

TUMEURS NEUROENDOCRINES DU GRELE : DEUX CAS ILLUSTRANT LA DIVERSITE DES PRESENTATIONS CLINIQUES

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE SMALL INTESTINE: TWO CASES ILLUSTRATING THE DIVERSITY OF CLINICAL PRESENTATIONS

Auteurs : SGR attolou¹, PC fadonougbo², MC laleye³, NR hounsou², DG gbessi², FM dossou³

1- Centre Hospitalier Universitaire de Zone Suru-Léré ;

2- Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou ;

3- Centre Hospitalier Universitaire Départemental de l'Ouémé et du Plateau ;

Correspondant : ATTOLOU S.G. Roger, Maître de Conférence Agrégé, Faculté des sciences de la santé de Cotonou, Université d'Abomey Calavi, Bénin gillesattolou@gmail.com Tel : 00229 0195101111

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (TNEg) sont rares, leur incidence est en constante augmentation. Nous rapportons deux cas sous diverses modes de révélation. L'un par un syndrome occlusif sur une lésion iléale mimant un diverticule de Meckel nécrosé ayant bénéficié d'une résection iléale emportant la lésion. L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic, nécessitant une reprise chirurgicale carcinologique. L'autre asymptomatique de découverte fortuite ayant bénéficié également d'une prise en charge chirurgicale carcinologique. Les suites opératoires étaient simples.

Mots clés : Tumeur neuroendocrine - Intestin grêle - Occlusion intestinale - Chirurgie

Abstract

Neuroendocrine tumors of the small intestine (NETg) are rare, but their incidence is constantly increasing. We report two cases with different modes of revelation. One presented with an occlusive

syndrome on an ileal lesion mimicking a necrotic Meckel's diverticulum, and underwent ileal resection with removal of the lesion. Pathological examination confirmed the diagnosis, necessitating repeat carcinological surgery. The other, asymptomatic, was discovered by chance and also underwent carcinological surgery. Post-operative management was straightforward.

Key words: Neuroendocrine tumor - Small intestine - Intestinal obstruction - Surgery - Benin

Introduction. Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées aux dépens des cellules du système endocrinien diffus et ayant des caractéristiques communes, ces tumeurs rares représentent 1% de toutes les tumeurs digestives [1]. Leur incidence et prévalence sont en augmentation depuis les trois dernières décennies [2]. Le grêle est la localisation la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines digestives avec l'appendice et représente 25% des tumeurs

neuroendocrines digestives [3]. Les circonstances de découverte se caractérisent par leur diversité et leur manque de spécificité : syndrome occlusif, crampes abdominales, rectorragie, méléna, palpation d'une masse abdominale ou découverte fortuite lors d'un bilan systématique. A l'opposé de ces circonstances de découverte, les images scanographiques peuvent orienter plus facilement vers le diagnostic [4]. Le TEP/TDM à la FluoroDOPA constitue un apport majeur dans la caractérisation et le bilan d'extension de ces tumeurs. Le diagnostic de certitude reste histologique, sur une biopsie, soit sur pièce opératoire chirurgicale. La chirurgie a toujours représenté un pilier central de la prise en charge des TNE g, l'arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi de traitements systémiques ayant démontré leur efficacité anti-tumorale [5]. À partir de ces deux observations, et d'une revue de la littérature, nous présentons les aspects diagnostiques et thérapeutiques des TNE g, à la lumière des dernières recommandations.

Observation N°1

Femme de 56 ans, éthylique chronique, adressée aux urgences pour prise en charge d'un syndrome occlusif. L'interrogatoire retrouvait une douleur abdominale associée à un arrêt des matières et gaz et des vomissements depuis 48h, pas de notion de perte pondérale, ni d'antécédent de cancer familial. Elle présentait un bon état général, un abdomen distendu souple et dépressible, sensible dans son ensemble, sans défense. Les orifices herniaires étaient libres, au toucher rectal, l'ampoule rectale était vide et le doigtier ressortait teinté de traces de selles. Un scanner abdomino-pelvien avec injection retrouvait un aspect compatible avec une occlusion intestinale aigüe haute associée à un épanchement intrapéritonéal de moyenne abondance. L'indication d'une exploration chirurgicale a été posée. En per opératoire, par un abord de laparotomie, on découvre une lésion nécrotique d'environ

2cm sur l'iléon terminal à environ 30cm du carrefour iléo-caecale. On réalise une résection du grêle en souffrance sur 10cm emportant la lésion suivie d'une anastomose iléo-iléale latéro-latérale. La pièce opératoire étant conditionnée pour examen anatomopathologique, les résultats concluent en une tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade 1 avec des embolies vasculaires néoplasiques, pas d'engainement perinerveux identifié et les limites longitudinales de résection étaient saines. L'index de prolifération ki67 était estimé à 1%. Il s'agissait d'une lésion classée pT2 N0 M0 de grade 1. Le scanner thoraco abdomino-pelvien dans le cadre du bilan d'extension n'avait pas révélé d'anomalie, ni de lésion secondaire à distance. En réunion de concertation pluridisciplinaire il a été recommandé de réaliser un Dopa TEP qui retrouvait un aspect évocateur d'une évolutivité tumorale neuroendocrine sur les dernières anses grêles ainsi qu'un nodule tissulaire centimétrique pelvien au niveau de l'anastomose digestive (Figure 2), indiquant une reprise chirurgicale. En per opératoire, après exploration de tout l'intestin grêle à plusieurs reprises par manœuvre de palpation bi-digitale, on palpe de petites lésions infra-centimétriques dans le grêle et dans le mésentère en regard de l'ancienne anastomose, il n'y avait pas de carcinose péritonéale ni de lésion hépatique. On réalise une iléo-colectomie droite suivie d'une anastomose iléo-colo-transverse dans un but carcinologique, et une cholécystectomie prophylactique qui est en générale recommandée devant le risque accru de lithiase biliaire secondaire à une éventuelle introduction de traitements adjuvants par les analogues de la somatostatine. Les suites opératoires étaient simples. Les pièces opératoires de nouveau conditionnées pour examens anatomopathologiques confirment le diagnostic de TNE sur le grêle, la vésicule biliaire était normale sans signe de malignité. Une surveillance au long cours tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois/an

pendant 2 ans puis tous les 2 ans a été indiquée pas de récurrence sur un recul d'un an.

Observation N°2

Homme de 54 ans, hypertendu connu sous monothérapie adressé en consultation pour la découverte d'une lésion de la racine du mésentère. Le patient était strictement asymptomatique avec un bon état général. L'abdomen était souple et dépressible indolore pas de masse. Le scanner abdomino-pelvien évoquait une masse polylobée au niveau de la racine du mésentère mesurant 31 mm de long axe associant une prise de contraste nodulaire intra-luminale au niveau d'une anse du grêle en regard de la masse mesurant 31 mm renforçant la suspicion d'une tumeur neuroendocrine. Le Dopa PET avait permis la découverte d'une lésion de la racine du mésentère en hypersignale. Après passage en réunion de concertation pluridisciplinaire, l'hypothèse de tumeur neuroendocrine a été évoquée avec comme recommandation une prise en charge chirurgicale. En per-opératoire, par un abord local on met en évidence la lésion de la racine du mésentère connue (figure 3). Après palpation bi-digitale aller-retour de l'ensemble de l'intestin grêle, on met en évidence 5 lésions : la 1^{ère} lésion à 270 cm de l'angle de Treitz ; la seconde à 450 cm ; 3^{ème} à 460 cm ; 4^{ème} à 470 cm et la 5^{ème} lésion à 520 cm de l'angle de Treitz. la valvule iléo caecale est située à environ 650 cm de l'angle de Treitz. Il n'y avait pas de carcinose péritonéale ni de lésion hépatique. On réalise une résection limitée autour de la 1^{ère} lésion, une résection extensive emportant les 4 lésions spécifiques d'une TNE pédiculisée sur le mésentère et emportant la lésion mésentérique en monobloc, on emporte donc au total 90 cm de l'intestin grêle laissant environ 560 cm, suivie d'une double anastomose grelo-grelique. Les suites opératoires étaient simples. L'étude anatomopathologique des pièces opératoires évoquait une tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade 1

avec un index de prolifération Ki67 estimé à 2%. Il s'agissait d'une lésion classée pT3 N0 M0 de grade 1. Une surveillance au long cours tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois/an pendant 2 ans puis tous les 2 ans a été indiquée pas de récurrence sur un recul d'un an.

Discussion

Les tumeurs endocrines digestives sont définies comme des tumeurs épithéliales à différenciation neuroendocrine développées généralement sur le jéjunum et l'iléon [6]. La localisation iléale étant fréquente, elles sont donc à évoquer systématiquement dans le cadre d'une suspicion de cancer de l'intestin grêle, notamment de l'iléon distal. Elles sont à croissance lente et potentiellement agressives, métastasent facilement, en particulier vers le mésentère et le foie [7]. L'incidence annuelle des TNEg a connu une augmentation constante lors des 40 dernières années, passant d'environ 0,2/100 000/an en 1975 à environ 1,2/100 000 en 2012 [5]. Cette augmentation est multifactorielle et est en rapport avec l'augmentation du nombre d'examen de dépistage et diagnostic, la meilleure sensibilité des imageries morphologiques et isotopiques, mais aussi avec une population vieillissante. Les âges de découvertes dans nos observations reflètent la moyenne d'âge du diagnostic qui est de 55 à 60 ans. Il n'y a pas de différence d'incidence entre les deux sexes. Elles surviennent aux alentours de la sixième décennie, autant chez l'homme que chez la femme [8 ; 4].

Le diagnostic des TNEg est généralement de découverte fortuite, les lésions sont habituellement de petites tailles variables allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. De localisation multiple dans la paroi de l'intestin grêle, les lésions peuvent également envahir les tissus environnants et se propager à d'autres parties du corps notamment le foie et les ganglions lymphatiques. Le retard diagnostique est en moyenne de cinq ans car les symptômes liés aux tumeurs primitives

sont souvent non spécifiques à type de trouble du transit, douleurs abdominales (41%), voire un syndrome sub-occlusif (24%) ou plus rarement (5-8%) un saignement digestif [9]. Le syndrome carcinoïde associe un rash cutané, une diarrhée sécrétoire aqueuse, un bronchospasme et parfois une dysfonction valvulaire cardiaque (principalement de la valve tricuspide) [10], est exceptionnel, et constitue une circonstance de découverte dans près de 10% des cas et est constamment associé à la présence de métastases hépatiques [11]. Ces tumeurs sont dites fonctionnelles quand elles produisent des sécrétions hormonales : sérotonine, insuline, glucagon, gastrine, VIP (vaso-intestinal peptid), somatostatine, cortisol. . . la symptomatologie est différente en fonction de l'hormone sécrétée. La physiopathologie de l'atteinte valvulaire est mal connue mais pourrait être secondaire à une hypersécrétion de sérotonine. Il existe également des tumeurs non fonctionnelles (80 % des TNE), sans symptôme clinique lié à une sécrétion hormonale. Dans de rares cas (< 5 % des cas), ces tumeurs s'intègrent dans des syndromes de prédisposition génétique : néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1), maladie de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose de Recklinghausen et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La chromogranine A sérique est le meilleur marqueur biologique dans les TNE. Cependant, la sensibilité de son dosage n'est bonne que pour les tumeurs déjà évoluées. Pour les TNE de l'intestin grêle et du côlon droit, le dosage des 5HIAA (l'acide 5 hydroxyindolacétique) urinaires de 24h sur 1 à 2 jours avec régime approprié peut être utile pour affirmer la présence d'un syndrome carcinoïde devant un patient avec diarrhée motrice [12].

Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les modalités d'examen morphologique de référence utilisées pour le diagnostic [5], mais ne sont pas toujours efficaces à cause de la petite

taille des lésions qui ne sont pas toujours mise en évidence avec ces différentes explorations morphologiques. Les recommandations européennes (ENETS) préconisent comme bilan initial, pour rechercher la tumeur primitive et faire le bilan d'extension, la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM abdominale suivie si possible d'une tomодensitométrie par émission de positons (TEP) au 68-Gallium-DOTATOC le plus spécifique des récepteurs de la somatostatine. Si ce type d'imagerie fonctionnelle très spécifique n'est pas disponible, il est possible de réaliser une scintigraphie à l'octréotide marqué (Octréoscan®) [6].

Le grade histologique est indispensable à la caractérisation pronostique et la décision thérapeutique des TNEg et est déterminé principalement par le Ki67 [5]. Dans nos observations les lésions étaient de grade 1 et 2 comme dans la plupart des cas, elles se caractérisent par une prolifération lente, les grades 3 sont exceptionnels. Les lésions classées en 3 grades en fonction de leur index mitotique (nombre de mitose / 10 champs à grande focale) et de l'indice de prolifération Ki67. Le grade 1 correspond à un faible index mitotique (IM < 2) et un faible indice de prolifération (Ki67 < 2 %). Les tumeurs de grade 2 ont un IM (2-20) et un Ki67 intermédiaire entre 3 et 20 %. Les tumeurs de grade 1 et 2 correspondent aux tumeurs bien différenciées. Les tumeurs de grade 3 correspondent à des tumeurs indifférenciées avec un index mitotique ou un Ki67 > 20 %. Le pronostic varie en fonction du degré de différenciation tumorale, du grade histologique, du siège de la tumeur, sa taille, et de son caractère localisé ou métastatique [13]. Chez les deux patients il était question après discussion en RCP, de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle non métastatique. Le traitement de référence est la résection chirurgicale avec l'objectif d'épargner le plus possible de longueur d'intestin grêle. Cette chirurgie diminue le risque de complications locales ultérieures

(principalement l'occlusion, qui peut survenir dans 20 à 30% des cas) [14]. La chirurgie par abord local d laparotomie a permis d'extérioriser tout l'intestin grêle et de le palper minutieusement sur toute sa longueur de l'angle de Treitz jusqu'au carrefour iléo caecal par une manœuvre bi-digitale aller-retour permettant de mettre en évidence des lésions infra-centimétriques qui pouvaient passer inaperçues. Une cholécystectomie prophylactique a été réalisée chez la patiente qui présentait des lithiases vésiculaires asymptomatiques compte tenu du risque de cholécystite lithiasique ultérieure lié à un éventuel traitement adjuvant à la somatostatine. Une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire mésentérique doit être discutée pour toute tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle, métastatique ou non. L'ensemble de l'intestin grêle doit être exploré car les TNE iléales sont multiples dans 20% à 30% des cas [15]. Le curage ganglionnaire doit probablement être réalisé jusqu'à l'origine des vaisseaux mésentériques supérieurs et emporter au minimum huit ganglions pour pouvoir identifié les tumeurs N+ [16]. La qualité du curage ganglionnaire est un facteur de bon pronostic quel que soit le stade. À l'inverse, un curage incomplet augmente le risque de récurrence tumorale et doit inciter à réaliser un curage ganglionnaire complémentaire [15,16]. À l'occasion d'une chirurgie pour TNEg évoluée, la réalisation d'une cholécystectomie doit être systématiquement envisagée afin d'éviter une cholécystite ischémique en cas d'embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH) ultérieure, et de diminuer le risque de complications biliaires favorisées par les analogues de la SST [15]. Toutefois, En cas

d'urgence chirurgicale pour syndrome occlusif, il est préférable de réaliser une stomie en attendant d'organiser une chirurgie réglée. Si un curage optimal n'a pu être obtenu lors d'une première intervention comme chez la patiente prise en charge en urgence pour une occlusion digestive, une reprise chirurgicale doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La surveillance post opératoire des TNEg à long terme est indispensable elle permet de détecter précocement la récurrence qui est généralement métastatique (ganglionnaire, hépatique ou péritonéale), afin de pouvoir proposer un traitement efficace. Les TNEg étant habituellement de croissance lente, le patient opéré doit être informé de la possibilité de récurrence tardive, et de la nécessité d'une surveillance prolongée pendant au moins dix ans. Il est recommandé de refaire un examen clinique, un dosage des marqueurs biochimiques et une imagerie morphologique (TDM, ou préférentiellement IRM car plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques) dans les 3 à 6 mois [5].

Conclusion

Les tumeurs neuroendocrines du grêle sont rares et complexes, la symptomatologie reste atypique, non spécifique voir asymptomatique et de découverte fortuite. La compréhension de leurs caractéristiques biologiques et cliniques est essentielle pour développer des stratégies thérapeutiques efficaces et améliorer la qualité de vie des patients

Références

1. de Mestier L, Deguelte-Lardière S, Brixi H, Kianmanesh R, Cadiot G. Tumeurs neuroendocrines digestives. *La Revue de médecine interne* 37 (2016) 551-560 <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.012>
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9 : 61-72.
3. Pasquer A, Poncet G. Small bowel neuroendocrine tumors surgery: Technical point — with video *Journal of Visceral Surgery* 2017 ; 154 : 61—62 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2016.11.002>
4. Barbary C, Corby S, Tissier S, Michel N, Meyer-bish L, Régent D. Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif : points clés et images pièges de l'imagerie en coupe. *Feuillets de radiologie* 2005;45(1): 49-60
5. de Mestier L, Hentic O, Ruszniewski P. Prise en charge diagnostic et thérapeutique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. *Hépatogastro et oncologie digestive* 2019; 26: 1080-1094. doi :10.1684/hpg.2019.1857
6. Tran CG, Sherman SK, Howe JR. The landmark series: management of small bowel neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2021;28(5):2741-2751.
7. Serban S, Del Basso C, Tranchart H. Minimally invasive approach for synchronous resection of small bowel endocrine tumour with bilobar liver metastases. *Journal of Visceral Surgery* February 2024;161(1): 65-67. doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2023.11.002
8. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-156.
9. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:420-425.
10. Mohamed A, El Mouhafid F, El Brahmi Y, et al. Occlusion intestinale révélant le primitif d'une tumeur carcinoïde métastatique. *PAMJ Clinical Medicine*. 2020;4(52). 10.11604/pamj-cm.2020.4.52.23774
11. Smaali J, Sekkach Y, Jira M. Tumeur neuroendocrine du grêle : un diagnostic souvent tardif. *SFE Bordeaux* 2016 / *Annales d'Endocrinologie* 77 (2016) 486–497 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.740>
12. Scoazec JY, Couvelard A. The new WHO classification of digestive neuroendocrine tumors. *Ann Pathol* 2011;31:88–92.
13. Dior M, Dreanic J, Prieux-Klotz C, Briau B, Brezault C, Coriat R. Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle : actualités sur le

- traitement médical Presse Med. 2017; 46: 4–10
14. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). Digestive and Liver Disease. 2020;52(5): 473-492. PubMed| Google Scholar
15. Niederle B, Pape U-F, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 2016 ; 103 : 125-138.
16. Cadiot G, Baudin E, Coriat R, et al. “Tumeurs Neuroendocrines”. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Version 2017. Available on www.tnecd.org.

ANNEXE

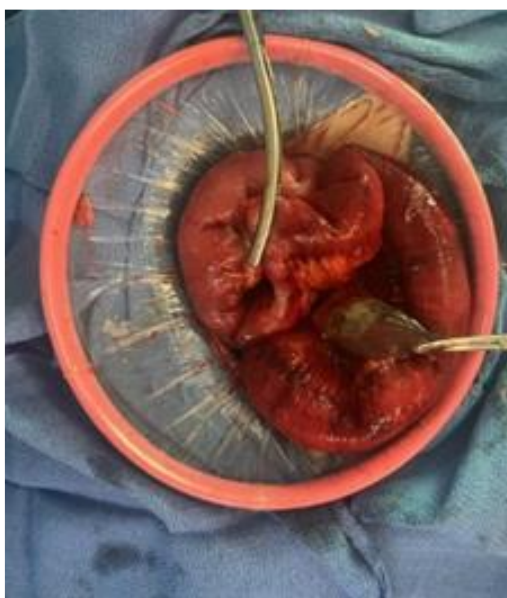


Figure 1 : Aspect per opératoire de la lésion mimant un diverticule de Meckel nécrosé au centre hospitalier d'Auxerre

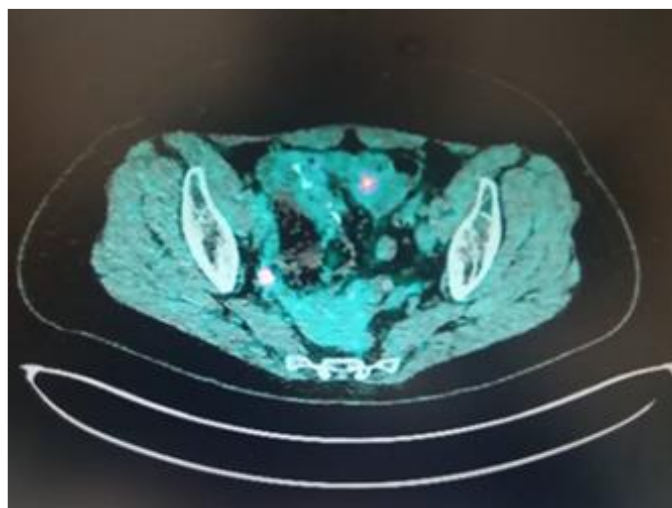


Figure 2 : Lésions scénographiques en tep dopa caractérisant une évolutivité tumorale neuroendocrine du grêle pelvien avec nodule tissulaire centimétrique pelvien au niveau de l'anastomose digestive au centre d'imagerie médicale d'Auxerre

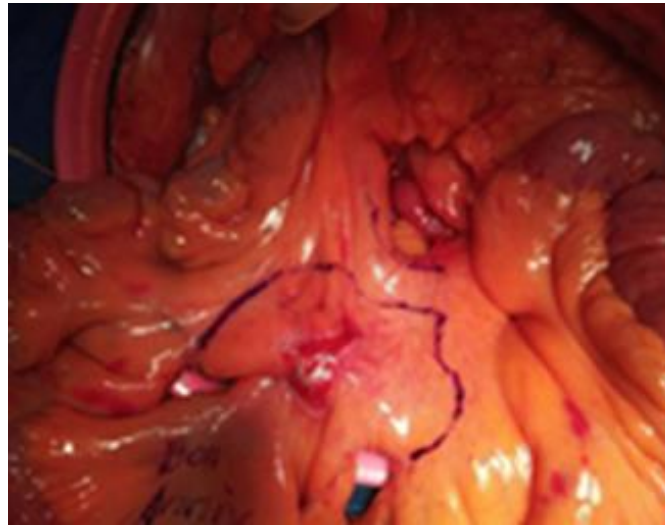


Figure 3 : Aspect en per opératoire de la lésion au niveau de la racine du mésentère au centre hospitalier d'Auxerre.

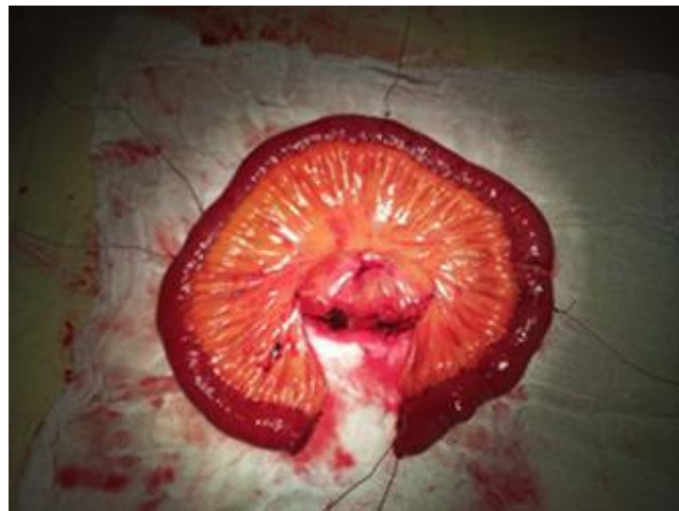


Figure 4 : Multiples localisations des lésions du grêle marquées au fil au centre hospitalier d'Auxerre