Jean Racine



C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse à . . . 



Au bon Dieu tout-puissant À Allah qui m'a inspiré et guidé sur le bon chemin, je lui dois tout ce que je suis devenu. Louange et remerciement pour Sa clémence et Sa miséricorde.

اللّمُو لَكَ الْحَمْدُ وَالشَّكْرُ فِي الْأُولَىٰ وَلَكَ الْحَمْدُ وَالشَّكْرُ فِي الْآخِرَةِ، وَلَكَ الْحَمْدُ وَالشَّكْرُ مِنْ قَبْلٍ وَلَكَ الْحَمْدُ وَالشَّكْرُ مِنْ بَعْدٍ.

سُبْحَانَكَ رَبُّنَا نَحْمَدُكَ مُحَمَّداً حَنِيرًا طَيْرًا مَهَارَحًا فِيهِ مَلَأَ السَّمَاوَاتِ وَمَلَأَ الْأَرْضَ وَمَلَأَ مَا بَيْنَهُمَا وَمَلَأَ مَا بَعْدَهُمَا أَبَدًا.

الْحَمْدُ لِلّهِ الَّذِي بِعِزَّتِهِ وَجَلَّهُ تَعَظُّمُ السَّالِمَاتِ، يَا رَبِّنَا لَكَ الْحَمْدُ كَمَا يَنْبَغِي لِجَلَالِ وِجْهِكَ
وَلِعَظَمَتِ سُلْطَانِكَ، اللَّهُمَّ أَنْهَرْ لَنَا وَارْحَمْنَا وَارْضِنَا، وَتَقْبِلْ مَنْا وَأَهْدِنَا الْجَنَّةَ وَنَجِنَا
مِنَ النَّارِ وَأَسْلِمْ لَنَا هَذِنَا كُلَّهُ اللَّهُ أَحْسَنُ عَاقِبَتِنَا فِي الْأُمُورِ كُلُّهَا، وَأَجْرِنَا مِنْ هَرَبِ
الْحَنْيَا وَعَذَابِ الْآخِرَةِ يَا عَظِيمَ الْعَفْوِ وَمَحْسُنَ الْتَّجَاوِزِ.

A mes très chers parents,

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien inconditionnel et pour les précieuses leçons de valeurs et de persévérance que vous m'avez transmises. C'est grâce à votre dévouement indéfectible et aux sacrifices que vous avez consentis pendant de longues années que je suis devenu l'homme que je suis aujourd'hui. Vous avez toujours veillé sur mon éducation et mon bien-être avec une grande bienveillance.

Aucun texte, ni vers, ne pourraient exprimer ma reconnaissance, mon respect et mon admiration à votre égard. Vos enseignements et votre exemple resteront à jamais gravés dans mon cœur. Je vous dédie ce modeste travail qui n'es que la traduction de vos efforts et vos prières à mon égard.

Que Dieu, dans Sa grande bonté, vous accorde une longue vie remplie de santé et de bonheur.

A mon Frère et ma Sœur,

Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A LA MÉMOIRE DE MES GRAND-PARENTS

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, Que vos âmes reposent en paix. Puisse dieu le tout puissant vous couvrir de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

À Toute ma grande famille,

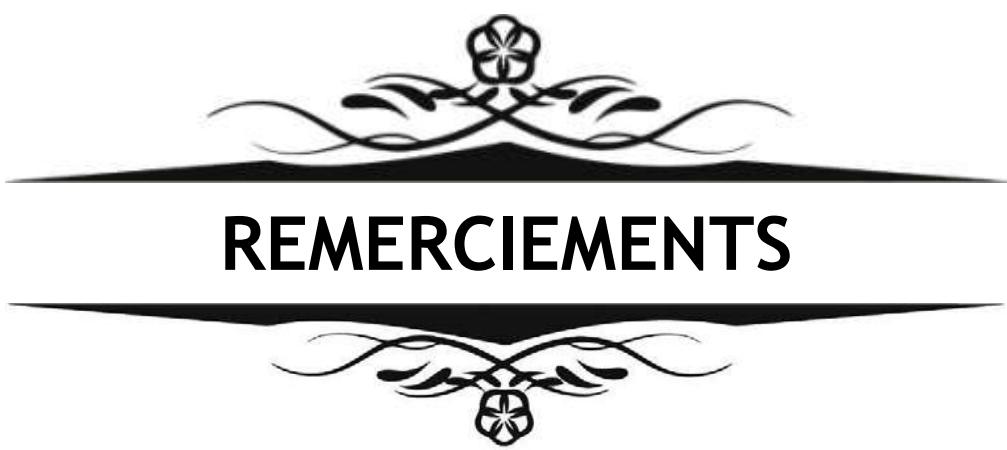
Avec toute ma gratitude et affection,

À mes amis,

Avec mon respect et reconnaissance,

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai
involontairement omis de citer.*

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



REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABOUBAKR MATRANE :
Professeur de l'enseignement supérieur de médecine nucléaire et
chef de service de médecine nucléaire au CHU Mohammed VI
de Marrakech:

Nous tenons à exprimer notre gratitude et notre reconnaissance pour avoir accepté de présider notre jury de thèse. Votre expertise en Médecine Nucléaire et votre dévouement en tant qu'enseignant et chercheur sont une source d'inspiration. Vos conseils éclairés ont été essentiels dans la réalisation de ce travail. Veuillez cher Maître, trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude pour la responsabilité et la confiance que vous nous avez accordés pour mener à bien cette recherche. Nous vous adressons nos plus sincères remerciements ainsi que notre plus haute considération.

À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE LE
PROFESSEUR MOHAMED AZIZ BSISS :*Professeur de l'enseignement supérieur de biophysique au CHU Mohammed VI de Marrakech :*

Nous tenons à vous exprimer notre sincère gratitude pour votre rôle de rapporteur dans le cadre de notre thèse. Votre expertise, votre rigueur scientifique et vos précieux commentaires ont grandement contribué à l'amélioration de ce travail. Nous vous sommes reconnaissants pour votre temps, votre disponibilité et vos efforts dans l'évaluation minutieuse de notre recherche. Recevez nos remerciements et notre grande reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE LE PROFESSEUR
MOUNA KHOUCHANI : Professeur de l'enseignement
supérieur, chef de service d'oncologie-radiothérapie au CHU
Mohammed VI de Marrakech

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour votre participation en tant que juge dans notre jury de thèse. Votre expertise et votre dévouement envers vos étudiants, ainsi que votre soutien, ont été d'une grande importance. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Nous vous adressons nos remerciements les plus sincères.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE LE PROFESSEUR EL
OMRANI : Professeur de l'enseignement supérieur d'oncologie-
radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech :

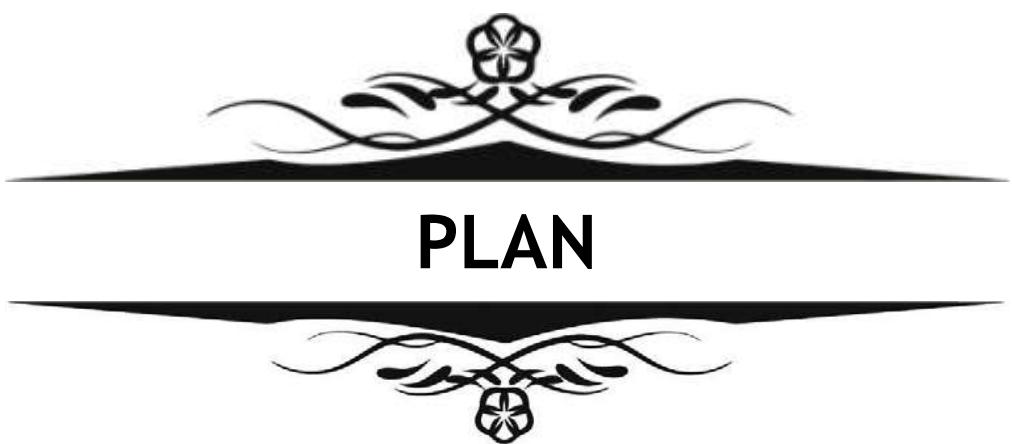
Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse. Votre expertise reconnue et votre engagement envers l'excellence académique ont été une source d'inspiration. Votre contribution à l'évaluation de notre travail et vos conseils ont été d'une grande valeur. Nous vous sommes reconnaissants pour votre soutien et nous vous adressons nos plus sincères remerciements.



Liste des abréviations :

5-FU	:	5 Fluoro-uracile
99mTc	:	Technétium-99 métastable
ATCD	:	Antécédents
Cg	:	Chromogranine
CgA	:	Chromogranine A
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CNE	:	Carcinome neuroendocrine
CRP	:	Protéine C-réactive
DPC	:	Duodéno-pancréatectomie céphalique
FN	:	Faux négatif
FOGD	:	Fibroscopie oeso- gastro-duodénale
FP	:	Faux positif
G1, G2, G3	:	Grade 1,2, 3
5-HIAA	:	Acide 5-hydroxy-indolacétique
HTA	:	Hypertension artérielle
IHC	:	Immunohistochimie
NEM	:	Néoplasie endocrinienne multiple
NEN	:	Néoplasie neuroendocrine
NFS	:	Numération formule sanguine
Octreoscan®	:	111In-DTPA-Phe-Octreotide
PET scan	:	Tomographie couplé au scanner
PET-FDG	:	Tomographie par émission de positrons au fluorodéoxyglucose
ROC	:	Receiver Operator Characteristic
SRS	:	Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine

SSA	:	Analogues de la somatostatine
SSTR	:	Récepteurs de la somatostatine
Stz	:	Streptozotocine
TDM-TAP	:	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
Tektronyd®	:	99mTc-EDDA/HYNIC-TOC
TEMP	:	Tomographie par émission Mono photonique
TNE GEP	:	Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatique
UICC	:	Union internationale contre le cancer.
VN	:	Vrai négatif
VP	:	Vrai positif



INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	4
-----------------------------------	----------

I. Type et lieu de l'étude :.....	5
II. Matériel :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
III. Méthode :	6
1. Le recueil des données :.....	6
2. Modalités d'acquisition de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine : ..	6
3. Les variables étudiées et analyse statistique :.....	6

RÉSULTATS	7
------------------------	----------

Patient et étude :.....	8
I. Résultats descriptifs :.....	8
1. Répartition selon le sexe :	8
2. Répartition selon l'âge :	9
3. Répartition de l'âge des patients selon le sexe :	10
4. Niveau socio-économique :	11
5. Antécédents :.....	12
II. Diagnostic positif :.....	14
1. Étude clinique :	14
1.1.Circonstances de découverte.....	14
2. Les examens biologiques :	17
3. Bilan d'imagerie médicale :	21
3.1.Imagerie isotopique :	21
3.2.Siège de la tumeur primitive et des métastases :	31
3.3.Reste du bilan d'imagerie médicale :	33
3.4.Endoscopie :	37
4. Étude anatomopathologique :.....	38
4.1.Morphologie :	38
4.2.Immunohistochimie :	40
III. Traitement :.....	41
1. Chirurgie :	41
2. Traitement systémique :	42
2.1.Chimiothérapie :	42
2.2.Analogue de la somatostatine :	42

DISCUSSION	43
I. Rappel :	44
1. Récepteur de la somatostatine :	44
1.1.La somatostatine :.....	44
1.2.Les récepteurs de la somatostatine (SSTR) :.....	45
2. Analogues de la somatostatine :	46
2.1.Présentation des analogues :.....	46
2.2.Ciblage des récepteurs de la somatostatine par les analogues radiomarqués	48
3. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine :	50
3.1.Contexte :	50
3.2.L'examen scintigraphique :	50
3.3.La gamma-caméra :	53
4. Scintigraphie au Tektrotyd® :	54
4.1.Le radioisotope :	54
4.2.Modalités d'acquisition des images :.....	56
4.3.Interprétation des images :	58
4.4.Le couplage TEMP-TDM	58
4.5.Indications de la scintigraphie au Tektrotyd®	59
 Les tumeurs neuroendocrines digestives :	 62
I. Les données épidémiologiques :	62
1. Fréquence :	62
1.1.Rappel :	62
1.2.Incidence :	62
2. La répartition selon l'âge :	64
3. Répartition selon le sex-ratio :	64
4. Niveau socio-économique :	65
5. Les facteurs de risque :	65
II. Étude clinique :	67
1. Interrogatoire :	67
2. Les circonstances de découverte :	68
3. Les signes fonctionnels :	68
3.1.Symptomatologie d'un syndrome tumoral	68
3.2.Symptomatologie causés par la sécrétion hormonale de la tumeur :	68
4. Les signes physiques :	72
III. Paraclinique :	73
1. Examens biologiques :	73
1.1.Bilan biologique standard :.....	73
1.2.Les marqueurs tumoraux :	73
2. Les examens d'imagerie médicale :	75

2.1.Imagerie fonctionnelle isotopique	75
2.2.Siège de la tumeur primitive et des métastases :	84
2.3.Imagerie conventionnelle :	90
3. Exploration endoscopique :	94
3.1.Endoscopie conventionnelle :	94
3.2.Écho-endoscopie :	94
4. Étude anatopathologique :	97
4.1.Mode de prélèvement :	97
4.2.La différenciation :	98
4.3.L'index de prolifération Ki67 :	98
4.4.Grade tumoral :	99
IV. Traitement :	100
1. But :	100
2. Le traitement systémique :	101
2.1.Traitement médical :	101
2.2.Traitement chirurgical :	103
V. Perspectives d'utilisation de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (scintigraphie au Tekrotyd®) :	104
CONCLUSION	106
RESUMES.....	109
ANNEXES	116
BIBLIOGRAPHIE.....	123



INTRODUCTION

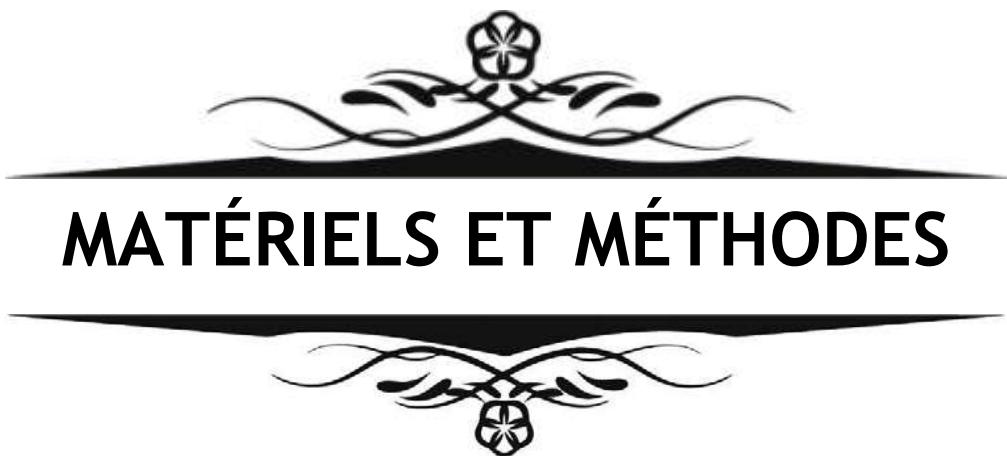
Les tumeurs neuro-endocrines digestives (TNED) sont des pathologies rares, qui représentent environ 1 à 2 % de tous les cancers digestifs. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime qu'il y a environ 40 000 nouveaux cas de TNED par an dans le monde. Cependant, malgré leur faible incidence, les TNED sont des pathologies agressives qui peuvent causer une morbidité et mortalité importantes. En effet, la survie à cinq ans des patients atteints de TNED est de l'ordre de 50 à 60 %. Le diagnostic des TNED peut être difficile, car les symptômes peuvent être vagues et non spécifiques, le diagnostic des TNED est complexe et repose sur une combinaison de tests sanguins pour détecter les marqueurs tumoraux, des tests d'imagerie (TDM, IRM, échoendoscopie..) pour localiser la tumeur et une biopsie pour confirmer le diagnostic. Un diagnostic précoce et précis est donc essentiel pour améliorer les chances de survie des patients, soulignant ainsi l'importance de l'utilisation d'une technique d'imagerie diagnostique adéquate. [1]

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est une technique d'imagerie moléculaire qui utilise des radiopharmaceutiques marqués aux analogues de la somatostatine pour détecter l'expression des récepteurs de la somatostatine sur les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED). Les TNED exprimant ces récepteurs surtout de type 2 (SSTR2) peuvent être détectées précisément par cette technique, ce qui en fait une méthode utile pour le diagnostic et la stadification des TNED.

La scintigraphie ^{99m}Tc marquée à l'octréotide est une méthode de diagnostic qui peut être utilisée pour détecter les TNE digestives. Cette méthode repose sur l'utilisation d'un traceur radioactif, le Technecium-99m (^{99m}Tc) marqué à l'octréotide, administré par voie intraveineuse et capté par les cellules tumorales. Cette technique permet de visualiser et localiser les lésions tumorales.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'apport de la scintigraphie $99m\text{Tc}$ marquée à l'octréotide dans le diagnostic des TNE digestives, et les résultats sont variables. Par exemple, selon une étude de Artiko et al. (2016) [49], la sensibilité de la scintigraphie $99m\text{Tc}$ -Tektrotyd pour la détection des tumeurs primitives était de 80 %, la spécificité de 92 %, la valeur prédictive positive de 98 % et la valeur prédictive négative 47 %. Une autre étude de Zhang X. et al. (2015) a rapporté une sensibilité de 88 %, et une spécificité de 93 % pour cette méthode [3].

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives (TNED), en analysant les données épidémiologiques incluant la fréquence, la répartition selon l'âge et le sexe, ainsi que les signes cliniques. Nous évaluerons également la performance de la SRS selon l'indication par des tests statistiques, en la comparant avec d'autres moyens diagnostiques, et examinerons la concordance de nos résultats avec les données de la littérature.



I. Type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de médecine nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 6 ans allant de janvier 2016 à décembre 2021, incluant tous les patients ayant bénéficié d'une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans le cadre de TNE digestive.

II. Matériel :

1. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, les patients inclus sont ceux ayant bénéficié d'une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine $99mTc$ -Tektrotyd.

- Adolescents et adultes ≥ 15 ans
- Ayant une TNE digestive prouvée histologiquement ou suspectée cliniquement ou biologiquement.
- Dossier complet et exploitable
- Présence de comptes rendu scintigraphique et bilan des patients.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les scintigraphies des récepteurs de la somatostatine faite dans le cadre d'une TNE non digestive.
- Les dossiers incomplets non exploitables.
- Les dossiers sans compte rendu scintigraphique.

III. Méthode :

1. Le recueil des données :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

À partir des archives du service de médecine nucléaire :

- Compte rendu et cliché de la scintigraphie réalisés au sein du service.
- Dossiers cliniques des malades comportant : Observations cliniques, les examens para cliniques, les comptes rendus d'anatomie-pathologique.

2. Modalités d'acquisition de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine :

- Examen réalisé sur une gamma-caméra de type Symbia TruePoint SPECT-CT (Siemens), après injection intraveineuse de 15 mCi de Tektrotyd marqué au 99mTc.(en moyenne)
- L'examen a été réalisé 1h après l'injection du radiotraceur, par l'acquisition d'un balayage du corps entier (Faces antérieure et postérieure) en incidence planaire.
- L'examen a été complété par une tomoscintigraphie couplée au scanner (TEMP-TDM) centrée sur la région thoraco-abdomino-pelvienne.
- Les clichés ont été analysés et un compte rendu a été rédigé

3. Les variables étudiées et analyse statistique :

Nous avons étudié les différentes variables épidémiologiques , cliniques, paracliniques et résultats de la scintigraphie ; nous les avons colligées dans une fiche d'exploitation (Annexe 1)

Les données ont été saisies dans le logiciel Excel 2016 et une analyse statistique descriptive a été réalisée : Pour les variables qualitatives des patients porteurs des TNE digestives, nous avons utilisé les pourcentages, et pour les variables quantitatives, nous avons utilisé les moyennes et les écarts-type. L'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS v.26 pour Mac.



Patient et étude :

I. Résultats descriptifs :

1. Répartition selon le sexe :

La prédominance est féminine avec un sex-ratio de 0,71.

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe

	Nombre	Pourcentage
Féminin	42	58,3 %
Masculin	30	41,7 %
Total	72	100 %

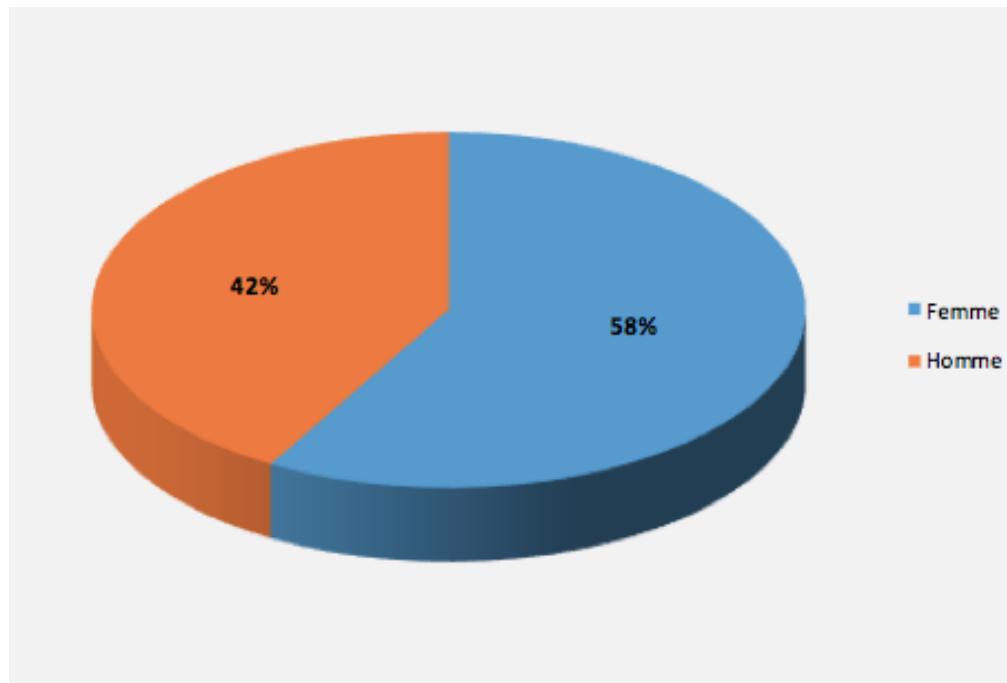


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge :

L'âge des patients variait entre 15 ans et 89 ans.

La moyenne d'âge était de 54 ans.

La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge 46–60 ans (44,4 %)

Tableau II : Description de l'âge des patients

Moyenne	Min	Max	Écart-type
54	15	89	14.29

Tableau III : Répartition des patients selon l'âge

	Nombre	Pourcentage
Moins de 30 ans	6	8,3 %
31–45 ans	11	15,3 %
46–60 ans	31	44,4 %
Plus de 60 ans	23	31,9 %
Total	72	100 %

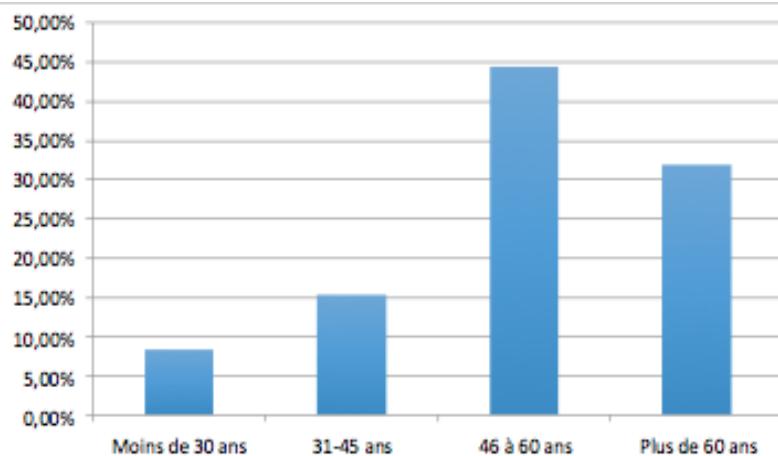


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge

3. Répartition de l'âge des patients selon le sexe :

La tendance observée chez les patients de sexe féminin était de développer la maladie à un âge avancé. En effet, 30,95 % d'entre eux avaient plus de 60 ans, tandis que 40,47 % avaient entre 46 et 60 ans, 16,6 % entre 31 et 45 ans, et seulement 11,9 % avaient moins de 30 ans.

Chez les hommes, la majorité des cas de tumeurs neuroendocrines étaient diagnostiqués à un âge légèrement plus avancé. Plus précisément, 33,3 % d'entre eux avaient plus de 60 ans, 50 % entre 40 et 60 ans, 13,3 % entre 31 et 45 ans, et seulement 3,33 % avaient moins de 30 ans.

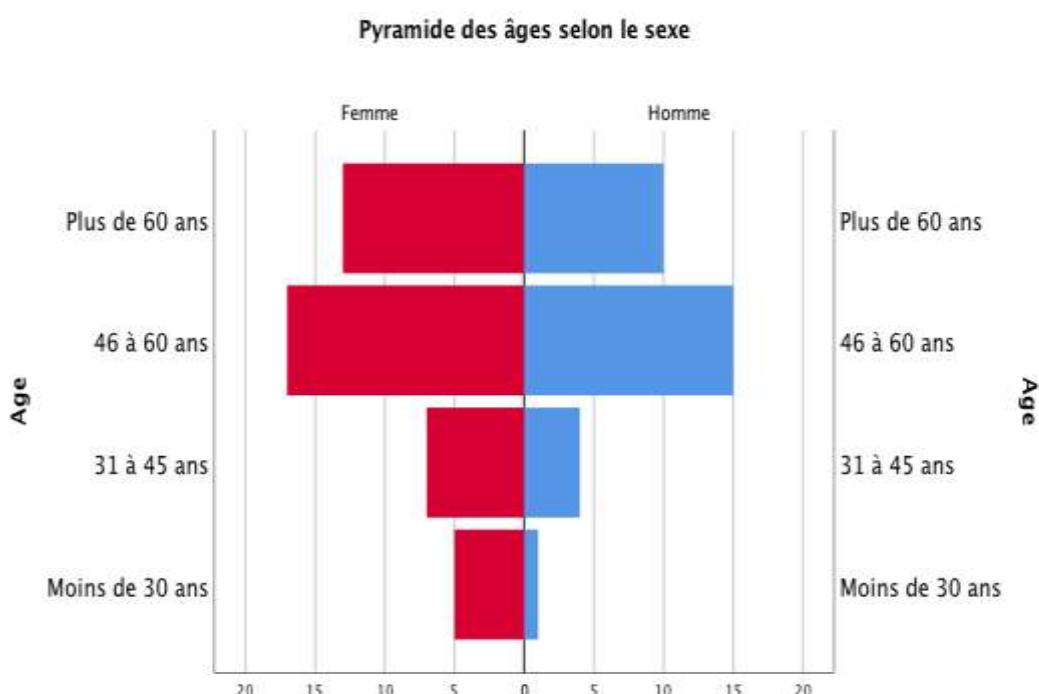


Figure 3 : Répartition selon le sexe et l'âge

4. Niveau socio-économique :

La majorité de nos patients avaient un bas niveau socio-économique 88,9 % (64 patients), les autres patients de l'étude étaient de niveau socio-économique moyen 11,1 % (8 patients).

Tableau IV : Niveau socio-économique des patients

	Nombre de patients	Pourcentage
Ramediste	35	48,6 %
Mutualiste	8	11,1 %
Sans couverture sociale	29	40,3 %
Total	72	100 %

5. Antécédents :

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

Tableau V : Répartition selon les antécédents des patients.

Antécédents pathologiques	Nombre de patients
Personnels médicaux :	
Sans ATCD	14
Néoplasie digestive	46
Diabète	8
HTA	8
Insuffisance surrénalienne	1
Toxiques :	
Tabagisme chronique	2
Personnels chirurgicaux :	
Néphrectomie	1
Opéré pour goitre	2
Cholécystectomie	1
Adénome hypophysaire opéré	1
Antécédents familiaux	
Père décédé d'un cancer du poumon	1
Diabète maternel	2

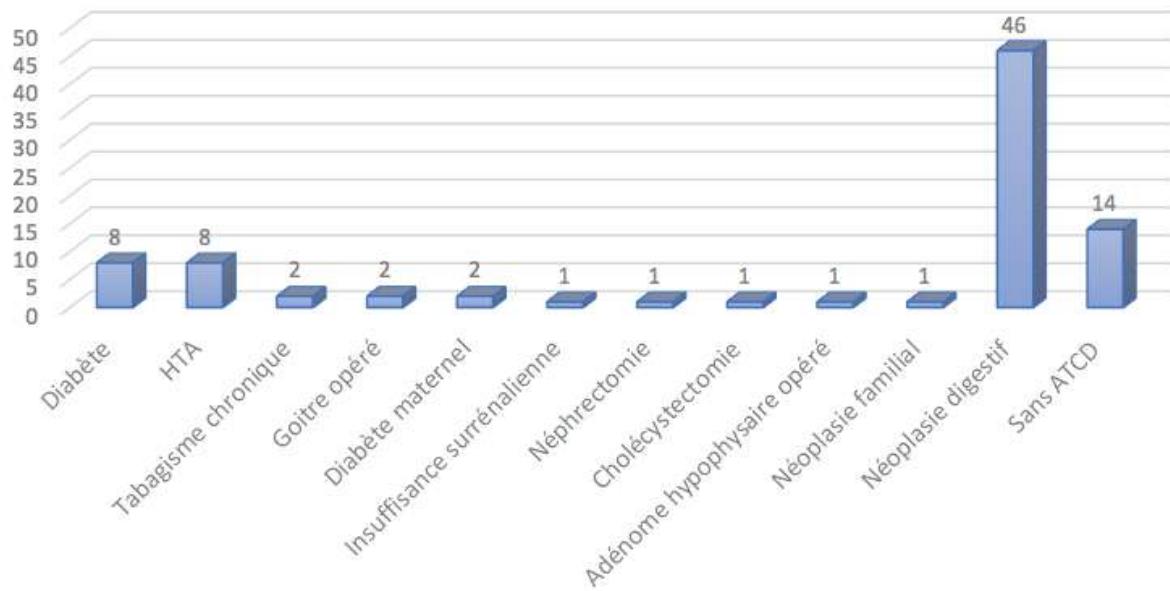


Figure 4 : Répartition selon les antécédents des patients.

Le tabagisme chronique était retrouvé chez 2 patients, constituant le seul antécédent toxique dans la série.

La majorité des patients recrutés dans notre série présentaient un antécédent de néoplasie digestive (46) et cela était dû au fait qu'une grande partie des patients avaient une indication de restadiation d'une TNE digestive déjà connue (65 %).

Les antécédents médicaux les plus fréquents étaient le diabète chez 8 patients (11,1%) , et l'HTA chez 8 patients (11,1 %).

Les antécédents chirurgicaux étaient principalement représentés par la cholécystectomie chez 1 patiente et chirurgie d'un goître chez 2 patients.

II. Diagnostic positif :

1. Étude clinique :

1.1. Circonstances de découverte

a. Signes fonctionnels et physiques :

Dans notre série :

- Le symptôme le plus fréquent était la douleur abdominale , présente chez 20 patients (27.7 %).
- Les signes d'hypoglycémie à répétition (brouillard visuel, vertiges.) étaient le deuxième signe le plus fréquent présent chez 13 patients (18 %).
- 5 patients (6.9 %) présentaient des masses abdominales (notamment épigastriques.)
- 4 patients (5.5 %) présentaient une diarrhée chronique.
- L'AEG était le signe révélateur chez 3 patients (4.1 %).
- Un syndrome tumoral était présent chez 2 patients (2.7 %).
- 1 patient (1.3 %) présentait un syndrome carcinoïde.
- 1 patient (1.3 %) présentait un flush syndrome.
- 1 patient (1.3 %) une occlusion intestinale.
- Par ailleurs, 22 patients avaient une découverte fortuite (30.5 %).

Tableau VI : Répartition des signes fonctionnels

Signe révélateur	Nombre de cas	Pourcentage
Douleurs abdominales	20	27.7 %
Diarrhée chronique	4	5.5 %
AEG	3	4.1 %
Sd carcinoïde	1	1.3 %
Flush syndrome	1	1.3 %
Sd tumoral	2	2.7 %
Masses abdominales	5	6.9 %
Occlusion intestinale	1	1.3 %
Signes d'hypoglycémie (brouillard visuel, vertiges)	13	18 %
Découverte fortuite	22	30.5 %

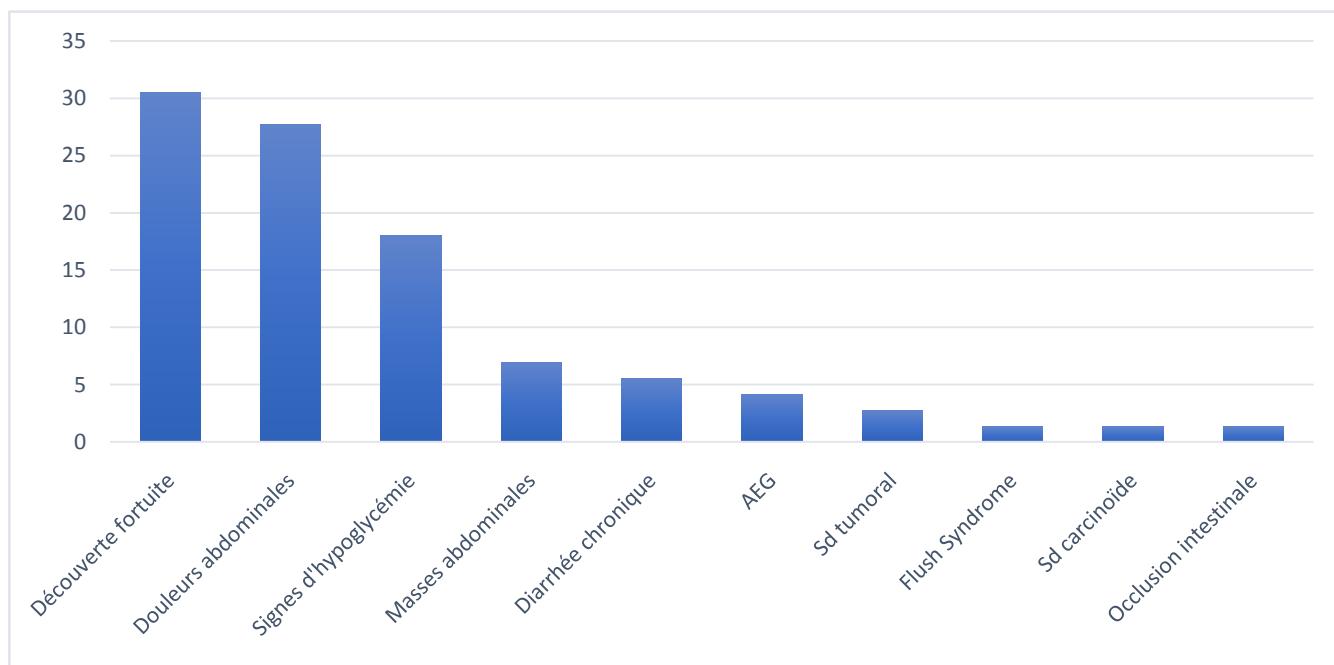


Figure 5 : Répartition des patients selon la symptomatologie

Dans notre série, on a constaté que 20 patients (27,7 %) présentaient des tumeurs neuroendocrine fonctionnelles, incluant des insulinomes, des gastrinomes et des tumeurs carcinoïdes. Tandis que 52 patients (72,3 %) présentaient des tumeurs non fonctionnelles.

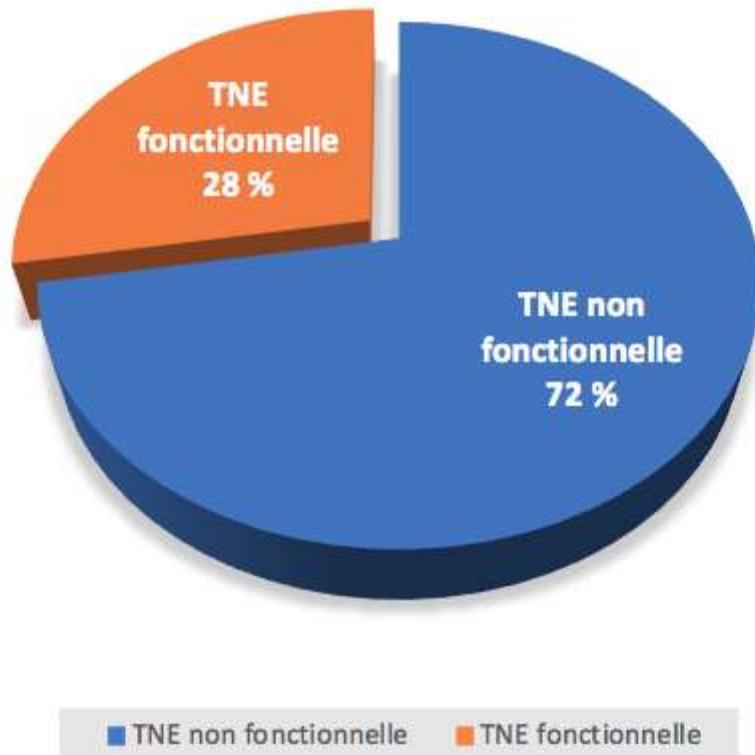


Figure 6 : Répartition des tumeurs selon le caractère fonctionnel ou non

2. Les examens biologiques :

Chez nos patients :

Une grande partie de nos patients avait bénéficié d'un bilan biologique : Numération Formule Sanguine (NFS), bilan hépatique, bilan inflammatoire, glycémie.

On peut schématiser la répartition du bilan comme suit :

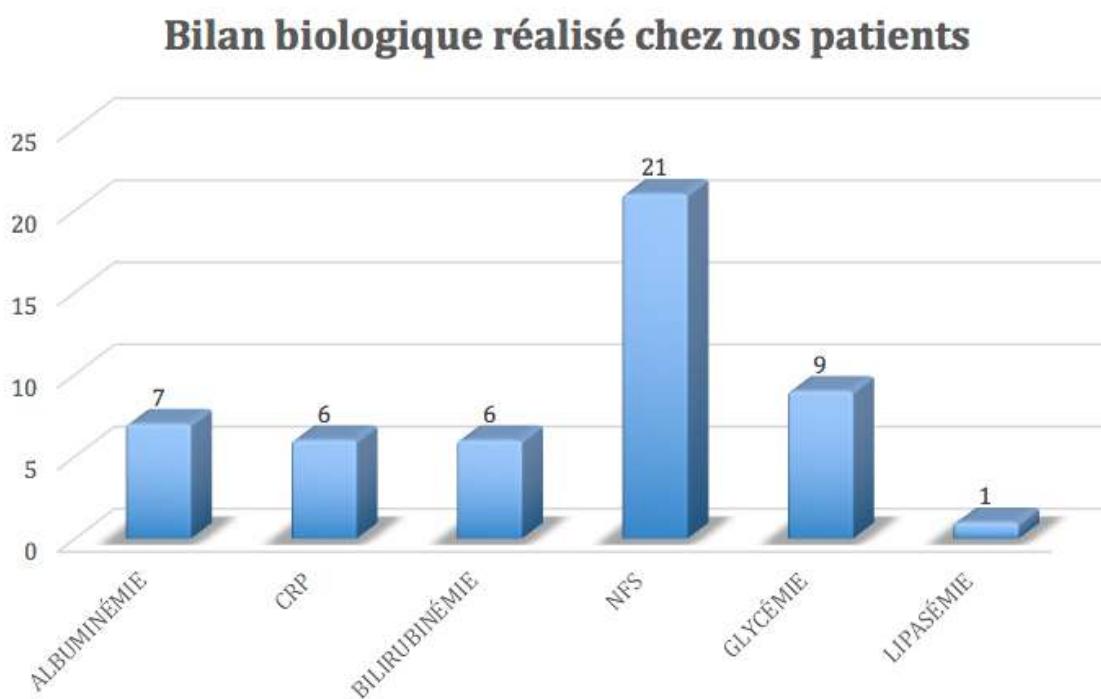


Figure 7 : Bilan biologique réalisé chez nos patients

Parmi ces patients , on peut résumer les perturbations du bilan comme suit :

7 patients anémiques, 4 patients avec une hypoglycémie, 4 patients avec un syndrome inflammatoire, 3 patients avec une hypoprotidémie, 1 patient avec une hyperbilirubinémie.

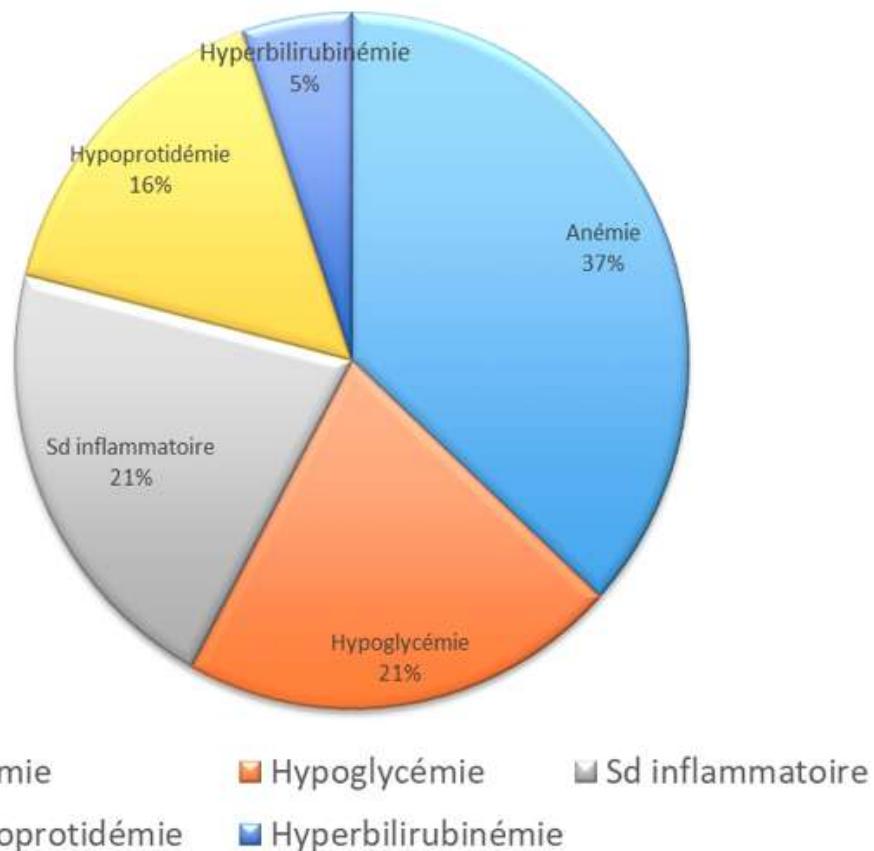


Figure 8 : Les examens biologiques et leur altération

D'autre part, le dosage des marqueurs tumoraux était disponible chez 51 patients (70,8 %).

La chromogranine A plasmatique a été dosée chez 28 patients :

14 patients (19,4 %) avaient un taux normal, 9 patients (12,5 %) avaient un taux entre 1,5 à 3 fois la normale , et 7 patients (9,7 %) avaient un taux supérieur à 3 fois la normale.

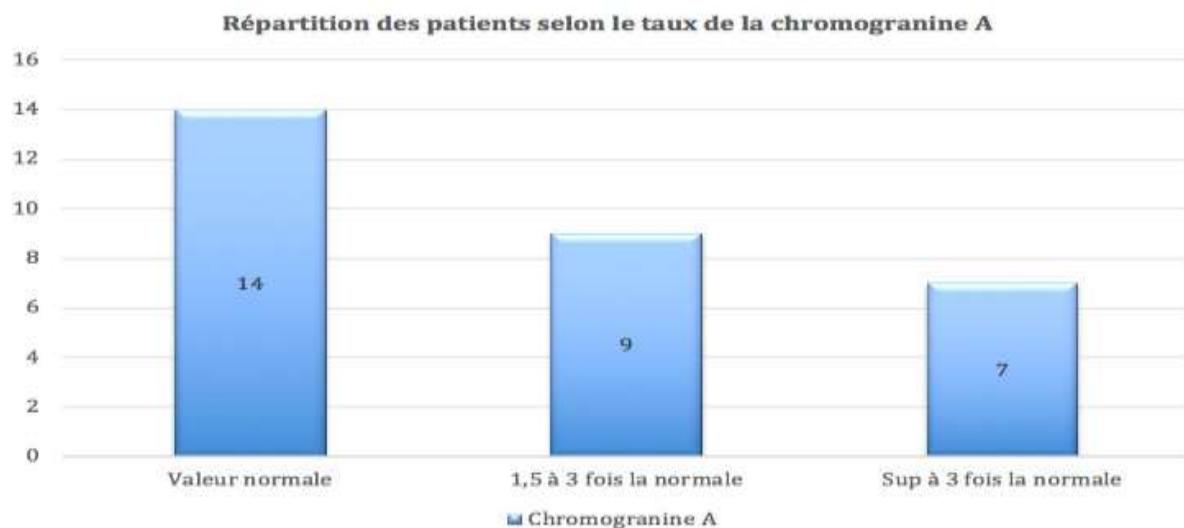


Figure 9 : Répartition des patients selon le niveau d'altération la chromogranine A

- 7 patients avaient bénéficié d'un dosage de l'acide 5-hydroxyindole acétique urinaire (5-HIAA).
 - Le dosage était positif chez 5 patients.
 - 1 patient candidat à une restadification d'une TNE de l'estomac avait un dosage normal.
 - 1 patiente candidate à une restadification d'une tumeur carcinoïde du grêle avait aussi un dosage normal.
- Un dosage du CA19-9 a été réalisé chez 8 patients (11,1 %) :
 - Le dosage était normal chez 7 patients.

- 1 patient candidat à une restadification d'une TNE du côlon droit présentait un dosage anormal.
- Le dosage du taux d'ACE a été fait chez 8 patients (11,1 %) :
 - Le dosage était anormal chez 2 patients.
- Dans notre série, la **gastrinémie et l'insulinémie** étaient les **deux tests hormonaux** réalisés :
 - 5 patients (6,9 %) avaient bénéficié d'un dosage de la gastrinémie; elle était anormale chez 4 patients.
 - 6 patients (8,3 %) avaient bénéficié d'un dosage de l'insulinémie ; elle était anormale chez 5 patients.

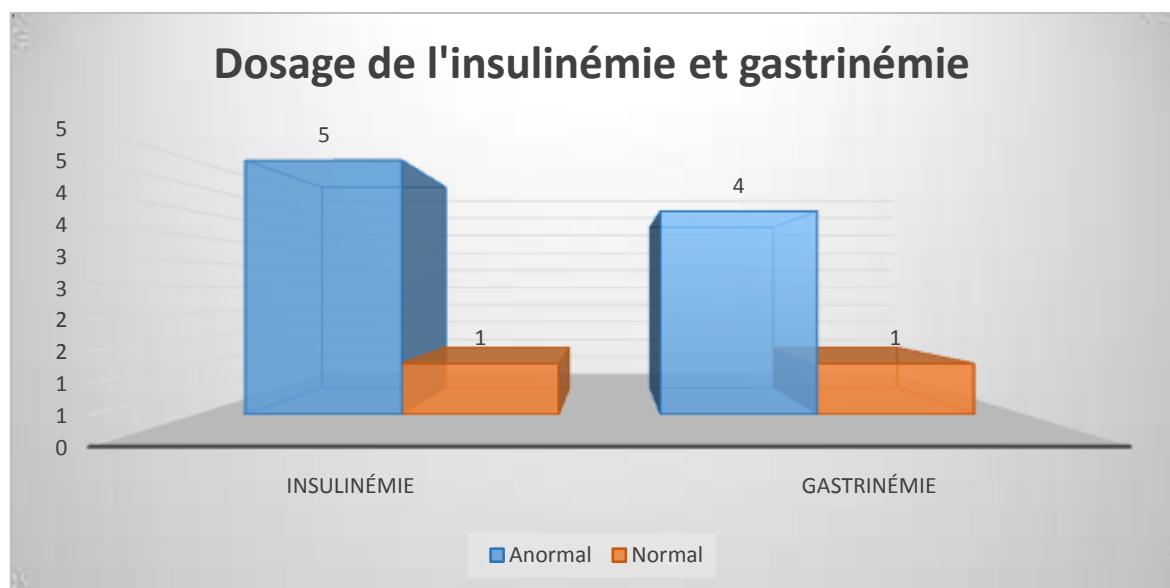


Figure 10 : Les taux d'altération de l'insulinémie et de la gastrinémie

3. Bilan d'imagerie médicale :

3.1. Imagerie isotopique :

L'imagerie médicale scintigraphique fonctionnelle est essentielle pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs neuroendocrines. Elle permet de visualiser les tumeurs, de déterminer leur emplacement précis, de mesurer leur taille et de déterminer leur extension. Elle est également cruciale pour évaluer la viabilité d'une résection chirurgicale et pour suivre les patients après chirurgie.

- La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine marquée au technétium-99m (**Tektroyd®**)

a. Présentation de la scintigraphie au Tektroyd® :

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine marquée au technétium-99m est une technique d'imagerie médicale utilisée pour détecter les tumeurs neuroendocrines. Elle est considérée comme étant très sensible pour la détection de ces tumeurs. Elle utilise une substance radioactive marquée qui se lie aux récepteurs de la somatostatine présents sur les tumeurs neuroendocrines pour les rendre visibles à l'aide d'une gamma-caméra.

a.1. Technique :

- Examen réalisé sur une Gamma-Caméra de type Symbia TruePoint SPECT-CT (Siemens), après injection intraveineuse de 15 mCi de Tektroyd marqué au 99mTc (en moyenne).
- L'examen a été réalisé 1h après l'injection du radiotraceur, par l'acquisition d'un balayage du corps entier (Faces antérieure et postérieure) en incidence planaire.
- L'examen a été complété par une tomoscintigraphie couplée au scanner (TEMP-TDM) centrée sur la région thoraco-abdomino-pelvienne.

a.2. Indication :

Notre étude vise à évaluer l'efficacité de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine marquée au technétium-99m. La scintigraphie au Tektrotyd® a été réalisée chez tous nos patients (72) pour trois indications principales :

- Dépistage (suspicion clinique/biologique d'une TNE digestive) chez *18 patients (25 %)*.
- Stadification (localisation du primitif ou métastase d'une TNED) chez *7 patients (9,7 %)*.
- Restadification (bilan d'extension et recherche de récidive) chez *47 patients (65,3 %)*.

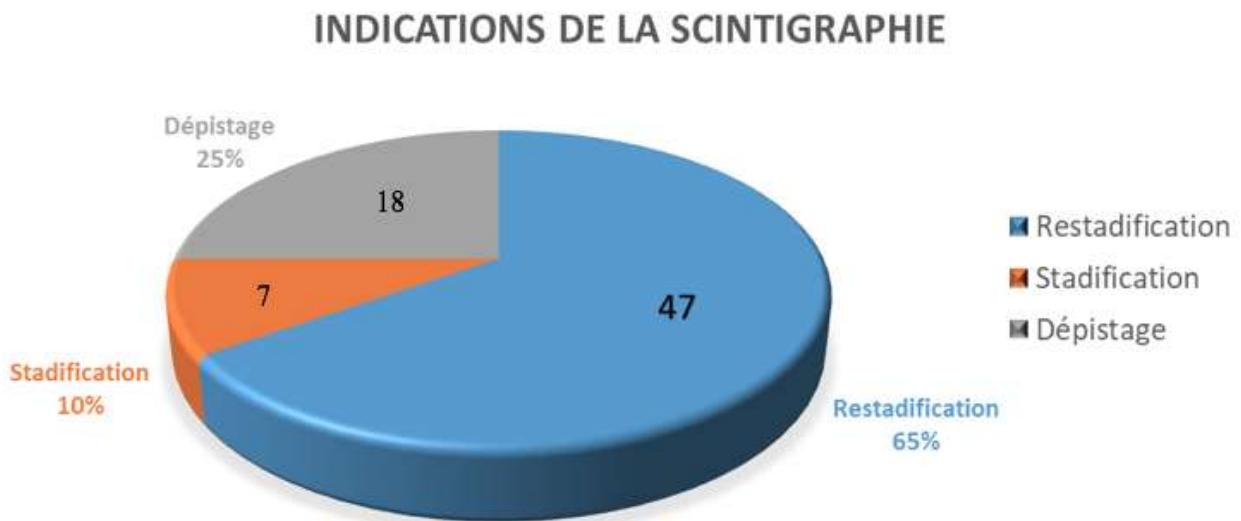


Figure 11 : Répartition des indications de la scintigraphie au Tektrotyd®

a.3. Résultats :

Dans notre série, les résultats de la scintigraphie ont été comparés à notre Gold Standard (les résultats de l'étude histologique, scanner/IRM), ce qui nous a permis de calculer la sensibilité, la spécificité de la technique et d'autres tests statistiques.

- 3 patients n'ont pas été analysés par manque d'outils de comparaison avec notre Gold Standard choisi dans notre étude (histologie, TDM, IRM).

Un total de 69 patients a été retenu pour notre évaluation statistique, les résultats sont résumés comme suit :

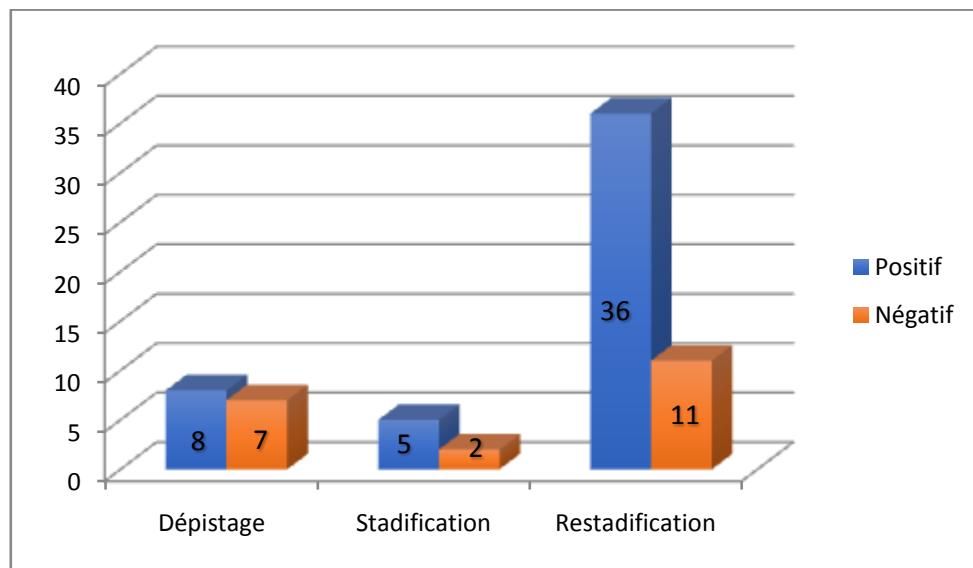


Figure 12 : Répartition des indications de la scintigraphie au Tektrotyd® et leur résultats

La Figure 12 montre les résultats de la scintigraphie selon les trois indications : dépistage, stadification, et restadification.

- Dans l'indication de dépistage, il y a 15 cas testés, avec 8 résultats positifs et 7 négatifs.
- Pour la stadification, 7 cas testés avec 5 résultats positifs et 2 négatifs.
- Pour la restadification, 47 cas ont été testés avec 36 résultats positifs et 11 négatifs.
 - Les tumeurs primitives ont été correctement identifiées chez 29 patients lors de la stadification et la restadification.

Avec 11 cas dans le pancréas, 2 cas dans le duodénum, 4 cas dans l'estomac, 3 cas dans l'intestin grêle, 3 cas dans le colon, 2 cas dans le rectum, 1 cas dans le foie, 1 cas dans le mésentère et 2 cas dans l'iléo-caecum.

- Pour le dépistage, on a détecté 8 lésions primitives avec 2 lésions dans le duodénum et 6 lésions dans le pancréas.

Tableau VII : Résultat de la scintigraphie au 99mTc-Tektrotyd selon les indications

Groupe	Scintigraphie marquée au 99mTc-Tektrotyd				
	n	VP	FP	VN	FN
Dépistage	15	7	1	5	2
Stadification	7	5	0	0	2
Restadification	47	36	0	6	5
Total	69	48	1	11	9

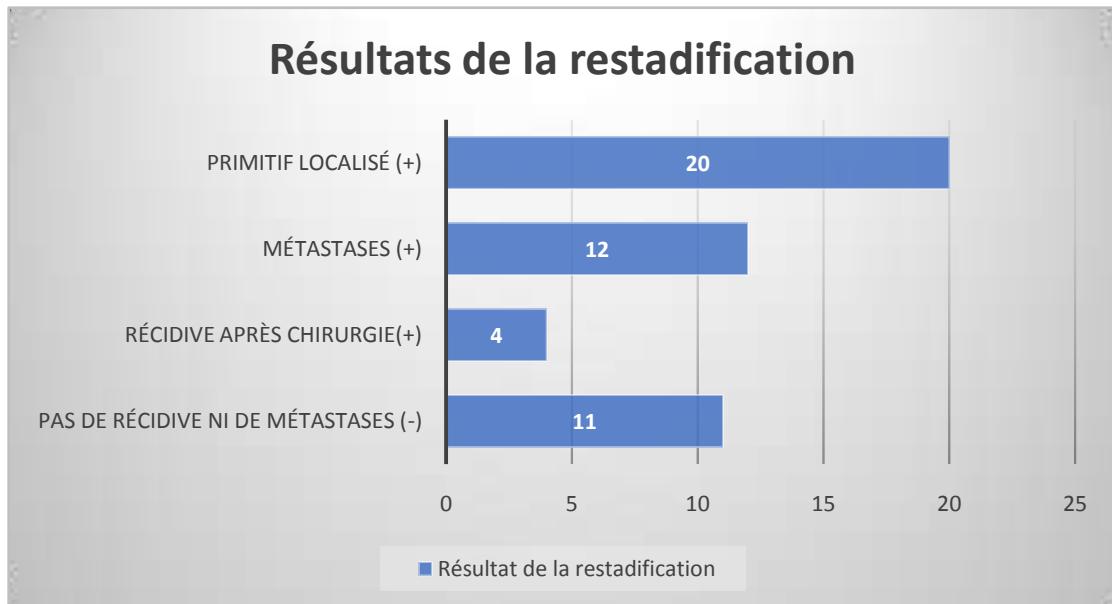


Figure 13 : Résultats de la restadification

b. Sensibilité et spécificité :

En somme, le résultat de la scintigraphie était VP chez 48 patients (69,56 %), FP chez 1 patient (1,44 %), VN chez 11 patients (15,94 %), FN chez 9 patients (13,04 %) (Tableau VII).

Ce qui nous a permis de calculer la **spécificité (91,6 %)** et la **sensibilité (84,2 %)** en plus de la valeur prédictive positive (97,9 %) de la scintigraphie au Tektrotyd® pour toutes les indications (Tableau IX). Pour déterminer le résultat, nous avons comparé la scintigraphie à l'étude histologique, ou si celle-ci n'était pas disponible, aux résultats d'autres explorations radiologiques notamment les résultats du scanner.

Tableau VIII : Résultats de l'analyse de la scintigraphie au 99mTc-Tektrotyd® dans notre série

TNE Digestive		Scintigraphie marquée au 99mTc-Tektrotyd			
Nombre de cas		VP	FP	VN	FN
69		48	1	11	9

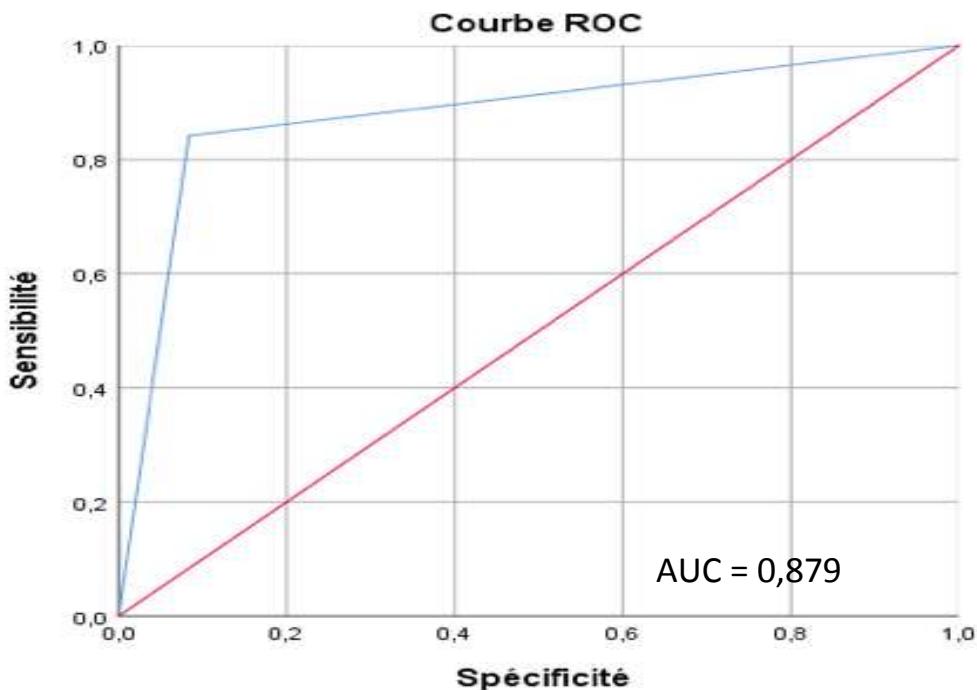
Tableau IX : Performance diagnostique de la SRS dans la détection des TNE digestives

	Nombre de cas	Spécificité	Sensibilité	VPP
SRS au 99mTc-marqué à l'octréotide	69	91,6 %	84,2 %	97,9 %

D'autres tests statistiques, une fois appliqués sur les résultats de notre étude, nous ont permis d'évaluer la pertinence et l'apport de cette technique diagnostique dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives.

c. La courbe ROC et index de Youden :

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) représente la sensibilité en fonction de la spécificité. Elle permet la détermination des performances diagnostiques d'un test à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe.



**Figure 14 : Courbe ROC selon la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie $99m\text{Tc}$ -
Teknetyd**

L'aire sous la courbe ROC (AUC) est un indicateur numérique de la performance d'un test diagnostique. **Une AUC de 0,879** signifie que la courbe ROC est située à 0,879 de la surface totale sous la courbe, ce qui peut être interprété comme un indicateur de la qualité du test diagnostique et que le test est bon pour discriminer entre les cas positifs et négatifs.

- **Index de Youden :**

L'index de Youden est une mesure qui permet d'évaluer la qualité d'un test diagnostique. Il est défini comme étant la somme de la sensibilité et de la spécificité moins 1 :

$$[(\text{Sensibilité}) + (\text{Spécificité})] - 1.$$

Une valeur élevée de l'index de Youden indique une meilleure performance du test diagnostique, car elle reflète une plus grande capacité du test à détecter correctement les cas

positifs et à exclure correctement les cas négatifs.

Dans notre cas, l'index de Youden était **0,758**. Cette valeur peut être considérée comme étant élevée, ce qui signifie que le test diagnostique est efficace.

- Nous avons aussi évalué la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie au 99mTc-Teknetyd pour chaque indication (tableaux ci-dessous) :

Tableau X : Sensibilité des indications de stadification et restadification

Indication	Stadification	Restadification
Sensibilité	71,4 %	87,8 %

Pour la stadification, la sensibilité a été estimée à **71,4 %** et à **87,8 %** pour la restadification (Tableau X).

Tableau XI : Sensibilité et spécificité de l'indication du dépistage

	Sensibilité	Spécificité
Dépistage	77,7 %	83,3 %

Pour le dépistage, la sensibilité était de **77,7 %** et la spécificité **83,3 %** (Tableau XI).

d. Scanner et scintigraphie au 99mTc-Teknetyd:

Dans ce travail, nous avons comparé les performances des techniques de diagnostique pour les tumeurs neuroendocrines digestives. Pour ce faire, nous avons inclus 43 patients (Tableau XII) qui ont subi les deux techniques de diagnostique, à savoir le scanner et la scintigraphie 99mTc marquée à l'octréotide. Nous avons utilisé les résultats *histologiques, cliniques et biologiques* pour évaluer la sensibilité de chaque technique et avons trouvé que la scintigraphie au Teknetyd® avait une sensibilité de **80,9 %** tandis que le scanner avait une sensibilité de **51,5 %** dans la détection des tumeurs primitives.

Tableau XII : Performance de la scintigraphie au Tektrotyd® et du scanner

Tableau croisé scintigraphie * scanner				
Effectif				
-		Scanner		Total
		-	+	
Scintigraphie	-	6	4	10
	+	16	17	33
Total		22	21	43

Pour évaluer la signification statistique des différences entre les deux techniques, nous avons effectué un test de McNemar avec un seuil de signification de 0,05. Le test avait montré une valeur de p (p-value = **0,012**), ce qui indique que les différences entre les deux techniques sont

- **statistiquement significatives.**

En conclusion, notre étude montre que la scintigraphie au Tektrotyd® est une technique de diagnostique plus sensible que le scanner pour les tumeurs neuroendocrines digestives (donc dans la détection des cas vrais positifs = malades). Le taux de sensibilité plus élevé et le résultat significatif du test de McNemar soutiennent cette conclusion. Cependant, il est important de prendre en compte d'autres facteurs, tels que la qualité des images et la spécificité des techniques, lors du choix de la meilleure approche diagnostique pour chaque patient.

e. Scintigraphie au Tektrotyd® et Ki67 (Grade tumoral) :

Pour évaluer la relation entre la scintigraphie au Tektrotyd® et l'expression du Ki67 (marqueur de prolifération cellulaire) et le grade tumoral selon la classification OMS des TNE (G1 : Ki67<3 % ; G2 : Ki67 3-20 % ; G3 : Ki67 > 20 %), nous avons retenu 39 patients avec des tumeurs neuroendocrines digestives confirmées histologiquement et chez qui le dosage de l'expression du Ki67 a été réalisé (voir tableau XIII) :

Tableau XIII : Résultats de la scintigraphie en fonction du Ki67

Ki67 valeur	SRS	
	Positive	Négative
< 3 % - G1	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
3-20 % - G2	<u>24 (82,7 %)</u>	5 (17,3 %)
>20 % - G3	1 (50 %)	1 (50 %)

➤ Nous avons tracé un graphique pour illustrer les résultats de l'étude :

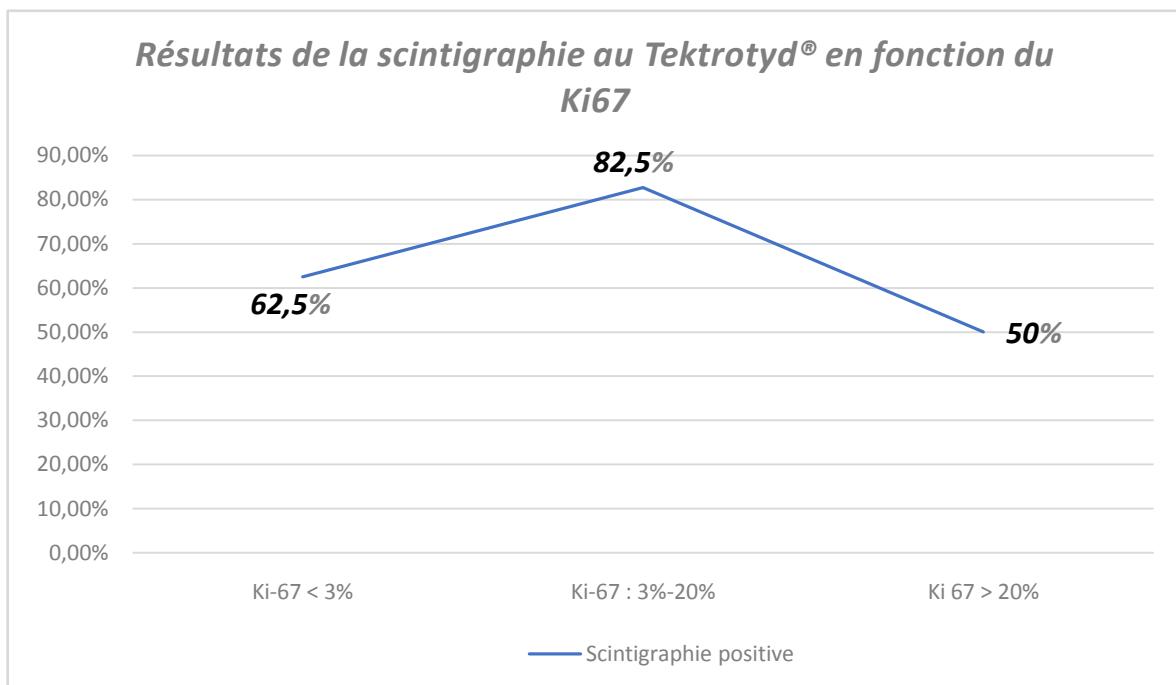


Figure 15 : Résultats de la scintigraphie Tektrotyd® en fonction du Ki67

- Pour les patients avec une valeur Ki67 inférieure à 3 % : 5 patients ont eu une scintigraphie positive (62,5 %) et 3 patients ont eu une scintigraphie négative (37,5 %).
- Pour les patients avec une valeur Ki67 entre 3 % et 20 % : 24 patients ont eu une scintigraphie positive (82,7 %) et 5 patients ont eu une scintigraphie négative (17,3%)
- Pour les patients avec une valeur Ki67 supérieure à 20 % : 1 patient a eu une scintigraphie positive (50 %) et 1 patient a eu une scintigraphie négative (50 %). (Tableau XIII)

Ces résultats (Figure 15) montrent la performance de la scintigraphie au Tektrotyd® pour détecter les tumeurs en fonction de la valeur Ki67. Nos observations suggèrent une tendance où **les tumeurs de bas grade (G1 et G2) (index de prolifération Ki67 \leq 20 %) sont globalement mieux détectées par la scintigraphie par rapport aux tumeurs de haut grade (G3) (Ki67 > 20%)** .

La scintigraphie au 99mTc-Tektrotyd est donc à réserver en premier lieu aux TNED avec un faible index Ki67 et bien différenciées, améliorant le suivi et le pronostic des patients.

f. La scintigraphie au Tektrotyd® et insulinome :

Pour évaluer l'efficacité de la scintigraphie au Tektrotyd® dans le diagnostic de l'insulinome, nous avons retenu les patients avec une tumeur neuroendocrine du pancréas confirmée histologiquement, avec des signes cliniques (hypoglycémie à répétition), et ayant un dosage d'insulinémie élevé si disponible. Nous avons retenu 9 patients pour l'étude.

Tableau XIV : Résultats de la scintigraphie dans la détection de l'insulinome

Scintigraphie au Tektrotyd®			
Nombre de cas	Vrai positif	Faux négatif	Sensibilité
9	5	4	<u>55,5 %</u>

Après comparaison des résultats de l'histologie et de la scintigraphie au Tektrotyd®, 5 patients ont été identifiés comme ayant une tumeur vrai positive et 4 ont été identifiés comme ayant une tumeur faux négative (Tableau XIV). Cela a permis de calculer la sensibilité de la scintigraphie au Tektrotyd® dans le diagnostic de l'insulinome estimée à **55,5 %**.

3.2. Siège de la tumeur primitive et des métastases :

a. Siège de la tumeur primitive :

Dans notre série, la localisation pancréatique du primitif était la plus fréquente, présente chez 19 patients (45,2 %), suivie à égalité par la localisation dans l'estomac et le duodénum avec 4 patients chacune (9,5 %).

Notre étude a objectivé 3 patients (7,1%) chez qui le primitif n'a pas pu être détecté, mais les métastases étaient présentes.

Un patient de notre série présentait un primitif localisé au niveau du foie.

Tableau XV : Répartition des malades selon le siège de la tumeur primitive détectée par la scintigraphie au Tektrotyd®

Localisation	Nombre	Pourcentage
Pancréas	19	45,2 %
Estomac	4	9,5 %
Duodénum	4	9,5 %
Intestin grêle	3	7,1 %
Inconnu et métastatique	3	7,1 %
Colon	3	7,1 %
Rectum	2	4,7 %
Iléo-caecal	2	4,7 %
Foie	1	2,3 %
Carcinome du mésentère	1	2,3 %
Total	42	100 %

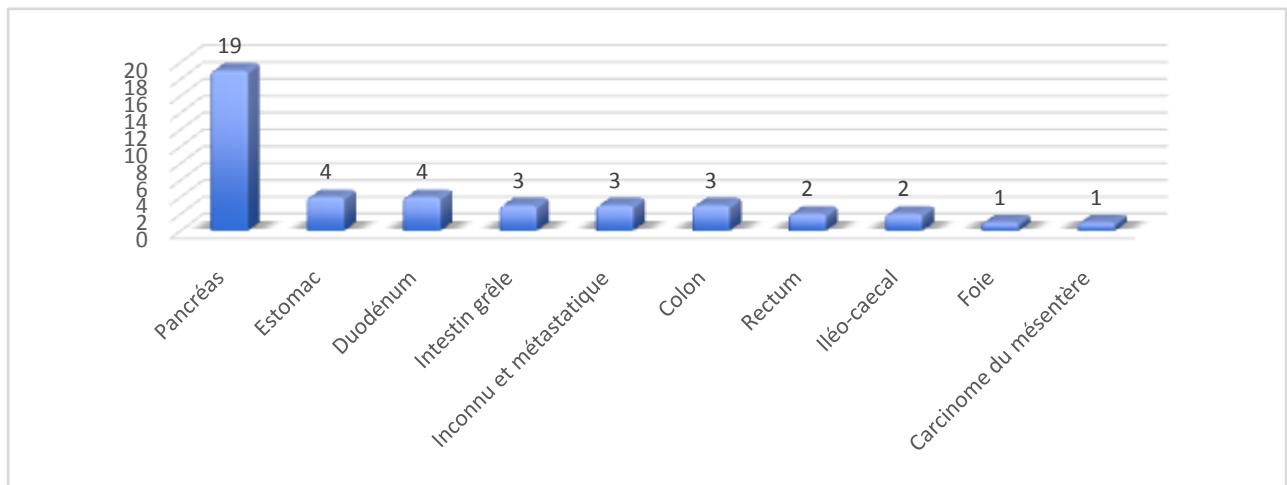


Figure 16 : Distribution des malades selon le siège de la tumeur primitive

b. Siège des métastases :

- Pour les métastases, la localisation hépatique était la plus fréquente chez la majorité de nos patients avec 28 cas (54,9 %), suivie par la localisation ganglionnaire chez 9 patients (17,6 %), pulmonaire chez 6 patients (11,8 %) et le rachis chez 4 patients (7,8 %).
- Les autres localisations sont : la clavicule, le médiastin, la tête fémoral et l'os iliaque.
- Pour la localisation hépatique, 24 patients (85,7 %) présentaient des métastases multiples (>2) au moment du diagnostic.

Tableau XVI : Répartition des malades selon les métastases détectées par la scintigraphie au Tektrotyd®

Métastases	Foie	Ganglion	Poumon	Rachis	Clavicule	Médiastin	Tête fémoral	Os iliaque
Nombre de patients	28	9	6	4	1	1	1	1
Pourcentage	54.9 %	17.6 %	11.8 %	7.8 %	2 %	2 %	2 %	2 %

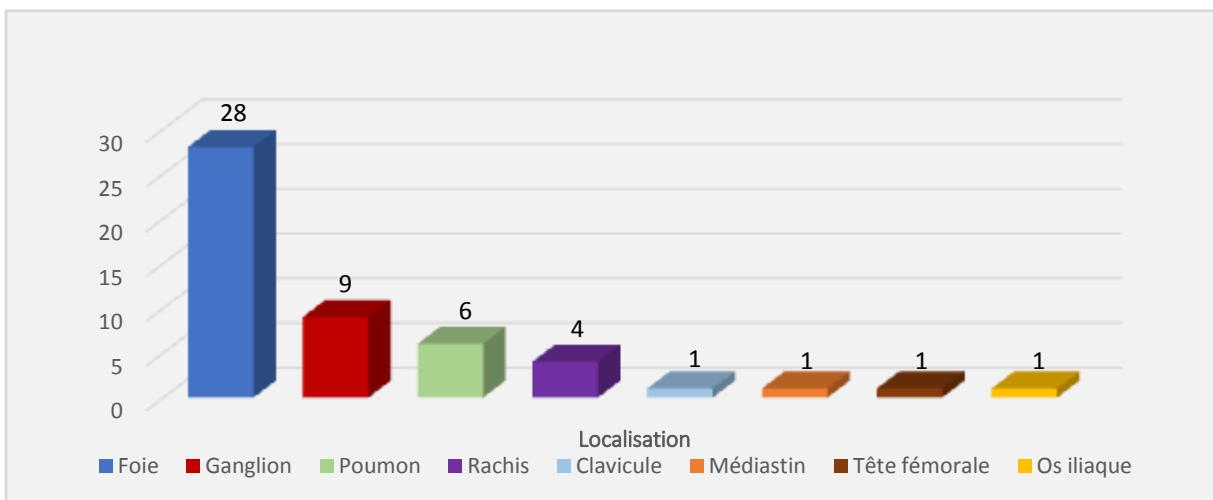


Figure 17 : Répartition des malades selon le siège des métastases détectées par la scintigraphie au Tektrotyd®

3.3. Reste du bilan d'imagerie médicale :

La TDM-TAP : A été réalisée chez 59,7 % de nos patients (43/72). Elle a révélé la tumeur primitive chez 26 patients (36,1 %), des métastases hépatiques chez 9 patients (12,5 %), une carcinose péritonéale chez 1 patient (1,3 %), des métastases pulmonaires chez 5 patients (6,9 %), une lésion ostéolytique vertébrale chez 1 patient (1,3 %). La TDM était normale chez 7 patients (9,7 %).

a. Siège de la tumeur primitive :

Tableau XVII : Répartition des malades selon le siège de la tumeur primitive détectée par la

TDM-TAP

Localisation	Nombre	Pourcentage
Pancréas	13	50 %
Intestin grêle	4	15 %
Iléo-caecal	3	11 %
Estomac	2	8 %
Colon	2	8 %
Duodénum	1	4 %
Mésentère	1	4 %
Total	26	100 %

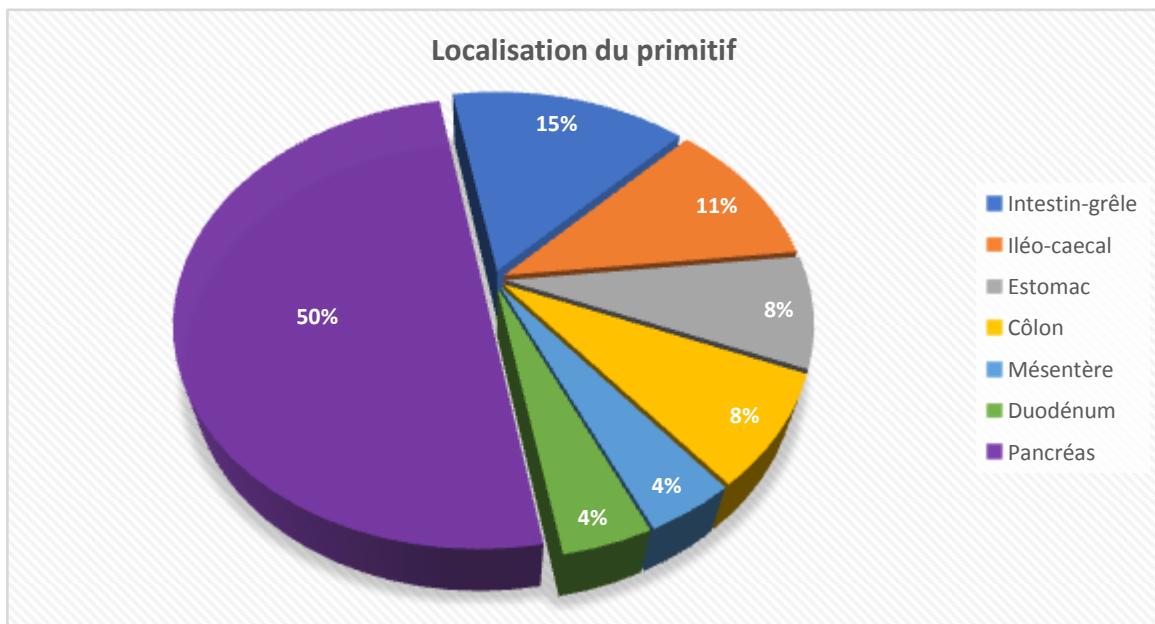


Figure 18 : Répartition des malades selon le siège de la tumeur primitive détectée par la TDM-TAP

b. Siège des métastases :

Tableau XVIII : Distribution du siège des métastases détectées par la TDM-TAP

Métastases	Hépatique	Poumon	Ganglionnaire	Vertébral	Péritonéal
Nombre de patients	9	5	1	1	1
Pourcentage	52,9 %	29,4 %	5,8 %	5,8 %	5,8 %

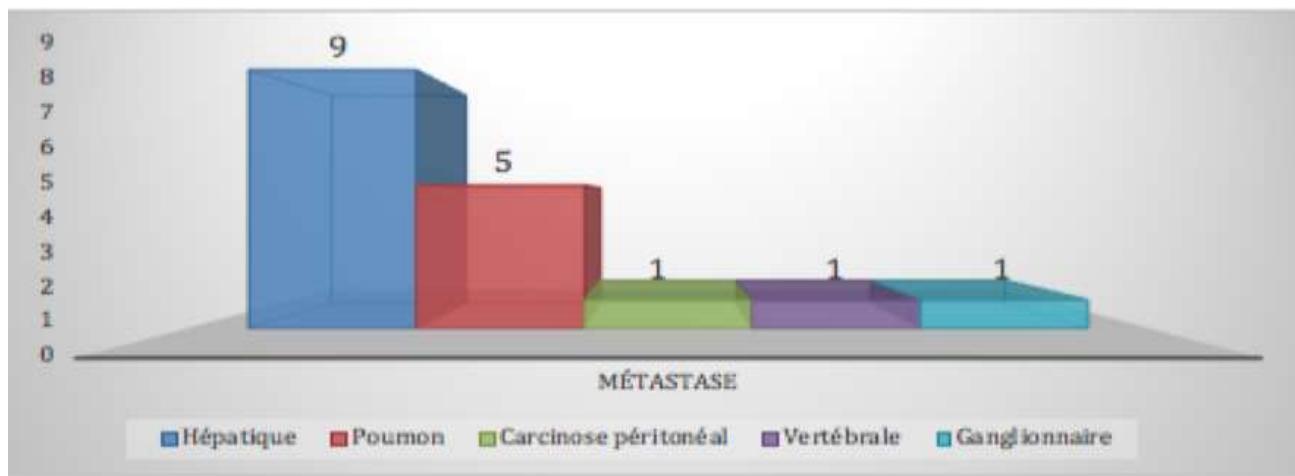


Figure 19 : Distribution du siège des métastases détectées par la TDM-TAP

- **L'échographie abdominale :** Elle a été réalisée chez 26,35 % de nos patients (19/72). Elle a trouvé des résultats normaux chez 7 patients, et anormaux chez 12 patients (16,6 %) notamment des images hypoéchogènes du pancréas et du foie.
- **Entéro-scanner :** Il a été réalisé chez une patiente avec TNE jéjunale, il a montré un processus tumoral grêlique avec épaissement des anses jéjunales et masse mésentérique.
- **Bili-IRM :** Elle a été réalisé chez un seul patient (1,3 %) chez qui elle a objectivé un processus tumoral limité à la région céphalique du pancréas.
- **IRM hépatique :** Elle a été réalisée chez 9 patients à la recherche de localisations secondaires. Elle a trouvé au moins un foyer hépatique chez 8 patients.

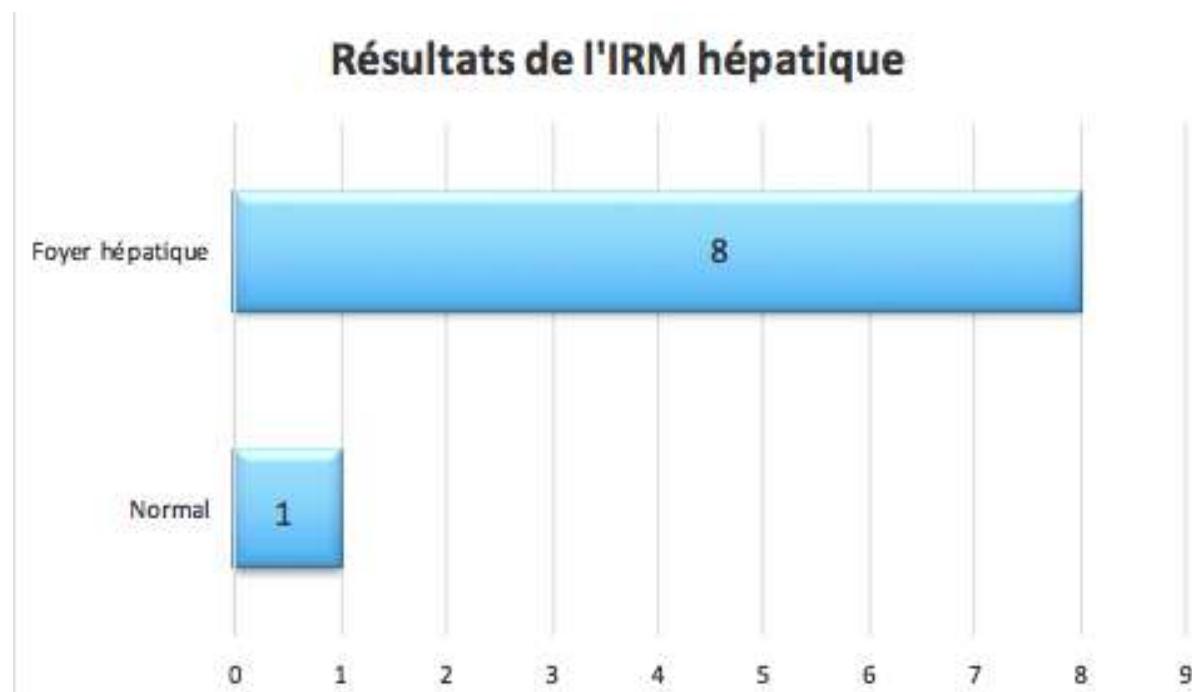


Figure 20 : Résultats de l'IRM hépatique chez les patients

- **IRM vertébrale** : Réalisée chez un patient chez qui elle a trouvé une nécrose laminaire corticale.
- **Entéro-IRM** : Réalisée chez 9 patients, elle a localisé la tumeur primitive chez 7 patients.
- **Tomodensitométrie avec émissions de positrons au FDG (PET-scan)** : Elle a été réalisée chez 3 de nos patients et a montré des résultats normaux chez 1 patient. Chez les deux autres patients, elle a identifié le **primitif** d'une TNE dans le pancréas avec des **métastases** hépatiques pulmonaires et osseuses chez un patient. Chez l'autre patient, elle a mis en évidence des métastases hépatiques avec des adénopathies pelviennes.

3.4. Endoscopie :

Les explorations endoscopiques ont été réalisées chez 13 patients (18 %) :

a. FOGD :

Elle a été réalisée chez 7 patients (9,7 %), elle a été positive chez 2 patients. Elle a trouvé une TNE du duodénum chez 1 patient et un polype avec métaplasie intestinale chez 1 autre patient.

b. Coloscopie :

Réalisée chez un patient , chez qui elle a objectivé des polypes adénomateux du côlon droit.

c. Écho-endoscopie :

Réalisée chez 3 patients, elle a objectivé : un processus tumoral, un nodule de la tête du pancréas et une images hypoéchogène.

➤ L'illustration de ces résultats a été faite comme suit :

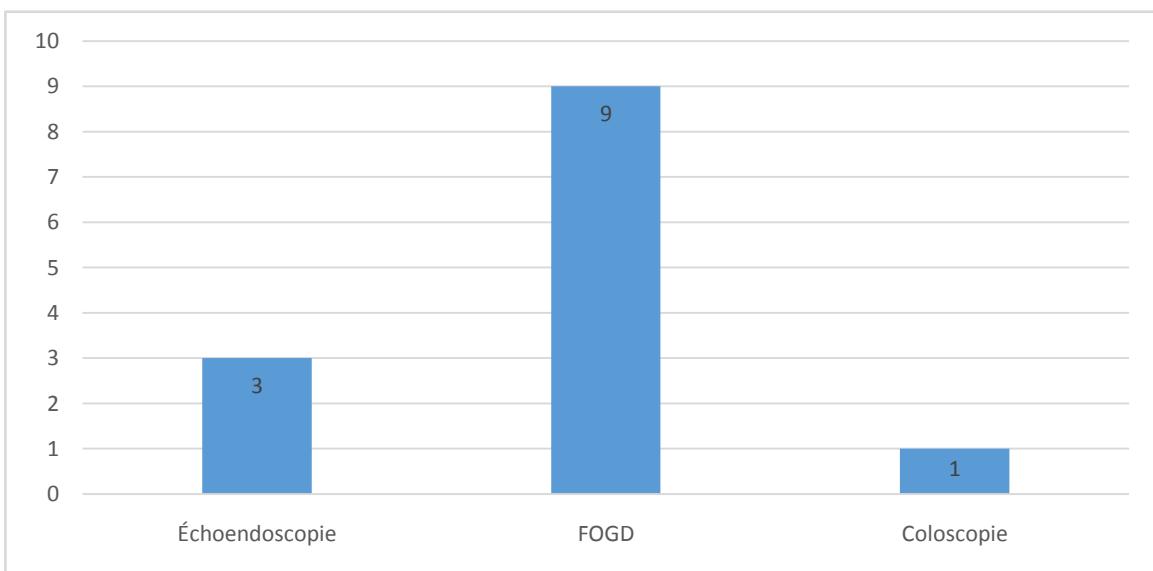


Figure 21 : Répartition des patients selon les examens endoscopiques.

4. Étude anatomopathologique :

L'étude histologique a été réalisée soit à la suite d'une biopsie scano-guidée soit à partir de la pièce opératoire :

54 prélèvements ont été effectués (75 %) ; le pancréas était l'organe ayant eu le plus grand nombre de prélèvements, suivi de l'intestin grêle. Les tumeurs étaient de nature neuroendocrine.

4.1. Morphologie :

a. Différenciation :

Dans notre série, 20 patients (37 %) avaient des TNE morphologiquement bien différenciées, 4 patients (5,5 %) avaient des TNE peu différenciées, et 4 autres patients avaient des tumeurs indifférenciées (5,5 %). Il est à signaler que le rapport anatomopathologique n'a pas spécifié le degré de différenciation pour 26 patients (48 %). (Figure 22)

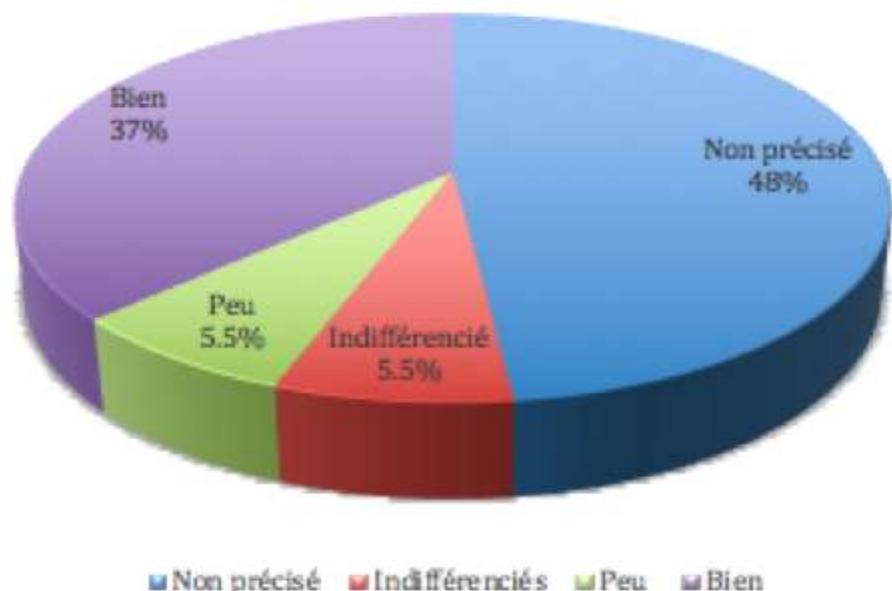


Figure 22 : Répartition des patients selon la différenciation tumorale

b. Le Grade histologique :

Dans notre série, le grade histologique était disponible chez 39 patients (54,1 %) :

- TNE de grade 1 = 8 patients (11,1 %).
- TNE de grade 2 = 29 patients (40,2 %).
- TNE de grade 3 = 2 patients (2,7 %).

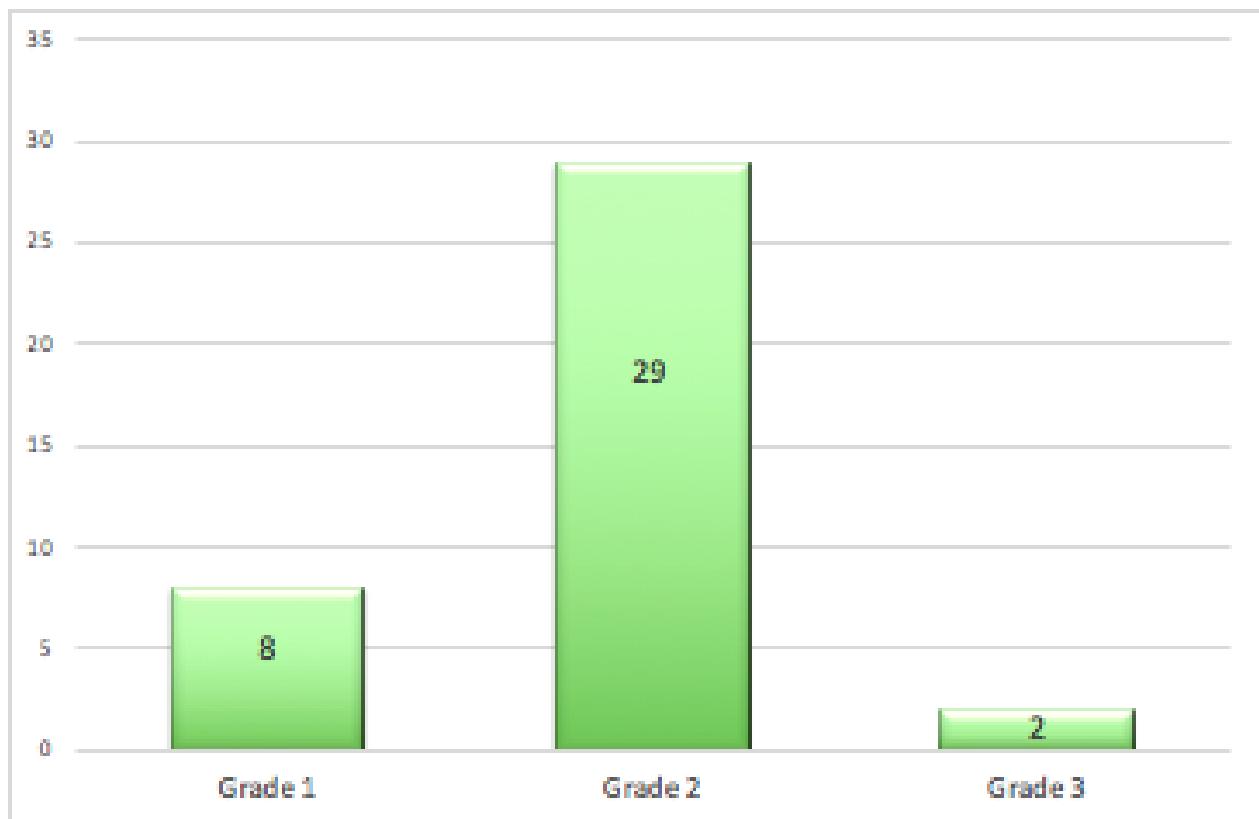


Figure 24 : Répartition des malades selon le grade histologique.

4.2. Immunohistochimie :

a. L'index de prolifération Ki-67 :

Cet index de prolifération a été déterminé chez 39 patients (54,1 %) de notre série :

Tableau XIX : Répartition des patients selon l'index Ki 67

Index Ki-67	< 3 %	3-20 %	>20 %
Nombre de patients	8	29	2

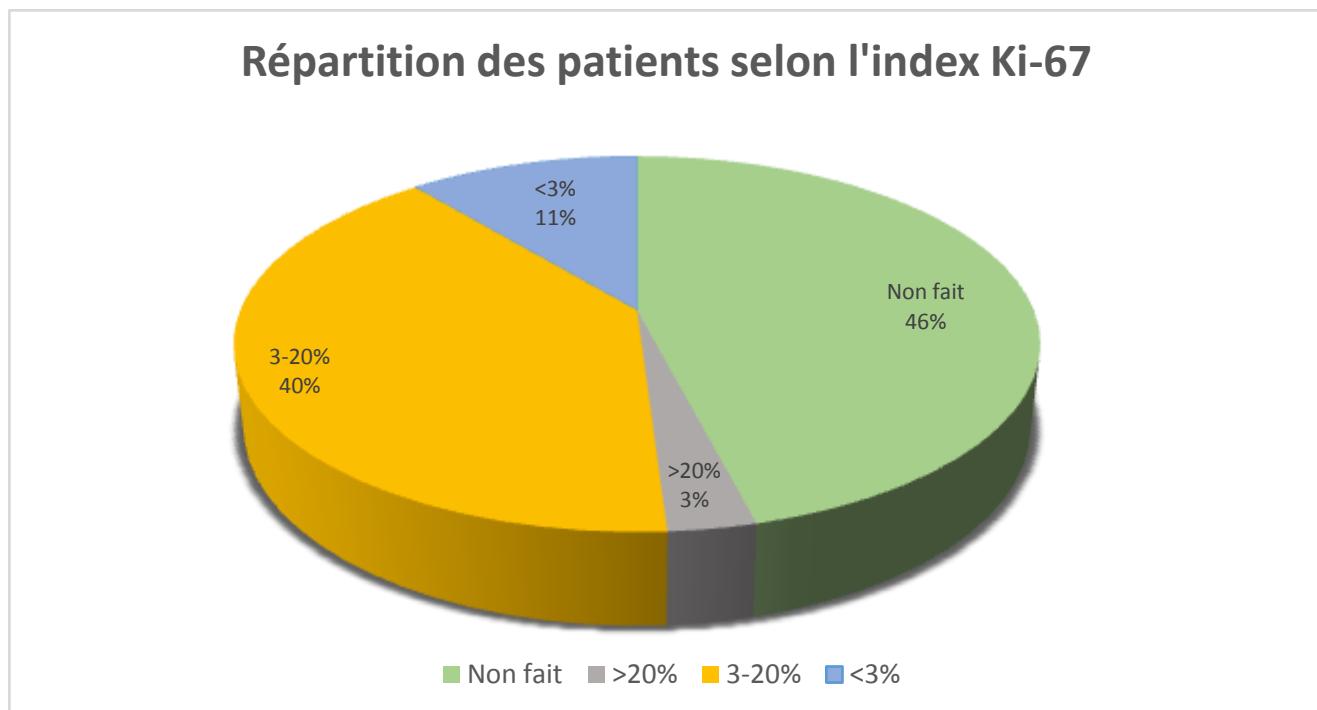


Figure 23 : Répartition des patients selon l'index Ki-67

III. Traitements :

1. Chirurgie :

Dans notre série 28 patients avaient subi une opération chirurgicale.

La répartition des patients selon les gestes chirurgicaux a été résumée dans le tableau suivant.

Tableau XX : La Répartition des patients selon les gestes chirurgicaux

Siège	Opération	Nombre	Pourcentage
Pancréas	Duodénopancréatectomie céphalique (DPC).	1	3,57 %
	Splénopancréatectomie caudale.	2	7,14 %
	Splénopancréatectomie caudale avec résection des métastases et limite d'exérèse.	1	3,57 %
Intestin grêle	Résection du grêle avec anastomose grêlo-grellique.	12	42,86 %
	Chirurgie conservatrice du grêle avec limite d'exérèse.	1	3,57 %
Iléo-caecal	Résection tumeur iléo-caecal.	1	3,57 %
	Résection iléo-caecale + hémi colectomie droite.	1	3,57 %
Estomac	Gastrectomie totale.	1	3,57 %
Duodénum	Résection localisée d'une tumeur duodénale.	1	3,57 %
Colon	Hémi colectomie droite.	1	3,57 %
Appendice	Appendicectomie.	1	3,57 %

Un patient présentait une tumeur avec un primitif inconnu et non détecté par les moyens radiologiques avec métastases hépatiques multiples avait bénéficié d'une tumorectomie et d'une ablation des lésions hépatiques résécables.

2. Traitements systémiques :

2.1. Chimiothérapie :

5 patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, tandis que 3 avaient été traités par une chimiothérapie en post-opératoire.

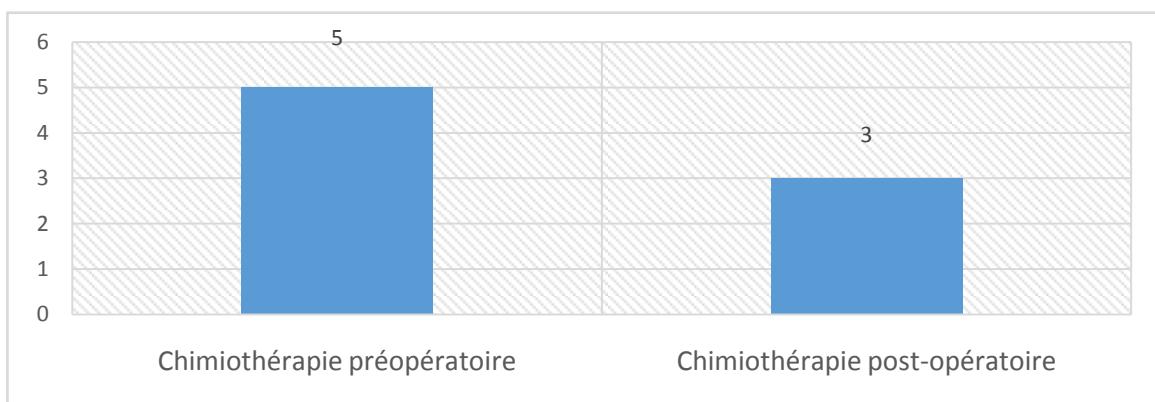


Figure 25 : Administration de la chimiothérapie chez les patients.

2.2. Analogue de la somatostatine :

3 patients avaient reçu un analogue de la somatostatine en préopératoire (Somatuline)

- 1 patient était sous Somatuline® 120 mg/inj/3 semaines avant résection d'une TNE du grêle et anastomose grêlo-grêlique.
- 1 patient était sous Somatuline® en préopératoire avant chirurgie d'une TNE du mésentère
- 1 patient était sous Somatuline® en préopératoire avant appendicectomie dans le cadre d'une TNE de l'appendice.
 - 1 patient avait reçu de la Sandostatine® en post-opératoire d'une chirurgie d'une TNE du colon.



I. Rappel :

1. Récepteur de la somatostatine :

1.1. La somatostatine :

La somatostatine (SST) est une hormone, synthétisée et sécrétée dans diverses régions du corps, notamment dans l'hypothalamus, le cerveau, *le pancréas, tout au long du tractus gastro-intestinal*, d'autres régions des systèmes nerveux centraux et périphériques et en plus petites quantités dans d'autres organes, y compris le rein [4].

En raison de sa distribution étendue, elle accomplit de nombreuses fonctions dans le corps, présentant des effets inhibiteurs dans divers organes. Dans le pancréas, la SST inhibe la libération du glucagon et de l'insuline, des hormones importantes pour la régulation des niveaux de sucre dans le sang et du métabolisme énergétique. Dans l'estomac, elle inhibe la gastrine et l'histamine, ce qui diminue la production d'acide, afin d'arrêter le processus de digestion. Dans d'autres parties du tractus digestif, elle inhibe la libération de la ghréline, de la cholécystokinine (CCK), du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP), du peptide intestinal vasoactif (VIP) et de la pepsine, qui ont toutes des fonctions dans le processus de digestion et la régulation de la faim.

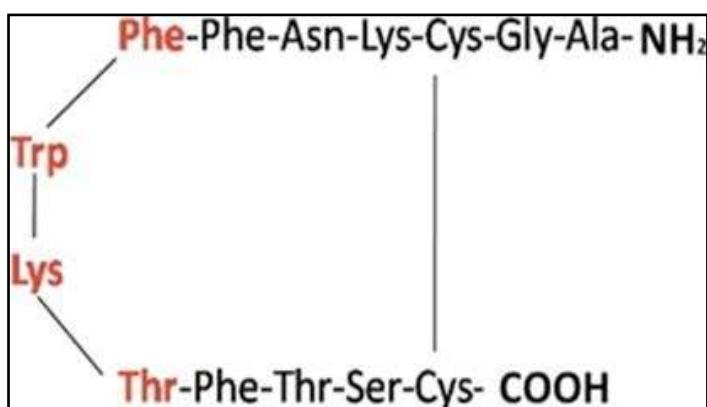


Figure 26: Structure chimique de la somatostatine

Les effets de la somatostatine sont dus à une famille de récepteurs spécifiques dont 5 sous-types ont été identifiés (dénommés SSTR1 à SSTR5) et possèdent une homologie oscillante entre 40 et 60 %. Ces récepteurs comprennent 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Ils déclenchent des signaux de transduction et des effets biologiques cellulaires variables selon le sous-type de récepteur étudié.

1.2. Les récepteurs de la somatostatine (SSTR) :

Les récepteurs de la somatostatine (SSTR) (dénommés SSTR1 à SSTR5) sont exprimés non seulement par les cellules de l'encéphale, des méninges et de l'antéhypophyse, mais également au niveau **intestinal par les cellules du pancréas, du tube digestif et certaines cellules du système immunitaire**.

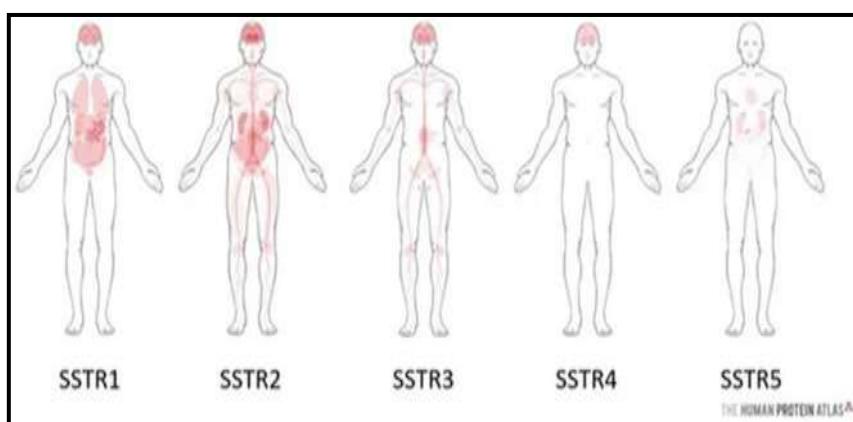


Figure 27 : Distribution des récepteurs de la somatostatine dans l'organisme [5]

Les récepteurs activés par leur ligand agissent via des protéines G régulatrices pour inhiber l'activité de l'adénylate cyclase. En parallèle, il y a activation des canaux ioniques transmembranaires potassiques et inhibition du fonctionnement des canaux calciques.

Au niveau pancréatique, on trouve les sous-types de récepteurs 1 et 3, dont les gènes se situent respectivement sur les chromosomes 14 et 22. Le récepteur 1 augmente l'activité des tyrosines phosphatases, ce qui s'oppose à la croissance et à la division cellulaire.

Les SSTR sont également exprimés dans de nombreuses cellules tumorales, à savoir les **tumeurs neuroendocrines et non neuroendocrines**, telles que le cancer du sein, le cancer du poumon à petites cellules , le carcinome colorectal. La majorité des cellules tumorales humaines (bénignes ou malignes) sont positives pour les SSTR par la modification de leur récepteur de surface [6,7]

Tableau XXI : Localisation des différents sous-types de récepteurs somatostatinergiques [8]

Sous type SSTR	Localisation
SSTR1	Cortex cérébral, amygdale, tractus gastro-intestinal
SSTR2	Cortex cérébral, hypophyse, surrénales
SSTR3	Cerveau, cervelet, hypophyse
SSTR4	Cerveau, cœur, pancréas
SSTR5	Cerveau, hypothalamus, hypophyse

Cependant, il y a une variabilité tant dans le nombre que dans la distribution des récepteurs de la somatostatine entre les tumeurs et d'un site à l'autre dans une même tumeur. Comme dans le cas des tumeurs pancréatiques productrices d'insuline qui présentent une faible expression de SSTR de type 2 [9].

2. Analogues de la somatostatine : [10]

2.1. Présentation des analogues :

Les analogues de la somatostatine sont des molécules synthétiques utilisées en imagerie médicale nucléaire pour détecter et localiser certaines cellules tumorales grâce à leur capacité à se lier aux récepteurs de la somatostatine présents sur ces cellules. Ces molécules sont marquées avec des isotopes radioactifs et utilisées dans des techniques d'imagerie des récepteurs de la somatostatine (SRS) ou scintigraphie à la somatostatine, qui permettent une détection précise des tumeurs neuroendocrines notamment gastro-intestinales.

Il existe deux principales catégories d'analogues de la somatostatine : **les agonistes**, qui activent les récepteurs de la somatostatine, et les antagonistes, qui interagissent avec ces récepteurs pour bloquer ou réduire l'effet physiologique des agonistes.

Les agonistes ne ciblent que les récepteurs activés de peptides dans le cas du système de la somatostatine. La liaison des agonistes des récepteurs de la somatostatine radiomarqués à la SSTR2 membranaire surexprimée dans les TNE déclenche un processus d'internalisation rapide et efficace du complexe ligand-récepteur. Cette liaison conduit aussi à la dégradation et au piégeage intracellulaire médiés par ces récepteurs. L'accumulation résultante de peptides intracellulaires radiomarqués est la conséquence d'une dissociation du radioélément qui permet une accumulation plus longue de la quantité de rayonnement émis.

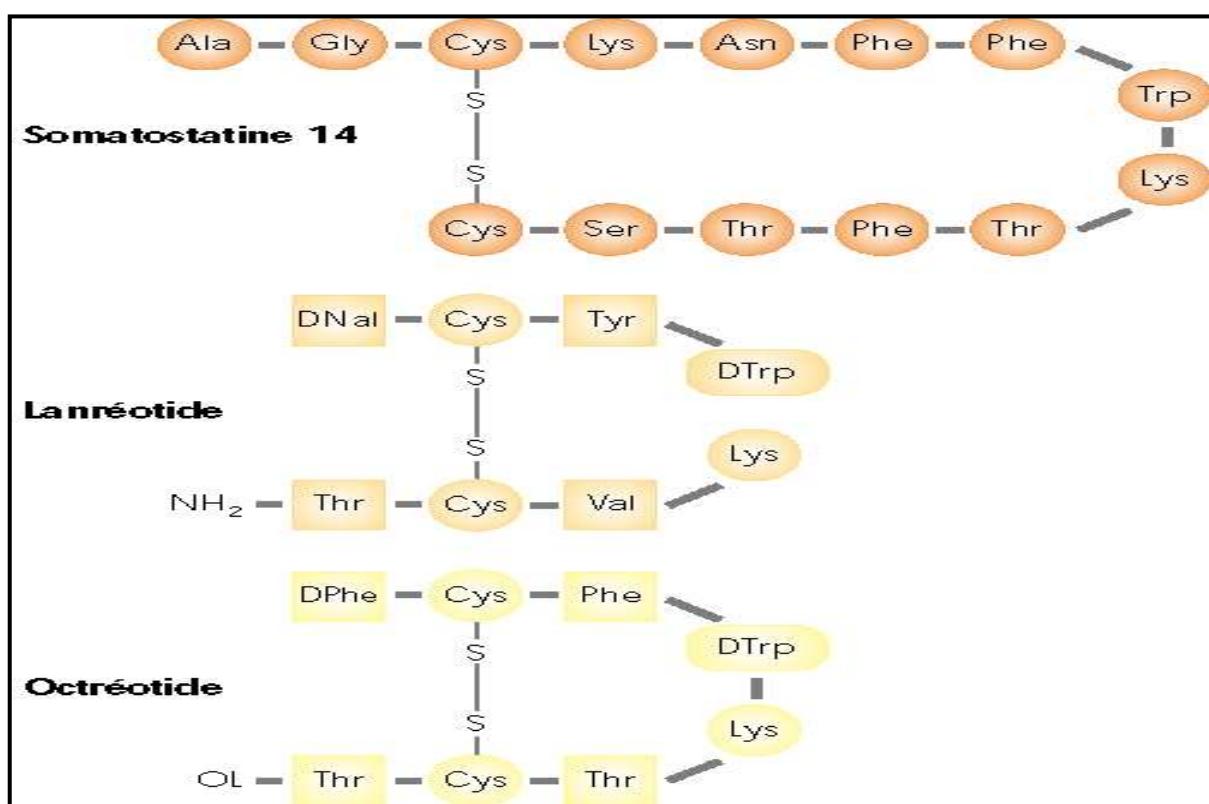


Figure 28 : Représentation schématique d'analogues de la somatostatine.

Suite à leur internalisation, les agonistes subissent en partie une dégradation d'où l'importance d'avoir recours à un co-ligand pour une meilleure stabilité du radiotraceur.

Ce mécanisme d'internalisation très puissant et spécifique permet un ciblage efficace *in vivo* des récepteurs avec un meilleur diagnostic des TNE exprimant les récepteurs de la somatostatine et une thérapie réussie ciblée sur la tumeur, raison pour laquelle les agonistes sont utilisés actuellement au détriment des antagonistes.

Les radiotraceurs à base de somatostatine utilisés en clinique à des fins diagnostiques (SPECT, PET) ou thérapeutiques (PRRT) sont **majoritairement des agonistes**.

2.2. Ciblage des récepteurs de la somatostatine par les analogues radiomarqués :[11]

La médecine nucléaire, grâce à l'utilisation des radiopharmaceutiques, est un outil puissant qui peut avoir deux objectifs différents : l'imagerie, en visualisant la distribution d'un élément radioactif dans l'organisme ou la thérapie, en irradiant de manière spécifique les cellules anormales tout en réduisant les dommages aux tissus sains voisins.

Les peptides, ayant une large gamme de cibles biologiques potentielles et des caractéristiques pharmacocinétiques souhaitables, telles qu'une internalisation élevée dans les tissus cibles et une clairance rapide du sang et des tissus non cibles, peuvent être facilement modifiés chimiquement pour être incorporés dans un produit radiopharmaceutique. Ainsi, ils deviennent un vecteur de ciblage très puissant pour la médecine nucléaire, suscitant ainsi un intérêt important dans la recherche dans ce domaine.

Ces composés peuvent être directement marqués par un radionucléide, tel qu'un radio-isotope halogène ou un métal, mais ils reposent généralement sur une triple structure faisant intervenir :

Le radiomarquage, ou la radiométallation, est le processus de fixation d'un radionucléide, comme le $99m\text{Tc}$ qui émet le rayonnement, à une molécule porteuse. Cette molécule porteuse peut être un agent de ciblage spécifique, comme mentionné précédemment, ou simplement une molécule qui permet la distribution du radiopharmaceutique dans le corps.

Le processus de bioconjugaison et de radiométallation est important pour l'imagerie diagnostique en médecine nucléaire, car il permet de créer des radiopharmaceutiques spécifiques, sûrs et efficaces pour visualiser des processus biologiques spécifiques dans le corps.

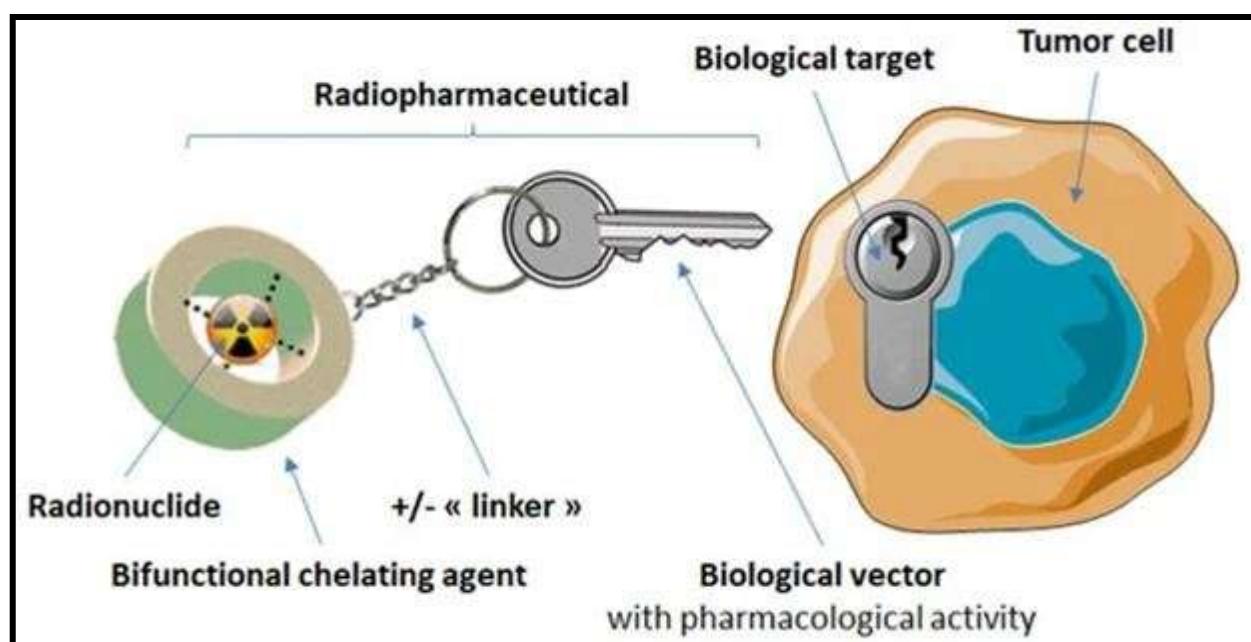


Figure 29 : Conception schématique d'un bioconjugué radiométallé

3. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine :

3.1. Contexte :

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine permet de faire le diagnostic /bilan d'extension pré-thérapeutique et/ou le suivi après traitement d'une TNE.

Récemment, elle a été utilisée pour sélectionner les patients susceptibles de recevoir un traitement par irradiation métabolique à l'aide d'analogues radiomarqués.

L'intérêt diagnostique majeur de cette méthode est d'être *complémentaire* des autres techniques d'imagerie. Elle suggère le caractère endocrinien d'une masse tumorale déjà visualisée en imagerie conventionnelle, et permet de confirmer des lésions connues et de révéler des lésions non visualisées par les autres techniques d'imagerie.

Grâce à son double aspect morphologique et fonctionnel, la SRS a permis de détecter, pour un nombre non négligeable de patients, des lésions non décrites par les examens radiologiques.

La plupart des TNE ont sur leur surface, des sites de liaison (récepteurs) spécifiques à l'hormone somatostatine.

Ces récepteurs sont également présents dans certains organes sains, mais leur densité est fortement augmentée en cas de TNE, ce qui est utilisé par l'imagerie des récepteurs de la somatostatine. Afin de détecter les récepteurs de la somatostatine dans le corps, des analogues synthétiques de la somatostatine marqués par un métal radioactif sont injectés dans la veine.

3.2. L'examen scintigraphique :

L'examen scintigraphique consiste en une imagerie par émission de rayonnement γ (le rayonnement vient du patient après injection du traceur appelé radiopharmaceutique) et non une imagerie radiographique par transmission (imagerie par rayonnement où les rayons sont à l'extérieur et traversent le patient).

La plupart de ces radiotraceurs à visée diagnostique sont développés sur la base de radionucléides émetteurs de rayonnement gamma (γ) détectés par des gamma-caméras. [9]

Certains radionucléides peuvent être indirectement sources de rayonnements (γ) ; il s'agit des émetteurs de positons (β^+).

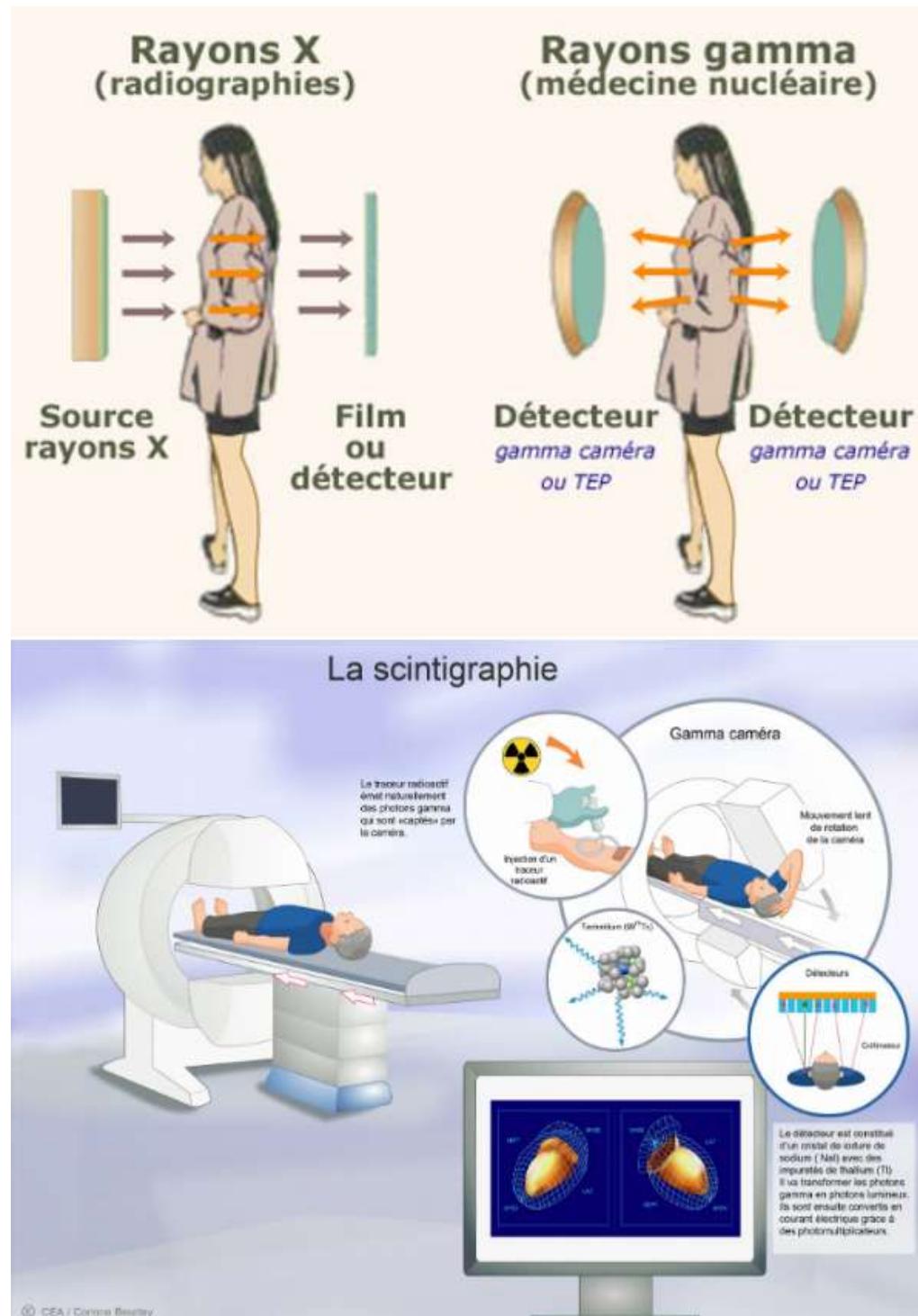


Figure 30 : Schéma du processus d'acquisition d'une scintigraphie (interaction des photons avec la matière (γ)). [12]

3.3. La gamma-caméra :

Afin de produire des images scintigraphiques, on utilise une gamma caméra. La gamma caméra est utilisée pour obtenir des images à partir des rayons gamma émis par des matières radioactives.

Le rayonnement gamma (γ) se caractérise par la désexcitation du noyau pour donner un noyau final possédant le même nombre de protons et de neutrons, que le noyau excité initial, mais la masse du noyau est inférieure. Très pénétrants, ils peuvent traverser des épaisseurs importantes de la matière.

La caméra possède un collimateur, un détecteur de scintillation (appelé aussi détecteur de cristal, car il est fait d'un matériau de structure cristalline), plusieurs photomultiplicateurs, des circuits logiques de position et un ordinateur pour l'analyse des données.

Pour chaque photoélectron déchargé, un photon fluorescent (dans le domaine bleu-violet) est émis. Alors on a une gerbe de photons : c'est du scintillement.

Le tube photomultiplicateur traite immédiatement la petite quantité de lumière émise par le détecteur et son but est de l'amplifier. Après l'amplification, le circuit logique de position commence à fonctionner, ce qui déterminera la position exacte de chaque scintillation dans le détecteur. Finalement, et grâce à l'ordinateur d'analyse de données, l'image pourra être créée.

En utilisant la gamma-caméra, on peut obtenir plusieurs types d'images : des images statiques dont la durée d'acquisition peut varier de 1 à 20 min (scintigraphie plane), des images dynamiques qui permettent, par exemple, de voir la circulation du traceur injecté, des balayages du corps entier, des images tomographiques où l'enregistrement se fait autour d'un axe en permettant une reconstruction ultérieure 3D (TEP ou TEMP), et des images synchronisées comme celles de l'électrocardiogramme en obtenant une visualisation en mouvement et en 3D de la contraction du cœur (imagerie hybride).



Figure 31 : Photographie d'une gamma-caméra [13]

4. Scintigraphie au Tektrotyd® :

La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine permet de mettre en évidence différents types de tumeurs neuroendocrines. Dans d'autres études l'octréotide marqué à l'indium 111 (¹¹¹In-DTPA-Phe-Octreotide = Octreoscan®) est utilisé.

Les patients de notre série ont bénéficié d'un dérivé de l'octréotide marqué au technétium 99m (99mTc-HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd®).

4.1. Le radioisotope :

Le 99mTc (technétium-99m) est un radioisotope artificiellement produit à partir du molybdène-99 (99Mo) dans un réacteur nucléaire.

Il est largement utilisé en médecine nucléaire pour la réalisation de scintigraphies, de tomodensitométries par émission monophotonique (TEMP) .

Le 99mTc émet des rayons gamma de faible énergie qui peuvent être détectés par des caméras gamma spéciales pour produire des images de l'organe ou de la zone du corps ciblé par l'examen. Il a un temps de demi-vie relativement court, ce qui permet une administration en toute sécurité et diminue la radiation des patients et du personnel médical.

Le ^{99m}Tc est disponible sous forme de générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ et est obtenu à partir du molybdène-99 produit par la fission de l'uranium [14].

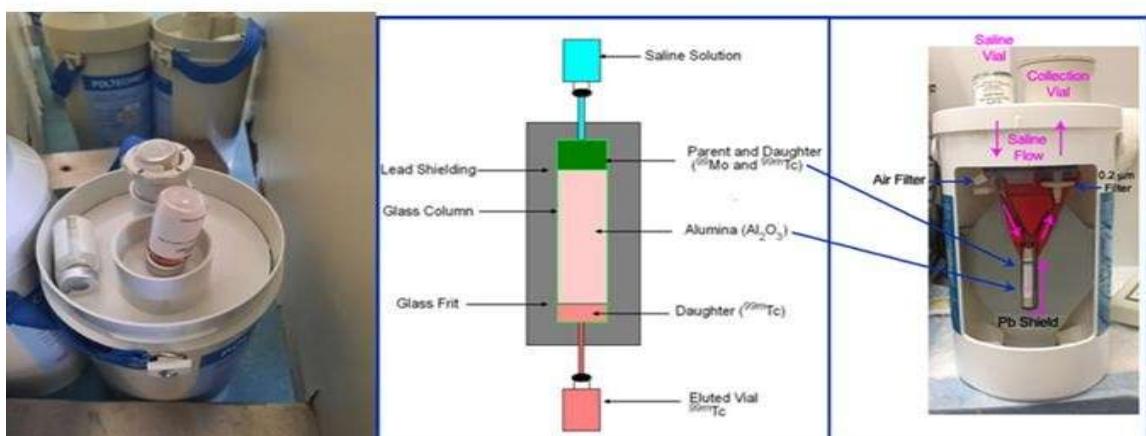


Figure 32 : Générateur $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ à colonne sèche et son schéma de principe

La forme ^{99m}Tc -HYNIC- [D-Phe, Tyr-octreotide] = Tektrotyd® est la forme médicamenteuse utilisée pour l'analogue de la somatostatine radiomarqué au ^{99m}Tc , avant d'être administrée au patient.

- **Trousse pour préparer le produit radiomarqué Tektrotyd® :**

Tektrotyd est fourni dans une trousse contenant deux flacons de verre de 10 ml fermés hermétiquement par un bouchon en caoutchouc avec capsule à sertir en aluminium déchirable qui ne peuvent pas être utilisés séparément et le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.



Figure 33 : Kits froids de Tektrotyd® (<https://www.has-sante.fr>)

Chaque flacon contient une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé pour la préparation d'une solution injectable et doit être conservé entre 2°et 8° Celsius

Après radiomarquage, le produit final doit être utilisé dans un délai maximal de 4 heures et conservé à une température inférieure à 25°C.

La trousse radiopharmaceutique de Tektrotyd peut être conservée pendant 1 an.

4.2. Modalités d'acquisition des images :

Réalisé sur une gamma-caméra de type Symbia TruePoint SPECT-CT (Siemens) après injection intraveineuse de 15mCi de Tektrotyd marqué au 99mTc (en moyenne).

- Acquisition d'un balayage du corps entier (Faces antérieure et postérieure) en incidence planaire 1h et 4h après injection du radiotraceur.
- Acquisition d'une Tomoscintigraphie couplée au scanner thoraco- abdominal.

L'introduction de systèmes d'imagerie hybrides (SPECT/CT) a contribué à améliorer la validité clinique de cette technique. La combinaison de la scintigraphie avec des images anatomiques (SPECT/CT) permet la corrélation de l'imagerie fonctionnelle et anatomique, jouant un rôle important dans la localisation de la tumeur neuroendocrine (TNE) primaire et de ses métastases, ainsi que dans le suivi de la réponse au traitement. L'utilisation de la technique SPECT/CT améliore significativement la spécificité et l'exactitude de la scintigraphie isolée, car elle réduit le taux de faux positifs et de faux négatifs, ce qui permet d'obtenir une image améliorée et un diagnostic différentiel plus précis de la lésion. [15]



Figure 34 : Salle d'acquisition et de traitement des images

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et être incité à uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures après l'injection afin de réduire l'irradiation.

Une imagerie optimale de la cavité abdominale est obtenue suite à la mise en place d'un régime alimentaire liquide commencé deux jours avant l'examen et à la prise de laxatifs la veille de l'examen. La méthode de préparation des patients peut dépendre du protocole d'imagerie appliqué et de la localisation des lésions.

4.3. Interprétation des images :

La scintigraphie positive avec ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC reflète la présence d'un grand nombre de récepteurs de la somatostatine dans les tissus plutôt qu'une maladie maligne.

Si la scintigraphie au Tektrotyd est positive, cela ne signifie pas nécessairement qu'une tumeur gastro-entéro-pancréatique est présente. D'autres pathologies caractérisées par une élévation de la concentration locale de récepteurs de la somatostatine doivent également être envisagées, (Les infections inflammatoires, tumeurs pulmonaires).

La faible expression des récepteurs chez certains patients avec des TNE connus pour exprimer faiblement les récepteurs (Insulinome) peut donner un résultat faussement négatif (faux négatif) de la scintigraphie au technécium-99m marqué à l'octreotide.

4.4. Le couplage TEMP-TDM [16] [17]

L'acquisition tomodensitométrique (TDM) couplée à la tomoscintigraphie (TEMP-TDM) permet d'obtenir une topographie (localisation) précise des petites lésions, des métastases osseuses ou hépatiques hyperfixantes. Le couplage TEMP-TDM présente, en outre, un avantage très important pour l'affirmation de vrais négatifs fonctionnels : l'absence de fixation objectivée par la TEMP-TDM sur une lésion connue est un argument important du diagnostic différentiel (kyste biliaire) ou du pronostic (carcinose péritonéale de tumeurs endocrines peu différenciées).

L'apport de l'imagerie hybride TEMP-TDM permet également de prendre des images 3D d'une zone corporelle en utilisant conjointement l'imagerie nucléaire fonctionnelle de la scintigraphie et l'imagerie anatomique de la TDM pour une exploration exhaustive notamment du squelette et d'augmenter la détectabilité des petites lésions. Cela ne permet pas tant de gagner en sensibilité, mais augmente la spécificité de l'examen.

4.5. Indications de la scintigraphie au Tektrotyd® : [18]

La scintigraphie au technétium-99m marqué à l'octréotide a diverses indications, on peut en citer :

- Bilan d'extension initiale et suivi des tumeurs neuroendocrines (TNE)
- Détection des tumeurs carcinoïdes.
- Évaluation de la réponse thérapeutique après traitement par analogues de la somatostatine.
- Bilan préopératoire pour les patients atteints de TNE.
- Détection des métastases dans les tumeurs des poumons, des intestins, du pancréas et d'autres organes.
- Évaluation des patients atteints d'une tumeur à croissance lente ou indolente.
- Détection des tumeurs rares telles que les tumeurs phéochromocytaires et les tumeurs carcinoïdes du thymus.

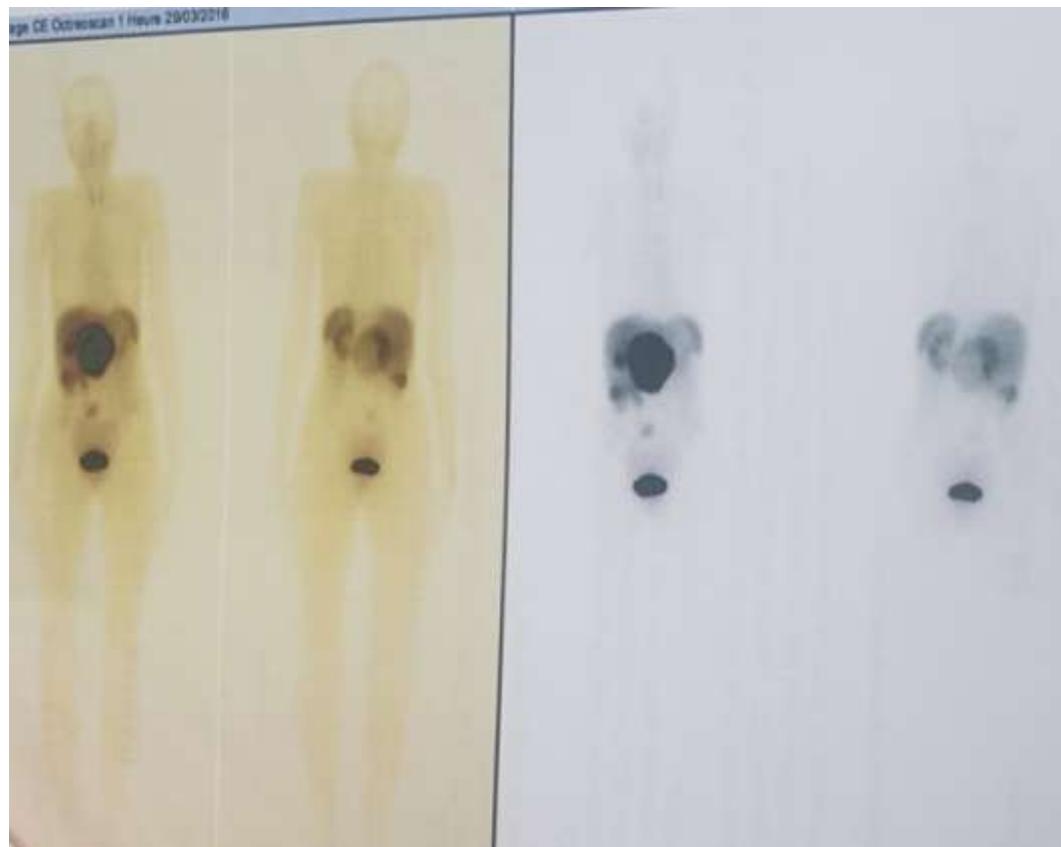


Figure 35 :Image planaire de la scintigraphie au Tektrotyd® d'une patiente âgée de 53 ans présentant une TNE de localisation hépatique associée à des métastases hépatiques, avec présence de foyers d'hyperfixation au niveau de la région ombilicale et fixation vésicale physiologique (Service de médecine nucléaire du CHU de Marrakech)

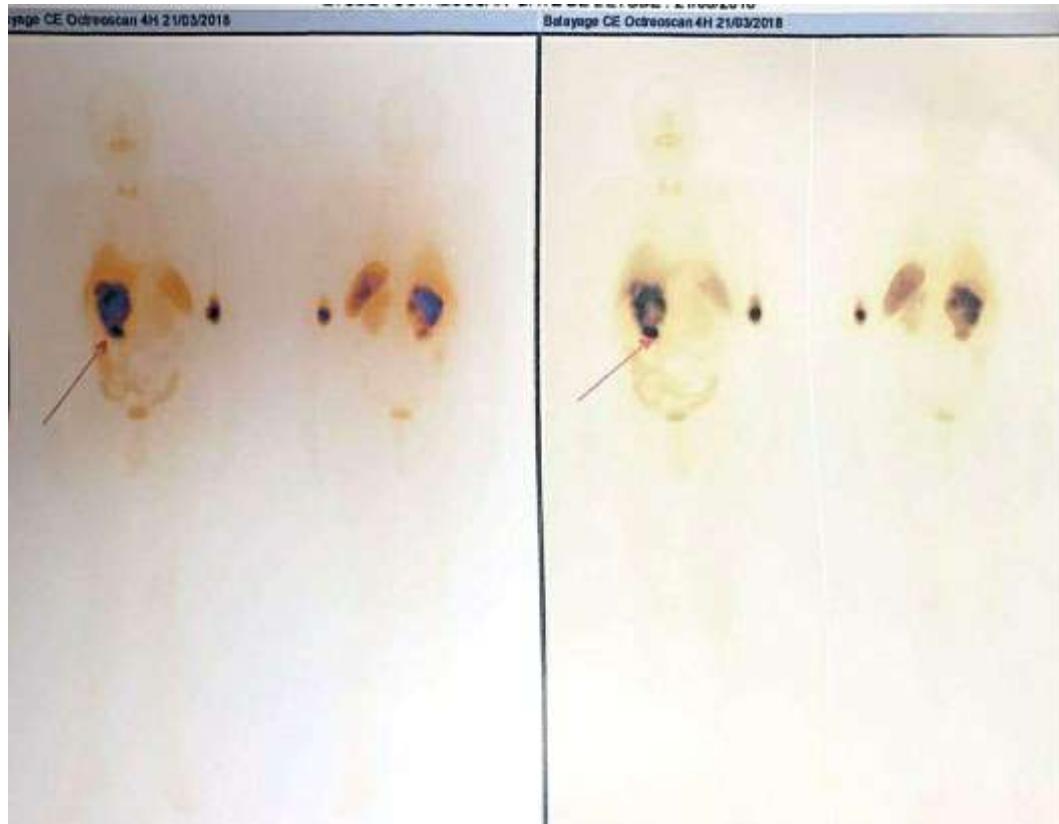


Figure 36 : Image planaire de la scintigraphie au Tektrotyd® d'un patient âgé de 50 ans présentant une TNE du pancréas sans signe d'atteinte métastatique hépatique (Service de médecine nucléaire du CHU de Marrakech).

Les tumeurs neuroendocrines digestives :

I. Les données épidémiologiques :

1. Fréquence :

1.1. Rappel :

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives sont un groupe rare de tumeurs qui se développent à partir des cellules neuroendocrines présentes dans le système digestif, parfois associées à une sécrétion hormonale. Ce sont des tumeurs qui surexpriment les récepteurs de la somatostatine surtout de type 2 (SSTR2). Elles représentent environ 1 % de toutes les tumeurs digestives.

1.2. Incidence :

Cependant, l'incidence des TNED semble augmenter selon plusieurs études récentes. En France, l'incidence des TNED est estimée à environ 1 cas pour 100 000 habitants, selon le registre Bourguignon [1]. En Norvège, une étude a révélé une incidence de 6,62 cas pour 100 000 habitants, ce qui est parmi les plus élevés au monde [19]. Aux États-Unis, les données épidémiologiques montrent une augmentation significative des cas de TNED, passant de 1,09 cas pour 100 000 habitants en 1973 à 5,25 cas pour 100 000 habitants en 2004. [20]

Tableau XXII : Incidence des TNE digestives (pour 100 000 habitants par an)

Pays	Norvège	États-Unis (2004)	France	Japon	Australie
Incidence	6,62	5,25	environ 1	1,32	1,44

Au Maroc, les données sur l'incidence des TNE digestives sont peu nombreuses, en raison du manque de données nationales provenant des registres régionaux de Casablanca et de Rabat. Cependant, quelques études rétrospectives ont été menées pour étudier l'incidence des TNE digestives sur des périodes allant de 5 à 8 ans. Selon une étude rétrospective menée au service de chirurgie B du Centre Universitaire Hospitalier Ibn Sina de Rabat sur une période de 8 ans allant d'octobre 2008 à septembre 2016, il a été observé une augmentation de l'incidence des TNE digestives, passant de 1 cas pris en charge en 2008 à 4 cas en 2016 [22]. D'autre part une étude menée par l'Institut National d'Oncologie de Rabat sur une période de 5 ans allant de 2010 à 2015, l'incidence des TNE digestives a augmenté avec 5 cas recrutés en 2010 comparés à 13 cas en 2015 [21]. De même, une autre étude rétrospective menée au service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès sur une période allant de janvier 2010 à septembre 2018 a rapporté une augmentation de l'incidence des TNE digestives avec 1 cas pris en charge en 2010 comparé à 8 cas pris en charge en 2017 [23]

Notre série, comporte 72 patients adressés pour suspicion ou stadification /restadification de tumeurs neuroendocrines digestives entre 2016 et 2021, avec des extrêmes de 7 et 17 patients par an. Une étude a montré une hausse de l'incidence des TNE de 0,4 % de l'ensemble de tous les cancers pris en charge dans le centre d'oncologie du CHU Mohamed VI de Marrakech. [24]

Il existe plusieurs raisons pour expliquer l'augmentation de l'incidence des TNED. Tout d'abord, les améliorations dans les connaissances des endoscopistes et des pathologistes sur les TNED, ainsi que l'utilisation plus fréquente de moyens de diagnostic avancés tels que la **scintigraphie des récepteurs de la somatostatine**, la TDM, l'endoscopie et les marqueurs spécifiques en IHC, ce qui a conduit à un meilleur dépistage de ces tumeurs. L'augmentation de la population des sujets âgés a également été évoquée, car la fréquence des TNED augmente avec l'âge, comme cela a été constaté dans une étude. [19]

2. La répartition selon l'âge :

Dans notre étude, 72 patients ont été recrutés, l'âge moyen des patients était de 53,86 ans avec un écart type de 14,29 ans. L'âge de nos patients variait entre 15 ans et 89 ans.

Tableau XXIII : Âge moyen selon les différentes études

Auteurs	Pays	Âge moyen	Écart-type
Zhang et al. 2014 [3]	Chine	51,83	14,03
Ito et al. 2010 [25]	Japon	54,66	--
Yao et al. 2008 [26]	USA	63	-
Lepage et al. 2004 [27]	France	70,5	12
Notre série (72)	Maroc	53,86	14,29

Nos résultats se rapprochent de ceux des études de Zhang et al., Ito et al. Tandis que les études de Yao et al. et Lepage et al. ont retrouvé un âge moyen élevé à 63 ans et 70 ans respectivement.

3. Répartition selon le sex-ratio :

Dans notre étude, le sex-ratio était de 0,71 avec une prédominance féminine. Ce résultat est proche de celui retrouvé dans les études japonaise d'Ito et al., et italienne de Faggiano et al. [25, 28], à la différence d'autres études [3,29], qui ont montré une prédominance masculine.

Tableau XXIV : Sex-ratio des patients selon les différentes études :

Amarapurkar et al. 2007 (Inde) (29)	Zhang et al. 2014 (Chine) (3)	Ito et al. 2013 (Japon) (25)	Faggiano et al. 2013 (Italie) (28)	Notre série
2,5 :1	1,5 :1	1 :1,6	1 :1,081	1 :1,4

4. Niveau socio-économique :

Pour la plupart des patients, il n'y a pas de facteur environnemental ou comportemental connu qui prédispose au développement des tumeurs neuroendocrines (TNE). Les variations de races, de statut socio-économique et géographique ne semblent pas avoir d'incidence sur la probabilité de développer des TNE. [30]

5. Les facteurs de risque :

5.1. Prédisposition génétique :

La majorité des tumeurs neuroendocrines (TNE) qui se développent dans le système digestif sont sporadiques. Toutefois, il existe quatre syndromes héréditaires qui peuvent augmenter le risque de développer des TNE digestives [34]. Ces syndromes sont la Néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de Von Hippel-Lindau, la Neurofibromatose de type 1 et la Sclérose tubéreuse de Bourneville.

Tableau XXV : Principaux syndromes oncogéniques impliqués dans les TNE digestives. [67]

Syndrome	Transmission	Localisation des TNE associées	Clinique
NEM1	Autosomique dominant	Duodénum Pancréas Estomac (gastrinome +++)	Adénome hypophysaire Hyperparathyroïdie Adénome surrénalien
Von Hippel-Lindau	Autosomique dominant	Pancréas	Hémangioblastome Carcinome rénal à cellules claires Phéochromocytome
Neurofibromatose	Autosomique dominant	Duodénum Pancréas	Neurofibromatose Tâches café au lait Gliomes du nerf optique
Sclérose tubéreuse	Autosomique dominant	Pancréas	Hamartomes

La prédisposition génétique selon les différentes études

Auteur	Pays	Prédisposition génétique	Pourcentage
Carbonero et al. (31)	Espagne	MEN1	5 %
Faggiano et al. (28)	Italie	MEN1	7 %

Notre étude n'a révélé aucun cas de prédisposition génétique.

5.2. Antécédents familiaux de tout type de cancer

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

Quatre études cas-témoins ont examiné l'association entre les antécédents familiaux de cancer et les TNE pancréatiques [35, 36, 37, 38]. Toutes les études ont montré une association significative entre les antécédents familiaux positifs de cancer et le développement de TNE pancréatiques.

Dans notre étude, 1 seul patient avait présenté un ATCD familial de père décédé de cancer du poumon, il présentait une tumeur primitif pancréatique.

5.3. Alcool et tabac :

D'après certaines études, le tabagisme peut augmenter le risque de développer des TNE dans plusieurs parties du corps, notamment l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas et les poumons, en particulier les tumeurs carcinoïdes atypiques.

Dans une étude cas-témoins menée aux États-Unis, qui comprenait 740 patients et 924 témoins, le tabagisme et l'alcool n'avaient pas d'association significative avec l'apparition de TNE [35].

Dans notre étude, 2 patients étaient tabagiques chroniques, ils avaient des TNE du rectum et du pancréas.

Aucun patient n'avait une consommation alcoolique.

5.4. Diabète sucré :

Le diabète et l'obésité ont longtemps été considérés comme des facteurs de risque importants pour le développement d'un cancer neuroendocrinien dans le pancréas [39]. Plus récemment, le syndrome métabolique lié à l'obésité et au diabète a également été associé à un risque accru de cancer digestif via le microbiote intestinal [40, 41].

Trois études cas-témoins ont examiné le lien entre le diabète et les TNE pancréatiques [35, 36, 37], toutes ont rapporté une association fortement significative .

Dans notre étude, sur les 8 patients atteints de diabète, 1 présentait une TNE pancréatique, 1 avait une TNE gastrique et 2 avaient des TNE de l'intestin grêle.

II. Étude clinique :

1. Interrogatoire :

En plus de l'âge, des facteurs tels que la profession, le niveau socio-économique et les antécédents médico-chirurgicaux doivent être pris en compte lors de l'interrogatoire pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives. Les antécédents médicaux et chirurgicaux des patients et de leur famille doivent être examinés pour détecter un syndrome héréditaire : (NEM 1, Neurofibromatose type 1, Syndrome de Von Hippel-Lindeau), une hyperparathyroïdie, un adénome hypophysaire ou un adénome surrénalien.

Les signes fonctionnels des TNE digestives peuvent être divisés en deux groupes. **Le premier groupe** est en rapport avec le syndrome tumoral et peut inclure une altération de l'état général, des douleurs abdominales, une masse abdominale, un syndrome occlusif .

Le deuxième groupe est en rapport avec le syndrome d'hypersécrétion hormonale et peut inclure une éruption cutanée, des démangeaisons, des malaises, des diarrhées, des vomissements ou une atteinte cardiaque, des signes d'hypoglycémie à répétition.

2. Les circonstances de découverte :

En fonction du mode de découverte, on distingue quatre types de présentations : présentation syndromique, présentation tumorale, découverte fortuite et les syndromes familiaux prédisposants.

Dans notre étude 30,5 % des TNE digestives ont été découvertes fortuitement, contrastant avec une fréquence de 21,9 % dans une étude espagnole (Garcia Carbonero et al.) [31].

3. Les signes fonctionnels :

Deux types de présentations cliniques peuvent amener à suspecter une tumeur neuroendocrine [32] :

3.1. Symptomatologie d'un syndrome tumoral

Le pourcentage des patients diagnostiqués suite à un syndrome tumoral était important dans notre population (38,6 %), ce qui peut être expliqué par le fait que les patients disposent de moyens limités et ont tendance à ne consulter un médecin que lorsque les symptômes sont graves et évidents.

Les symptômes de la tumeur dépendent principalement de l'endroit et du type de la tumeur. Ils peuvent inclure des problèmes intestinaux tels que l'occlusion, des douleurs abdominales, des rectorragies et la sensation d'une masse abdominale [32]. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques à la tumeur et peuvent également être présents dans d'autres maladies bénignes. Le diagnostic ne peut être confirmé que par des examens complémentaires.

Dans l'étude italienne de Faggiano et al., la symptomatologie de compression tumorale a été observée chez 46 % des patients.

3.2. Symptomatologie causés par la sécrétion hormonale de la tumeur :

En fonction du type de tumeur neuroendocrine, les hormones produites peuvent varier, entraînant une gamme de symptômes cliniques différents. De plus, ces symptômes sont souvent imprécis, intermittents et peuvent être similaires à ceux de nombreuses affections courantes.

Parmi les symptômes possibles, on peut citer des diarrhées, des crampes abdominales, des épisodes de flush cutané (qui se manifestent par une rougeur brusque et passagère du visage, du cou et de la poitrine, souvent déclenchés par des émotions, l'exercice physique, certains aliments ou la prise d'alcool), des difficultés respiratoires ressemblant à un asthme, des signes d'hypoglycémie à répétition. [33].

Dans notre série, le syndrome d'hypersécrétion hormonale a été retrouvé chez (26,1 %) des patients, un taux qui rejoint celui observé dans d'autres séries européennes, telles que celles en Espagne (25 %) et en Italie (23 %).

- On distingue dans cette catégorie plusieurs syndromes cliniques qui sont élucidés dans le tableau ci-dessous :

Tableau XXVI : Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par TNED (88)

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

Syndromes hormonaux	Hormones/Peptides	Manifestations cliniques	Manifestations biologiques	Traitements
Syndrome carcinoidé	Sérotonine, histamine, dopamine, prostaglandines, tachykinines	Flushs, diarrhée, douleurs abdominales, valvulopathie, télangiectasies, cyanose faciale, bronchospasme, pellagre	Élevation des 5-HIAA urinaires	Analogues de la somatostatine, interféron α
Insulinome	Insuline	Symptômes neuro-glycopéniques (céphalées, confusion, flou visuel, irritabilité, amnésie, asthénie) et symptômes adrénergiques (palpitations, tremblements, sueurs, nausées) majorés lors du jeûne	Hypoglycémie associée à des concentrations sanguines élevées d'insuline, de pro-insuline et de peptide C	Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine, évérolimus
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrine	Douleurs abdominales, ulcères peptiques, reflux gastro-œsophagien avec œsophagite, hémorragie digestive, diarrhée cédant aux IPP, nausées/vomissements, perte de poids	Hypergastrinémie à jeun, élévation débit acide basal, test à la sécrétine	Inhibiteurs de la pompe à protons
VIPome (syndrome de Verner-Morrison)	VIP	Diarrhée aqueuse, déshydratation, douleurs abdominales, perte de poids	Élevation du VIP plasmatique, hypokaliémie, hypochlorhydrie acidose métabolique	Analogues de la somatostatine, réhydratation
Glucagonome	Glucagon	Diabète, diarrhée, érythème nécrolytique migrateur, phlébite, perte de poids, troubles psychiatriques, troubles visuels	Élevation du glucagon plasmatique, hyperglycémie, anémie	Analogues de la somatostatine

- Dans notre série :

Le syndrome carcinoïde a été retrouvé chez 1,3 % des patients (1 TNE du grêle) et associait une diarrhée chronique, flush cutané. Ce pourcentage concorde avec l'étude d'Amarapurkar publié en 2007, qui a rapporté la présence d'un syndrome carcinoïde dans moins de 10 % des cas. [29]

Au total, 28 % des patients de notre série avaient présenté une tumeur fonctionnelle.

Les tumeurs non fonctionnelles peuvent se manifester par des symptômes digestifs non spécifiques, dont le plus commun est la douleur abdominale. Dans notre série, la douleur abdominale était le signe le plus rapporté par nos patients à raison de (27,7 %), suivie des masses abdominales (6,9 %) et du syndrome occlusif (1,3 %)

On conclut alors que les tumeurs non fonctionnelles sont plus fréquentes que les tumeurs fonctionnelles. L'étude de Zhang confirme ce constat, puisque dans son étude, seulement 4,7 % des tumeurs étaient de nature fonctionnelles [3].



Figure 37 : Flush cutané caractéristique du syndrome carcinoïde [91]

4. Les signes physiques :

Lors de l'examen clinique, différents signes peuvent être observés en lien avec la tumeur ou avec une éventuelle hypersécrétion hormonale.

Concernant le **syndrome tumoral**, celui-ci peut se manifester par une masse abdominale correspondant à la tumeur primitive, une hépatomégalie en lien avec des métastases hépatiques, des adénopathies ou la palpation d'une tumeur lors du toucher rectal.

Tableau XXVII : Présentation clinique selon les différentes études

Séries	Italie	Espagne	Notre série
Syndrome tumoral	46 %	53 %	38,6 %
Syndrome d'hypersécrétion hormonale	23 %	25 %	26,1 %

Pour le **syndrome d'hypersécrétion hormonale**, l'examen clinique peut révéler l'un des signes cliniques tels qu'une éruption cutanée, une perte de poids, une déshydratation.

L'accès limité aux examens paracliniques et une méconnaissance des signes d'hypersécrétion par les médecins peuvent expliquer les taux élevés de découverte de tumeurs associées à un syndrome tumoral.

III. Paraclinique :

Le diagnostic, la prise en charge et le pronostic des tumeurs reposent sur la biologie et l'imagerie. La biologie permet d'affirmer le caractère endocrinien de la tumeur, tandis que l'imagerie permet d'évaluer la localisation de la lésion et sa relation avec les organes environnants, ainsi que la propagation de la maladie.

1. Examens biologiques :

1.1. Bilan biologique standard :

Dans notre série, l'anémie était présente chez 7 de nos patients. Un patient présentait une hyperbilirubinémie ; il s'agissait d'un patient présentant des foyers hépatiques métastatiques.

Un syndrome inflammatoire a été constaté chez 4 patients, une hypoglycémie chez 4 patients et une hypoprotidémie chez 3 patients.

1.2. Les marqueurs tumoraux :

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

Les deux principaux marqueurs utilisés dans les TNE sont le 5-HIAA urinaire et la Chromogranine A (CgA) :

- 5-HIAA :**

Le 5-HIAA est un métabolite de la sérotonine. La sensibilité et la spécificité du 5-HIAA urinaire pour le diagnostic de TNE intestinale sont respectivement de 50 à 70 % et de 90 à 100 %, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde [42]. La sérotonine étant produite presque exclusivement par les TNE intestinale, une élévation du 5-HIAA urinaire prédit une origine intestinale devant des métastases de TNE de primitif inconnu. Des taux élevés du 5-HIAA sont associés à un pronostic péjoratif.

Dans notre étude, 7 patients avaient bénéficié d'un dosage de l'acide 5-hydroxy-indole acétique urinaire (5HIAA). Le dosage était positif chez 5 patients ($> 1.5N$) ; parmi ces patients, 3 présentaient une TNE de l'intestin avec métastases hépatiques et 2 présentaient des foyers hépatiques, ce qui rejoint les données de la littérature quant à sa sensibilité dans la détection des TNE intestinales [42].

- **Chromogranine A (CgA) :**

Plusieurs études ont montré que le taux plasmatique de CgA était corrélé à l'importance de la masse tumorale et, en particulier, au volume métastatique [20]. Par conséquent, bien que sa sensibilité pour le diagnostic de TNE intestinales ne soit que de 10 à 50 % pour les tumeurs localisées, celle-ci atteint 70 à 100 % au stade métastatique, ce qui en fait le meilleur marqueur diagnostique [20].

Les variations de la concentration de la CgA dans le temps pourraient refléter l'évolution de la masse tumorale ; en particulier, une diminution précoce sous traitement pourrait être prédictive de bonnes réponses, alors qu'une élévation semble prédire une rechute ou une progression [43].

Dans notre étude, la chromogranine A plasmatique a été dosé chez 28 patients : 13 patients avaient un taux élevé (22,2 %). 8 de ces patients présentaient des métastases hépatiques, ce qui rejoint les données de la littérature quant à la sensibilité de la CgA au stade métastatique tumoral. [20]

- D'autres marqueurs tumoraux ont été réalisés chez nos patients, notamment l'ACE chez 8 (11.1 %) des patients, le dosage était normal chez 6 patients.
- Le CA19-9 a été réalisé chez 8 (11,1 %) des patients : 1 patient candidat à une restadification d'une TNE du côlon droit a présenté un dosage normal.

Par ailleurs, dans notre série la gastrinémie et l'insulinémie étaient les **deux tests hormonaux** réalisés :

- 5 patients (6,9 %) avaient bénéficié d'un dosage de la gastrinémie ; il était élevé chez 4 patients, qui présentaient des TNE notamment de l'estomac, du duodénum et du pancréas.
- 6 patients (8,3 %) avaient bénéficié d'un dosage de l'insulinémie ; il était élevé chez 5 patients. Ce qui a permis de confirmer une TNE du pancréas chez 5 de ces patients.

2. Les examens d'imagerie médicale :

L'imagerie est essentielle pour détecter l'emplacement exact de la tumeur et effectuer la stadiification des TNE. Les techniques d'imagerie ont une sensibilité différente. Les moyens d'imagerie couramment utilisés sont : Le scanner (TDM), l'IRM, l'échographie, l'écho-endoscopie, en plus de l'imagerie nucléaire via la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Les différentes techniques peuvent être combinées pour augmenter la sensibilité.

2.1. Imagerie fonctionnelle isotopique

L'imagerie fonctionnelle isotopique des récepteurs de la somatostatine est une technique d'imagerie moléculaire non invasive qui utilise des radiopharmaceutiques spécifiques pour visualiser les tissus qui expriment les récepteurs de la somatostatine (SSTR). Cette technique est particulièrement utile dans la détection et la localisation des tumeurs neuroendocrines, qui ont souvent une forte expression de ces récepteurs, surtout les récepteurs SSTR2. [44]

a. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine marquée au technétium-99m (Tektrotyd®) :

- La scintigraphie à l'indium-111 (Octréoscan®), introduite par Reubi et Krenning en 1991, a été considérée comme la référence pour la détection des tumeurs positives aux récepteurs de la somatostatine [45, 46].
- Cependant, l'Octréoscan® présente plusieurs inconvénients, tels qu'une demi-vie longue ($t_{1/2}=67$ h) et une énergie gamma non optimale, ce qui entraîne une faible dose injectable (110–220 MBq) et une charge de rayonnement relativement élevée pour le patient [45]. Par conséquent, des analogues de la somatostatine marqués au $99m$ Tc (*Tektrotyd®*), présentant une affinité spécifique et élevée pour les récepteurs, une bonne biodistribution, moins cher et moins irradiant ont été développés.
- Le $99m$ Tc-EDDA/HYNIC-TOC (*Tektrotyd®*) se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine et émet un rayonnement visible à l'aide d'une caméra gamma. Il est considérée comme étant très sensible pour la détection de ce type de tumeur, en plus de produire une qualité d'image supérieure. [47]



Figure 38 : Kits froids de Tektrotyd®

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une scintigraphie avec un dérivé de l'octréotide couplé au technétium 99m ($99m$ Tc-HYNIC- [D-Phe, Tyr-octréotide] = Tektrotyd®) , 69 patients ont été retenus pour notre évaluation.

b. Sensibilité et spécificité :

Dans notre travail, nous avons évalué l'efficacité de la SRS au Tektrotyd dans le diagnostic des TNE digestives. 69 patients ont été retenus pour l'évaluation statistique, ayant effectué la scintigraphie pour 3 indications principales : le dépistage, la stadification et la restadification. Les résultats ont été comparés aux données de la littérature. [48,49,50]

Nous avons trouvé une spécificité de **91,6 %**, une sensibilité de **84,2 %** et une valeur prédictive positive de **97,9 %** pour la détection des tumeurs primitives et des métastases. Ces résultats concordent avec les données de la littérature d'autres études, notamment l'étude d'Artiko et al., Sepuldeva Mendez et l'étude de Liepe et Becker ; cette dernière avait trouvé respectivement une spécificité de **88 %**, une sensibilité de **73 %** et VPP de **92 %**.

Tableau XXVIII : Résultats des études sur la performance diagnostique de la scintigraphie au ^{99m}Tc-Tekrotyd

ETUDE	Nombre de patients	Spécificité	Sensibilité	VPP
Artiko et al. 2016 [49]	495	92 %	80 %	98 %
Sepúldeva Méndez et al. 2011 [50]	56	92,3 %	88,4 %	97,4 %
Liepe et Becker 2018 [51]	31	88 %	73 %	92 %
Fallahi et al. 2019 [48]	25	80 %	65 %	92,8 %
Gherghe M, Lazăr et al. 2022 [47]	173	90,5 %	71,9 %	86,7 %
<u>Notre étude</u>	<u>69</u>	<u>91,6 %</u>	<u>84,2 %</u>	<u>97,9 %</u>

Pour la sensibilité par indication, nous avons trouvé une sensibilité de **71,4 %** pour les patients ayant une indication de stadification (7 patients), ce qui rejoint les séries de Gabriel et al. [52] , Fallahi et al. [48] qui ont trouvé respectivement **77,5 %** et **67 %**. Pour la restadification la sensibilité a été estimée à **87,8 %**.

Pour le dépistage, dans notre étude, la sensibilité a été estimée à **77,7 %** et la spécificité à **83,3 %** , ce qui rejoint les données de performance globale de la scintigraphie dans les études de Gabriel et al. [52] et Liepe et Becker [51].

c. La courbe ROC et index de Youden :

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) représente la sensibilité en fonction de la spécificité. Elle permet la détermination des performances diagnostiques d'un test à l'aide de l'évaluation de l'aire sous la courbe (AUC).

Dans notre étude, nous avons trouvé une **AUC = 0,879**, ce qui signifie que le test est bon pour discriminer entre les cas positifs et négatifs. Ces données rejoignent celles d'autres études : l'étude de Saponjski et al. avec une AUC = 0.85 [54] et l'étude de Trogrlic et al. avec une AUC = 0.74 [53].

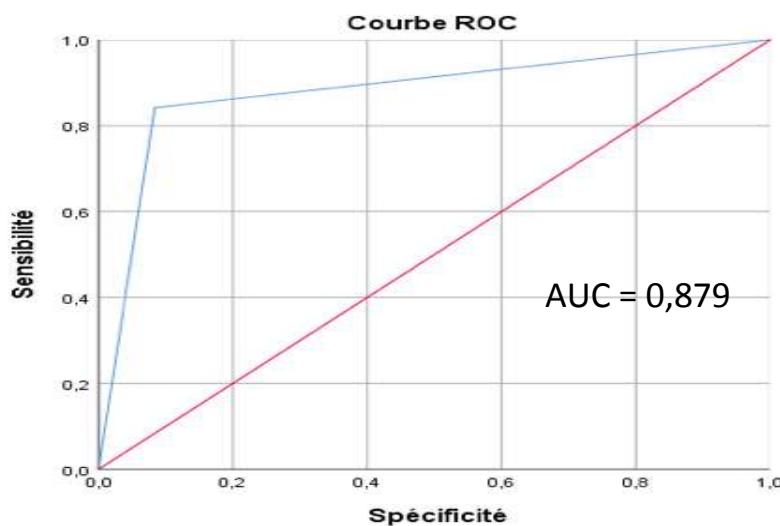


Figure 39 : Courbe ROC de notre série.

d. Index de Youden :

L'index de Youden est une mesure qui permet d'évaluer la qualité d'un test diagnostique. Une valeur élevée reflète une plus grande capacité du test à détecter correctement les cas positifs et à exclure correctement les cas négatifs. Dans notre étude, l'index de Youden était de 0,758. Cette valeur peut être considérée comme élevée, ce qui signifie que le test diagnostique est efficace.

e. Scanner et la scintigraphie au 99mTc-Tektrotyd® :

Dans notre étude, pour comparer les performances de la scintigraphie au Tektrotyd® et du scanner. Nous avons inclus 43 patients qui ont subi les deux techniques de diagnostic, à savoir le scanner et la scintigraphie au 99mTc-Tektrotyd®. Nous avons utilisé les résultats histologiques, cliniques et biologiques pour évaluer la sensibilité de chaque technique et avons trouvé que :

La scintigraphie au Tektrotyd® avait une sensibilité de 80,9 %, tandis que le scanner avait une sensibilité de 51,5 % pour la détection des tumeurs primitives. Pour évaluer la signification statistique de cette différence, nous avons effectué un test de McNemar qui a montré une p-value de 0,012, ce qui indique que les différences entre les deux techniques sont statistiquement significatives.

Donc, la scintigraphie au Tektrotyd® est plus sensible que le scanner pour la détection des primitives des tumeurs neuroendocrines digestives. D'autres études dans la littérature [55] confirment notre conclusion : l'étude de Gabriel et al. a montré une sensibilité de détection du scanner de 61 % [52].

Il est important de prendre en compte d'autres facteurs, tels que la qualité des images et la spécificité des techniques, lors du choix de la meilleure approche diagnostique pour chaque patient.

f. La scintigraphie au $99m$ Tc-Teknetyd et Ki67 (Grade tumoral) :

Pour évaluer la relation entre la scintigraphie au Teknetyd®, l'expression du Ki67 (marqueur de prolifération cellulaire) et le grade tumoral selon la classification OMS des TNE, nous avons retenu 39 patients avec une tumeur neuroendocrine confirmée histologiquement et chez qui le dosage de l'expression du Ki67 a été fait.

Tableau XXIX : Résultat de la scintigraphie au Teknetyd® en fonction du Ki67

Ki67 valeur	SRS	
	Positive	Négative
< 3 % - G1	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
3-20 % - G2	24 (82,7 %)	5 (17,3 %)
>20 % - G3	1 (50 %)	1 (50 %)

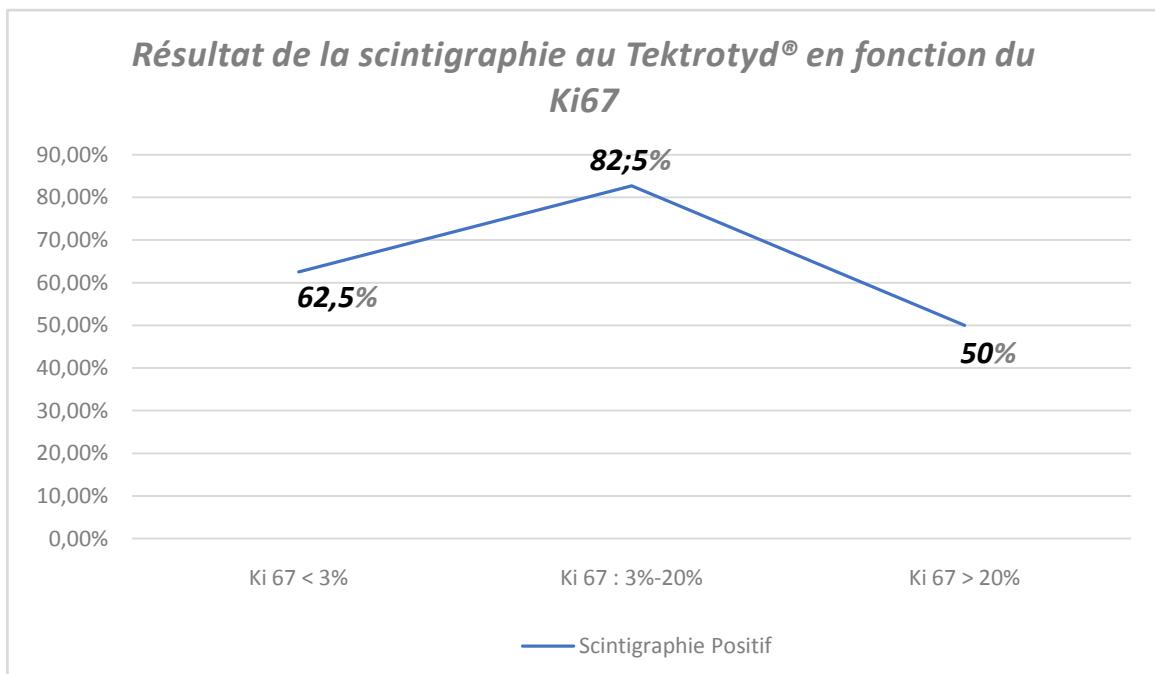


Figure 40 : Résultat de la scintigraphie au Teknetyd® en fonction du Ki67

Les résultats (Figure 40) montrent la performance de la scintigraphie ^{99m}Tc -Tektrotyd® pour détecter les tumeurs en **fonction de la valeur du Ki67**.

Ces observations suggèrent une tendance où les tumeurs de bas grade (G1 et G2) (*index de prolifération Ki67 ≤ 20 %*) sont globalement mieux détectées par la scintigraphie par rapport aux tumeurs de haut grade (G3).

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature qui suggèrent que la scintigraphie au 99mTc-Teknetyd® est plus sensible dans la détection des tumeurs bien différenciées et avec faible index Ki67, comme l'étude de Vlajkovic et al. [56] et celle de Binderup et al. [57].

On conclut que la SRS au $99m$ Tc-Tektrotyd® est à réserver en premier lieu aux TNED avec un faible index Ki67 ($Ki67 \leq 20\%$), qui est associé à un bas grade tumoral, améliorant la détection ainsi que le suivi et la prise en charge des patients avec ce type de tumeur.

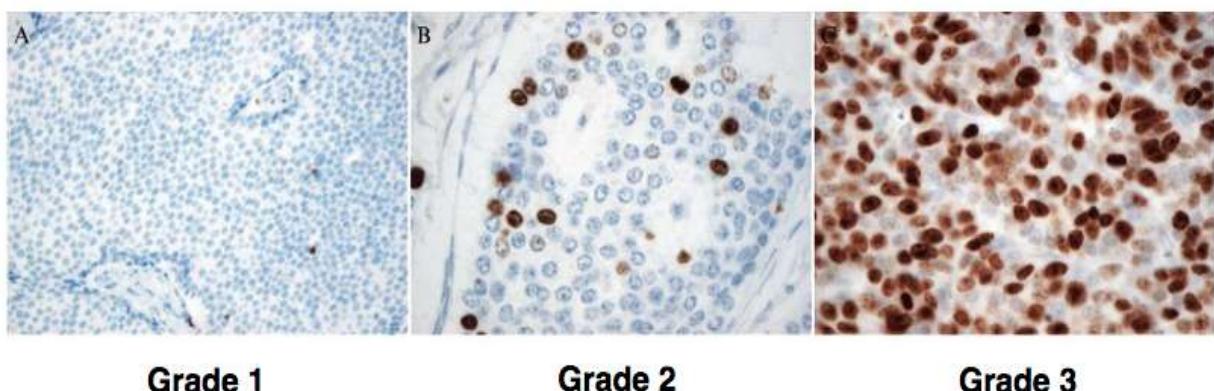


Figure 41 : Index de prolifération Ki67 selon le grade de différentes tumeurs neuroendocrines [90].

g. La scintigraphie au Tektrotyd® et Insulinome :

Dans notre série, nous avons retenu les patients avec une tumeur neuroendocrine du pancréas confirmée histologiquement et avec signes cliniques (hypoglycémie à répétition), et ayant un dosage d'insulinémie élevé si disponible, faisons suspecter un insulinome. Nous avons retenu 9 patients pour l'étude. (Tableau XXX).

Après comparaison des résultats de l'histologie et la scintigraphie au Tektrotyd®, 5 patients ont été identifiés comme ayant une tumeur vraie positive et 4 ont été identifiés comme ayant une tumeur faussement négative.

Tableau XXX : Résultat de la scintigraphie au Tektrotyd® dans la détection de l'insulinome

Scintigraphie marquée au Tc-99m			
Nombre de cas	Vrai positif	Faux négatif	Sensibilité
9	5	4	<u>55,5 %</u>

Cela a permis de calculer la **sensibilité** de la scintigraphie au Tektrotyd®, qui est de **55,5 %**. **Nos résultats** rejoignent ceux de la littérature, et cette faible sensibilité est expliquée par la faible expression des récepteurs SSTR2 par les insulinomes. Une étude prospective en Italie, réalisée par Chiti A., Savelli G. et al. [58], a trouvé une sensibilité de **25 %** pour la détection de l'insulinome, qui est mieux détectée par d'autres examens, notamment l'écho-endoscopie qui a une sensibilité de 90 % dans la détection de ce type de tumeur.

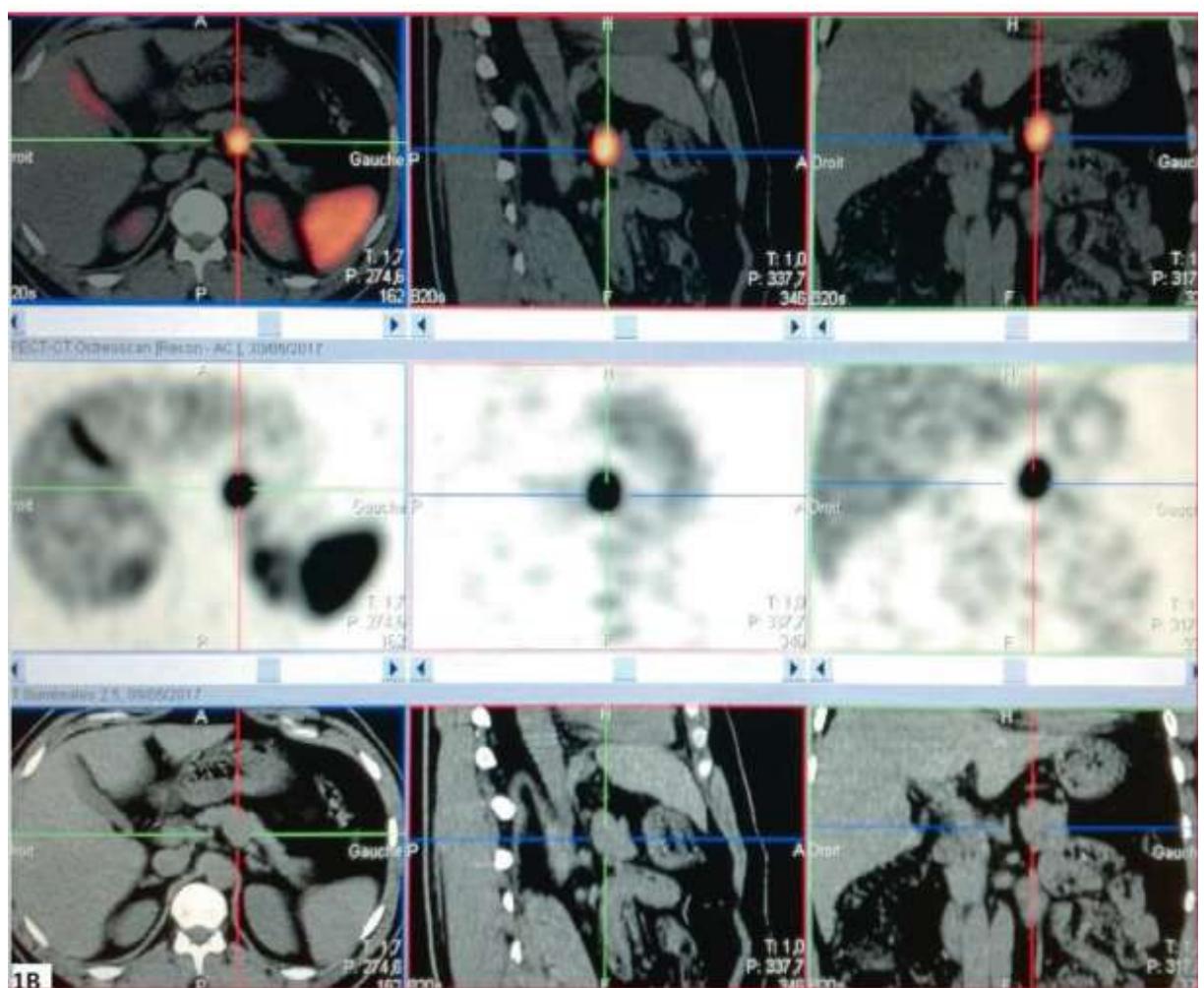


Figure 42 : Image TEMP-TDM d'une scintigraphie au Tektrotyd® montrant un foyer d'hyperfixation au niveau du pancréas, à l'union de l'isthme et du corps du pancréas chez un patient de 44 ans, en rapport avec un insulinome. (Service de médecine nucléaire, CHU de Marrakech)

2.2. Siège de la tumeur primitive et des métastases :

a. Siège de la tumeur primitive :

Dans la littérature, il existe une variation importante de la localisation des TNE gastro-intestinales en fonction de la population étudiée. Dans l'étude norvégienne de Sandvik et al. [19], l'intestin grêle était la localisation la plus fréquente (29,4 %) . L'étude chinoise de Zhang et al. [3], par ailleurs, avait trouvé que la localisation rectale était la plus fréquente (58,93 %), suivie par la localisation dans l'estomac.

Dans notre série, la localisation pancréatique du primitif était la plus fréquente, présente chez 19 patients (45,2 %), suivie à égalité par la localisation dans l'estomac, le duodénum, avec 4 patients (9,5 %) dans chaque localisation.

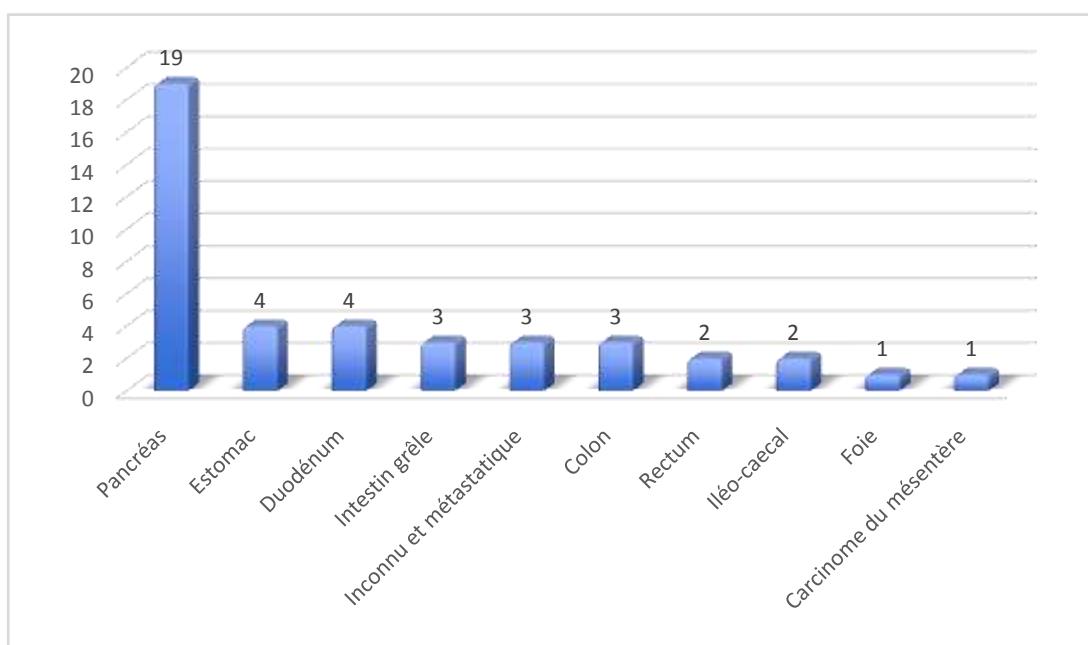


Figure 43 : Répartition de la localisation des primitifs des TNED dans notre série.

Nos résultats sont comparables à d'autres études ayant également trouvé que la localisation pancréatique était la plus fréquente, notamment l'étude espagnole de Garcia-Carbonero et al. [31], et l'étude allemande de Ploeckinger et al. [59] avec une fréquence de localisation pancréatique de 33,7 % et 31 % respectivement.

Tableau XXXI : La première localisation de la tumeur primitive selon différentes études

Auteurs	Localisation fréquente
Garcia-Carbonero et al. 2010 (Espagne) [31]	Pancréas (33,7 %)
Sandvik et al. 2015 (Norvège) [19]	Intestin grêle (29,4 %)
Zhang et al. 2014 (Chine) [3]	Rectum (58,93 %)
Ploeckinger et al. 2009 (Allemagne) [59]	Pancréas (31 %)
Notre série	Pancréas (45,2 %)

b. Siège des métastases :

D'après nos résultats, la majorité des patients avaient été diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. Ce constat pourrait s'expliquer par un retard de consultation des patients face aux symptômes peu spécifiques de la maladie.

En effet, dans notre étude, la localisation hépatique était la première localisation, présente chez 28 patients (54,9 %), dont 24 patients présentaient des foyers multiples (> 2), suivie par la localisation ganglionnaire chez 9 patients (17,6 %).

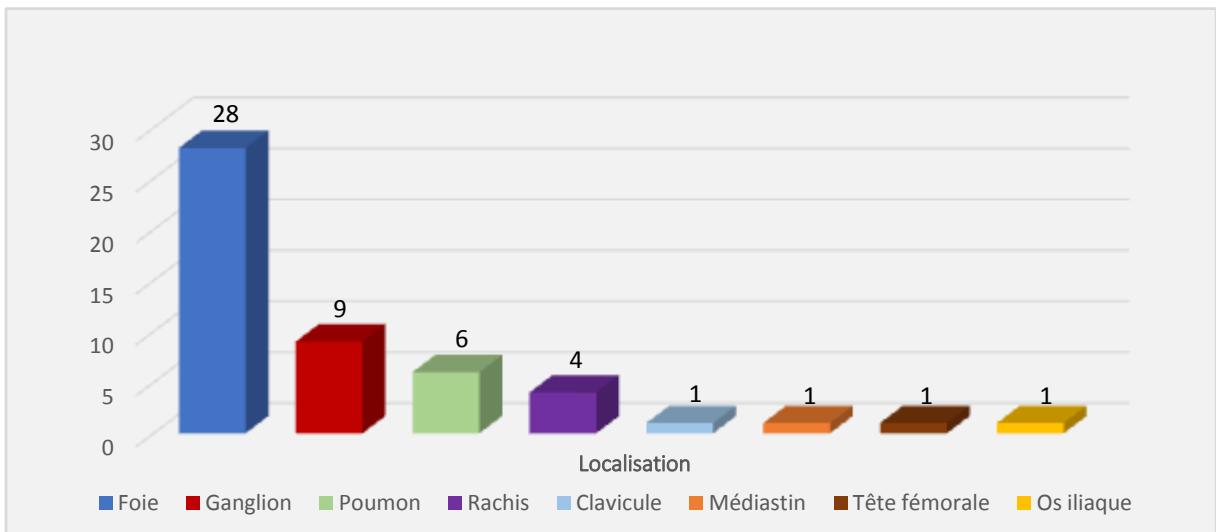


Figure 44 : Répartition des malades selon le siège des métastases détectées par la scintigraphie au Tektrotyd®

Ceci rejoint les données de la littérature, notamment celles de Lombard-Bohas et Garcia-Carbonero et al. qui ont trouvé que le premier site métastatique était le foie, suivi du péritoine [60] [31].

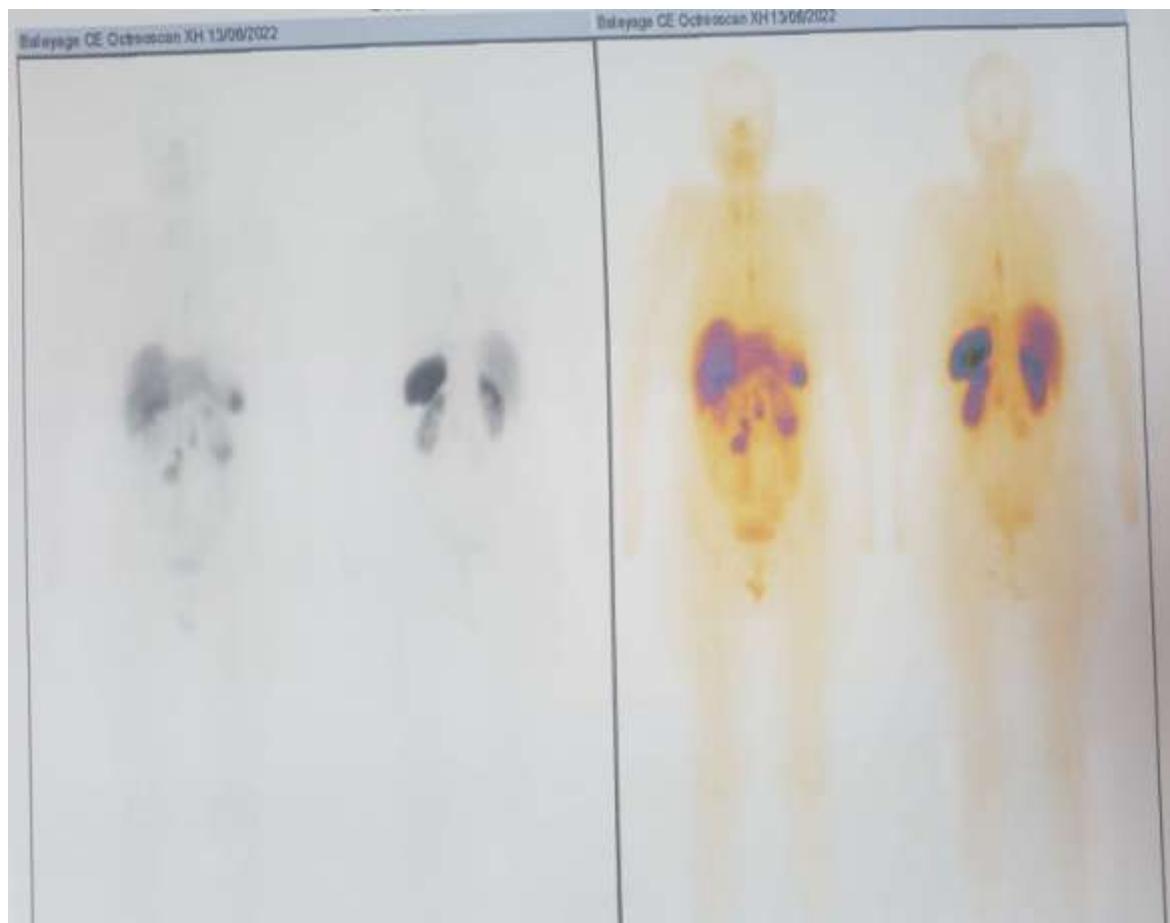


Figure 45 : Image planaire d'une scintigraphie au Tektrotyd® chez une patiente âgée de 67 ans, montrant de multiples foyers d'hyperfixation en regard de la région ombilicale de l'abdomen
(Service de médecine nucléaire du CHU de Marrakech)

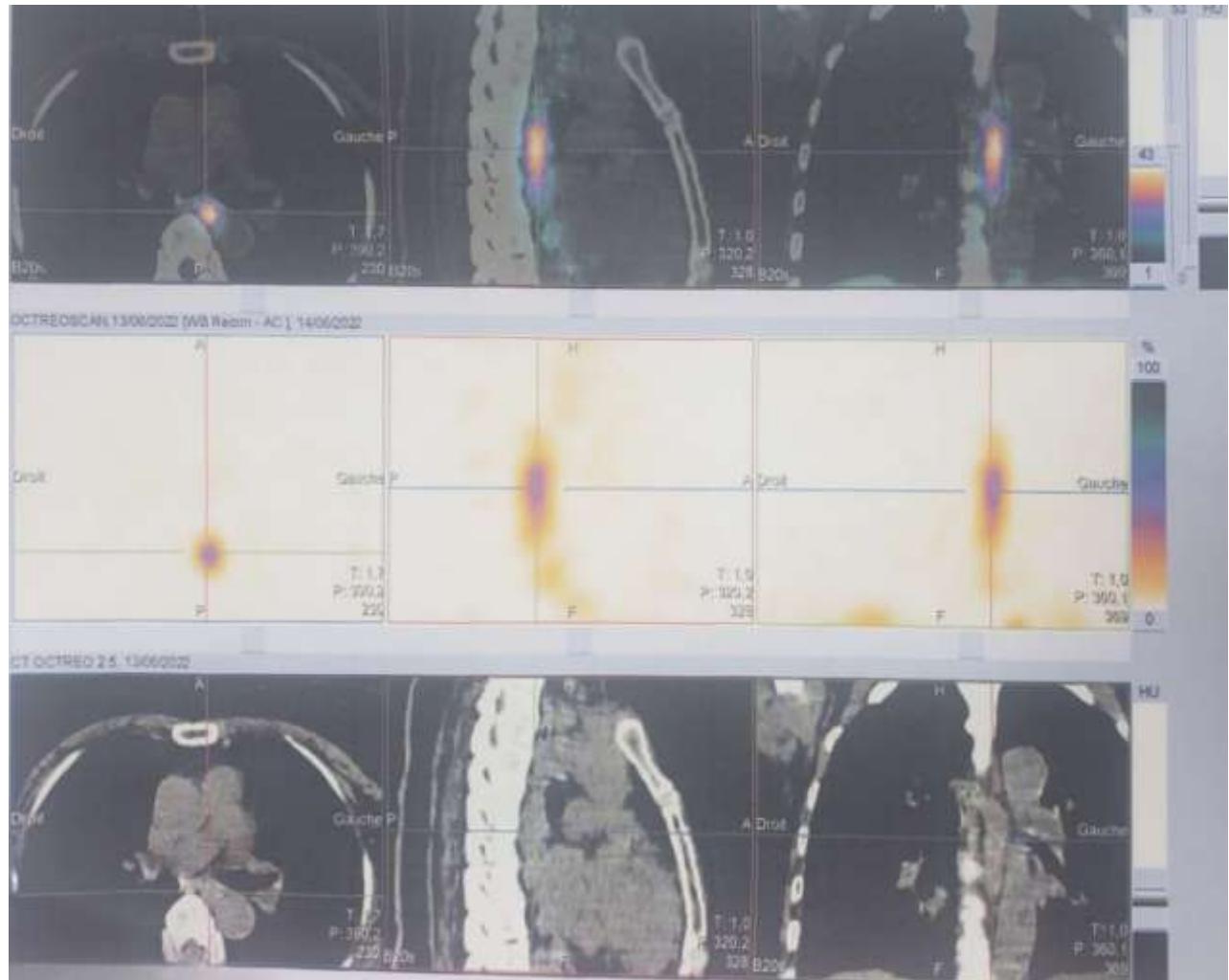


Figure 46 : Image TEMP-TDM d'une scintigraphie au Tektrotyd® montrant des formations tissulaires au niveau du 1/3 moyen l'œsophage, fixant intensément le radiotraceur. (Service de médecine nucléaire du CHU de Marrakech)

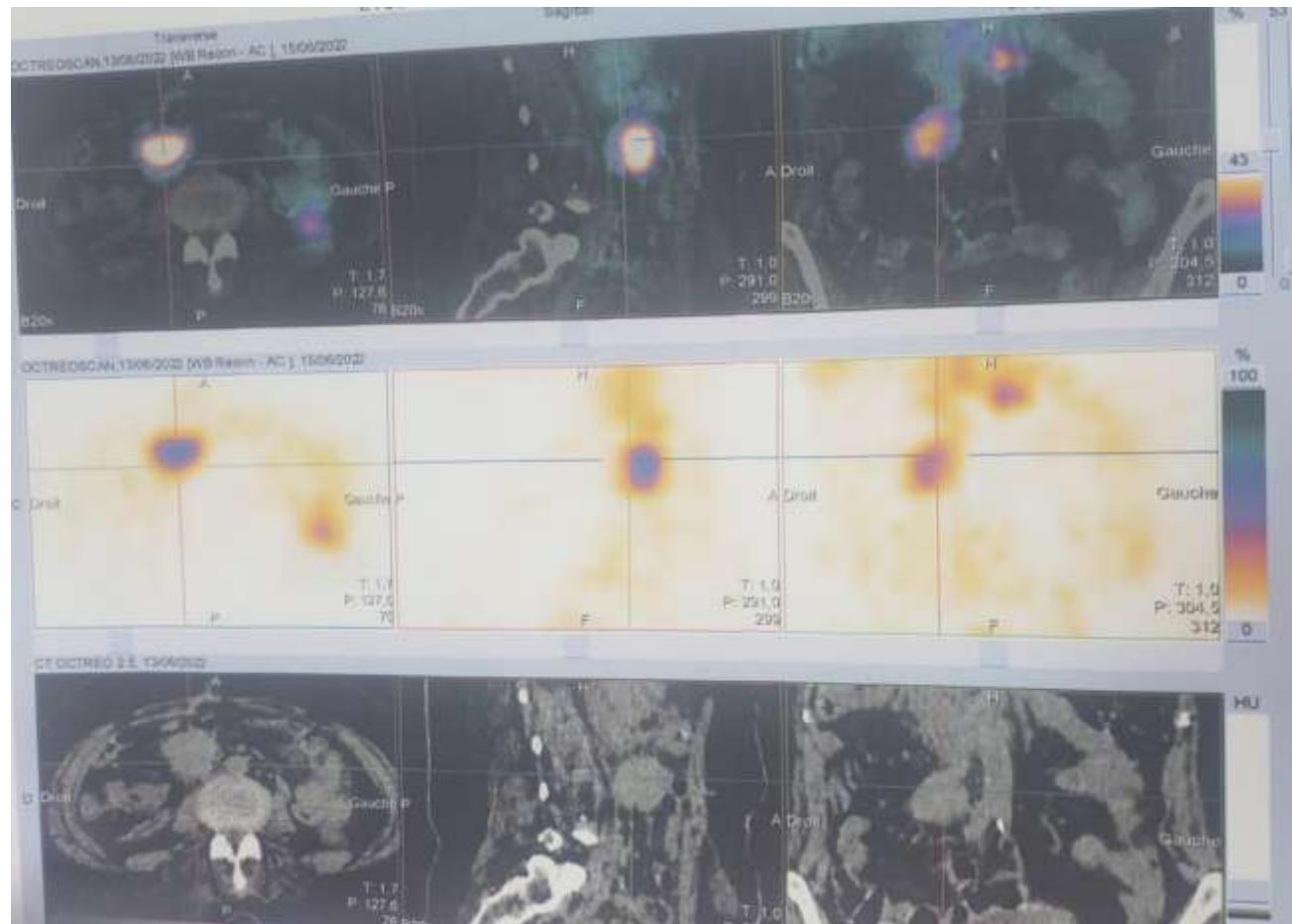


Figure 47 : Image TEMP-TDM d'une scintigraphie au Tektrotyd® montrant des formations tissulaires au niveau du mésentère, fixant le radiotraceur, en rapport avec le primitif chez un patient âgé de 67 ans. (Service de médecine nucléaire du CHU de Marrakech)

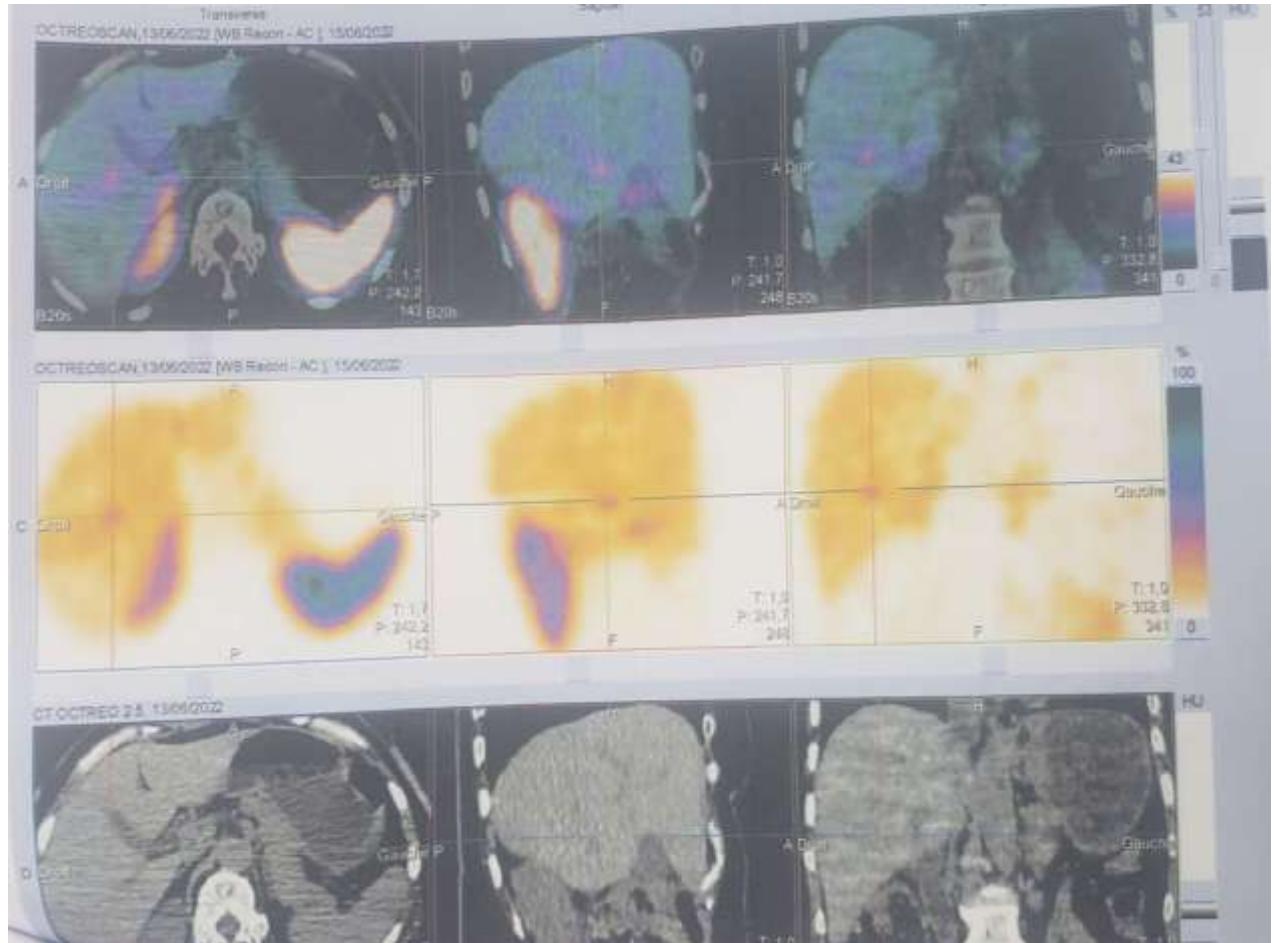


Figure 48 : Image TEMP-TDM d'une scintigraphie au Tektroyd® montrant des lésions hépatiques en rapport avec des métastases hépatiques. (Service de médecine nucléaire du CHU de Marrakech)

2.3. Imagerie conventionnelle :

a. L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale est un examen d'une utilité limitée dans le cas des TNE digestives, où sa capacité à détecter les lésions est faible, ne dépassant pas 13% à 27 % de sensibilité, comme rapporté par plusieurs études [61].

Elle garde une place importante dans la détection des métastases hépatiques, et pour guider la biopsie de masses abdominales ou de mettre en évidence des adénopathies abdominales. [62]

Dans notre série, elle a été réalisée chez 26,35 % de nos patients (19/72). Elle a montré des résultats anormaux chez 12 de nos patients (16,6 %) notamment des images hypo échogènes du pancréas et du foie.

b. Le scanner - TDM TAP :

C'est l'un des examens essentiels pour le diagnostic des TNE primitives du tube digestif, du pancréas et de leur éventuelles métastases. Globalement, on peut retenir une sensibilité de l'ordre de 60 à 90 % pour la détection des tumeurs primitives. Elle montre typiquement une lésion hypodense. [63].

Il permet la détection des lésions primitives dans 20 % à 70 % des cas. Concernant la détection des métastases hépatiques, une sensibilité de 46 % à 70 % a été rapportée selon les cas. L'étude de Gabriel et al. avait trouvé une spécificité de 71 % et une sensibilité de 61 % dans la détection des tumeurs primitives. [52]

Dans notre série, elle a été réalisée chez 59,7 % de nos patients (43/72). Elle avait notamment révélé la tumeur primitive chez 26 patients (36,1 %) avec le pancréas comme première localisation (50 %), et avait trouvé des métastases hépatiques chez 9 patients (12,5 %).

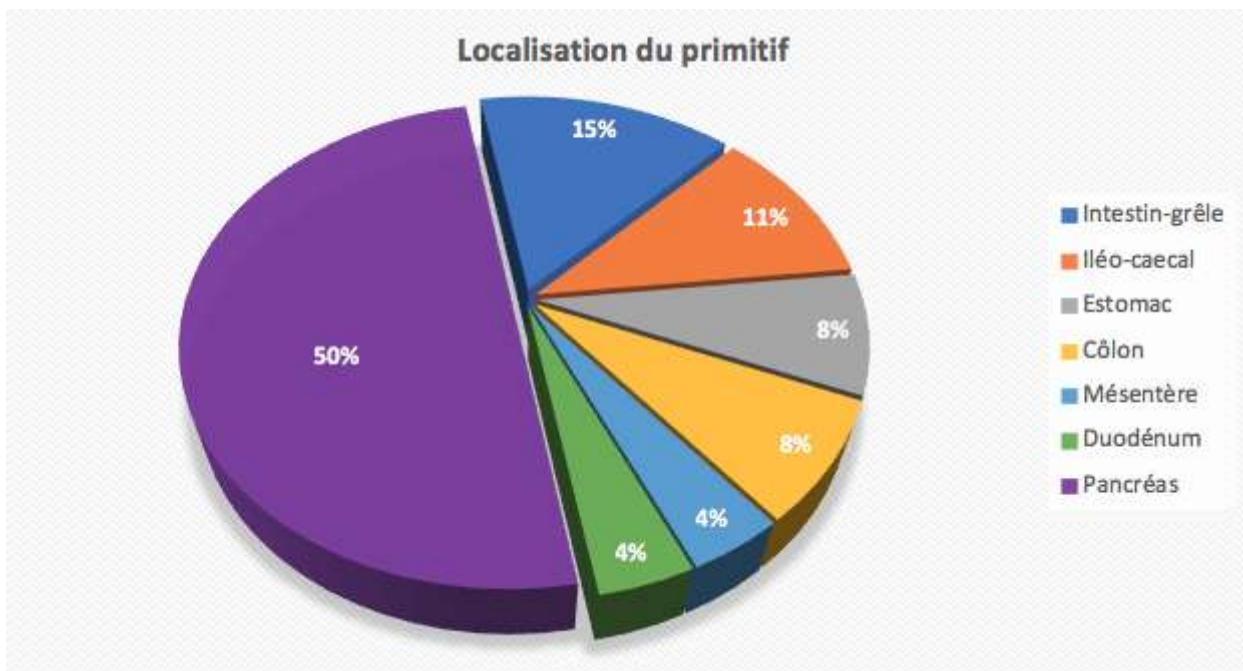


Figure 49 : Répartition des malades selon le siège de la tumeur primitive détectée par la TDM-TAP

c. Entéroscanner :

L'entéroscanner est une technique utilisée pour détecter des tumeurs primitives dans l'intestin qui ne sont pas visibles avec une tomodensitométrie (TDM) classique.

Cette méthode est capable de détecter des masses ou des épaissements de la paroi intestinale avec une sensibilité de 84,7 % et une spécificité de 96,9 % pour les tumeurs de l'intestin grêle [64].

Dans notre étude, il a été réalisée chez une patiente atteinte d'une tumeur neuroendocrine jéjunale, l'entéroscanner a révélé la présence d'un processus tumoral au niveau de l'intestin grêle avec un épaissement des anses jéjunales et une masse dans le mésentère.

d. IRM :

L'IRM garde une place importante et a de meilleures performances dans la détection et la caractérisation des métastases hépatiques. Elle est indispensable au bilan d'extension lorsque les métastases semblent être résécables. La recherche d'une localisation extra-hépatique doit être systématique en cas de métastases hépatiques et doit inclure une IRM du rachis [65]. L'IRM peut être utilisée comme alternative au scanner en cas de contre-indication à celui-ci.

Une étude comparative entre la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, le scanner et l'IRM a montré que l'IRM avait une sensibilité de 95,2 % pour la détection des métastases hépatiques, ce qui est supérieur aux autres imageries fonctionnelles [67].

Dans notre étude, l'IRM hépatique a été réalisée chez 9 de nos patients à la recherche de localisations secondaires. Elle a objectivé au moins un foyer hépatique chez 8 patients, ce qui représente une capacité de détection de 88,8 %, ce qui rejoint les données de la littérature. Une IRM intervertébrale a été réalisée chez un patient et avait trouvé une nécrose laminaire corticale.

e. Bili-IRM :

L'imagerie par résonance magnétique biliaire (Bili-IRM), est une technique d'imagerie non invasive qui utilise l'IRM pour visualiser les voies biliaires, les canaux pancréatiques et le foie. Elle est utile pour identifier les tumeurs qui se sont propagées au foie ou qui ont obstrué les voies biliaires. Elle peut également fournir des informations précieuses sur l'étendue de la maladie et aider à orienter les décisions de traitement.

La Bili-IRM s'est avérée très efficace pour détecter les métastases hépatiques des TNED, avec une sensibilité rapportée allant de 86 % à 100 % dans diverses études [67]. Elle est considérée comme un outil précieux dans le diagnostic et la gestion des TNED. Elle peut notamment aider à distinguer les métastases des TNED d'autres types de lésions hépatiques, telles que les kystes bénins ou les hémangiomes.

Dans notre série, elle a été réalisée chez un seul patient (1,3 %), révélant un processus tumoral limité à la région céphalique du pancréas.

f. PET-FDG :

La PET-FDG (tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose) est une technique d'imagerie médicale qui utilise une substance radioactive appelée fluorodéoxyglucose (FDG). Cette substance est injectée par voie intraveineuse du patient et est absorbée par les cellules qui ont une forte activité métabolique, telles que les cellules cancéreuses.

La PET-FDG est généralement moins sensible pour la détection des tumeurs neuroendocrines digestives (TNED), avec une sensibilité estimée à 58 % [68]. Cela est dû au fait que les TNE digestives ont souvent une faible activité métabolique, ce qui signifie qu'elles absorbent moins le FDG et sont donc moins visibles à la PET-FDG. Cependant, la PET-FDG peut être utile dans la détection des TNE digestives qui ont une activité métabolique élevée, telles que les carcinomes neuroendocriniens (CNE) de haut grade ou les TNE avec une prolifération cellulaire élevée, avec une sensibilité de 78,6 % pour la détection des CNE de haut grade [69]

Dans notre série, elle a été réalisée chez 3 patients. Chez un patient, elle a localisé le primitif d'une TNE dans le pancréas avec des métastases hépatiques pulmonaires et osseuses. Chez un autre patient, la tumeur primitive n'a pas été détecté, mais les métastases hépatiques ont été objectivé, ainsi qu'une adénopathie pelvienne suspecte. Le dernier patient avait des résultats normaux.

3. Exploration endoscopique :

3.1. Endoscopie conventionnelle :

L'endoscopie conventionnelle est une technique importante pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs neuroendocrines digestives. Elle permet d'obtenir des biopsies et de visualiser les lésions sur les muqueuses de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. Elle a un double intérêt, diagnostique et thérapeutique.

Dans notre série, les explorations endoscopiques ont été réalisées chez 13 patients (18 %) :

La FOGD : Elle permet l'accès aux lésions de l'intestin antérieur notamment oesophagiennes, gastriques, et duodénales.

Dans notre série, elle a été réalisée chez 7 patients (9,7 %) et a mis en évidence des lésions chez 2 patients. Chez 1 patient, elle a objectivé une TNE du duodénum avec un processus tumoral bourgeonnant au niveau duodénum, et chez 1 autre patient, un polype et une métaplasie intestinale.

La recto-coloscopie, quant à elle, permet l'accès aux lésions de l'intestin postérieur, notamment le côlon et le rectum. Étant donné que ces lésions peuvent être associées à un adénocarcinome colique dans 20 % des cas, une coloscopie doit toujours être effectuée [63].

L'aspect endoscopique peut se limiter à un simple épaississement sous-muqueux, responsable des rectorragies. Elle a été réalisée chez un patient, chez qui elle a mis en évidence des polypes adénomateux du côlon droit.

3.2. Écho-endoscopie :

L'écho-endoscopie est une technique d'imagerie médicale qui combine l'endoscopie (examen visuel de l'intérieur des organes) avec l'utilisation d'ultrasons pour produire des images en temps réel des tissus internes du corps. Cette technique est souvent utilisée pour diagnostiquer les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED), qui sont des tumeurs rares et difficiles à détecter.

L'intérêt de l'écho-endoscopie dans le diagnostic des TNE digestives a été démontré dans plusieurs études. Une étude publiée dans la revue "Endoscopy" en 2015 a examiné l'utilisation de l'écho-endoscopie dans le diagnostic des TNE gastriques et a conclu que cette technique avait une sensibilité de 88,5 % et une spécificité de 96,7 % [70].

Une autre étude publiée dans la revue "Digestive and Liver Disease" en 2016 a examiné l'utilisation de l'écho-endoscopie dans le diagnostic des TNE pancréatiques et a conclu que cette technique avait une sensibilité de 91,7 % et une spécificité de 100 %. Elle peut être utilisée pour guider des biopsies des tumeurs, ce qui permet d'obtenir des échantillons de tissus pour une analyse histologique. [71]

Dans notre étude, elle a été réalisée chez 3 patients. Elle a objectivé, respectivement chez chacun d'eux, un processus tumoral, un nodule de la tête du pancréas, et des images hypoéchogène.

Bien que l'écho-endoscopie puisse différencier certaines tumeurs bénignes des tumeurs malignes, elle ne peut pas toujours les différencier toutes. Dans certains cas, une biopsie peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. À cela s'ajoute la difficulté à détecter les tumeurs situées dans des zones difficiles d'accès, telles que le tractus gastro-intestinal supérieur, et la découverte tumorale à un stade avancé, dont le diagnostic nécessite rarement une écho-endoscopie.

Ce qui fait que le choix de la technique d'imagerie dépendra des caractéristiques individuelles de chaque patient et de la disponibilité des technologies d'imagerie.

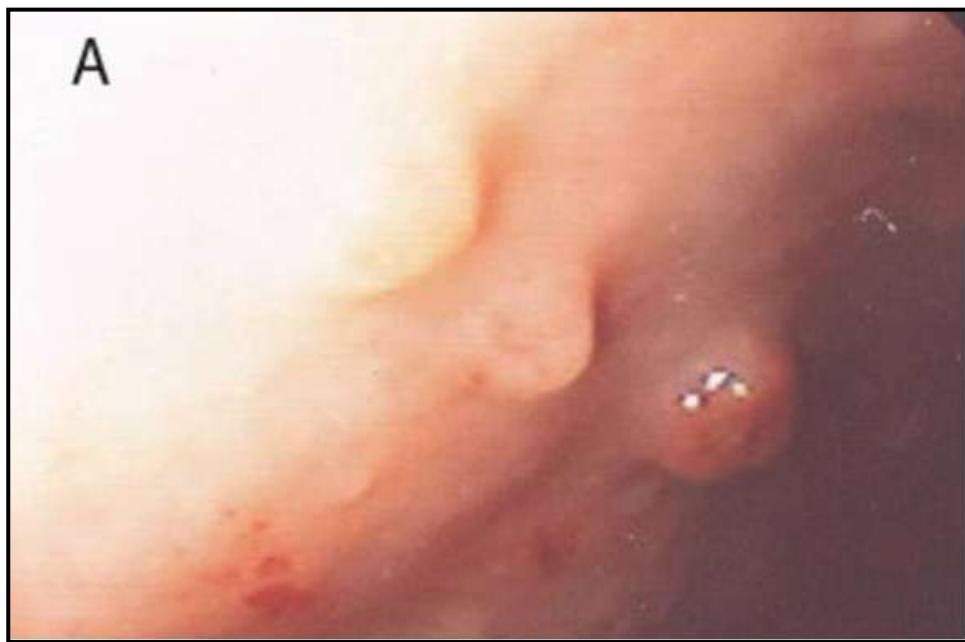


Figure 50: Aspects endoscopiques d'un type de tumeurs neuroendocrines fundiques, bien différencierées : A : gastrite atrophique biermérienne ; tumeurs multiples de petite taille (<1cm).



Figure 51 :Image d'écho-endoscopie d'une lésion au niveau de la tête du pancréas dans le cadre d'une TNE (SMA: artère mésentérique supérieure). [72]

4. Étude anatomopathologique :

L'apport de l'anatomopathologie est essentiel dans le cas des TNE digestives, car il permet de confirmer la nature neuroendocrine de la tumeur en se basant sur des critères morphologiques et immunohistochimiques, d'établir le grade de la tumeur – qui est crucial pour évaluer le risque évolutif –, de classifier la tumeur sur le plan histopronostique selon les recommandations de l'OMS, ainsi que d'évaluer le stade évolutif en utilisant la classification TNM. [73, 74, 75].

4.1. Mode de prélèvement :

Il dépend de la localisation et inclut :

- La biopsie endoscopique : c'est la méthode la plus couramment utilisée pour prélever des échantillons de tissus digestifs. Elle peut être réalisée à l'aide d'un endoscope qui est introduit dans l'organe à examiner. La biopsie est alors réalisée à l'aide d'une pince spéciale qui permet de prélever un petit fragment de tissu.
- La ponction à l'aiguille fine (PAF) : cette technique consiste à insérer une aiguille fine dans la tumeur pour prélever des cellules qui seront ensuite examinées aux microscope. Elle peut être réalisée sous contrôle échographique ou scannographique.
- Pièce opératoire : en cas de suspicion de TNED, une chirurgie peut être réalisée pour prélever un échantillon de tissu en vue d'une étude anatomopathologique . Il s'agit souvent d'une résection partielle ou totale de l'organe concerné.

Dans notre étude, 54 prélèvements ont été effectués (75 %) ; le pancréas était l'organe ayant le plus grand nombre de prélèvements, suivi de biopsies de l'intestin grêle . Les tumeurs étaient de nature neuro-endocrine.

4.2. La différenciation :

La différenciation morphologique correspond au degré de similarité entre les cellules cancéreuses et leurs homologues non cancéreuses. Les TNED bien différencierées ont un aspect morphologique similaire aux cellules normales, tandis que les TNED peu différencierées ne le sont pas.

Dans notre série, le degré de différenciation était spécifié pour 27 patients, mais le rapport anatomo-pathologique ne l'a pas précisé pour 26 patients (19,4 %). En comparant nos résultats à ceux de la littérature, on obtient le tableau suivant :

Tableau XXXII : Le Degré de différenciation des TNED selon la littérature (en %)

	Bien différencierées	Peu différencierées	Indifférencié
Garcia-Carbonero [31]	51.9	11.2	38.9
Étude de l'INO [76]	47.2	49.1	3.7
Notre étude	74,07	11,11	14,82

Nos résultats sont concordants avec les conclusions de l'étude menée par Garcia-Carbonero et al. en ce qui concerne la différenciation morphologique.

4.3. L'index de prolifération Ki67 :

Le taux de prolifération cellulaire, mesuré par l'index de prolifération Ki67, est un élément crucial pour prédire la progression des tumeurs endocrines. Pour évaluer cet indice, l'immunohistochimie est utilisée avec l'anticorps MIB1 pour détecter la protéine Ki-67, exprimée par les cellules en dehors de la phase G0. L'évaluation consiste à déterminer le pourcentage de cellules positives parmi au moins 500 cellules tumorales, en repérant les zones où le marquage nucléaire est le plus intense.

Cet index de prolifération a été déterminé chez 54 % des patients de notre série (39). Nos Résultats étaient proches de ceux de Garcia-Carbonaro en termes de taux de réalisation. Ainsi dans notre étude, 40,2 % des patients avaient un Ki67 compris entre 3 et 20 %, tandis que dans l'étude de l'INO, 49,1 % présentaient un index de prolifération supérieure à 20 %. Cela peut s'expliquer par des différences dans la population de patients étudiés, la méthode d'évaluation de l'indice Ki67 et les critères de classification utilisés.

Tableau XXXIII : Taux de réalisation de l'index de prolifération selon les études en pourcentage.

Auteur	Taux de réalisation	<3	3-20	>20
Garcia-Carbonero et al. [31]	35,6	15,8	13,5	6,3
Étude INO [76]	94,3	17	28,2	49,1
Notre étude	54	11,1	40,2	2,7

4.4. Grade tumoral :

Le grade histologique reflète l'agressivité biologique inhérente à la tumeur. Il prend en compte les capacités prolifératives de la lésion et est défini par deux paramètres : l'indice mitotique et l'index Ki67.

Dans notre série, 51,3 % des patients présentaient des TNED de bas grade (G1 et G2)

- TNE de grade 1 = 8 patients (11,1 %).
- TNE de grade 2 = 29 patients (40,2 %).
- TNE de grade 3 = 2 patients (2,7 %).

Nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature, notamment l'étude de Zhang et al.

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

Auteurs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Non établi
Sandvik 2016 [19]	53,4	24	19,6	3
Zehani (Tunisie) [77]	75	8,3	8,4	-
Zhang 2014 [3]	20,2	4,2	7,1	68,5
Notre série	11,1	40,2	2,7	46

- Classification OMS 2017 :
 - Tumeur neuroendocrine G1
 - Tumeur neuroendocrine G2
 - Tumeur neuroendocrine G3
 - Carcinome neuroendocrinien à petites cellules
 - Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules
 - Tumeur mixte neuroendocrine et non neuroendocrine (MiNEN)

IV. Traitements :

1. But :

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) présentent une grande diversité de comportements évolutifs, ce qui rend complexe la prise en charge clinique des patients, notamment la détermination des traitements appropriés.

Les objectifs des traitements disponibles sont doubles : enlever la tumeur ou limiter sa propagation et contrôler la production excessive d'hormones. Ces traitements peuvent être prescrits seuls ou combinés pour une meilleure efficacité. Pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique, une réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable.

2. Le traitement systémique :

2.1. Traitement médical :

a. Les analogues de la somatostatine :

Ils ont une double activité :

En ce qui concerne l'activité antisécrétoire, il a été démontré que la somatostatine est capable d'inhiber les sécrétions hormonales du tube digestif de manière paracrine [78].

Les analogues de la somatostatine sont donc utilisés dans le but de contrôler le syndrome carcinoïde en réduisant les symptômes tels que la diarrhée et les bouffées de chaleur, ainsi que le risque de crises carcinoïdes lors d'interventions chirurgicales. Leur objectif est donc de réduire la fréquence et la durée des épisodes de flush, tout en minimisant le risque de crises carcinoïdes en périopératoire.

Activité anti tumorale : Plusieurs études ont révélé l'activité antitumorale des SSA sur les TNE. Cette action est due en partie à la régulation de la voie de signalisation PI3K/Akt (MAP kinase) médiée par les SSTR, ce qui entraîne l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire (entre G0 et G1) et l'apoptose. [80]

L'octréotide est le premier analogue de somatostatine synthétisé. Il a une durée de vie plus longue que la somatostatine naturelle. Il existe sous deux formulations [79]. **Le Lanréotide** a la même affinité pour les récepteurs de la somatostatine que l'octréotide.

Les études PROMID (Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) [81] et CLARINET [82] (Controlled Study of Lanreotide Antiproliférative Response in Neuroendocrine Tumors), ont confirmé l'activité antitumorale de l'octréotide LP et du lanréotide.

Dans notre étude, 3 patients avaient reçu un analogue de la somatostatine en préopératoire, la Somatuline® Lp (contient de l'octréotide), et 1 patient avait reçu de la Sandostatine® en postopératoire. C'est une utilisation qui reste réduite comparativement aux autres centres anticancéreux (dans l'étude de Garcia-Carbonero, 29 % d'utilisation d'analogues de la somatostatine). Ceci est lié à la faible disponibilité et au prix élevé de cette thérapie.

b. Chimiothérapie

Si une maladie métastatique ne peut pas être totalement enlevée ou traitée localement, si la progression de la maladie est confirmée ou si les symptômes ne sont pas contrôlés par les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie systémique peut être envisagée. Les TNE peu différencierées étant plus sensible à la chimiothérapie que les TNE bien différencierées. Cette différence est expliquée par le fait que les tumeurs bien différencierées se caractérisent par un index Ki67 faible, associé à une forte expression de gènes impliqués dans la résistance aux drogues [92].

Différents protocoles sont indiqués selon la localisation et le degré de différenciation de la tumeur :

Pour une TNE digestive bien différencierée et localisée au niveau du pancréas, la chimiothérapie de référence des TNED pancréatiques est l'association adriamycine-STZ [83]. Si elle n'est pas localisée au niveau du pancréas, mais ailleurs dans le tube digestif, la chimiothérapie de référence est l'association 5FU-STZ (5-fluoro-uracile,streptozotocine) [84].

D'autre part, pour une TNE digestive peu différencierée, notamment les carcinomes endocrines peu différencierées métastatiques, la chimiothérapie par cisplatine-étoposide est la référence [85,86].

Dans notre étude, 5 patients avaient bénéficié une chimiothérapie néoadjuvante, tandis que 3 avaient été traités par une chimiothérapie après l'intervention chirurgicale.

2.2. Traitements chirurgicaux :

a. Objectif :

La chirurgie est le seul traitement curatif des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives, et le type de chirurgie dépend de la localisation, de la taille et de l'extension de la tumeur. Il existe deux types de chirurgie pour les TNE digestives : l'exérèse à visée curative, qui vise à enlever la tumeur primitive ainsi que les éventuelles métastases ganglionnaires et hépatiques, et l'exérèse à visée cytoréductrice ou "debulking", qui est plus rarement indiquée pour les cas où le syndrome hormonal n'est pas bien contrôlé, à condition de pouvoir réséquer au moins 80 % de la masse tumorale.

b. Étude :

Dans notre étude, 38,8 % des patients ont été opérés, dont 31,9 % ont subi une chirurgie de résection de leur tumeur primitive. La chirurgie la plus fréquente était la chirurgie de l'intestin grêle avec résection du grêle avec anastomose grêlo-grêlique (42,8 %). Ces chiffres contrastent avec ceux de l'étude de Lombard-Bohas, où une résection chirurgicale de la tumeur primitive avait été réalisée dans 87 % des cas de tumeurs digestives.

Garcia-Carbonero a également rapporté dans son étude que les deux tiers de ses patients ont bénéficié d'un acte chirurgical [31], dont 65 % étaient à visée curative et 14 % étaient à visée palliative. Cette différence peut être expliquée par l'inopérabilité et le diagnostic à des stades avancés dans notre série, rendant la chirurgie moins fréquente.

Par ailleurs, dans notre série, un patient présentait une tumeur avec un primitif inconnu et non détecté par les moyens radiologiques, avec métastases hépatiques multiples, avait bénéficié d'une tumorectomie et d'une ablation des lésions hépatiques.

V. Perspectives d'utilisation de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (scintigraphie au Tektrotyd®) :

La scintigraphie au technétium 99m marqué à l'octréotide est une technique d'imagerie utile pour diagnostiquer les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives. Cependant, la sensibilité de la technique varie selon l'indication et le grade tumoral. Plusieurs perspectives d'amélioration, telles que l'utilisation de la TEP au FDG combinée à la scintigraphie marquée à l'octréotide, l'imagerie hybride, les marqueurs tumoraux, les dosages sanguins de la chromogranine A, la scintigraphie à double traceur et les protocoles d'imagerie standardisés peuvent améliorer la précision de la technique. De plus, les avancées technologiques futures pourraient améliorer la performance diagnostique de la scintigraphie au technétium 99m marquée à l'octréotide dans le diagnostic des TNE digestives.

L'intelligence artificielle (IA) peut également être utilisée pour améliorer l'interprétation de la scintigraphie au Tektrotyd® pour le diagnostic des TNE digestives. Les algorithmes d'IA peuvent être entraînés à reconnaître les caractéristiques spécifiques de la scintigraphie au Tektrotyd® des TNE digestives, telles que la forme, la taille et l'emplacement des lésions, ainsi que leur intensité de signal. Ces algorithmes peuvent ensuite être utilisés pour fournir des résultats plus précis et plus rapides aux cliniciens qui interprètent la scintigraphie au Tektrotyd®.

Une étude récente faite par Lee et al. [87] a montré que l'IA peut améliorer la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie au Tektrotyd® pour la détection des TNE pancréatiques. Les auteurs de cette étude ont utilisé un algorithme d'apprentissage en profondeur pour classifier les images de scintigraphie au Tektrotyd® des TNE pancréatiques et non pancréatiques. L'algorithme a été entraîné sur un ensemble de données de 540 images et testé sur un ensemble de données distinct de 122 images. Les résultats ont montré que l'IA avait une sensibilité de 89,5 % et une spécificité de 87,8 % pour la détection des TNE pancréatiques.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation de l'IA peut aider à améliorer la précision de la scintigraphie au Tektrotyd® pour le diagnostic des TNE digestives. Cependant, il convient de noter que l'IA n'est pas encore largement utilisée dans la pratique clinique pour l'interprétation de la scintigraphie au Tektrotyd®. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider les résultats de cette approche et pour évaluer son utilité dans d'autres indications.

Une autre technique est la scintigraphie à la tétréotide marquée au gallium-68 (68Ga), qui utilise une molécule de liaison à la somatostatine marquée au gallium-68. Cette technique est de plus en plus utilisée, car elle a une sensibilité et une résolution spatiale supérieures à celles de la scintigraphie au Tektrotyd® et de la scintigraphie à l'octréotide marquée à l'iode-123. De plus, la scintigraphie au gallium-68 est souvent combinée avec une tomographie par émission de positrons (TEP), ce qui permet une imagerie moléculaire plus précise et une meilleure détection des tumeurs neuroendocrines.

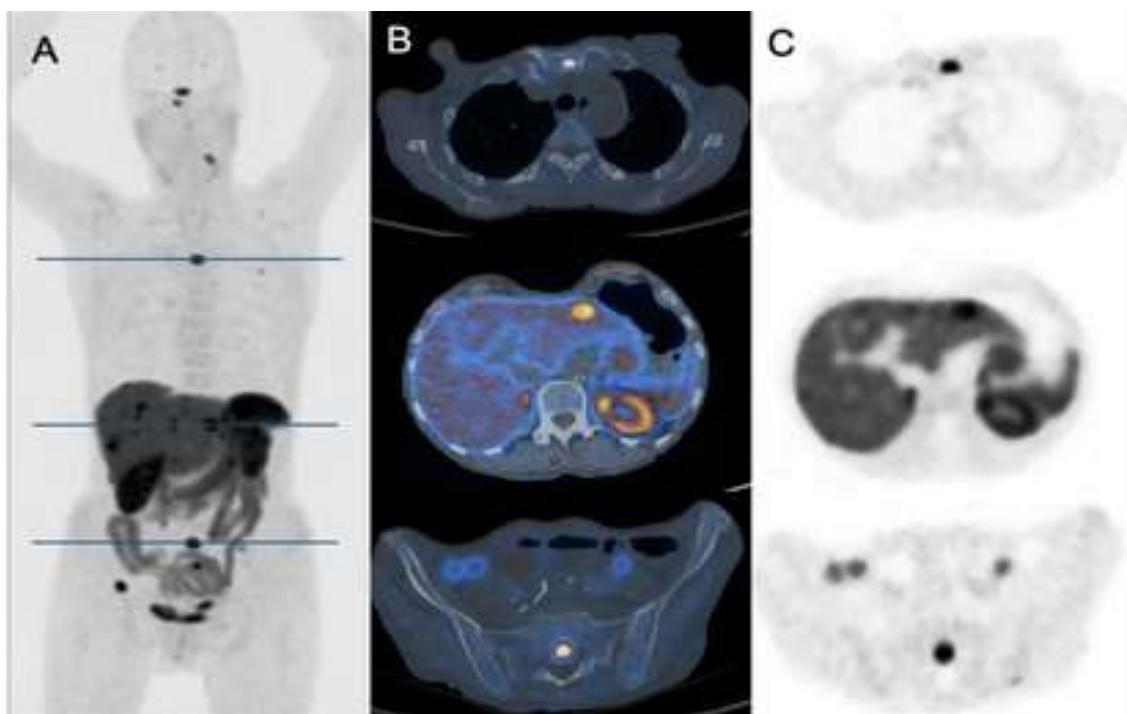


Figure 52 : TEP/TDM au 68Ga-DOTATATE chez une patiente de 78 ans présentant une TNE de l'intestin grêle avec des métastases hépatiques et osseuses [89]



CONCLUSION



Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED) sont des tumeurs rares qui se développent dans le système endocrinien du tractus gastro-intestinal. Le diagnostic de ces tumeurs peut être difficile, car les symptômes sont souvent vagues et non spécifiques (douleurs abdominales, diarrhées chroniques...). Cependant, il existe plusieurs tests et procédures qui peuvent aider à diagnostiquer les TNED.

Le diagnostic nécessite une batterie de tests biologiques, notamment divers tests sanguins et le dosage de divers marqueurs tumoraux comme la chromogranine A et la sérotonine. Cependant, ceux-ci ne sont pas spécifiques et peuvent être élevés dans d'autres pathologies.

L'imagerie est un outil clé dans le diagnostic et la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines digestives (TNED). Les techniques d'imagerie traditionnelles, telles que l'IRM et le scanner TDM-TAP, peuvent aider à visualiser la taille et la localisation des tumeurs, ainsi qu'à évaluer leur stade et leur extension. Cependant, ces techniques peuvent avoir des limites en termes de sensibilité et de spécificité pour les TNED, en particulier pour les tumeurs à croissance lente.

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est une technique d'imagerie moléculaire révolutionnaire pour le diagnostic des TNED. Cette technique utilise une molécule radioactive qui se lie aux récepteurs de la somatostatine présents sur les cellules tumorales des TNED. La molécule radioactive permet de visualiser les cellules tumorales à l'aide d'une gammacaméra et de localiser les petites tumeurs et les métastases dans le corps, ce qui peut aider à guider le traitement et à améliorer les résultats pour les patients atteints de ces tumeurs rares.

Dans notre étude en utilisant une scintigraphie marquée au **Teketroyd®** pour une série de 69 patients, on a démontré le rôle clé et l'efficacité de cette technique pour le diagnostic des TNED. Nous avons notamment trouvé une spécificité de 91,6 % et une sensibilité plus élevée que le scanner dans la localisation de la tumeur primitive, avec le pancréas et l'estomac comme premières localisations de la tumeur primitive.

Pour la détection de l'insulinome, une faible sensibilité a été constatée estimée à 50 %, ce qui rejoint les données de la littérature du fait de la faible expression des récepteurs de la somatostatine dans ce type de tumeur, pour laquelle l'écho-endoscopie reste le meilleur examen diagnostique.

D'autre part, nous avons noté que les tumeurs avec un faible indice de prolifération (Ki67 \leq 20 %), qui est associé à un bas grade tumoral, sont plus susceptibles d'être détectées par la scintigraphie.

En conclusion, le diagnostic des TNED nécessite une collaboration entre les médecins endocrinologues, oncologues, médecins nucléaires et chirurgiens pour assurer un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate, améliorant ainsi le pronostic de cette maladie.



Résumé :

Introduction : Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED) sont des pathologies rares, qui représentent environ 1 à 2 % de tous les cancers digestifs. Le diagnostic des TNED est complexe et repose sur une combinaison de tests sanguins pour détecter les marqueurs tumoraux, des tests d'imagerie (TDM, IRM, échoendoscopie..) pour localiser la tumeur, et d'une biopsie pour confirmer le diagnostic. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine a un rôle clé dans le diagnostic de ce type de tumeurs.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la SRS dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives et de la comparer aux autres techniques diagnostiques.

Patients et méthodes : Notre étude est une étude rétrospective descriptive menée au sein du service de médecine nucléaire du centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech, étalée sur une période de 6 ans, de janvier 2016 à décembre 2021.

Résultats : Soixante-douze patients ont été recrutés dans notre étude. L'âge moyen des patients était de $54 \pm 14,29$ ans, avec une prédominance féminine. Les signes fonctionnels faisant suspecter les tumeurs étaient principalement les douleurs abdominales et les hypoglycémies à répétition.

Les résultats de la scintigraphie au technétium 99m marqué à l'octréotide sur un échantillon de 69 patients se résument comme suit : Pour les trois indications principales (dépistage, stadification et restadification) : spécificité de 91,6 % et sensibilité de 84,2 %. Pour l'indication de la stadification, une sensibilité de 71,4 % a été calculée.

D'autres tests ont été appliqués, comme l'aire sous la courbe ROC (AUC = 0,879) et l'index de Youden ($J=0,758$).

La comparaison entre la scintigraphie et le scanner pour 43 patients a conclu à une sensibilité de 80,9 % et 51,5 % respectivement dans la localisation de la tumeur primitive.

Pour la détection de l'insulinome, une faible sensibilité de 50 % a été observée. La localisation la plus fréquente de la tumeur primitive était le pancréas, suivi par l'estomac, et pour les métastases, c'était le foie suivi par la localisation ganglionnaire.

Conclusion : La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine a un rôle clé dans le diagnostic des TNED, surtout pour localiser la tumeur primitive et les tumeurs de petite taille. Une détection précoce est nécessaire pour améliorer le pronostic de la maladie. D'autres approches peuvent améliorer la sensibilité de cette technique diagnostique, notamment l'utilisation d'une imagerie hybride, d'une scintigraphie à double traceur et d'une combinaison de tout l'arsenal diagnostique (biologique, immunohistochimique, radiologique et anatomopathologique), ainsi qu'une meilleure connaissance des signes d'appel de cette pathologie par les cliniciens.

Abstract:

Introduction: Digestive neuroendocrine tumors (DNETs) are rare diseases, representing approximately 1–2 % of all digestive cancers. The diagnosis of DNETs is complex and relies on a combination of blood tests to detect tumor markers, imaging tests (CT, MRI, endoscopic ultrasound, etc.) to locate the tumor, and a biopsy to confirm the diagnosis. Somatostatin receptor scintigraphy plays a key role in the diagnosis of this type of tumor.

The aim of our study is to evaluate the effectiveness of SRS in diagnosing digestive neuroendocrine tumors and compare it to other diagnostic techniques.

Patients and methods: Our study is a descriptive retrospective study conducted within the Nuclear Medicine department of the Mohammed VI University Hospital Center in Marrakech, covering a period of 6 years from January 2016 to December 2021.

Results: Seventy-two patients were recruited for our study. The mean age of the patients was 54 ± 14.29 years, with a predominance of females. The functional signs that raised suspicion of a tumor were mainly abdominal pain and recurrent hypoglycemia.

The results of scintigraphy with technetium 99m labeled with octreotide on a sample of 69 patients can be summarized as follows: For the three main indications : (screening, staging and restaging) : Specificity of 91,6 % and sensitivity of 84,2 %. For the induction a sensitivity of 71,4 % has been calculated.

Other tests were applied, such as the area under the ROC curve (AUC = 0.879) and the Youden index ($J = 0.758$).

Comparison of scintigraphy and CT scan of 43 patients concluded a sensitivity of 80,9 % and 51,5 %, respectively, in locating the primary tumor. For detecting insulinomas, a low sensitivity of 50 % was observed. The most common location of the primary tumor was the pancreas, followed by the stomach; and for metastases, it was the liver followed by lymph node location.

Conclusion: Somatostatin receptor scintigraphy plays a key role in the diagnosis of DNETs, especially for locating the primary tumor and small tumors. Early detection of the disease is necessary to improve its prognosis. Other techniques can improve the sensitivity of this diagnostic technique, including the use of hybrid imaging, dual-tracer scintigraphy, and a combination of all available biological, immunohistochemical, radiological, and pathological diagnostic tools, as well as a better knowledge by clinicians of the clinical signs of this pathology.

ملخص

مقدمة: أورام الغدد الصم العصبية الهضمية (DNET) من الأمراض النادرة، التي تمثل ما يقرب 1-2% من جميع سرطانات الجهاز الهضمي. التشخيص صعب، ويعتمد على مجموعة من اختبارات الدم للكشف عن علامات الورم، واختبارات التصوير (التصوير المقطعي المحوسب، والتصوير بالرنين المغناطيسي، وتنظير الصدى ...) لتحديد مكان الأورام، وخرزة لتأكيد التشخيص. يلعب التصوير الومنصاني لمستقبلات Somastotatin دوراً رئيسياً في تشخيص هذا النوع من الأورام. الهدف من دراستنا هو تقييم فعالية SRS في تشخيص أورام الغدد الصم العصبية الهضمية ومقارنتها بتقنيات التشخيص الأخرى.

المريض والطريقة: دراستنا عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعي داخل قسم الطب النووي في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس في مراكش امتدت على مدى 6 سنوات من يناير 2016 إلى ديسمبر 2021. النتائج: تم تضمين 72 مريضاً في دراستنا. كان متوسط عمر المرضى 54 ± 14.29 سنة، مع غلبة للإناث. العلامات الوظيفية التي جعلتنا نشك في الورم كانت في الأساس آلام في البطن ونقص سكر في الدم المتكرر.

يمكن تلخيص نتائج التصوير الومنصاني المسمى التكنيشيوم 99m الموسوم بالأوكتريوتيد على عينة من 69 مريضاً على النحو التالي: بالنسبة للمؤشرات الرئيسية الثلاثة (فرز، التدريج، وإعادة الترتيب): خصوصية 91,6% وحساسية 84,2%. بالنسبة لمؤشر التدريج، تم حساب حساسية 71,4%.

تم تطبيق اختبارات أخرى مثل: المنطقة الواقعة تحت منحنى ROC ($AUC = 0.879$) ومؤشر Youden ($J=0.758$) وخلصت المقارنة بين التصوير الومنصاني والماسح الضوئي -L43 مريضاً إلى حساسية 80.9% و 51.5% على التوالي في الكشف عن الورم الأساسي. حسبنا حساسية 50% لاكتشاف الورم الأنسوليني. أكثر موقع الورم الأساسي شيوعاً هو

البنكرياس يليه المعدة، وبالنسبة للتوطين الثانوي، يكون الكبد متبوعاً بالعقد الليمفاوية

الخلاصة: التصوير الومنصاني لمستقبلات السوماتوستاتين له دور رئيسي في تشخيص DNETs، خاصة لتحديد الورم الأولي والأورام الصغيرة. الكشف المبكر عن المرض ضروري لتحسين تشخيص المرض. يمكن للتقنيات الأخرى تحسين حساسية هذه التقنية التشخيصية ، ولا سيما استخدام التصوير الهجين ، والتصوير الومنصاني مزدوج التتبع ، والجمع بين جميع ترسانة التشخيص البيولوجي ، والكيمياء المناعية ، والإشعاعية ، بالإضافة إلى معرفة أفضل للأطباء بهذا المرض.



Fiche d'exploitation

⇒ Identité et informations du patient :

- N° Dossier :
- Nom / Prénom :
- Sexe : Homme Femme
- Âge : ans
- Origine : Urbaine Rurale
- Profession :
- Couverture sociale : Ramed Cnops Cnss Autre :...
- Téléphone :

⇒ Antécédents :

- Personnels :
 - Médicaux : Diabète HTA Tuberculose Néoplasie digestive AVC Insuffisance rénale NEM 1 Cholécystectomie
 - Toxiques : Tabac Alcool
- Chirurgicaux :
 - Familiaux : NEM 1 Neurofibromatose type 1 Syndrome de Von Hippel-Lindeau Néoplasie digestive
 - Circonstances de découverte :

- Symptômes :
 - Douleurs abdominales Diarrhée chronique Rectorragie Perte de poids
AEG Sd rectal Sd carcinôide Flush Sd Sd tumoral Masse Ictère
Hémorragie digestive Anorexie Sd hormonal Sd de Koenig
Occlusion intestinale Signes d'hypoglycémie (brouillard visuel, vertiges) Fortuite
- Bilan :

⇒ **Biologique :**

- NFS
- CRP
- Bilirubinémie
- Albuminémie
- Glycémie
- Chromogranine A 5-HIAA ACE

⇒ **Dosage hormonal :**

- Insulinémie Vipémie
- Gastrinémie Lipasémie
- Somatostatinémie
- Glucagonémie

⇒ Radiologique : Oui Non

– TDM thoraco-abdominal-pelvien

– Résultats :

– Échographie abdominale

– Résultats :

– IRM

– Résultats :

– Échoendoscopie

– Résultats :

– Fibroscopie digestive

– Résultats :

⇒ Radiologie fonctionnelle/ métabolique :

– Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®, Tektrotyd®) :

Oui Non

• Indication :

Dépistage Stadification Restadification

• Résultats :

Localisation de la tumeur primitive : Pancréas Estomac Duodénum Jéjunum

Iléon Appendice Côlon Rectum Caecum Foie

PET-scan : Oui Non

– Bilan pré-thérapeutique :

Apport de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives : Expérience du service de Médecine Nucléaire CHU Med V

- Bilan d'extension :

Examen réalisé :

- Résultat :

Tumeur locale

Tumeur localement avancée

Métastases

- Résultat :

Siège du primitif :

Œsophage Estomac Duodénum Pancréas Grêle Colon Rectum
VB Inconnu

Méタstase : Oui Non

- Localisation :

- Nombre :

o Preuve histologique :

Oui Non

o Preuve pré-opératoire :

Biopsie :

- Organe prélevé :

Résultat :

Test immunohistochimique :

➤ Degré de différenciation : 0 1 2

- Grade :
- Indice mitotique :
- Ki-67 : < 3 % 3-20 % > 20 %

TNM :

Traitements :

Médical :

- IPP (antisécretoire) : 0 1 2 3
- Antitumoral (chimiothérapie) : 0 1 2 3
- Thérapie ciblée : 0 1 2 3
- Analogue de la somatostatine : 0 1 2 3
- Radiothérapie : 0 1 2 3

0 : Non 1 : Préopératoire 2 : Postopératoire 3 : Les deux

Chirurgical :

- Date :
- Le geste :
- Chirurgie du primitif :
 - o Conservateur : Oui Non
- Chirurgie des métastases : Oui Non
 - o Surveillance :

1. Surveillance :

Clinique Radiologique Biologique

Annexes 2: Performance status de l'OMS

- 0 : Activité normale sans restriction.
- 1 : Patient limité pour les activités physiques importantes, mais ambulant et capable de mener un travail.
- 2 : Patient incapable de travailler, alité < 50 % du temps, capable de prendre soin de lui.
- 3 : Patient alité > 50 % du temps, capable de prendre soin de lui.
- 4 : Patient incapable de prendre soin de lui, totalement dépendant.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Walter T., Scoazec J.-Y., Lepage C.**
Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France.
Hépato-Gastro Oncol Dig. 2013.
 2. **Ruszniewski P. et al. (2019).**
"Recommandations pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNENP) : du diagnostic aux traitements".
Gastroentérologie Clinique et Biologique, Vol. 43, No. 8-9, pp. 847-867.
 3. **Zhang X, Ma L, Bao H et al.**
Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study. *BMC Endocr Disord. 2014.*
 4. **Strowski, M.Z.; Blake, A.D.**
Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. *Mol. Cell. Endocrinol. 2008, 286, 169-179.*
 5. **Human Protein Atlas Consortium.** The Human Protein Atlas :
<https://www.proteinatlas.org>
 6. **Patel YC, Srikant CB.**
Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hSSTR 1–5). *Endocrinology. 1994;135(6):2814.*
 7. **Wente et al.**
Mécanismes de régulation de la disponibilité des récepteurs de la somatostatine, *2005.*
 8. **Scarpignato C., Pelosi .**
Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview.
Chemotherapy. 2001;47(Suppl. 2):1.
 9. **Müssig, K.; oksüz, M. o., dudziak, K.; et al.**
Hormone and Metabolic Research 2010, 42, 599-606.
-

10. Brue, T., Saveanu A, Vallette Kasic S., Barlier A, Enjalbert A, Jaquet P.
Les agonistes de la somatostatine. Médecine Thérapeutique Endocrinol.
2000; 2(2):137-42

11. Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, Loyer P, Benoist E, Lepareur N.
Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy.
Molecules. 2 sept 2020;25

12. Bagheri H. JAM. Tafani, Meyler.
Scintigraphie side effects of drugs, radiopharmaceuticals. Elsevier Science, 2000, 14th Edition, pages 1631-1636.

13. Cnrs. Le journal. Biomécanique. EOS: tout le corps en 3D. En ligne.
[<http://www2.cnrs.fr/presse/journal/827.htm>](http://www2.cnrs.fr/presse/journal/827.htm)

14. Boy RE.
Technetium-99mTc generators: The available options.
Int.J.Appl.Radiat. 1982, 33 : 811-819

15. Yamaga, L.Y.; Neto, G.C.; da Cunha, M.L.; Osawa, A.; Silveira, J.C.; Fonseca, R.Q.; Nogueira, S.A.; Wagner, J.; Funari, M.G.
99mTc-HYNIC-TOC increased uptake can mimic malignancy in the pancreas uncinate process at somatostatin receptor SPECT/CT. Radiol.
Med. 2016, 121, 225-228

16. Decristoforo et al.
99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives.
Eur J Nucl Med 2000; 27:1318-25

17. Toumi A. et al.
Comparaison entre deux dérivés de l'octréotide pour la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine.
Médecine Nucléaire 2018 ;42(3) :162-163.

18. **Haute Autorité de Santé.**

Teknetyd® (99mTc-EDDA/HYNIC-TOC) for the diagnosis of neuroendocrine tumors:
Appraisal report. July 19, 2017

19. **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.

BJS 2016; 103: 226-232

20. **Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B.**

The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.

Endocrinol Metab Clin North Am. 2011

21. **Moutaa, I.**

Les tumeurs neuroendocrines digestives: expérience de l'INO à Rabat. 2016.

Thèse de doctorat.

22. **Lahnaoui, O.**

Les tumeurs neuroendocrines gastrointestinales expérience du service de chirurgie b hôpital avicenne.

Thèse de doctorat en médecine, rabat 2017, n 369.

23. **Saddouki, F.**

Tumeur Neuroendocrine Digestive :

Experience du service d'oncologie du chu hassan II De Fes Thèse N° 086/19.

24. **El Haid, Y.**

Tumeurs neuroendocrines digestives : Particularités diagnostiques et thérapeutique , Expérience du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech.

Thèse N° 138 2019.

25. **Ito T, Sasano H, Tanaka M et al.**

Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan.

J Gastroenterol. 2010.

26. **Yao JC, Hassan M., Phan A et al.**
One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States.
J Clin Oncol. 2008
27. **Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J.**
Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population.
Gut. 2004.
28. **Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D et al.**
Natural history of gastro- enteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study:
the NET management study. J Endocrinol Invest. 2012.
29. **Amarapurkar DN, Juneja MP, Patel ND, Amarapurkar AD, Amarapurkar PD.**
A retrospective clinico-pathological analysis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract.
Department of Gastroenterology & Hepatology, Bombay Hospital. Medical Research centre Department of Pathology, BYL Nair Ch Hospital, Mumbai (2007).
30. **Yu, R..**
Neuroendocrine Tumor Syndromes .
Endocrinology: Adult and Pediatric, 2016; 2606-2614.e4.
31. **Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al.**
Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain.
Ann Oncol. 2010.
32. **Nadia Ait Lhachmi.**
Tumeurs neuroendocrines digestives. Université CADI AYYAD.
Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.
Thèse 37 ; 2011.

33. **Gustave Roussy.**
Tumeurs neuroendocrines.
Cancer campus info- patient www.gustaveroussy.fr.
34. **Johannessen, C.M., Reczek, E.E., James, M.F., Brems, H., Legius, E., and Cichowski, K.** (2005).
The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR.
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102, 8573-8578
35. **Hassan MM, PhanA, Li Det al.**
Family history of cancer and associated risk of developing neuroendocrine tumors: a case-control study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 959-965.
36. **Halfdanarson TR, Bamlet WR, McWilliamsRR et al. .**
Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors a clinic-based case-control study.
Pancreas 2014; 43:1219-1222.
37. **Capurso G, Falconi M, Panzuto F et al. .**
Risk factors for sporadic pancreatic endocrine tumors: a case-control study of prospectively evaluated patients. *Am J Gastroenterol 2009; 104: 3034-3041.*
38. **Zhan HX, CongL, Zhao YP et al. .**
Risk factors for the occurrence of insulinoma: a case-control study.
HepatobiliaryPancreat Dis Int 2013;12: 324-328.
39. **Haugvik SP, Hedenstrom P, Korsaeth E et al.**
Le diabète, le tabagisme, la consommation d'alcool et les antécédents familiaux de cancer comme facteurs de risque de tumeurs neuroendocrines du pancréas: revue systématique et méta-analyse.
Neuroendocrinologie 2015; 101: 133-142.
40. **Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E.**
Obésité et cancer: un lien microbien intestinal. Cancer Res. 2014; 74: 1885-1889.
-

41. **Tsuei J, Chau T, Mills D, Wan YJY.** . Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*.
2014 Nov;239(11):1489-1504. doi:10.1177/1535370214538743
42. **Meijir WG, Kema IP, Willmse PH, et.al.**
Discriminating capacity of indoles markers in the diagnosis of carcinoid tumor.
Clin Chem 2000;46:1588-96.
43. **De Mestier L, Dromain C, et al.**
Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapy.
2014;21:R105-20.
44. **Patel YC.**
Somatostatin and its receptor family.
Front Neuroendocrinol 1999;20(3):157-98
45. **Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY.**
Somatostatin receptor scintigraphy in carcinoid tumours.
Eur J Nucl Med. 1993;20(4):283-92
46. **Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WA, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al.**
Somatostatin receptor scintigraphy with
[111 In-DTPA-D-Phe] and [123 I-tyr]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients.
Eur J Nucl Med.
1993;20(8):716-31
47. **Gherghe M, Lazăr AM, Stanciu AE, et al.**
The New Radiolabeled Peptide 99mTcEDDA/HYNIC-TOC: Is It a Feasible Choice for Diagnosing Gastroenteropancreatic NETs ?
Cancers. 2022;14(11):2725. doi:10.3390/cancers14112725

48. Fallahi B, Manafi-Farid R, Eftekhari M, et al.
Diagnostic efficiency of 68Ga-DOTATATE PET/CT as compared to 99mTc-Octreotide SPECT/CT and conventional morphologic modalities in neuroendocrine tumors.
Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2019;7(2). doi:10.22038/aojnm.2019.39392.1263
49. Artiko V, Afgan A, Petrović J, et al.
Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC.
Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016;19(2):99–103. doi:10.5603/NMR.2016.0020
50. Sepúlveda-Méndez J, de Murphy CA, Pedraza-López M, Murphy-Stack E, Rojas-Bautista JC, González-Treviño O.
Specificity and sensitivity of 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide (99mTc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors.
Nucl Med Commun. 2012;33(1):69. doi:10.1097/MNM.0b013e32834cecf6
51. Liepe K, Becker A. 99mTc-Hynic-TOC
imaging in the diagnostic of neuroendocrine tumors.
World J Nucl Med. 2018;17(3):151–156. doi:10.4103/wjnm.WJNM_41_17
52. Gabriel M, Muehlechner P, Decristoforo C, et al.
99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors.
Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of. 2005;49(3):237–244.
53. Trogrlic M, Težak S.
Incremental value of 99mTc-HYNIC TOC SPECT/CT over whole-body planar scintigraphy and SPECT in patients with neuroendocrine tumours.
Nukl – Nucl. 2017;56(3):97–107. doi:10.3413/Nukmed-0851-16-10
54. Saponjski J, Macut D, Petrović N, et al.
Diagnostic and prognostic value of 99mTc-Teknetyd scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in a single-center cohort of neuroendocrine tumors.
Arch Med Sci. Published online March 18, 2021. doi:10.5114/aoms/130996

55. **Mathonnet M.**
Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique.
J Chir (Paris). 2007;144(4):287-292. doi:10.1016/S0021-7697(07)91954-7
56. **Vlajković M, Rajić M, Ilić S, et al.**
The influence of Ki-67 proliferation index on Tc-99m-EDDA-HYNIC-TOC somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors.
Open Chem. 2015;13(1). doi:10.1515/chem-2015-0042
57. **Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al.**
Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET.
J Nucl Med. Off Publ Soc Nucl Med. 2010 May;51(5):704-12.
58. **Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al.**
Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1998;25(10):1396-1403. doi:10.1007/s002590050314
59. **U.Plockinger ,B.Wiedenmann,**
Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors ,
neuroendocrinology ,2005.
60. **Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Cadiot G, et al.**
Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France.
Neuroendocrinology. 2009.
61. **Jessica E Maxwell and James R Howe ,**
Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician.*Int J EndocrOncol.* 2015; 2(2): 159-168.

62. **Modlin IM , Gustafsson BI , Kidd M .**

Tumeurs carcinoides gastro-intestinales.Dans: CW Howden , BJ , AL Buchman , DC Metz , Modlin IM
Progrès dans les maladies digestives .

Bethesda, Md: AGA Institute Press, 2007

63. **M.Mathonnet,**

Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique.

Am J Surg. 2008;195(6):771-772.

64. **Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L:**

Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors.

Gastrointest Cancer Res 2008, 2(3):113-125.

65. **L. de Mestiera, S. Deguelte-Lardièreb, H. Brixia, R. Kianmaneshb, G. Cadiota.**

TNED.

La revue de médecine interne. 2016.

66. **Calender, A.**

Molecular genetics of neuroendocrine tumors.

Digestion.2000, 62 Suppl 1, 3-18.

67. **Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al.**

Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging.

J Clin Oncol. 2005;23(1):70-78. doi:10.1200/JCO.2005.05.188

68. **Binderup T, Knigge U, Loft A, et al.**

Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(7):1166-1173.

69. **Lee JW, Cho A, Yun M, et al.**

The clinical utility of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of high-grade neuroendocrine carcinoma: a retrospective analysis of 46 patients.

Ann Nucl Med. 2016;30(7):503-511.

70. **Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, et al.**
A prospective study comparing EUS and endoscopy in the evaluation of patients with suspected gastric neoplasia.
Gastrointest Endosc. 1999;50(3): 316–22.
71. **Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, et al.**
Comparison of EUS and CT guidance for performing fine-needle aspiration of pancreatic masses.
Diagn Cytopathol. 2004;31(4): 248–54.
72. **Endoscopic ultrasound of the pancreas**
<www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568416302388>.
73. **Couvelard A.**
Tumeurs endocrines gastro-intestinales : particularités morphologiques et clinico-pathologiques.
Ann Pathol. 2005.
74. **Scoazec J-Y,**
TENpath les membres du réseau. Le réseau TENpath, réseau d'expertise anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines malignes de l'adulte, sporadiques et familiales : premier bilan et premières leçons.
2014.
75. **Yacoub M, Laban E, Jamet C, Levillain P.**
Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives.
Médecine Nucl.
2009.
76. **Moutaa, I.**
Les tumeurs neuroendocrines digestives: expérience de l'INO à Rabat.
2016. *Thèse de doctorat.*
77. **A. Zehani, S. Aloui, I. Chelly, S. Haouet, N. Kchir.**
Gastrointestinal neuro-endocrine tumors: retrospective study of 36 cases,
La tunisie Medicale – 2017 ; Vol 95 (n°06) : 393–40.

78. **Bousquet C, Puente E, Vaysse N, Susini C.**
Antiproliferative effect of somatostatin and analogs.
Chemotherapy. 2001.
79. **Pamela L. Kunz.**
Carcinoïd and Neuroendocrine Tumors : Building on success.
Journal Of Clinical Oncology 2015.
80. **Theodoropoulou M, Zhang J, Erneux C, Florio T, et al.**
Octreotide, a somatostatin analogue, mediates its antiproliferative action in pituitary tumor cells by altering phosphatidylinositol 3-kinase signaling and inducing Zacl expression.
Cancer Res.
2006.
81. **Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C et al.**
Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival.
Neuroendocrinology. 2017.
82. **Caplin ME, Pavel M, Sedláčková E, et al.**
Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.
2014.
83. **Moertel CG, Lefkopoulos M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D.**
Streptozocin- doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.
N Engl J Med. 1992;326:519-23.
84. **Haller DG, Schutt A, Dayal Y, Ryan L, Lipsitz S.**
Chemotherapy for metastatic carcinoid tumors: an ECOG phase II-III trial.
Proc AmSoc Clin Oncol 1990;9:102.

85. **Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al.**
Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin.
Br J Cancer 1999;81:1351-5.
86. **Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.**
Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms.
Cancer 1991;68:227-32.
87. **Lee et al.**
Deep learning-based detection of pancreatic neuroendocrine tumors on 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(12):2859-2869.
88. **Fottner, C, Ferrata,, M, & Weber,M. M..**
Hormone secreting gastro – entero – pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP – NEN): When to consider, how to diagnose? Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.2017;18(4), 393 – 410.
89. **Albanus DR, et al.**
Clinical value of 68Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET).
Eur J Radiol. 2015;84(10):1866-72.
90. **B.Estrozi, Carlos E.Bacchi**
Neuroendocrine tumors involving thegastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases.
2011,DOI:10.1590/S1807-59322011001000002.
91. **Tumeurs neuro endocrines digestives : stratégie diagnostique. XXVI èmes Journées Nationales d'Hepato-Gastroentérologie et d'Endoscopie Digestive.**
92. **Kaltsas, G., Mukherjee, J.J., Plowman, P.N., and Grossman, A.B..**
The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours.
Clin Endocrinol. (Oxf). 2001;55: 575- 587.

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانَ فِي كَافَةِ أَطْوَارِهَا

فِي كُلِ الظَّرُوفِ وَالْأَحَوَالِ،

بَذِلًا وُسْعِيَ فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَكَ وَالْمَرْضِ، وَالْأَلَمِ وَالْفَلَقِ

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عُورَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ،

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَذِلًا رِعَايَتِي الْطَّبِيعَةَ لِلْقَرِيبِ

وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ،

وَأَنْ أُثَابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ، لَا لَذَّاهُ

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلَمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخَا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الْطَّبِيعَةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبَرِّ وَالتَّقْوَىِ.

وَأَنْ تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُجَاهُ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

مساهمة التصوير الومضاني لمستقبلات السوماتوستاتين
في تشخيص أورام الغدد الصم العصبية الهضمية : تجربة
قسم الطب النووي لمركز الإستشفائي الجامعي محمد
السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/07/15
من طرف

السيد أمين أزنزول
المزداد في 13 مارس 1997 بمراكش
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام الجهاز الهضمي الصماء - تصوير الومضان
آتريوس坎 تكتروتيد

اللجنة

الرئيس	السيد أ. مطران
المشرف	السيد م. ع. بسيس
الحكم	السيدة م. خوشاني
	السيد ع. العمراني
	السيد ع. العمراني

أستاذ في الطب النووي
أستاذ في الفيزياء الحيوية
أستاذة في العلاج الإشعاعي
أستاذة في العلاج الإشعاعي

