

Thèse de doctorat

Université de Limoges ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine de l'Université de Limoges
Médecine

Présentée et soutenue par Margaux MEKANN BOUV-HEZ, née le 14 juin 1992, à Bordeaux
Le 26 octobre 2021

Prise en charge des Tumeurs Neuro-Endocrines duodénales non métastatiques en France

Thèse co-dirigée par Madame le Pr Muriel MATHONNET et Madame le Dr Niki CHRISTOU

JURY :

Président du jury
Monsieur le Pr Denis VALLEIX, PU-PH, CHU de Limoges

Examineurs
Madame le Pr Sylvaine DURAND-FONTANIER, PU-PH, CHU de Limoges
Madame le Pr Marie Pierre TEISSIER, PU-PH, CHU de Limoges
Monsieur le Pr Christophe LAURENT, PU-PH, CHU de Bordeaux



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Remerciements

A MA CO-DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur Muriel MATHONNET

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail. Merci de m'avoir soutenue du début à la fin de cette thèse. Et veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces dernières années.

A MA CO-DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Niki CHRISTOU

Praticien hospitalier universitaire

Je te remercie de m'avoir accompagnée et aidée, depuis la création du projet jusqu'à la réalisation de cette thèse. Tu as été à l'écoute et toujours disponible pour répondre à mes interrogations. Merci également pour ton aide précieuse dans la gestion de tous les problèmes administratifs inhérents à ce type de projet !

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider mon jury et d'examiner mon travail. Je vous adresse ma profonde reconnaissance ainsi que tout mon respect.

A MES JUGES

Madame le Professeur Sylvaine DURAND-FONTANIER

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Je suis enchantée de votre présence dans mon jury de thèse. Merci pour votre soutien et votre partage depuis toutes ces années. Soyez assurée de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Je vous remercie de l'intérêt porter à mon travail et d'avoir accepté de juger celui-ci en tant que responsable local du GTE.

Monsieur le Professeur Christophe LAURENT

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Quel honneur de vous avoir dans mon jury de thèse ! Merci pour tous vos précieux conseils et pour votre confiance. Je garde un très bon souvenir de mon semestre bordelais en chirurgie hépato-biliaire.

A CEUX QUI M'ONT AIDEE POUR MON PROJET DE THESE

Merci à Madame Emilie AUDITEAU pour son aide statistique.

Merci au Professeur Jérémie JACQUES pour son aide dans la compréhension des traitements endoscopiques.

Merci à toutes les équipes ayant participé à ce projet :

Au Professeur Thomas WALTER et Madame Léa DERBEY, représentants de l'équipe lyonnaise

Au Professeur Louis DE MESTIER DU BOURG, représentant de l'équipe de Beaujon

Au Professeur Guillaume CADIOT et Madame Marine Perrier, représentants de l'équipe rémoise

Aux Professeurs Rosine GUIMBAUD et Nicolas CARRERE ainsi qu'à Madame Sophie VALANCOT, représentants de l'équipe toulousaine

Au Professeur Igor TAUVERON, représentant de l'équipe clermontoise

Au Professeur Bernard GOICHOT, représentant de l'équipe strasbourgeoise

Au Professeur Jérémie THEREAUX, représentant de l'équipe brestoise

Au Professeur Astrid LIEVRE, représentant de l'équipe rennoise

Au Professeur Romain CORIAT, représentant de l'équipe de Cochin

Au Docteur Sandrine LABOUREAU, représentant de l'équipe angevine

Aux Docteurs Aurélie FERRU et Camille EVRARD, représentants de l'équipe poitevine

Aux Docteurs Ségolène HESCOT, Catherine JULIE et Fanny GODDYN, représentants de l'équipe d'Ambroise Paré

A MES MAITRES D'INTERNAT

Madame le Docteur Anne FABRE

Monsieur le Docteur Abdelkader TAIBI

Monsieur le Docteur Thibaud RIVAILLE

Monsieur le Docteur Sophiane DERBAL

Monsieur le Docteur Fabien FREDON

Monsieur le Docteur Stéphane BOUVIER

Monsieur le Docteur Vincent BLONDEAU

Madame le Docteur Charline BONHEME

Monsieur le Docteur Daniel BERCOVICI

Monsieur le Docteur Stéphane LOZE

Madame le Professeur Laurence CHICHE

Monsieur le Docteur Jean-Philippe ADAM

Monsieur le Docteur Jérémy TRICARD

Monsieur le Docteur François BERTIN

Qui m'ont beaucoup apporté, autant chirurgicalement que personnellement.

Aux Docteurs Françoise SOFFRAY et Philippe TRIBONDEAU qui m'ont fait confiance dès la deuxième année de médecine pour les assister au bloc opératoire et qui m'ont donné le goût de la chirurgie.

A mes co-internes digestifs limogeauds et bordelais, Pierre-Alexandre, Célia, Alexia, Evan, Julien, Antonin, Laurène, Benjamin, Alexandre, Fantine, Claudine et Goudarz pour tous ces moments plus ou moins drôles partagés à l'hôpital, #49332, #bondetransport, « mettre une main sur le ventre », « flot de pus », « RCP**** », « le foie ou la vie », « c'est incroyable ! », « nan mais sans déconner »...

A mon co-interne périgourdin, Rémi, pour ses talents de chanteur.

Aux internes limougeauds « les toujours pour », Anaëlle, Jérémy, Chloé, Ilham, Alice, Meryll, Maxime, Salwa, Antonio, Valérie, Simon, Yara, Marie-Laure pour tous ces beaux moments autour d'un verre, d'une assiette ou d'un jeu de société !

A mes co-internes de CTCV pour leur soutien lors de l'écriture de cette thèse et leur bienveillance lors de tous les désagréments du début de ma grossesse.

A mes anciens co-externes bordelais, Clémentine, Julie, Justine, Laura, Diane, Agathe, Maxime pour tous ces rires en stage, en cours, en colle et surtout en dehors, lors de nos escapades nocturnes !

A mon ancienne voisine, Lucie, pour tous ces moments forts en première année de médecine.

A mes amies d'enfance, Lucile, Laëtitia, Claire, Manon, Flora, Marine, Audrey, Estelle et Pauline, pour tous ces souvenirs inoubliables depuis l'école. Malgré la distance qui nous sépare, nous atteindrons bientôt 20 ans d'amitié.

A ma famille, à mon père de m'avoir donné l'envie de faire un métier dans la santé, à ma mère de m'avoir accompagnée de tout son cœur dans ces périodes de concours et ces années d'étude, à mon frère Nathan et ma sœur Léa de me supporter depuis toutes ces années. Merci à mes grands-parents pour leur bienveillance et leur amour. Merci à la famille Régnier pour tous ces beaux moments de partage. Merci à mon oncle Bernard de m'avoir accueillie en stage à la Réunion. Merci à la famille Lacoste et une pensée particulière pour Anne, qui nous a quitté trop tôt. Merci à toutes mes tantes, oncles et cousins.

A ma belle-famille, pour leur accueil et leur gentillesse.

A toi, Alexandre, mon rayon de soleil, j'ai tellement de chance de t'avoir à mes côtés depuis toutes ces années. Tu me donnes tant de bonheur. Et ce bonheur va bientôt se poursuivre à trois.

Table des matières

Remerciements	4
Mémoire de thèse.....	12
1. Généralités	12
1.1. Rappels embryologiques	12
1.2. Anatomie topographique.....	13
1.2.1. Morphologie externe	13
1.2.2. Morphologie interne/histologie	15
1.3. Vascularisation et innervation	17
1.4. Anatomie fonctionnelle.....	18
2. Tumeurs neuro-endocrines duodénales.....	19
2.1. Epidémiologie	19
2.2. Classification	21
2.3. Diagnostic.....	25
2.3.1. Symptômes cliniques.....	25
2.3.2. Examens biologiques.....	27
2.3.3. Examens endoscopiques.....	28
2.3.3.1. Éléments topographiques	28
2.3.3.2. Éléments échographiques.....	29
2.3.3.3. Élimination des diagnostics différentiels	30
2.3.4. Examens radiologiques morphologiques	30
2.3.5. Examens radiologiques fonctionnels.....	31
2.3.6. Résultats anatomopathologiques.....	33
2.4. Prédisposition génétique.....	33
2.5. Prise en charge.....	33
2.5.1. Traitements médicamenteux.....	34

2.5.2.	Traitements de radiothérapie	37
2.5.3.	Traitements radiologiques.....	37
2.5.4.	Traitements endoscopiques.....	38
2.5.5.	Traitements chirurgicaux.....	43
2.5.5.1.	Prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive	43
2.5.5.2.	Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques.....	55
2.5.5.3.	Place de la transplantation hépatique	55
2.6.	Stratégie	55
2.7.	Pronostic.....	57
2.7.1.	Facteurs pronostiques	57
2.7.2.	Survie	58
2.7.3.	Récidive.....	59
	Etude clinique.....	60
1.	Introduction.....	60
2.	Matériels et méthodes.....	62
2.1.	Population étudiée	62
2.2.	Recueil des données	62
2.2.1.	Données des patients	62
2.2.2.	Classification	62
2.2.3.	Prise en charge	63
2.2.4.	Complications	63
2.2.5.	Anatomopathologie.....	64
2.2.6.	Suivi	64
2.3.	Critères de jugement principal et secondaire	64
2.3.1.	Critère de jugement principal (CJP)	64
2.3.2.	Critères de jugement secondaires (CJS)	64
2.4.	Analyse statistique.....	65
2.5.	Conditions éthiques et réglementaires	65

3. Résultats.....	66
3.1. Analyse de la prise en charge des TNE duodénales parmi une cohorte rétrospective française	67
3.1.1. Groupe « résection endoscopique »	67
3.1.2. Groupe « résection chirurgicale »	67
3.2. Comparaison des traitements endoscopiques et chirurgicaux pour les TNE duodénales parmi une cohorte rétrospective française en termes de morbi-mortalité....	69
3.2.1. Comparaison survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR).....	69
3.2.2. Facteurs pronostiques de récurrences	70
3.2.2.1. Analyse des complications	70
3.2.2.2. Analyse des résections incomplètes	72
3.2.2.3. Analyse du traitement complémentaire et du résidu tumoral	73
3.2.2.4. Analyse de la prise en charge des TNE duodénales entre 1 et 2 cm.....	74
4. Discussion	76
5. Conclusion.....	81
Annexes	82
1. Classification OMS 2019.....	82
2. Classification TNM 2017 (TNCD).....	83
3. Classification des complications chirurgicales de Clavien-Dindo 2009.....	84
Liste des abréviations.....	85
Bibliographie	87
Serment d’Hippocrate.....	97

Mémoire de thèse

1. Généralités

1.1. Rappels embryologiques

Une grande partie du tube digestif se forme entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine de la vie embryonnaire à partir de l'endoderme. L'intestin primaire est divisé en trois parties : *proenteron* vascularisé par le futur tronc cœliaque, *mesoteron* vascularisé par la future artère mésentérique supérieure et *metenteron* vascularisé par la future artère mésentérique inférieure (1). Le duodénum est formé à partir du *proenteron* et du *mesenteron*. La forme en U du duodénum résulte d'une part, du développement de l'ébauche hépatique et de la rotation de l'estomac entraînant une rotation vers la droite du cadre duodénale et d'autre part, de la croissance de la tête du pancréas. En raison de cette rotation vers la droite, le méso-duodénil se trouve en contact étroit avec la paroi postérieure de la cavité péritonéale, transformant ainsi le duodénum en un organe rétro-péritonéal au niveau du bulbe (2).

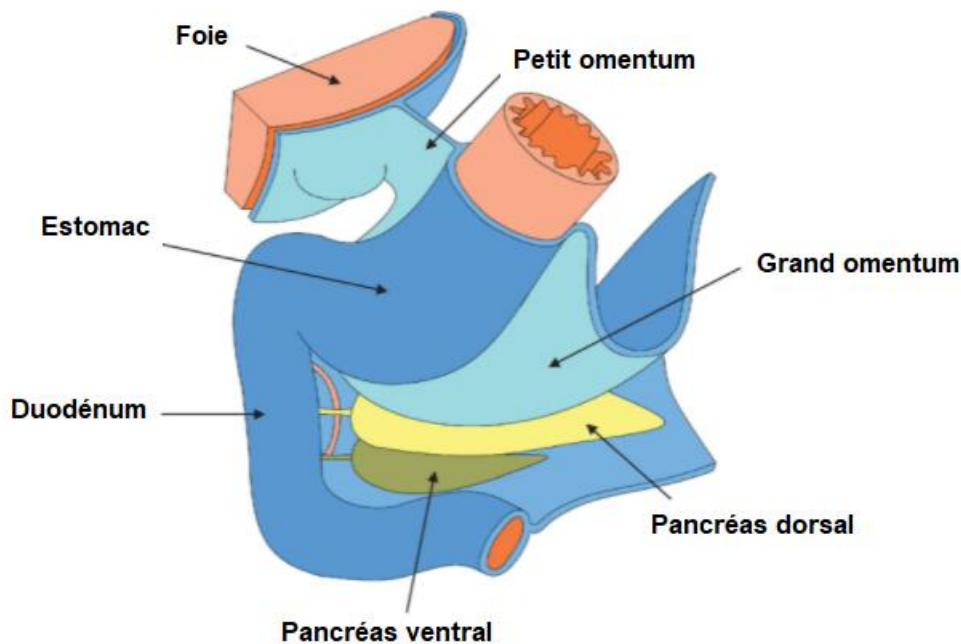


Figure 1 : développement du duodénum, d'après D. Schoëvaërt (1)

1.2. Anatomie topographique

1.2.1. Morphologie externe

Le duodénum est en partie un organe rétro-péritonéal. Il mesure 7-10 cm de long et 3 cm de diamètre. Il comprend quatre sections. La première section et la deuxième section sont séparées par le *genus supérieur*. La troisième section et la quatrième section sont séparées par le *genus inférieur*.

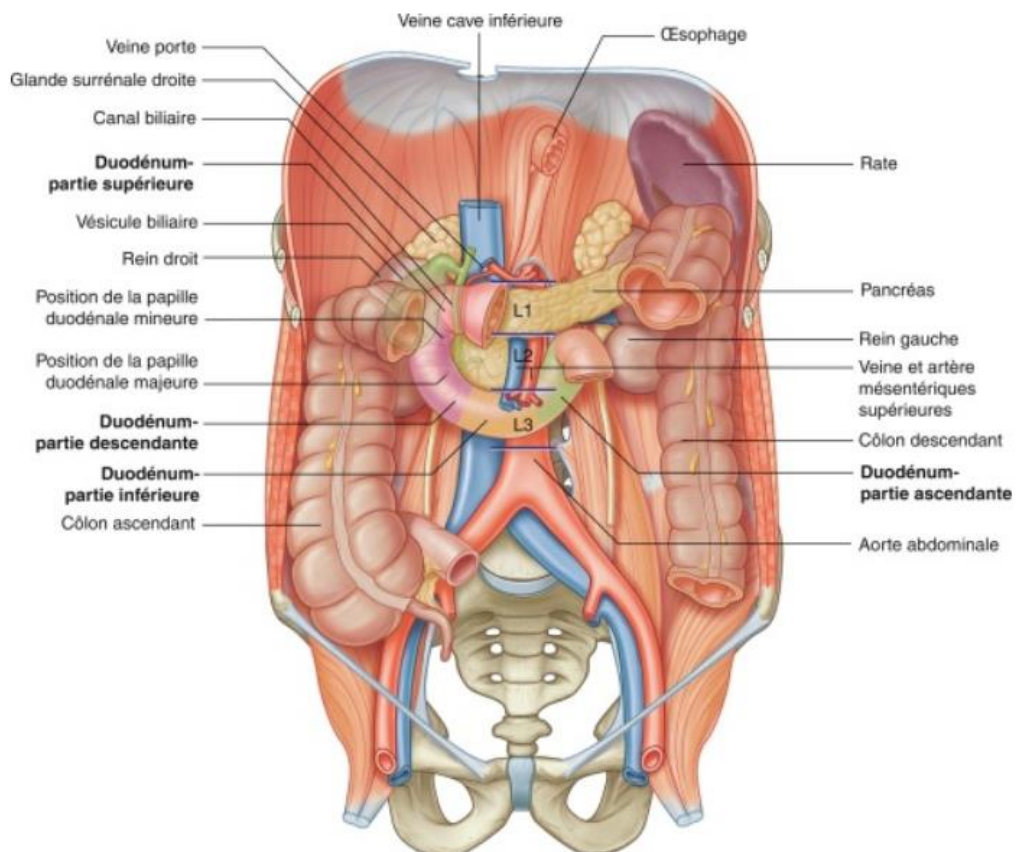


Figure 2 : rapports du duodénum dans la cavité abdominale, la partie supérieure (en rouge) correspond au premier duodénum, la partie descendante (en violet) correspond au deuxième duodénum, la partie inférieure (en orange) correspond au troisième duodénum et la partie ascendante (en vert) au quatrième duodénum, Gray's anatomy, (3)

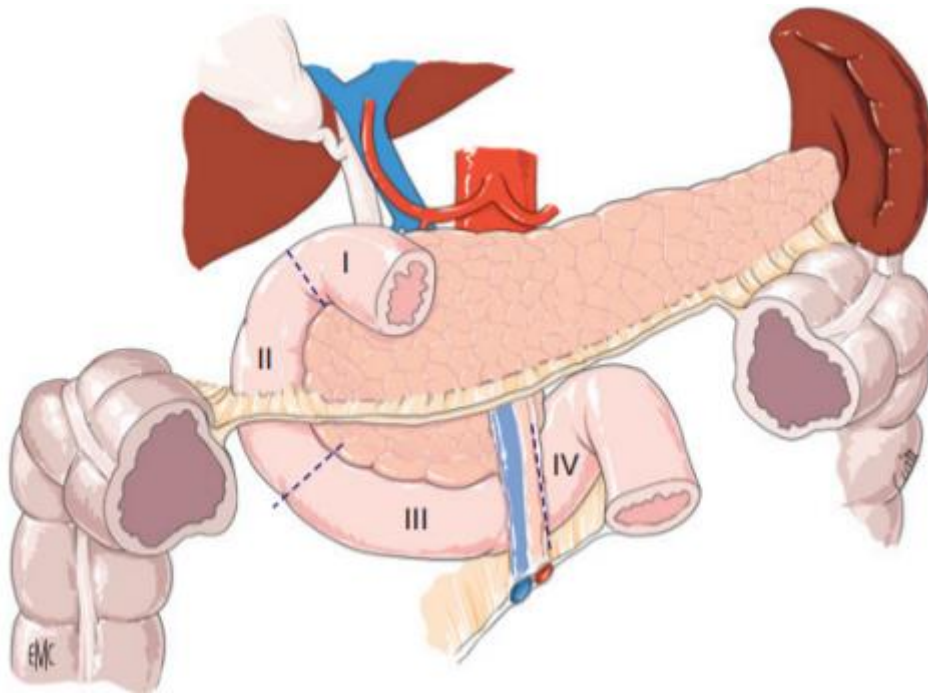


Figure 3 : les quatre parties du duodénum et leurs rapports, EMC (4)

Le premier duodénum (D1) est horizontal et fait suite au pylore. Il est composé d'une première partie dilatée et mobile appelée le bulbe duodéal. Il est croisé en arrière par la voie biliaire principale, l'artère gastro-duodénale, la veine porte et la veine cave inférieure (Figures 2 et 3).

Le deuxième duodénum (D2) est vertical, situé sur le bord droit des premières vertèbres lombaires. Il est croisé en avant par la racine du mésocolon transverse, en arrière par le pédicule rénal droit et en dedans par la tête du pancréas (Figures 2 et 3). La lumière du deuxième duodénum est marquée par deux saillies à sa partie médiale. La papille duodénale majeure correspond à l'abouchement du canal biliaire principal, appelé cholédoque et du canal pancréatique principal, le canal de Wirsung. La papille est entourée d'un sphincter, appelé Oddi, contrôlant la libération des sécrétions bilio-pancréatiques dans la lumière duodénale. L'ensemble constitue l'ampoule hépatico-pancréatique de Vater. La papille duodénale mineure est située au-dessus de la précédente, il s'y abouche le canal pancréatique accessoire, le canal de Santorini (Figure 4).

Le troisième duodénum (D3) est horizontal, situé en arrière de la racine du mésentère, en avant de l'aorte et de la veine cave inférieure. Les vaisseaux mésentériques supérieurs passent au-dessus de la troisième partie du duodénum (Figures 2 et 3).

Le quatrième duodénum (D4) est ascendant, à hauteur de la vertèbre lombaire L2 et se termine par l'angle duodéno-jéjunal. Celui-ci est entouré par un ligament appelé le ligament de Treitz, correspondant au muscle suspenseur du duodénum. Cette partie est en rapport en

arrière avec le pédicule rénal gauche et en dehors avec la veine mésentérique inférieure (Figures 2 et 3).

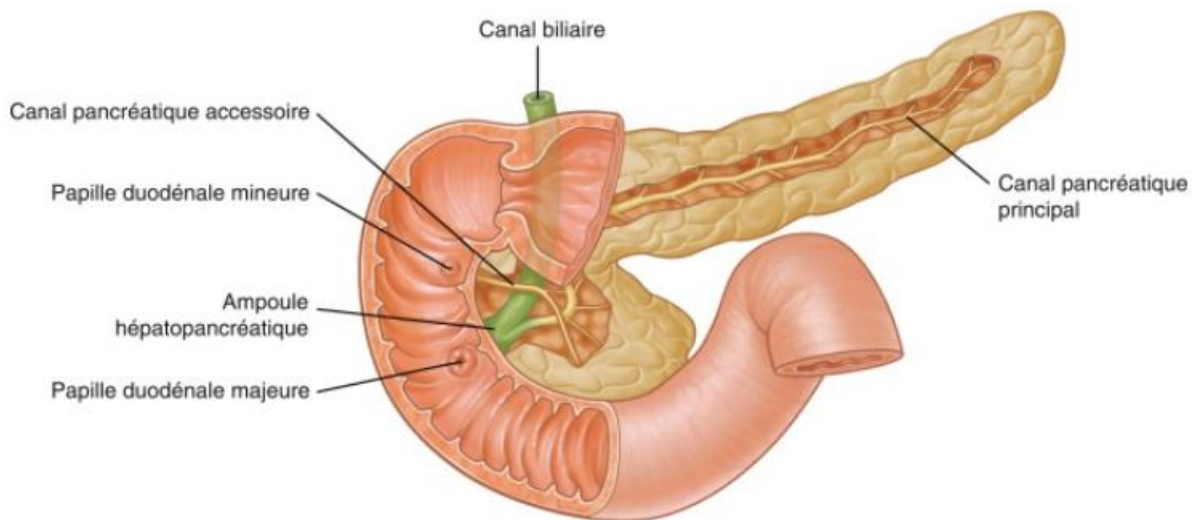


Figure 4 : système canalaire pancréatique et biliaire, Gray's anatomy (3)

1.2.2. Morphologie interne/histologie

La paroi duodénale est composée de quatre couches : une muqueuse glandulaire, une sous-muqueuse, une musculuse et une séreuse (Figure 5) (2) .

La muqueuse est constituée d'un épithélium de revêtement et d'un tissu conjonctif appelé le chorion. La muqueuse présente des villosités et des cryptes (Figure 5). Les villosités sont des extensions du chorion recouvertes par un épithélium habité d'entérocytes, de cellules caliciformes, de lymphocytes et de cellules endocrines. Les entérocytes assurent une fonction de charpente de la muqueuse. Les cellules caliciformes produisent le mucus. Chaque villosité est centrée sur des capillaires fenêtrés et un canal lymphatique. Les cryptes sont des projections de l'épithélium dans le chorion. Le chorion est riche en tissu lymphoïde, en vaisseaux et en glandes. Il s'agit d'une surface d'échange (1).

Entre la muqueuse et la sous-muqueuse, il existe la musculaire muqueuse *muscularis mucosae*, il s'agit d'une mince couche de tissu musculaire lisse.

La sous-muqueuse duodénale est une couche de tissu conjonctif. Elle contient les glandes de Brunner participant à la sécrétion alcaline protégeant la muqueuse et le plexus nerveux de Meissner contrôlant les sécrétions.

La musculuse est formée de deux couches de tissu musculaire lisse : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Entre ces deux, se situe le plexus nerveux d'Auerbach contrôlant la motricité.

La séreuse est un tissu conjonctif lâche, tapissé sur son versant externe par le péritoine viscéral.

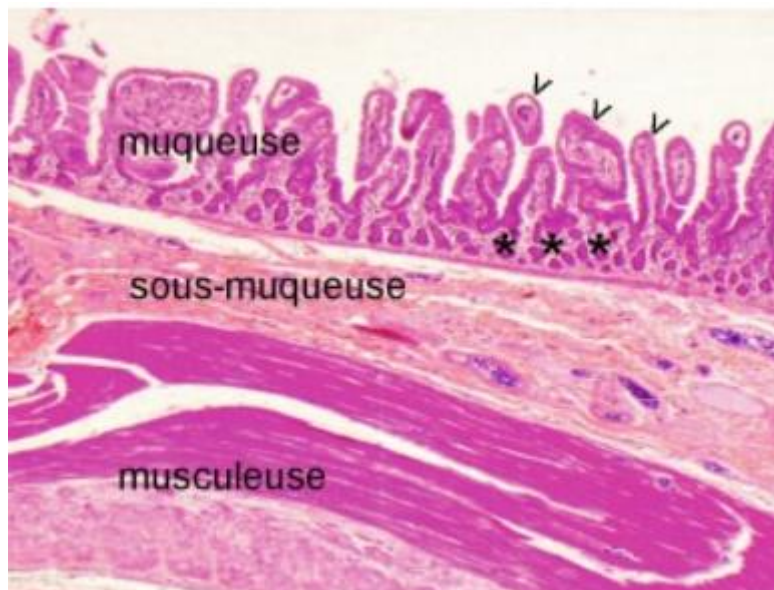


Figure 5 : coupe histologique de la paroi duodénale, * : cryptes, v : villosités, Collège français des pathologistes (5)

1.3. Vascularisation et innervation

La vascularisation artérielle est assurée par des branches de l'artère gastro-duodénale et de l'artère mésentérique supérieure. L'artère gastro-duodénale donne naissance aux arcades pancréatico-duodénales supérieures antérieure et postérieure. L'artère mésentérique supérieure donne naissance aux arcades pancréatico-duodénales inférieures antérieure et postérieure. Ces arcades forment un réseau anastomotique entre le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure (Figure 6).

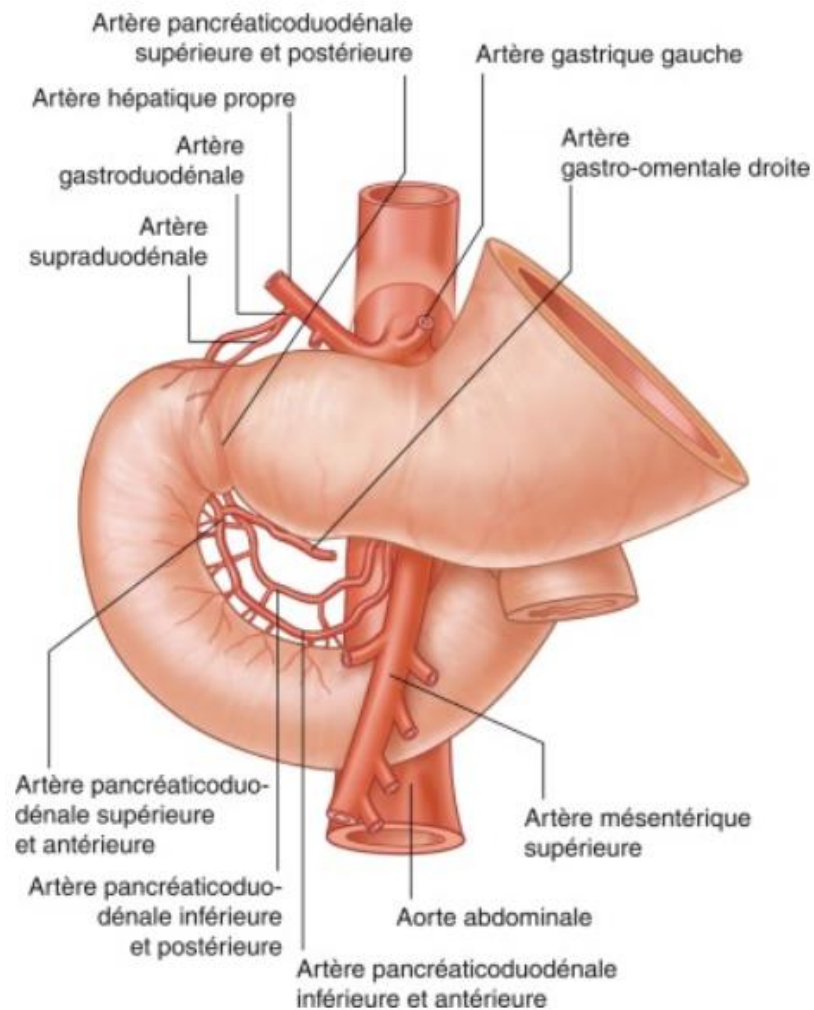


Figure 6 : vascularisation artérielle du duodénum, Gray's anatomie (3)

Les veines duodéno-pancréatiques sont satellites des artères et se jettent dans la veine mésentérique supérieure et la veine porte (Figure 7).

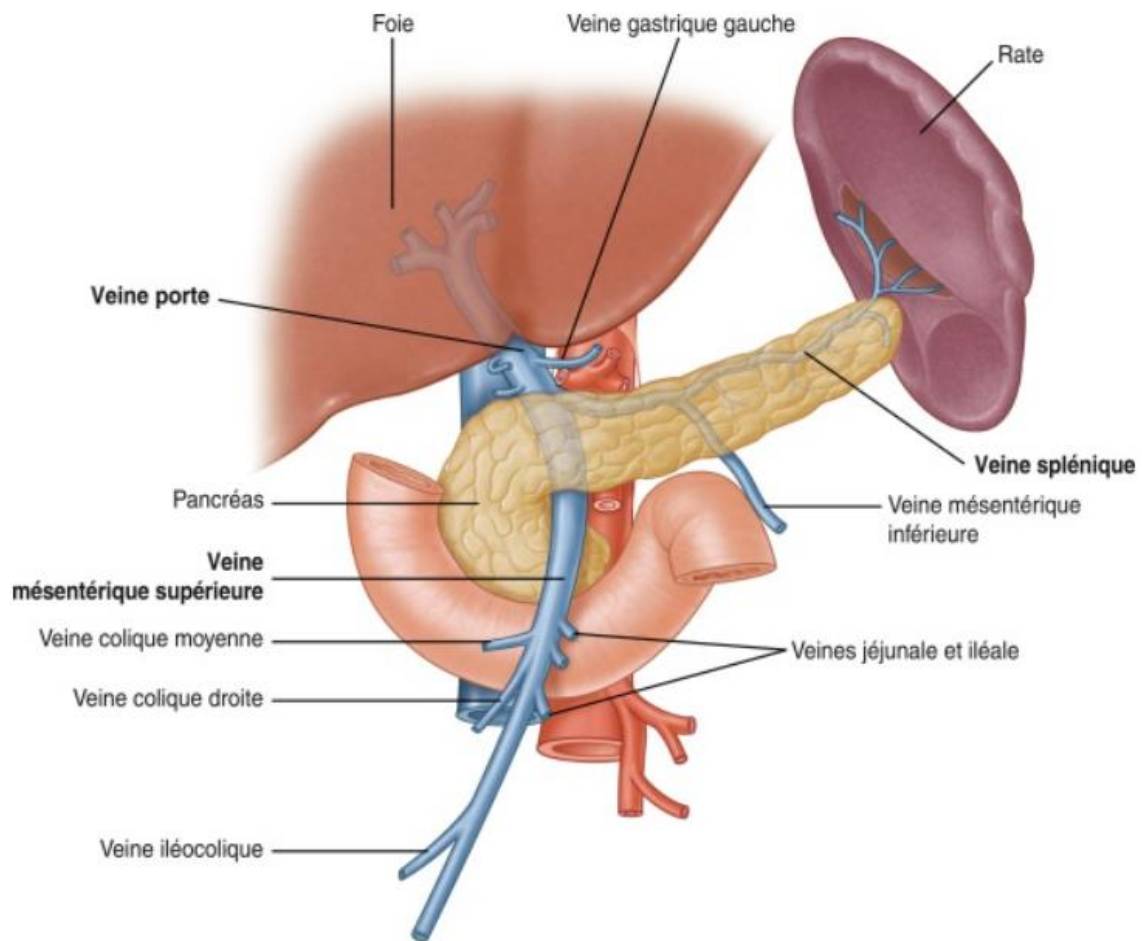


Figure 7 : vascularisation veineuse du duodénum, Gray's anatomy (3)

Les lymphatiques duodénaux se drainent dans les relais ganglionnaires hépatiques, cœliaques, mésentériques supérieurs et inter-coelio-mésentériques.

L'innervation est assurée par le plexus cœliaque. Il s'agit d'une innervation végétative avec des afférences sympathiques nociceptives et parasympathiques sécrétoires.

1.4. Anatomie fonctionnelle

Les principaux rôles du duodénum sont l'absorption, la digestion, la protection de l'intestin grêle, la fonction endocrine et la défense immunitaire (1,6).

Le duodénum est le lieu de mélange du chyme gastrique avec les sécrétions pancréatiques et biliaires. Le chyme gastrique est un liquide riche en aliments prédigérés par les sécrétions gastriques. Il se transforme en chyle, liquide composé de fibres alimentaires, nutriments et oligo-éléments, obtenu par l'action des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.

L'absorption est passive par équilibration osmotique intéressant surtout l'eau, les glucides et les électrolytes. La surface d'échange est augmentée par les cryptes et les villosités.

Le duodénum se défend des agressions chimiques et mécaniques par la sécrétion d'un mucus protégeant la muqueuse digestive.

Par les cellules endocrines du système endocrinien diffus, des hormones peptidiques et des neurotransmetteurs sont élaborés assurant la fonction endocrine.

Il existe également une fonction de défense immunitaire contre les différents antigènes rencontrés dans la lumière digestive.

2. Tumeurs neuro-endocrines duodénales

Les cellules endocrines présentes dans la paroi duodénale sont à l'origine des néoplasies neuro-endocrines (NNE). Les NNE sont un groupe hétérogène de lésions ayant des caractéristiques anatomopathologiques communes. Les NNE sont séparées en deux grands groupes, d'une part les tumeurs neuro-endocrines (TNE) bien différenciées que nous étudierons ici et d'autre part les carcinomes neuro-endocrines (CNE) peu différenciés.

2.1. Epidémiologie

La prévalence des tumeurs neuro-endocrines (TNE) augmente depuis plusieurs décennies probablement du fait de l'amélioration des méthodes diagnostiques, de la modification des classifications histologiques, d'une meilleure connaissance de leur entité et de leur enregistrement systématique dans des registres nationaux (7,8). Les TNE se développent au sein de différents organes mais touchent essentiellement le tube digestif (Figure 8). L'incidence croissante concerne essentiellement les TNE de bas grade et localisées plutôt que les TNE métastatiques dont l'incidence est stable (9). La fréquence des TNE duodénales ne serait pas la même entre l'Europe et l'Asie avec une prévalence en Angleterre de 0,04/100 000, contre une prévalence de 0,17/100 000 au Japon (10,11).

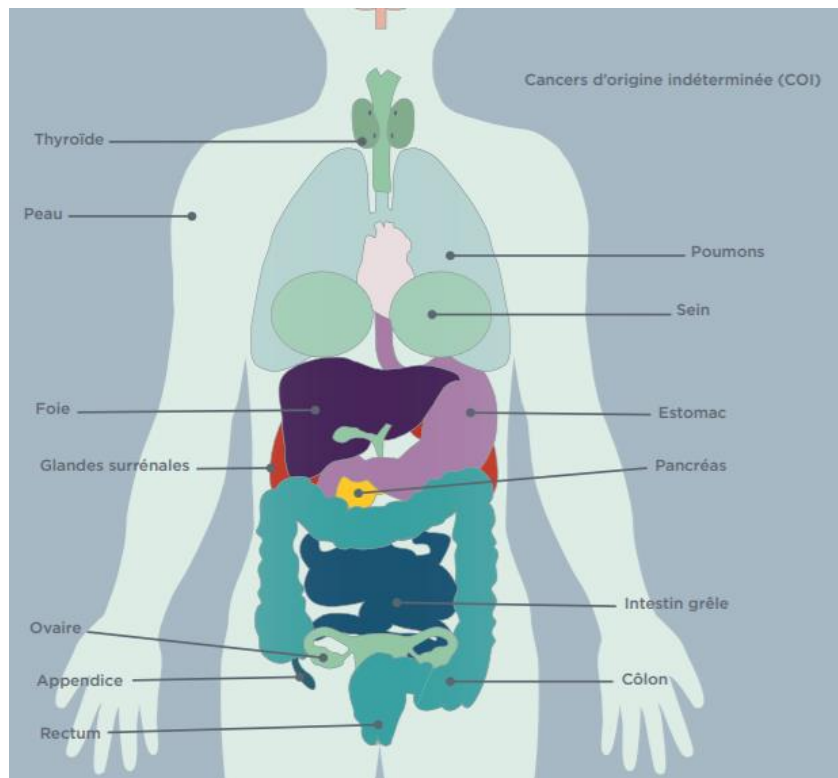


Figure 8 : localisation des tumeurs neuro-endocrines sur l'organisme, image issue d'une association de patients

Les tumeurs neuro-endocrines duodénales (TNE-D) représentent entre 2 et 8 % des TNE digestives (12–14). Elles correspondent à 1-3 % des tumeurs duodénales et 11 % des petites tumeurs intestinales (13–15). Il existerait une légère prédominance masculine (12). Leur découverte est majoritairement fortuite (70 %). Les autres modes de découverte sont en lien avec le syndrome tumoral (20 %) ou dans le cadre d'une prédisposition génétique (10 %) (16). La grande majorité des TNE-D est non métastatique au diagnostic (9,13). Elles sont localisées dans 75-82 % des cas, avec un envahissement ganglionnaire dans 15-20 % des cas et avec des métastases à distance dans 3-5 % des cas (17,18). Dans 75 % des cas, il s'agit d'une tumeur duodénale unique et de taille inférieure à 2 cm. Leur localisation préférentielle est le bulbe (60 %) suivie de l'ampoule de Vater (20 %). L'envahissement ganglionnaire et métastatique serait dépendant de la taille de la tumeur. Pour les TNE inférieures à 1 cm, l'envahissement ganglionnaire est de 4 % sans diffusion métastatique. Pour les TNE entre 1 et 2 cm, l'envahissement ganglionnaire est de 29 % et la diffusion métastatique est de 5 %. Pour les TNE supérieures à 2 cm, l'envahissement ganglionnaire est de 56 % et la diffusion métastatique est de 39 % (13,17). De plus, les tumeurs de l'ampoule ont un pronostic péjoratif par rapport aux autres localisations de TNE-D (19). Une faible proportion de ces tumeurs sont dites « sécrétantes » avec un taux hormonal élevé et entraînent un syndrome fonctionnel clinique en lien avec cette hypersécrétion hormonale tumorale.

Il n'existe pas de facteurs de risque environnementaux connus. Certaines de ces TNE, surtout les tumeurs duodéno-pancréatiques s'inscrivent dans des syndromes de prédispositions génétiques tels que la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) et la NeuroFibromatose de type 1 (NF1) (20).

A 5 ans, la survie des patients ayant une TNE-D localisée varie de 90-100 % (15,18) et la survie sans récurrence est d'environ 68% dépendant avant tout du grade tumoral (21).

2.2. Classification

Il existe cinq types de néoplasies neuro-endocrines duodénales (NNE-D). La majorité est représentée par les tumeurs neuro-endocrines duodénales (TNE-D) non fonctionnelles (52 %). Les TNE-D fonctionnelles les plus fréquentes sont les « gastrinomes » (10 %) et les « somatostatineomes » (18 %). Les deux dernières entités sont les para-gangliomes et les carcinomes neuro-endocrines duodénaux (CNE-D) peu différenciés ou mixtes duodénales (MiNEN-D) (Tableau 1) (13,15,22).

Répartition des NNE-D (%)	
TNE-D non fonctionnelles	52 %
TNE-D fonctionnelles	28 %
Para-gangliomes	< 5 %
CNE-D	Environ 5%
MiNEN-D	Environ 5%

Tableau 1 : répartition des NNE-D, d'après Delle et al., Vanoli et al. et Yao et al. (13,15,22)

Les tumeurs duodénales non sécrétantes (52 %) sont souvent bulbaires, de découverte fortuite avec un risque métastatique ganglionnaire inférieur à 5% si la taille est inférieure à 1 cm (22).

Les gastrinomes duodénaux (10 %) sont souvent bulbaires et dans 75% des cas sont sporadiques. Dans les autres cas, ils sont associés à une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) avec un risque de métastase ganglionnaire élevé (40-50 %) (22).

Les somatostatineomes duodénaux (18 %) sont en général non fonctionnels, situés dans l'ampoule de Vater et associés à une NeuroFibromatose de type 1 (NF1). Ce sont des tumeurs infiltrantes, pouvant être découvertes sur un tableau d'ictère. Le risque de métastase ganglionnaire est de 29 % pour les tumeurs inférieurs à 2 cm et de 70 % pour les tumeurs supérieurs à 2 cm (22).

Les paragangliomes gangliocytiques sont exceptionnels (< 5 %) et sont en général bénins (22).

L'analyse anatomopathologique est indispensable à l'établissement du diagnostic et à l'évaluation histo-pronostique. Pour ce faire, deux classifications sont largement utilisées.

La classification OMS des TNE de 2019 est anatomopathologique et pronostique (23,24) (Tableau 2). Elle repose sur le grade tumoral histologique et le degré de différenciation cellulaire (9). Il existe trois grades tumoraux différents (G1, G2, G3), définis par le nombre de mitoses par champs et par l'index de prolifération Ki 67 (Tableau 2). Il existe deux groupes de différenciation cellulaire, les « biens » et les « peu » différenciées (Tableau 2). 65 % sont des TNE duodénales bien différenciées de grade 1 et 25 % sont des TNE bien différenciées de grade 2. Les 10 % restants représentent les TNE bien différenciées de grade 3, les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés et les néoplasies mixtes neuroendocrine – non-neuro-endocrines (MiNEN) (25) (Tableau 2). Cette nouvelle classification de 2019 permet d'individualiser les TNE bien différenciées de grade 3 (G3). La distinction entre une TNE G3 et un CNE G3 pourra être facilitée par l'utilisation de biomarqueurs en cours de validation (p53, Rb, p16).

Néoplasies neuro-endocrines	Index prolifératif Ki67*	Index mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3 %	< 2 %
Grade 2 (G2)	3 % - 20 %	2 % - 20 %
Grade 3 (G3)	> 20 %	> 20 %

Néoplasies neuro-endocrines	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différenciée
TNE G2	G2	Bien différenciée
TNE G3	G3	Bien différenciée
CNE	G3	Peu différenciée, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine

Tableau 2 : classification OMS 2019 des néoplasies neuro-endocrines. * L'index de prolifération Ki67 est déterminé par le comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots). ** L'indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm² (soit une aire totale 10 mm²), d'après le TNCD

La classification TNM de 2017 des TNE est anatomopathologique et pronostique (26) (Tableau 3). Il existe une distinction entre les tumeurs duodénales et les tumeurs ampullaires.

Classification TNM 2017 des TNE du duodénum					
T		N		M	
Tx	Evaluation de la tumeur primitive non contributive	Nx	Evaluation ganglionnaire régionale non contributive	Mx	Evaluation métastatique non contributive
T0	Pas de signe de tumeur primitive	N0	Pas de signe de métastase ganglionnaire	M0	Pas de métastase à distance
T1	Duodénum : taille de la tumeur ≤ 1 cm et envahissant de la muqueuse ou de la sous muqueuse Ampoule : tumeur ≤ 1 cm et confinée au sphincter d'Oddi	N1	Métastases ganglionnaires régionales	M1a	Métastase hépatique uniquement
T2	Duodénum : tumeur > 1 cm ou envahissant la musculature Ampoule : taille > 1 cm ou envahissant la sous-muqueuse ou la musculature			M1b	Métastase disséminée à au moins une localisation extra-hépatique
T3	Tumeur envahissant le pancréas ou le tissu péri-pancréatique			M1c	Métastases hépatique et extra-hépatique
T4	Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents				

Tableau 3 : classification TNM 2017 des TNE du duodénum, d'après le TNCD

Le contre-rendu anatomopathologique doit comporter obligatoirement les arguments diagnostiques en faveur d'une TNE, à la fois morphologique avec le degré de différenciation et qu'immunohistochimique avec les marquages de la chromogranine et de la synaptophysine. La tumeur doit être classée selon la classification OMS 2019. Le grade histologique tumoral (G1, G2, G3) ainsi que la valeur absolue de l'index de prolifération Ki67 doivent être stipulés. En cas de résection, la lésion doit être classée selon la classification pTNM 2017, associée aux marges de résection.

2.3. Diagnostic

2.3.1. Symptômes cliniques

Les tumeurs neuro-endocrines sont souvent d'évolution lente et peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années.

Il existe plusieurs types de présentations cliniques.

Les symptômes peuvent être en lien avec un **syndrome tumoral**. Cela dépend du siège de la tumeur et de son effet de masse. Dans le cas d'une tumeur duodénale, les manifestations cliniques sont une occlusion haute, un ictère, des douleurs abdominales ou une hémorragie digestive. Il peut exister des symptômes plus généraux comme de la fièvre, une perte de poids ou une anorexie. L'ensemble de ces symptômes n'est pas spécifique.

Les symptômes peuvent être dits **fonctionnels** en lien avec la **sécrétion excessive d'hormones**. Les principales hormones pouvant être sécrétées en excès par les tumeurs neuro-endocrines duodénales sont la gastrine, la somatostatine et la sérotonine.

La sécrétion excessive de gastrine par les cellules gastro-duodénales entraîne un effet trophique sur la muqueuse gastrique et intestinale stimulant la production d'acide chlorhydrique, à l'origine du syndrome de Zollinger-Ellison. Les manifestations cliniques sont des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien avec œsophagite se compliquant d'hémorragie ou de sténose mais aussi des ulcères gastro-duodénaux multiples et récidivants se compliquant d'hémorragie ou de perforation (27). Ces symptômes régressent voire disparaissent grâce à la prise d'inhibiteur de la pompe à protons. Dans 20 % des cas, ce syndrome s'associe à la NEM1 (13).

La sécrétion excessive de somatostatine par les cellules duodénales a une action paracrine inhibitrice sur les sécrétions digestives, la vidange gastrique, le péristaltisme intestinal, la sécrétion de facteurs inflammatoires, angiogéniques et trophiques et la prolifération cellulaire (28). Les manifestations cliniques sont la diarrhée, l'apparition d'un diabète et le développement de lithiases biliaires. Les tumeurs sécrétant de la somatostatine sont souvent péri-ampullaires et associées dans 15 – 20 % à la NF1(13).

La sérotonine en excès entraîne un syndrome carcinoïde. Ces tumeurs utilisent du tryptophane, un acide aminé pour produire la sérotonine. En situation physiologique, le tryptophane est utilisé pour produire de la vitamine B3, dont la carence peut engendrer une pellagre, maladie caractérisée par une dermatite, des symptômes gastro-intestinaux et des troubles neuropsychiatriques. La dégradation hépatique et pulmonaire de la sérotonine aboutit à son élimination urinaire sous la forme d'Acide 5-Hydroxy-IndolAcétique (5HIAA), qui peut être dosé dans les urines. Le syndrome carcinoïde survient presque exclusivement

chez des patients avec des métastases hépatiques. Les symptômes du syndrome carcinoïde les plus fréquents sont variés et décrits en suivant (Tableau 4). Le plus fréquent, le flush, caractérisé par un érythème paroxystique cutané cervico-facial secondaire à une dilatation des vaisseaux sanguins. Il peut s'y associer une vasodilatation conjonctivale avec un larmoiement. Un flush dure en général cinq minutes mais peut être plus long voir permanent. Les patients dont les flushs sont chroniques développent des téléangiectasies faciales ressemblant à la rosacée. L'accélération du transit à type de diarrhée motrice est due à une stimulation excessive du péristaltisme entraînant une malabsorption et peut être responsable d'une dénutrition et d'une altération sévère de la qualité de vie. Les patients ont jusqu'à dix selles liquides par jour de survenue impérieuse et souvent post-prandiale. Le syndrome carcinoïde peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque droite secondaire le plus souvent à une insuffisance valvulaire tricuspidiennne organique. Le cœur droit est atteint préférentiellement en raison de son exposition directe à la sérotonine sécrétée par les métastases hépatiques. Des dépôts fibreux valvulaires sont à l'origine d'épaississements et de rétractions valvulaires appelés plaques carcinoïdes entraînant une réduction de leur mobilité et donc une insuffisance valvulaire. Une fois la valve complètement immobile et figée, celle-ci ne s'ouvre plus et entraîne une sténose valvulaire (29). Une toux, une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs, une dysfonction sexuelle et une diminution de la libido peuvent également survenir dans le cadre du syndrome carcinoïde. Les facteurs déclenchants le syndrome carcinoïde sont les émotions, la prise alimentaire, l'alcool, les boissons chaudes, le stress, l'activité physique ou des douches chaudes (30).

Signes cliniques	Fréquence approximative (%)
Flush	80
Diarrhée	75
Douleurs abdominales	60
Valvulopathie	40
Télangiectasie	25
Cyanose faciale	18
Bronchospasme	10
Pellagre	5

Tableau 4 : manifestations cliniques liées au syndrome carcinoïde, d'après *Tumeurs neuro-endocrines digestives, Gastroentérologie, 2019*

2.3.2. Examens biologiques

Les marqueurs biologiques des TNE peuvent être dosés dans le sang comme la chromogranine A ou dans les urines comme l'Acide 5-Hydroxy-IndolAcétique (5-HIAA). Les biomarqueurs spécifiques à rechercher en cas de suspicion de tumeurs fonctionnelles sont la gastrine et la somatostatine.

La **chromogranine A** est une glycoprotéine stockée dans le tissu endocrine. Son dosage plasmatique est simple mais sensible à différentes variations intra et inter-individuelles. Les faux positifs sont fréquents notamment en cas d'hypergastrinémie (Tableau 5). Le taux de chromogranine A doit être interprétée en fonction de la gastrinémie et de la fonction rénale. Son taux est corrélé à la masse tumorale et donc au pronostic. Il permet de suivre l'évolution de la maladie et d'apprécier l'efficacité d'un traitement. Sa sensibilité est de 10 - 50% pour les tumeurs localisées et de 70 – 100 % pour les tumeurs métastatiques (31). Sa sensibilité est augmentée dans les TNE bien différenciées ou sécrétantes (31).

Etiologies d'une hypergastrinémie
Cancer gastrique
Gastrite fundique atrophique sans hypersécrétion acide
Gastrinome
Hyperplasie des cellules antrales associée à une sténose du pylore, un intestin grêle court, un vitiligo, une polyarthrite, un diabète ou un phéochromocytome
Insuffisance rénale chronique
Infection à <i>Helicobacter Pylori</i>
Maladie de Biermer
Traitement anti-sécrétoire de type inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou anti-histaminique H2
Ulcères gastriques ou duodénaux
Vagotomie

Tableau 5 : étiologie d'une hypergastrinémie

Le dosage plasmatique de la **sérotonine** est peu performant. Les faux positifs sont fréquents secondaires à certains aliments riches en tryptophane et en sérotonine.

L'**Acide 5-Hydroxy-IndolAcétique** (5HIAA) est un métabolite de la sérotonine. Il se dose sur les urines des 24 heures traduisant la sécrétion de sérotonine par la tumeur. La

sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire sont améliorées s'il existe d'un syndrome carcinoïde ou des métastases hépatiques associés (19).

2.3.3. Examens endoscopiques

L'endoscopie digestive haute associée à l'écho-endoscopie permet de localiser la tumeur, de déterminer ses caractéristiques, de définir les rapports anatomiques et vasculaires, d'éliminer des diagnostics différentiels, de réaliser un « staging » pariétal et ganglionnaire (usTN) ainsi que de guider des prélèvements à visée anatomopathologique (18).

2.3.3.1. Éléments topographiques

La première étape de la démarche endoscopique est la caractérisation de la lésion, à l'aide de zooms endoscopiques (Figure 9) et de la chromo-endoscopie (Figure 10). Ces outils aident à la détermination du type d'histologie et distinguent les lésions de dégénérescence superficielle des lésions de dégénérescence profonde envahissant la musculature avec une bonne sensibilité. (32)

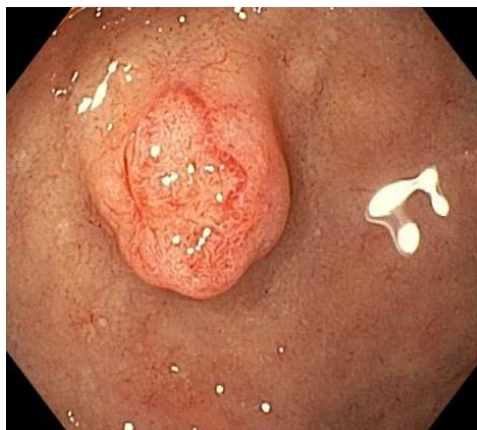


Figure 9 : tumeur de la sous-muqueuse duodénale, image de l'hôpital d'Ambroise Paré

La TNE duodénale est classiquement une lésion arrondie de la même couleur que le duodénum ou jaunâtre avec une dépression centrale. La lésion est souvent unique. S'il existe plusieurs lésions, le diagnostic de NEM1 doit être évoqué. Leur localisation est à 60 % bulbaire et à 20 % ampullaire ou péri-ampullaire (16). La chromo-endoscopie permet de différencier les lésions T1a (atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse superficielle) et les lésions T1b (atteinte de la sous-muqueuse profonde) (32).

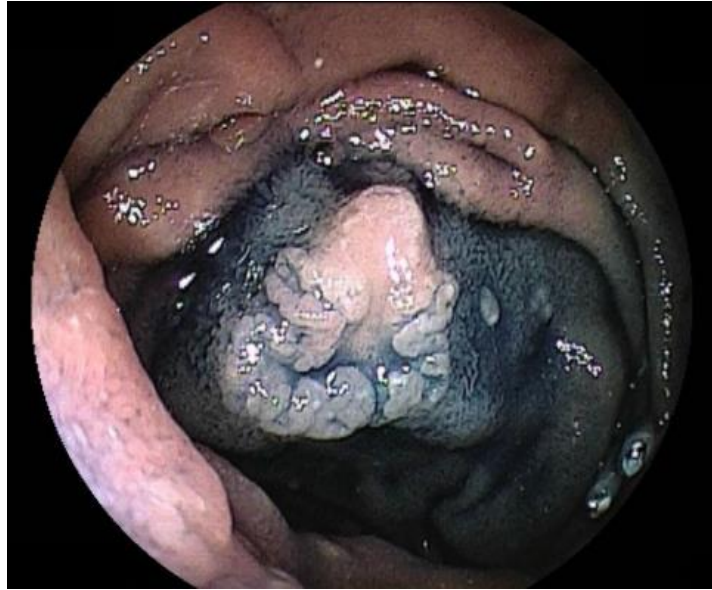


Figure 10 : utilisation de la chromo-endoscopie pour une lésion duodénale, image de l'hôpital Cochin

2.3.3.2. Éléments échographiques

En écho-endoscopie, le duodénum est constitué de quatre couches avec différents degrés d'échogénicité. La première couche hyper-échogène correspond à la muqueuse, la deuxième couche hypo-échogène correspond à la muscularis mucosae, la troisième couche hyper-échogène est la sous-muqueuse et la quatrième couche hypo-échogène correspond à la musculeuse (Figure 11).

L'écho-endoscopie permet de distinguer les lésions T1 (usT1) des lésions T2 (usT2) correspondant à une invasion de la musculeuse. Elle permet également de déterminer l'invasion ganglionnaire (32).

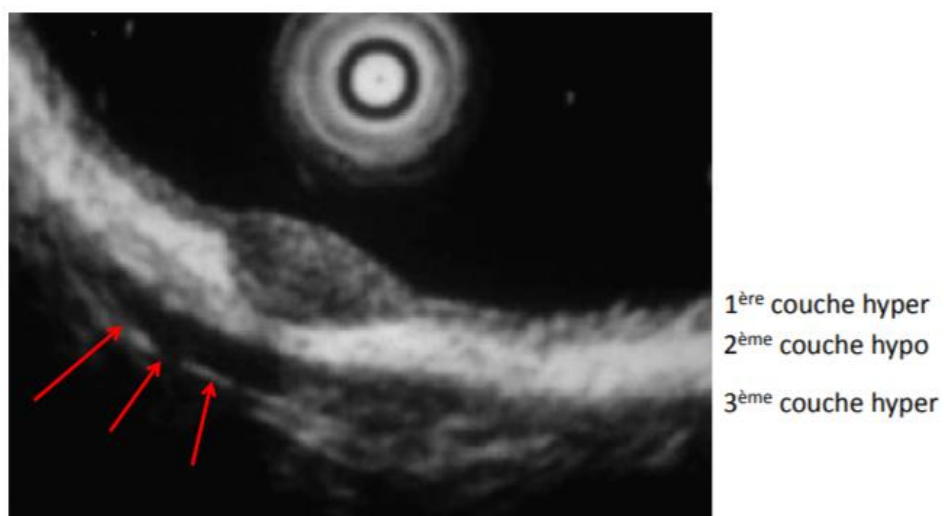


Figure 11 : paroi duodénale en écho-endoscopie, flèches rouges : 4^{ème} couche hypoéchogène correspondant à la musculeuse, image du Pr Thomas Walter

2.3.3.3. Élimination des diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont le lipome, le pancréas aberrant et la tumeur stromale. En effet, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont rares mais peuvent se développer au niveau du tissu conjonctif de la paroi duodénale.

2.3.4. Examens radiologiques morphologiques

Les objectifs des examens radiologiques morphologiques sont la localisation de la lésion primitive, la réalisation d'un bilan d'extension, le guidage de ponction-biopsie et la surveillance de l'évolutivité de la maladie.

Les examens radiologiques morphologiques sont l'échographie, le scanner et l'IRM.

L'**échographie abdominale** permet de rechercher d'éventuelles métastases hépatiques. La lésion est souvent hypo-échogène avec un halo hyper-échogène (33). La détection de la lésion primitive est faible, entre 13 et 27 %. L'échographie de contraste permet d'augmenter le rendement de détection.

Le **scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste** permet de localiser et de définir les caractéristiques de la tumeur primitive ainsi que de rechercher des lésions secondaires. Le taux de détection de la lésion primitive est estimé entre 69 et 94%. La lésion est typiquement nodulaire, à développement endoluminal ou intra-mural, hyperdense en phase artérielle tardive (30-40 s) et en phase portale (80 s) comparée à la paroi duodénale normale. Plus la lésion est petite et bénigne (grade 1), plus l'aspect radiologique est typique. Les sites de dissémination métastatique sont les ganglions péri-duodénaux, le foie et le péritoine. Une atteinte ganglionnaire scanographique est souvent la seule lésion visible. L'atteinte peut être associée à une réaction fibreuse avec rétraction du mésentère (33). Les métastases hépatiques ont une représentation typique ; il s'agit de petites lésions nodulaires, bien limitées, multiples et hyperartérialisées. Mais elles peuvent se présenter sous la forme d'une lésion unique, volumineuse, hétérogène avec un centre nécrotique, mimant une lésion pseudo-angiomateuse ou kystique (34). Les TNE bien différenciées avec une néo-angiogenèse importante sont fortement rehaussées après injection de produit de contraste contrairement aux TNE peu différenciées. Les tumeurs non sécrétantes qui sont souvent de découverte tardive sont plus larges et présentent un rehaussement hétérogène en raison de remaniements nécrotiques ou kystiques.

L'**IRM hépatique** identifie les lésions secondaires hépatiques permettant de guider les possibilités thérapeutiques et de suivre la courbe évolutive de ces lésions. Il s'agit de l'examen le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques en comparaison du scanner et de l'octréoscan (35). La lésion est souvent en iso ou hyposignal en pondération

T1 et en iso ou hypersignal en pondération T2. Les séquences de diffusion ont une sensibilité de détection de 91% et sont très utiles pour les petites métastases (36).

En cas de métastases hépatiques, la recherche de métastases extra-hépatiques doit être systématique. L'IRM de diffusion corps entier, encore en étude, pourra être utile dans la détection des lésions infra-centrimétriques (37).

2.3.5. Examens radiologiques fonctionnels

Les objectifs des examens radiologiques fonctionnels sont la localisation de la lésion primitive, la réalisation d'un bilan d'extension, l'identification du grade tumoral et la surveillance de l'évolutivité de la maladie.

Les examens sont la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, la tomographie par émission de positons au 18-Fluoro-Deoxy-Glucose (TEP-18FDG), la tomographie par émission de positons au 68-Gallium (68Ga-DOTATOC) et la tomographie par émission de positons à la 18-Fluoro-Dihydroxy-PhénylAlanine (TEP 18F-DOPA).

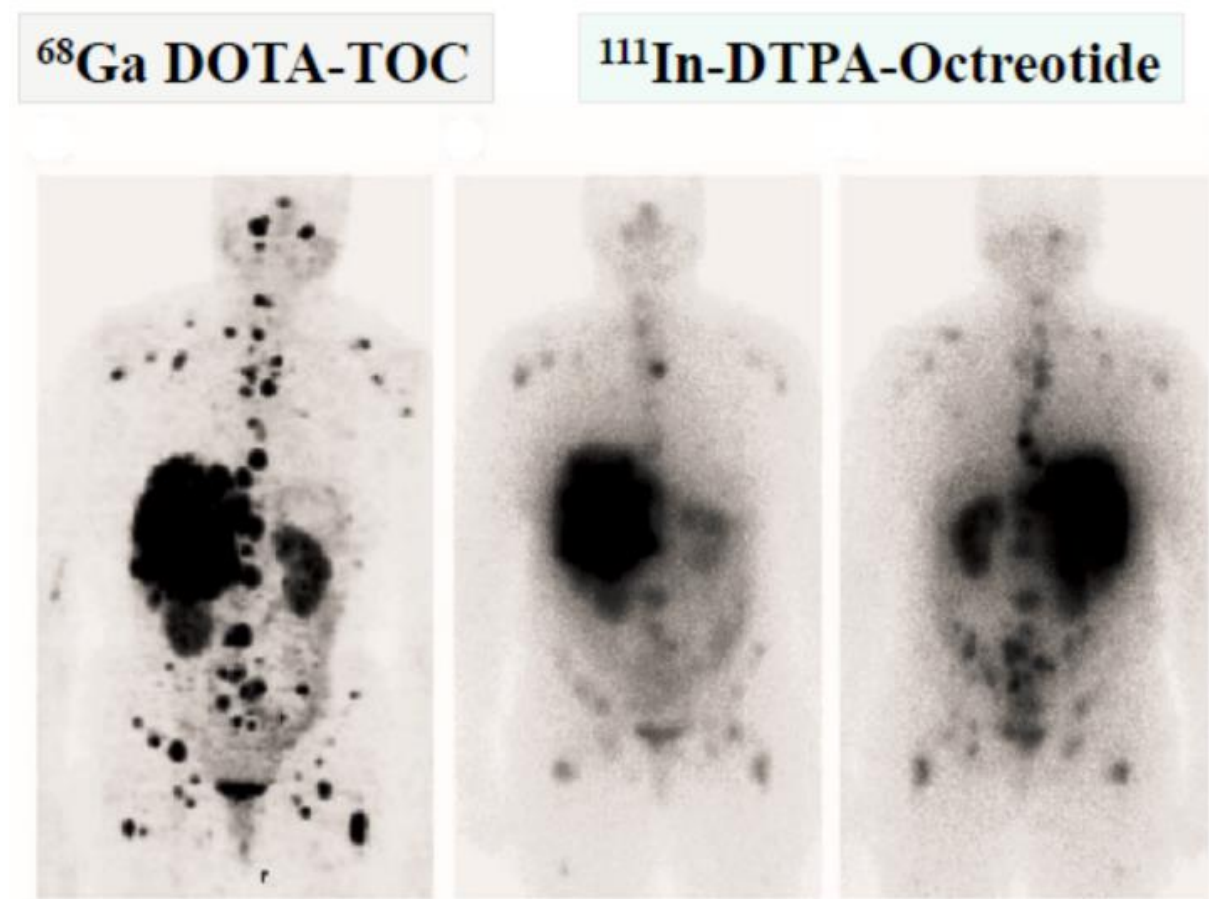


Figure 12 : imageries fonctionnelles d'un patient avec une TNE-D métastatiques (à gauche : TEP au 68-Gallium, au milieu et à droite : octréoscan), images du Pr T. Walter

La **scintigraphie des récepteurs de la somatostatine appelée octréoscan** met en évidence des TNE bien différenciées par une hyperfixation pathologique. Les cellules tumorales présentent des récepteurs à la somatostatine. Lors de cet examen, un analogue de la somatostatine marqué par une substance radioactive, l'Indium 111 est utilisé pour visualiser ces cellules tumorales exprimant ces récepteurs. Il s'agit d'un examen corps entier (Figure 12). L'intensité de la fixation peut être gradée par le score de Krenning. Le grade 1 correspond à une fixation inférieure à celle du foie non tumoral, un grade 2 est égal à celle du foie non tumoral, un grade 3 est supérieur à celle du foie non tumoral et un grade 4 est supérieure à celle de la rate ou des reins. Sa sensibilité varie de 80 à 90 %. Elle dépend de la différenciation et surtout de la taille de la lésion. En effet, les lésions inférieures à 1 cm restent en deçà de ses capacités de détection. (35). L'intensité de l'hyperfixation est corrélée à un bon pronostic car en faveur de lésions bien différenciées (38).

La **tomographie par émission de positons au 18-Fluoro-Deoxy-Glucose (TEP-18FDG)** est un examen non spécifique des TNE. Il met en évidence classiquement des TNE peu différenciées avec un Ki67 élevé supérieur à 10%. Cet examen permet d'identifier les tissus avec un taux élevé de mitoses et donc un métabolisme tumoral agressif (39). L'hyperfixation pathologique est un facteur pronostique péjoratif. Il est indiqué pour les patients avec un octréoscan négatif ou si l'indice de prolifération de Ki67 est supérieur à 10 % sur les prélèvements anatomopathologiques réalisés (40).

La **tomographie par émission de positons utilisant les analogues de la somatostatine marqués au Gallium 68 (68 Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTATATE, 68Ga-DOTANOC)** a montré une meilleure sensibilité que l'octréoscan de 95 – 100 % contre 70 – 80 % (41). Elle est associée à une meilleure résolution spatiale, une meilleure distinction entre la tumeur et le tissu normal (Figure 12) et un temps d'examen plus court. La spécificité est importante, de l'ordre de 90-100% avec quelques faux positifs que sont les méningiomes, les mélanomes, les cystadénomes séreux, les granulomatoses et les rates accessoires. Certaines équipes ont abandonné l'octréoscan au profit de cet examen.

La **tomographie par émission de position à la 18-Fluoro-Dihydroxy-PhénylAlanine (TEP 18F-DOPA)** mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminées et l'activité des enzymes décarboxylases qui sont élevés dans les TNE. Cet examen a une meilleure performance diagnostique que l'octréoscan pour les TNE intestinales (42) et que le TEP 68-Ga pour les petites lésions (43). Cet examen est recommandé pour les patients avec un octréoscan négatif ou si un bilan lésionnel précis est indispensable.

2.3.6. Résultats anatomopathologiques

Le diagnostic positif est établi par l'analyse de la pièce opératoire ou d'une biopsie de la lésion. L'analyse microscopique des cellules tumorales et l'existence de marqueurs spécifiques (la chromogranine A et la synaptophysine) confirment le diagnostic de tumeurs neuro-endocrines. De plus, l'analyse anatomopathologique permet de définir le pronostic en fonction de la différenciation cellulaire et le grade tumoral histologique.

Les cellules bien différenciées sont monomorphes, de taille moyenne à cytoplasme abondant et à limites nettes. Leur noyau est ovoïde, à chromatine fine comportant un ou plusieurs nucléoles bien visibles. Leur stroma est hypervasculaire (25).

Le grade tumoral histologique est déterminé par l'indice de prolifération Ki67 correspondant au pourcentage de cellules tumorales marquées par l'anticorps MIB-1 sur au moins 500 cellules dans les zones de haute densité de marquage ou par l'indice mitotique correspondant au nombre de mitoses sur dix champs à fort grossissement calculé à partir de 50 champs. Le Ki67 doit être utilisé pour les TNE et le compte mitotique est réservé pour certains cas particuliers (44). La valeur absolue du Ki67 doit toujours être renseignée dans les contres-rendus anatomopathologique (24).

2.4. Prédilection génétique

Une recherche génétique doit être systématiquement discutée pour les gastrinomes et les somatostatineomes qui peuvent être associés respectivement à la **Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1 ou syndrome de Wermer)** et à la **NeuroFibromatose de type 1 (NF1 ou maladie de Von Recklinghausen)**. La NEM1 est un syndrome associant au moins deux des cinq atteintes suivantes : une hyperparathyroïdie, une TNE duodénale ou pancréatique, une tumeur de l'hypophyse, une atteinte des glandes surrénales, une tumeur du thymus ou des bronches. La NEM1 est causée par une mutation avec perte de fonction du gène *MEN1*, gène suppresseur de tumeur, codant pour la ménine. Il existe plus de 500 mutations répertoriées. La transmission est autosomique dominante (45). La NF1 est une maladie génétique avec une présentation clinique variable caractérisée par des lésions cutanées et osseuses, un phéochromocytome et des TNE duodéno-pancréatiques. La mutation apparaît sur le gène *NF1*, gène suppresseur de tumeur, codant pour la neurofibromine. La transmission est autosomique dominante (46).

2.5. Prise en charge

Une fois le diagnostic effectué, le dossier doit être discuté en **Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)** du **Réseau National des Tumeurs Neuro-Endocrines (RENATEN)** pour organiser la prise en charge. Ce réseau fut créé en 2009 en raison de la rareté et

l'hétérogénéité des TNE. Il regroupe 17 centres experts français, dont le CHU de Limoges pour lequel le Pr Teissier est responsable. Une mission de recherche clinique a été développée par l'intermédiaire du **Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE)**. De plus, un réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique appelé TENpath a été créé en 2010. Des recommandations françaises sont élaborées dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) regroupant plusieurs sociétés savantes françaises dont le GTE. L'European Neuro-Endocrine Tumor Society (ENETS) fut créée en 2004 avec comme objectifs d'établir des recommandations et de promouvoir la recherche à l'échelle européenne.

La stratégie thérapeutique dépend de la localisation de la tumeur primitive, du grade histopronostique, de la pente évolutive et du volume tumoral dont la présence de métastases extra-hépatiques (8).

Nous détaillerons dans un premier temps les différents traitements possibles, puis nous exposerons la stratégie et la prise en charge en fonction de chaque type de tumeurs.

2.5.1. Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux incluent les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie, l'embolisation, la radiothérapie intra-artérielle hépatique, les thérapies ciblées (évérolimus) et la radiothérapie interne vectorisée.

La prise en charge médicamenteuse est dominée par les **analogues de la somatostatine**. La somatostatine est un peptide qui circule sous deux formes actives : l'une de 28 acides aminés et l'autre de 14 acides aminés. La production centrale se situe au niveau de l'hypothalamus et celle périphérique au niveau du tractus digestif. Elle agit en tant que neuro-hormone via des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G. Les différents récepteurs sont au nombre de cinq et sont nommés sst de 1 à 5 dans l'ordre de leur découverte. Chacun est codé par un gène différent, localisé sur un chromosome différent. Ils diffèrent surtout en fonction de leur expression tissulaire, de leur affinité aux différents récepteurs ainsi que par le type de signal transmis (Tableau 6). La somatostatine agit soit localement par action autocrine ou paracrine, soit par voie systémique par action endocrine (47). Son action est inhibitrice des sécrétions des peptides gastro-intestinaux et pancréatiques (la gastrine, l'insuline par exemple), de la sécrétion gastrique, de la vidange gastrique et du péristaltisme intestinal. Elle a aussi un effet anti-inflammatoire, anti-angiogénique et anti-prolifératif par des mécanismes directs sur la signalisation cellulaire et indirects sur le micro-environnement tumoral (48,49). La concentration de somatostatine

varie avec la glycémie et le stress. Sa demi-vie est très courte, ce qui rend son dosage impossible.

Les objectifs thérapeutiques dans le cadre des TNE sont le contrôle des sécrétions des TNE sécrétantes et le contrôle tumoral pour les tumeurs peu agressives (50) (51). Cependant, il a fallu s'adapter pharmacologiquement en raison de la faible sélectivité des différents récepteurs et de la demi-vie courte des peptides naturels de la somatostatine. Les peptides synthétiques créés que sont les analogues de la somatostatine sont plus sélectifs et ont une demi-vie plus importante permettant un véritable effet thérapeutique (47). Les récepteurs largement exprimés à la surface des TNE sont les récepteurs sst2 et sst5 (52,53). Le récepteur sst2 a la plus large distribution dans l'organisme, la plus grande affinité et la plus grande sélectivité pour les analogues à la somatostatine (54). Les deux principales molécules sont l'octréotide et le lanréotide qui sont dites de première génération. L'octréotide, le premier analogue sur le marché, est stable dans le temps et permet une excellente activation des récepteurs sst2, une faible activation des récepteurs sst3 et sst5 et aucune activité au niveau des récepteurs sst1 et sst4 (54,55) (Tableau 6). La demi-vie de l'octréotide est de 90 à 120 minutes en fonction du récepteur activé (56). Le lanréotide a un profil d'affinité similaire pour les différents récepteurs (Tableau 5). Cependant l'octréotide a une affinité 30 % plus élevée pour les récepteurs sst2 et 63 % plus élevée pour les récepteurs sst5 que le lanréotide (56) (Tableau 6). Grâce à son profil d'affinité différente, le pasiréotide, analogue de la somatostatine de deuxième génération, est en cours d'évaluation pour les TNE réfractaires ou résistantes à l'octréotide (53) (Tableau 6).

Récepteurs	Sst1	Sst2	Sst3	Sst4	Sst5
<u>Propriétés</u>	↓ Angiogenèse Arrêt du cycle cellulaire	↓ Sécrétion hormonale Arrêt du cycle cellulaire	↑ Apoptose	Arrêt du cycle cellulaire	↓ Sécrétion hormonale Arrêt du cycle cellulaire
<u>Agonistes peptidiques</u>					
Somatostatine 14	++	++	++	++	++
Somatostatine 28	++	++	++	++	++
Octréotide	-	++	+	-	+
Lanréotide	-	++	-	-	+
Pasiréotide	-	+	+	-	++

Tableau 6 : affinités de liaison pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine, d'après Colao et al., 2010 et Reubi et al., 2010

Les deux molécules sont dites à action prolongée. Pour l'octréotide, l'action prolongée est permise par la formation de microsphères autour de la molécule active qui se dégrade progressivement dans le temps. Pour le lanréotide, le mécanisme de la libération prolongée n'est pas bien élucidé (56). La pharmacocinétique des deux molécules est différente. La pharmacocinétique de l'octréotide est divisée en 3 phases : 1) augmentation transitoire de la concentration juste après l'administration ; 2) phase de latence de J2 à J6 de l'administration où la concentration a diminué ; 3) augmentation de la concentration de J6 à J8 de l'administration suivie d'une phase de plateau pendant environ 30 jours. A contrario le profil pharmacocinétique du lanréotide est linéaire caractérisé par deux phases : 1) concentration maximale à J1 de l'administration ; 2) diminution constante de la concentration. Les deux molécules sont actives par voie injectable pour le moment mais des pistes thérapeutiques existent pour la voie orale avec une perméabilité transitoire intestinale par ouverture des jonctions serrées de l'épithélium (57). L'octréotide est prescrit en perfusion continue IVSE, en injection sous-cutanée quotidienne ou en injection intra-musculaire tous les 28 jours. Le lanréotide est prescrite en injection intra-musculaire tous les 14 jours ou en injection sous-cutanée profonde tous les 28 jours. En cas de progression lente sous traitement, les injections peuvent être rapprochées et la posologie doublée (58). L'efficacité est rapide sur les symptômes du syndrome carcinoïde tels que les flushs ou la diarrhée motrice. La tolérance des analogues de la somatostatine est bonne. Il semblerait que l'octréotide entraîne moins d'effets indésirables que le lanréotide (56). Ce traitement est à éviter s'il existe une souffrance ischémique grêlique secondaire à une mésentérite rétractile car peut provoquer une diminution de la perfusion vasculaire et aggraver l'ischémie. Les principaux effets secondaires sont une bradycardie, des nausées, une sensation de malaise ou encore des douleurs abdominales. Ils apparaissent dans les 24 - 48 premières heures. De plus, ils peuvent engendrer une stéatorrhée sur insuffisance pancréatique exocrine, un déséquilibre glycémique en présence ou non d'un diabète préexistant et une hypomotricité de la vésiculaire biliaire favorisant la formation de lithiases biliaires responsables de cholécystite aiguë lithiasique (59–62).

La **chimiothérapie** reste un traitement de deuxième intention en cas de maladie métastatique non résécable et a pour but de diminuer la masse tumorale. Le taux de réponse est d'environ 50 % (19). Le taux de réponse des agents alkylants (streptozocine, témozolomide, dacarbazine) pour les TNE duodénales est faible en raison d'une forte expression de l'enzyme MGMT qui diminue leur efficacité (63). En alternative des agents alkylants, peuvent être utilisés l'oxaliplatine associée au LV5FU2 (FOLFOX), à la capécitabine (XELOX) ou à la gemcitabine (GEMOX) avec des taux de réponse de 30-38% et des taux de stabilisation de 43 – 48 % (64,65). Les meilleures réponses obtenues par

l'association de la capécitabine avec le bevacizumab ou l'association du FOLFOX avec le Bévacicumab permettant des taux de réponses partielles supérieures à 50 % (66,67).

La **thérapie ciblée** est en plein essor dans la lutte contre le cancer. Une des molécules utilisées est l'Évérolimus dont le principe est d'inhiber la prolifération et le métabolisme des cellules tumorales par un blocage de la voie mTOR. Sa principale indication est la TNE digestive métastatique (68). Le Bevacizumab (anti-VEGF) est une molécule à visée anti-angiogénique qui peut être utilisée en association avec la chimiothérapie pour les TNE métastatiques (66).

2.5.2. Traitements de radiothérapie

La **radiothérapie externe** permet de détruire les cellules tumorales par radiations ionisantes externes. Elle est souvent associée à la chimiothérapie.

La **radiothérapie métabolique (RTM) appelée encore radiothérapie interne vectorisée (RIV)** permet de détruire les cellules tumorales par radiations ionisantes internes. Le principe est la fixation d'un radionucléide sur un analogue de la somatostatine sur la tumeur exprimant des récepteurs à la somatostatine. Les produits utilisés sont l'Yttrium 90, le Lutetium 177 ou l'Indium 111. Cette procédure est utilisée pour les TNE avec un envahissement hépatique non-majeur inférieur à 50 % ou des métastases extra-hépatiques avec une hyperfixation pathologique à l'Octréoscan. Les effets indésirables sont une altération de la fonction rénale et un risque accru d'hémopathie maligne (69). Cette technique a été inscrite dans la liste des actes remboursés, compte tenu des bénéfices attendus pour les patients.

La **radiothérapie intra-artérielle hépatique** par injection intra-artérielle de molécules d'Yttrium 99 est présente dans quelques centres français mais n'est pas encore remboursée pour les TNE. L'efficacité est équivalente à celle de la chimio-embolisation intra-artérielle mais a une meilleure tolérance à court terme que celle-ci. Elle peut être utilisée chez les patients avec une miliaire hépatique ou une insuffisance hépatique chronique (70).

2.5.3. Traitements radiologiques

La **chimio-embolisation hépatique** permet de traiter les métastases hépatiques neuro-endocrines. Cette prise en charge est basée sur le fait que les métastases hépatiques sont davantage vascularisées par l'artère hépatique par rapport au reste du parenchyme hépatique vascularisé par la veine porte. Il s'agit d'une procédure radiologique locale avec une injection de dose élevée de chimiothérapie (Doxorubicine ou Streptozotocine) par cathétérisme artériel en association avec l'obstruction de l'artère nourricière de la tumeur par des particules. Il existe un effet chimique et un effet ischémique. En cas de nombreuses

lésions hépatiques, plusieurs sessions peuvent être réalisées. Cette procédure a montré de bon taux de réponse et une amélioration de la survie pour les métastases sur TNE duodénales (70). Elle peut être utilisée en traitement d'attente avant une chirurgie hépatique ou une transplantation hépatique et en seconde intention pour les TNE avec métastases extra-hépatiques associées. Les contre-indications sont la thrombose portale complète, l'insuffisance hépatique et l'ictère cholestatique. La procédure nécessite une anesthésie générale et une hospitalisation de quelques jours (70,71).

La **radiofréquence** des lésions hépatiques secondaires permet une destruction thermique par courant électrique ou onde électromagnétique de haute fréquence. Une électrode est placée dans la lésion à détruire sous contrôle scopique ou échographique. La cible inclut la tumeur et des marges de sécurité. La chaleur engendrée induit une apoptose des cellules tumorales laissant place à une nécrose de coagulation. L'ablathérapie peut être utilisée en association ou en alternative de la résection chirurgicale pour les patients avec moins de cinq métastases hépatiques mesurant moins de 5 cm. Le traitement des métastases hépatiques non ou peu progressives par radiofréquence +/- résection chirurgicale permet une survie prolongée mais n'empêche pas une récurrence locale à partir de tumeur hépatique microscopique (72,73). L'absence de progression ou une progression lente est définie radiologiquement par une augmentation de la taille de la tumeur inférieure ou égale à 20 % en 12 mois (19). La procédure nécessite une anesthésie générale et une hospitalisation de quelques jours. Le taux de récurrence locale est inférieur à 8 % mais cela n'empêche pas la récurrence tumorale sous la forme de nouvelles lésions hépatiques (environ 60 %) (74).

2.5.4. Traitements endoscopiques

Il s'agit d'un traitement curatif pour les TNE bien différenciées, sans embole vasculaire ou lymphatique et sans dissémination à distance (19).

Le traitement endoscopique est indiqué pour une TNE duodénale inférieure ou égale à 1 cm, non ampillaire, sur le bord libre du duodénum et sans envahissement de la musculature (19,75) (Figure 13).

Limites du traitement endoscopique

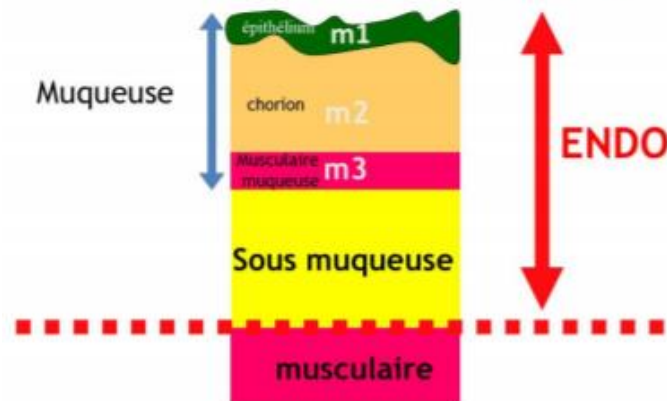


Figure 13 : limites du traitement endoscopique, image du Pr T. Walter

Il existe deux techniques de référence pour les lésions superficielles (sans envahissement de la musculature) : la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse. Le choix entre les deux techniques dépend du type de lésion et du risque de dégénérescence qui peut être prédit par la chromo-endoscopie (32). De nouvelles procédures telles que la résection transmurale par le système « full thickness resection » FTRD et la mucosectomie sous-marine peuvent être utilisées pour les tumeurs neuro-endocrines duodénales (32).

La **mucosectomie** est une technique ancienne. Elle requiert une injection sous-muqueuse de sérum physiologique, teintée d'indigo carmin. Pour les résections complexes, l'injection d'une solution macromoléculaire est préférée en raison de sa résorption plus lente. L'injection liquidienne permet de séparer la musculature du plan de section. L'indigo carmin permet une meilleure détection des marges latérales et une meilleure visibilité d'une éventuelle perforation en fin de procédure. L'anse diathermique de résection doit être dans l'axe le plus long de la lésion ou sur un pli duodéal. Lors de la résection, il faut s'assurer d'une certaine mobilité de la muqueuse témoignant d'une absence d'incarcération de la musculature sous-jacente. La section se fait par un courant d'endocoupe endoscopique. La fermeture du site de mucosectomie peut se faire à l'aide d'un clip.

La **dissection sous-muqueuse** est une technique récente apparue à la fin des années 1990 ; elle permet de réséquer en un seul fragment une lésion superficielle. En cas de doute entre une lésion de dégénérescence superficielle et profonde, l'écho-endoscopie pourra déterminer s'il existe une invasion musculaire (usT2). La dissection sous-muqueuse sera alors, uniquement diagnostique initialement, et en fonction des résultats anatomopathologiques, peut être thérapeutique. Cette technique permet de séparer la muqueuse tumorale de la sous-muqueuse saine sous-jacente et de réséquer la lésion en monobloc, sans contrainte de taille. Le premier temps consiste à délimiter les marges de

résection de la lésion par des points de coagulation. Une injection sous-muqueuse de sérum physiologique ou d'une solution macromoléculaire teintée d'indigo carmin permet de faciliter le repérage sous-muqueux. La qualité du soulèvement de la muqueuse est déterminant pour l'efficacité et la sécurité de la résection. La section se fait par un couteau d'électrocoagulation endoscopique spécifique permettant de séparer les fibres de la sous-muqueuse de celles de la musculature sous-jacente (76,77) (Figure 14).

La dissection sous-muqueuse permettrait un taux de résection complète plus élevé, un taux de résection mono-bloc plus élevé, un taux de récurrence locale plus faible mais engendrerait une durée opératoire et d'hospitalisation plus longues avec un risque de complication plus élevé par rapport à la mucosectomie (78–80).

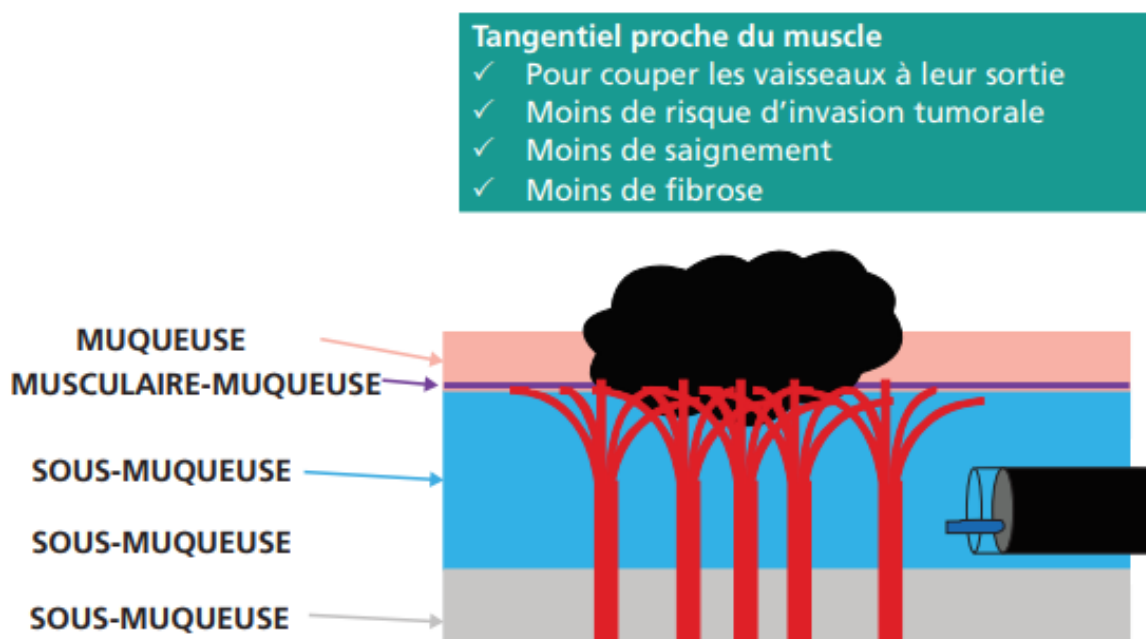


Figure 12 : technique de dissection sous-muqueuse, section après injection liquidienne dans la sous-muqueuse, image du Pr J. Jacques

La **mucosectomie en technique sous-marine** est une alternative de la mucosectomie classique, adaptée au duodénum. Elle est basée sur l'utilisation d'une pompe à lavage pour remplir la lumière duodénale d'eau ou de sérum physiologique pour faire flotter la tête de la lésion et ainsi faciliter l'exposition du pied de la lésion avant résection (Figure 15). Cette technique est utile pour les lésions fibreuses ou planes et de grande taille (≥ 20 mm) (32). Le principal inconvénient de cette technique est le risque de résection incomplète, comme toute mucosectomie.



Figure 13 : technique de mucosectomie sous-marine permettant de faire flotter la lésion avant section, image du Pr J. Jacques

La **mucosectomie avec utilisation d'un capuchon** transparent permet de stabiliser l'endoscope et offre un meilleur positionnement en cas de lésion volumineuse (32).

La **résection trans-murale par le système « full thickness resection » (système FTRD)** est une technique adaptée aux lésions neuro-endocrines duodénales en raison de leur caractère sous-muqueux. Il n'y a pas d'injection liquidienne sous-muqueuse. L'anse diathermique se trouve à l'intérieur d'un capuchon transparent. L'endoscope avec le système FTRD permet de capturer la lésion qui est mise en traction progressivement à l'intérieur du capuchon. Une fois rentrée entièrement dans le capuchon, un clip OVESCO est placé à la base de la lésion pseudo-pédiculée puis section à l'anse au-dessus du clip (Figure 16). La principale limite de cette technique est que la lésion doit mesurer moins de 20 mm pour s'introduire dans le capuchon. Cette technique a deux avantages principaux. Le premier avantage est le fait que la résection emporte une partie de la musculature permettant une résection complète et ainsi diminuer le risque de récurrence locale. Le deuxième avantage est l'utilisation d'un clip OVESCO à la base de la lésion diminuant le risque de perforation digestive malgré la profondeur de la résection (32) .

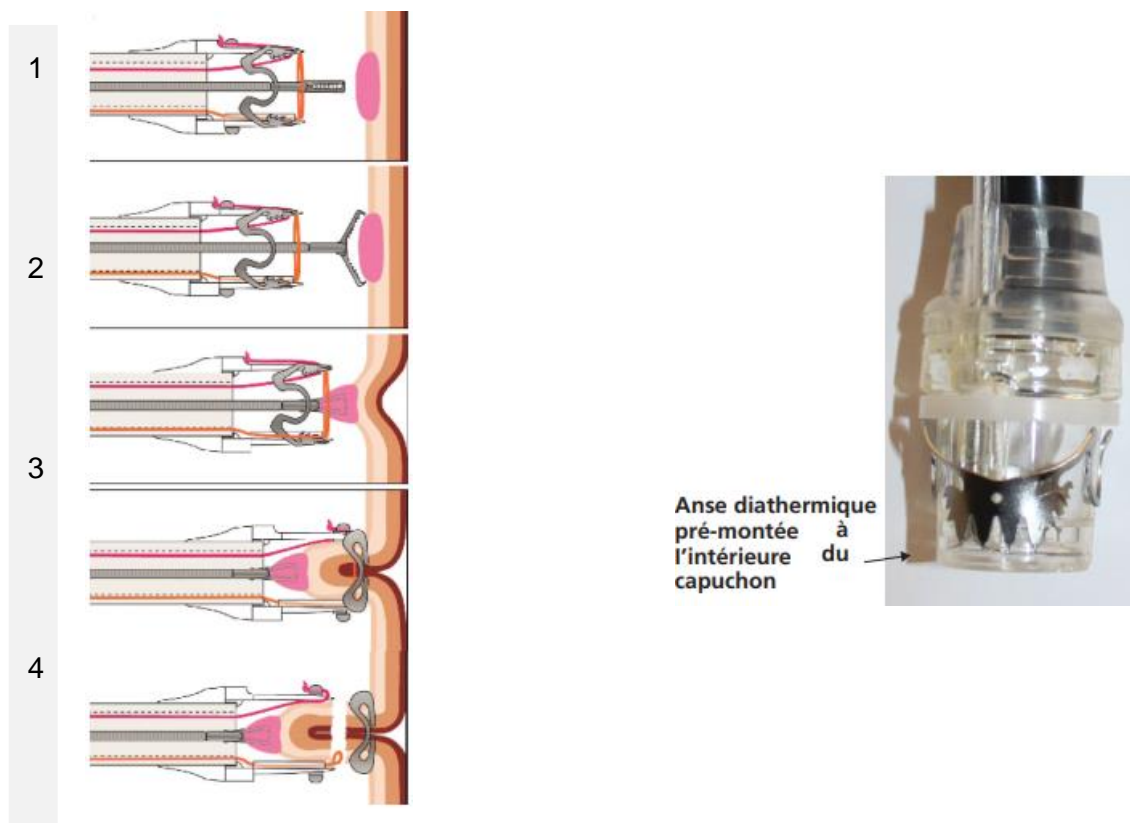


Figure 14 : Système FTRD, 1 : visualisation de la lésion, 2 : lésion attrapée avec la pince, 3 : lésion tractée dans le capuchon, 4 : mise en place du clip OVESCO à la base de la lésion, 5 : section au-dessus du clip, images du Pr J. Jacques

Les principales complications du traitement endoscopique sont la perforation et l'hémorragie (75,80,81).

La complication hémorragique est aujourd'hui négligeable grâce à la prévention primaire. Les vaisseaux visibles doivent être traités par pince coagulante ou clip.

La morbidité du traitement endoscopique est dominée par le risque de perforation. La prise en charge de la perforation passe par sa fermeture à l'aide de larges clips prenant la musculature (clips standards ou clips OVESCO), l'exsufflation du péritoine, une aspiration digestive et une antibiothérapie. Un scanner peut être réalisé pour s'assurer de l'absence de diffusion de liquide digestif dans la cavité péritonéale. Dans la majorité des cas, la perforation est bien tolérée et d'évolution favorable avec le traitement médical sans recours à un traitement chirurgical (82).

Les limites du traitement endoscopique sont une lésion profonde située entre la sous-muqueuse et la musculature ainsi que le risque d'invasion ganglionnaire qui apparaît dès l'envahissement de la muscularis mucosae (32).

Un suivi est nécessaire, même pour les tumeurs en résection complète, par un examen endoscopique régulier tous les 6 mois pendant un an, puis une fois par an pendant 5 ans minimum.

2.5.5. Traitements chirurgicaux

Il s'agit d'un traitement curatif pour les TNE duodénales non métastatiques. Pour les TNE métastatiques, la chirurgie représente le seul traitement potentiellement curatif mais reste associé à un taux élevé de récurrences (8).

2.5.5.1. Prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive

La chirurgie d'épargne parenchymateuse peut être indiquée pour les lésions duodénales de petite taille et sans métastase ganglionnaire. Il s'agit soit d'une ampullectomie pour les TNE duodénales péri-ampullaires, soit d'une résection duodénale atypique pour les autres localisations (15,19).

La chirurgie dite radicale est proposée pour les TNE duodénales de localisation péri-ampullaires ou sur le versant pancréatique, supérieures ou égales à 2 cm ou en présence de critères péjoratifs (15,19).

Le duodénum étant un organe profond, son accès n'est pas aisé. Toute chirurgie sur le duodénum nécessite un temps préalable d'exposition et de dissection. Quelle que soit l'intervention, le premier temps consiste en l'exploration de la cavité péritonéale à la recherche d'une dissémination loco-régionale. La dissection débute par le décollement colo-épiploïque afin de pénétrer dans l'arrière-cavité des épiploons ou bourse omentale, et d'accéder à la face antérieure du pancréas. Le geste se poursuit par l'abaissement de l'angle colique droit, puis le décollement du méso-colon transverse permettant d'exposer le *genus inférieur* et le troisième duodénum (Figure 17).

Abaissement de
l'angle colique droit
(flèche inférieure)

Manœuvre de Kocher
(flèche supérieure)

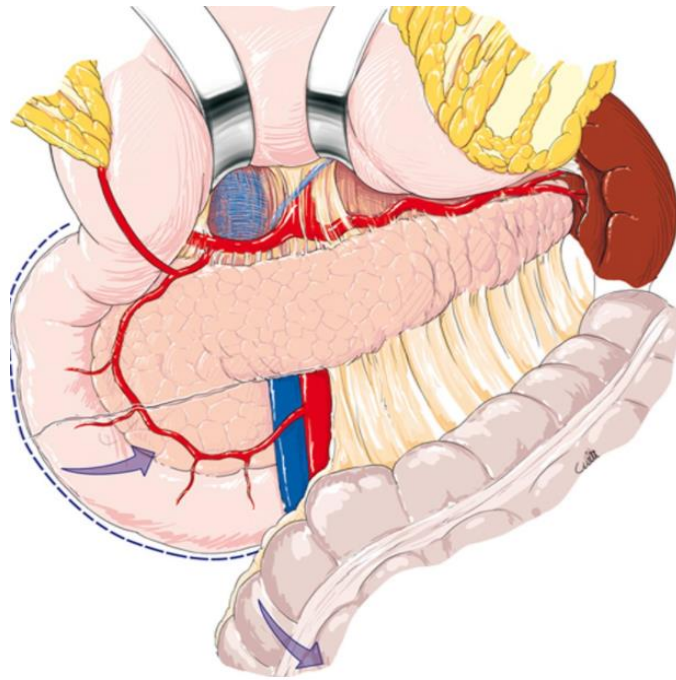


Figure 15 : exposition après décollement colo-épiploïque, EMC (83)

S'en suit la manœuvre de Kocher correspondant au décollement postérieur du bloc duodéno-pancréatique de dehors en dedans, exposant le bord gauche de la veine cave inférieure et libère le deuxième duodénum (Figures 17 et 18).

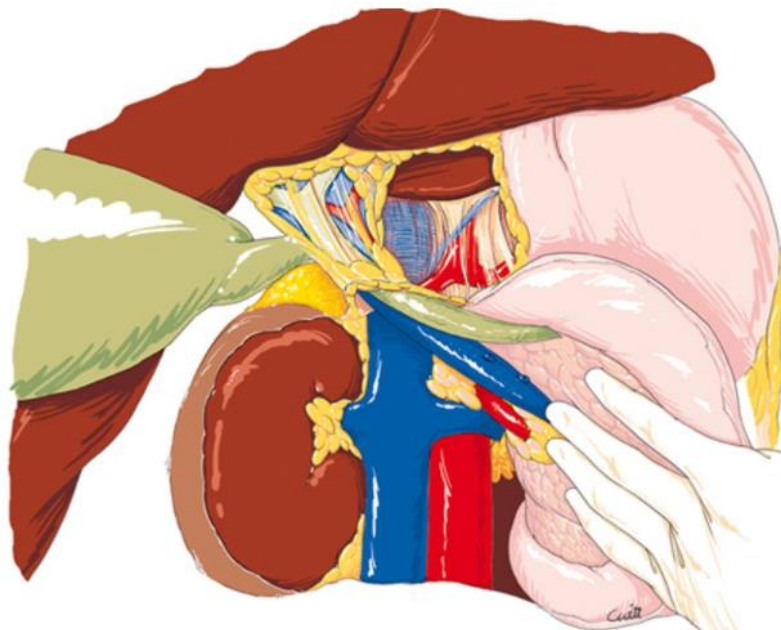


Figure 16 : exposition après la manœuvre de Kocher, EMC (83)

Il faut libérer entièrement le bloc duodéno-pancréatique par un décollement de la racine du mésentère et un décroissement duodéno-mésentérique si la lésion est située en D3-D4 ou si une duodéno-pancréatectomie céphalique est prévue.

Un curage ganglionnaire doit être réalisé.

2.5.5.1.1. Résection duodénale locale

La résection duodénale locale consiste en une exérèse trans-duodénale par une duodénotomie sans effraction de la glande pancréatique pour réséquer la tumeur avec une marge de sécurité. Il est possible de débiter l'intervention par une cholécystectomie afin d'introduire un guide par le moignon cystique pour repérer la papille plus aisément. La pièce opératoire est envoyée en anatomopathologie pour un examen extemporané avant la reconstruction.

Pour une lésion duodénale, sur le versant anti-pancréatique (Figure 19A), une résection limitée avec une simple suture ou une reconstruction peuvent être réalisées en fonction de la perte de substance. Si le défaut est peu important, une suture transversale par des points séparés est possible (Figure 19B). Si le défaut est trop important, une anse jéjunale est montée en trans-mésocolique pour réaliser une anastomose duodéno-jéjunale associée avec une anse en Y (Figure 19C).

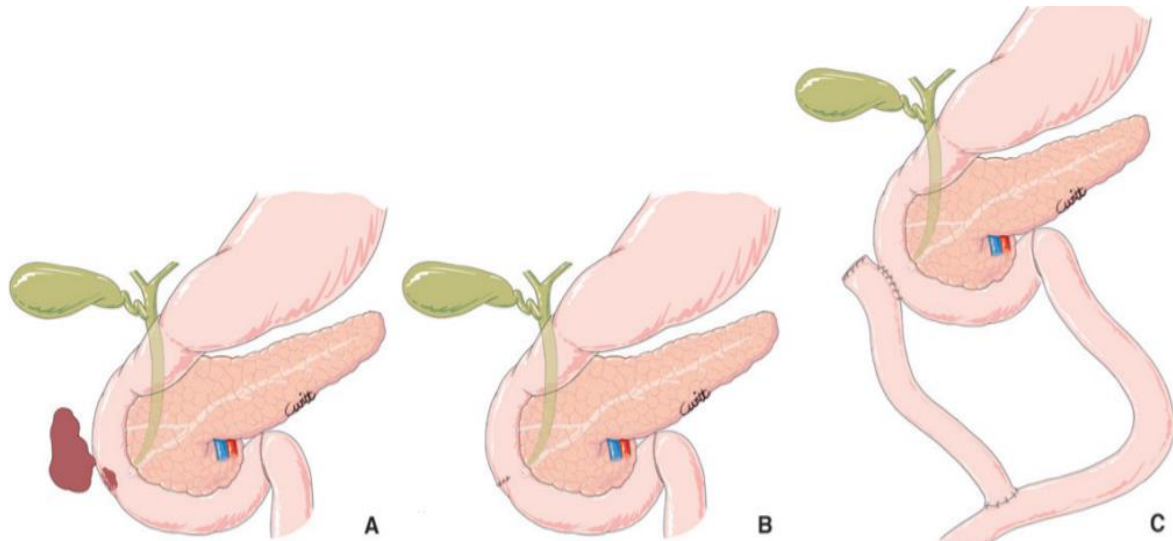


Figure 17 : A) lésion sur le versant anti-pancréatique, B) reconstruction par suture simple, C) reconstruction sur anse en Y, EMC (4)

Pour une lésion duodénale, à distance de la papille, en sus-papillaire ou en sous-papillaire, une résection segmentaire limitée avec une reconstruction peut être réalisée (Figure 20). Si lors de la dissection, la papille mineure est mise en évidence, elle est ligaturée. La résection duodénale segmentaire est effectuée par un double agrafage mécanique. Si la lésion est

située sus-papillaire, la continuité digestive est rétablie par une anastomose gastro-jéjunale sur une anse en Y (Figure 21). Si la lésion est située en sous-papillaire, la continuité digestive est rétablie par une anastomose duodéno-jéjunale (84) (Figure 21).

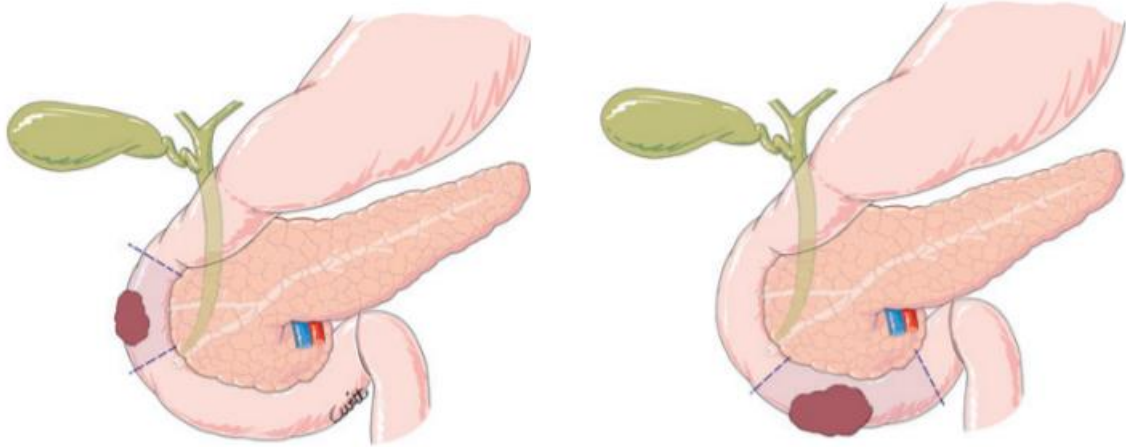


Figure 8 : lésion duodénale sus-papillaire à gauche, lésion duodénale sous-papillaire à droite, EMC (4)

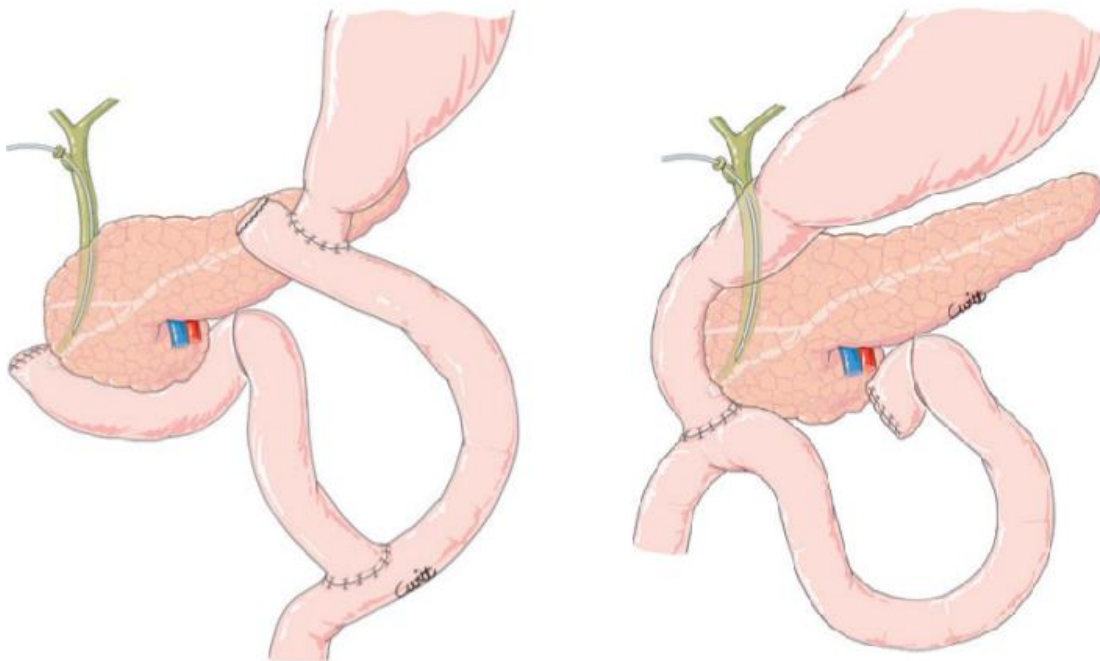


Figure 21 : reconstruction sur anse en Y après antrectomie pour lésion duodénale sus-papillaire à gauche, reconstruction avec anastomose duodéno-jéjunale pour une lésion duodénale sous-papillaire à droite, EMC (4)

2.5.5.1.2. Ampullectomie chirurgicale

Pour une tumeur papillaire ou péri-papillaire, l'incision doit être réalisée en regard de la papille sur le bord antérieur libre du duodénum afin de ne pas léser la voie biliaire principale, la papille ou le pancréas. Il est possible de commencer l'intervention par une cholécystectomie afin d'introduire un guide par le moignon cystique pour repérer la papille plus aisément (Figure 22).

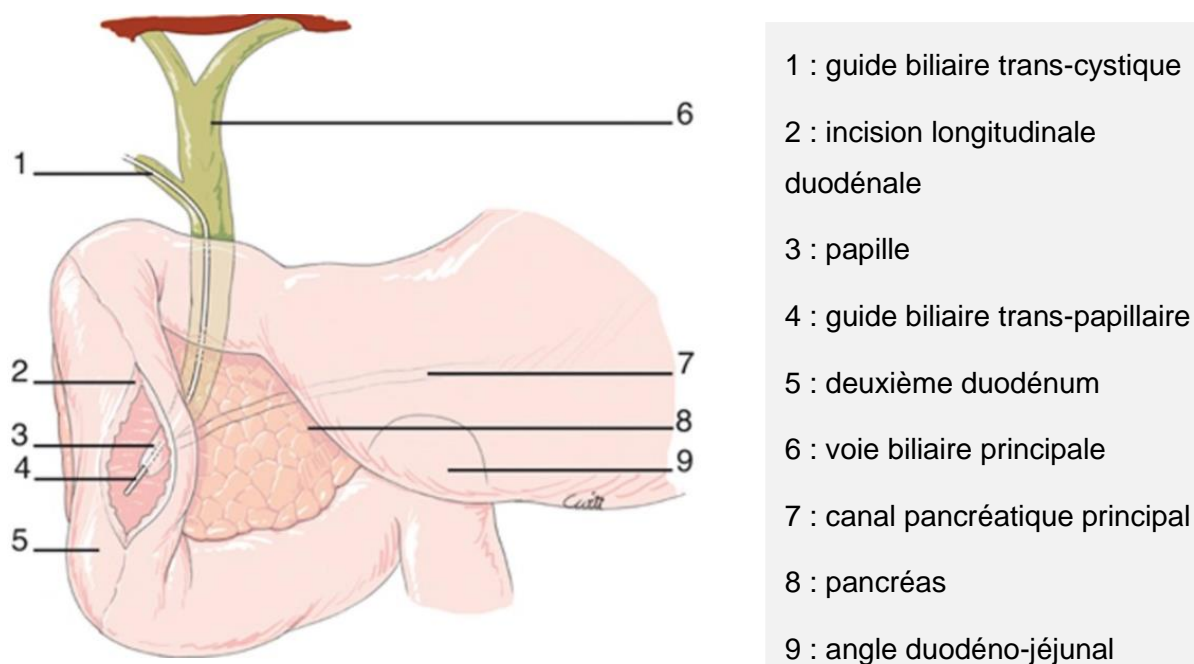


Figure 9 : repérage de la papille par un guide biliaire, EMC (85)

L'incision duodénale est soit longitudinale, soit transversale. L'incision transversale apparaît moins hémorragique ; en effet, les vaisseaux naissent perpendiculairement aux arcades duodéno-pancréatiques. Elle permet également une reconstruction moins sténosante. Son inconvénient principal est l'impossibilité d'étendre l'incision en cas de mauvais repérage de la papille.

La résection se fait à l'aide d'un fil de traction sur la lésion. La libération de la lésion est obtenue après section du canal pancréatique principal et de la voie biliaire principale (Figure 23). Les recoupes biliaire et pancréatique sont envoyées en anatomopathologie pour un examen extemporané.

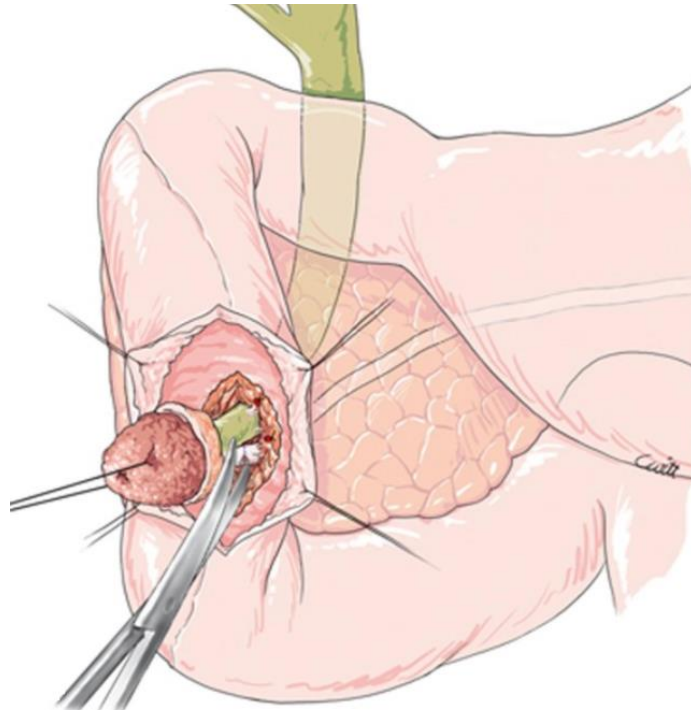


Figure 10 : exérèse de la lésion ampullaire par section des voies biliaire et pancréatique, EMC (85)

La reconstruction passe par la ré-implantation de la voie biliaire principale et du canal pancréatique principal au duodénum par des points séparés au fil résorbable et une suture entre les deux par des points séparés au fil résorbable (Figure 24).

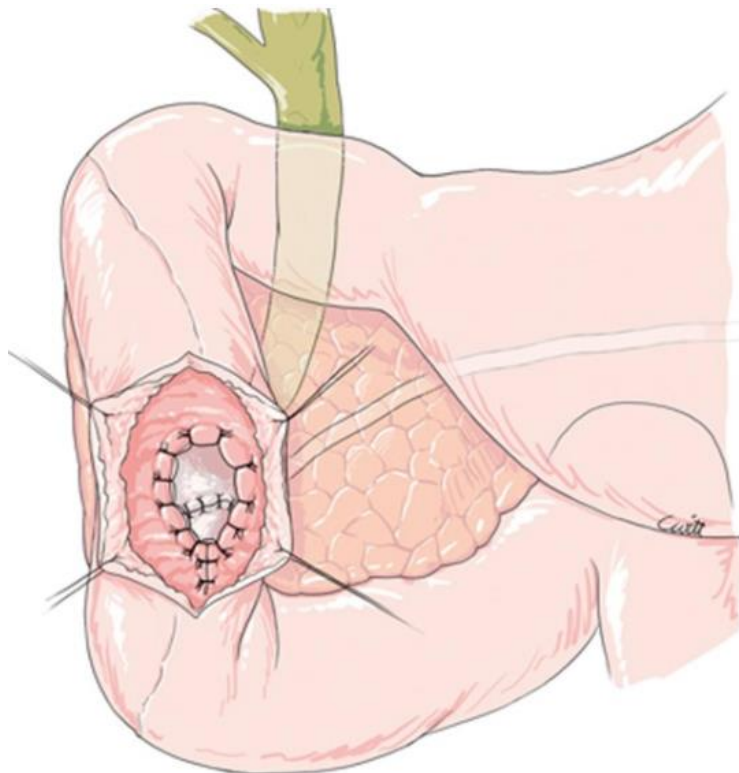


Figure 11 : ré-implantation de la voie biliaire principale et du canal pancréatique principal, EMC (85)

La fermeture duodénale se fait par une suture en un plan à points séparés au fil résorbable (Figure 25). La suture peut être protégée par une omentoplastie ou de la colle biologique.

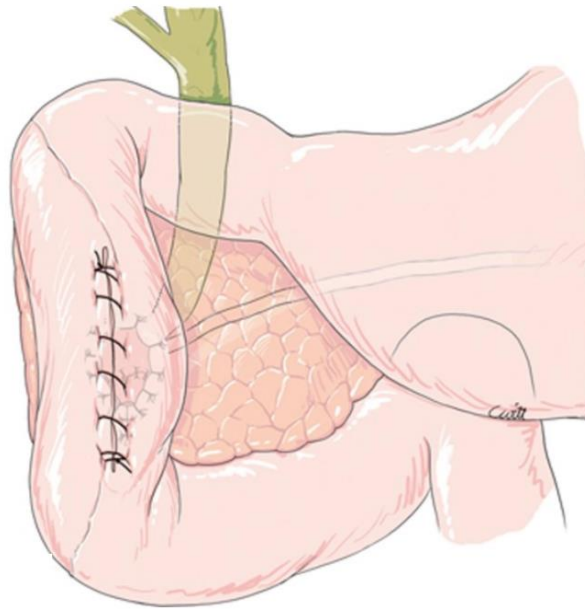


Figure 12 : fermeture de la duodénotomie, EMC (85)

Pour ne pas méconnaître une plaie de la voie biliaire principale, une cholangiographie avec un test au bleu de méthylène peut être réalisée par le drain trans-cystique.

Les avantages sont un temps opératoire plus court et un geste moins morbide que la duodéno-pancréatectomie céphalique. La morbidité post-opératoire reste dominée par le risque de fistule duodénale (85).

2.5.5.1.3. Duodéno-pancréatectomie céphalique

La duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) consiste en la résection du bloc duodéno-pancréatique, le plus souvent de l'antré du pylore, de la première anse jéjunale et de la voie biliaire principale et de la vésicule biliaire (Figure 26).

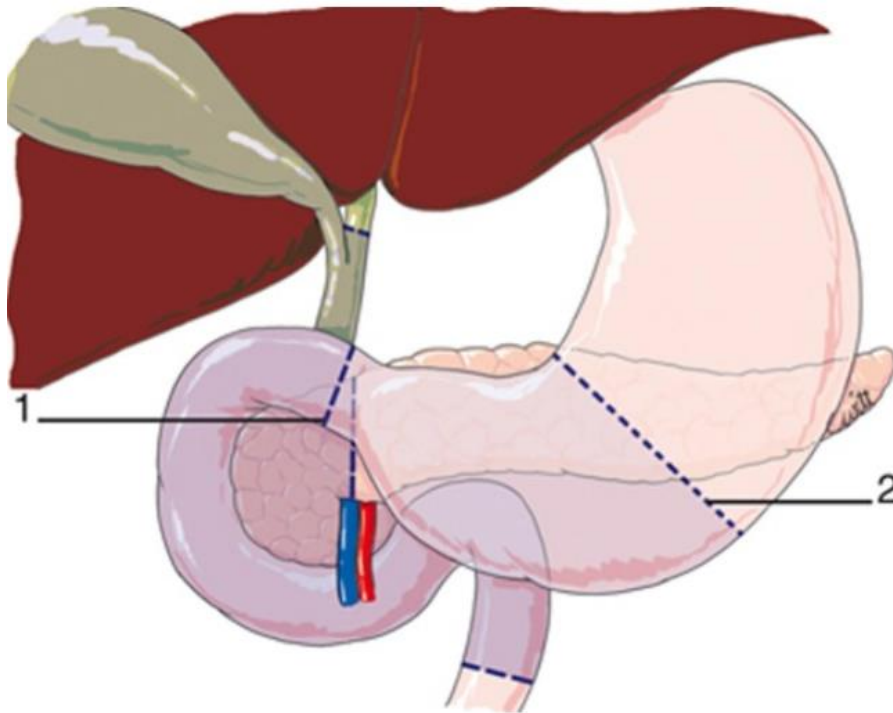


Figure 26 : duodéno-pancréatectomie céphalique sans conservation pylorique (1) ou avec conservation pylorique (2), EMC (83)

La voie d'abord la plus utilisée est la voie ouverte mais depuis plusieurs années, il se développent la voie coelioscopique voir robot assistée. Classiquement, la duodéno-pancréatectomie céphalique est réalisée par laparotomie sous-costale mais une laparotomie médiane peut être envisagée si le patient est mince.

Après le décollement colo-épiploïque, l'abaissement de l'angle colique droit et la manœuvre de Kocher, la dissection se poursuit au bord inférieur de l'isthme du pancréas par l'abord de la veine mésentérique supérieure à sa face antérieure après section de la veine gastro-épiploïque droite le plus souvent. Ensuite, il s'agit de la tunnelisation rétro-isthmique pancréatique par une dissection ascendante à la face antérieure de la veine mésentérique supérieure jusqu'à la région de la faux de l'artère hépatique commune (Figure 27).

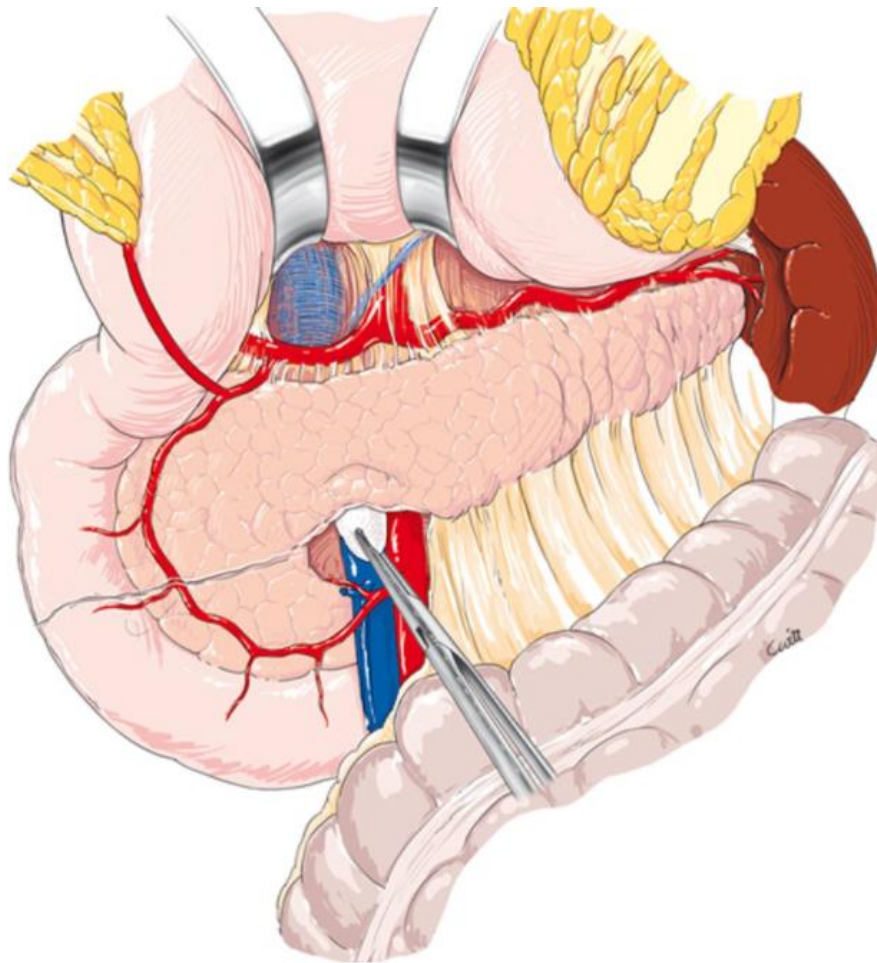


Figure 13: tunnelisation rétro-isthmique, EMC (83)

Après dissection de l'artère hépatique commune et identification de l'artère hépatique propre et de l'artère gastro-duodénale, un test de clampage de l'artère gastro-duodénale peut être effectuée avant section afin de s'assurer de l'absence de sténose hémodynamiquement significative du tronc cœliaque. L'intervention se poursuit par la section gastrique avec ou sans conservation pylorique, par la section de la voie biliaire principale au-dessous de la convergence associée à la cholécystectomie, et enfin par la section jéjunale après décroissement duodéno-mésentérique et la section pancréatique. La tranche pancréatique est envoyée en anatomopathologie pour un examen extemporané. La résection se termine par la section des collatérales veineuses droites et postérieures de l'axe veineux mésentérico-porte permettant d'exposer la lame rétro-portale (Figure 28).

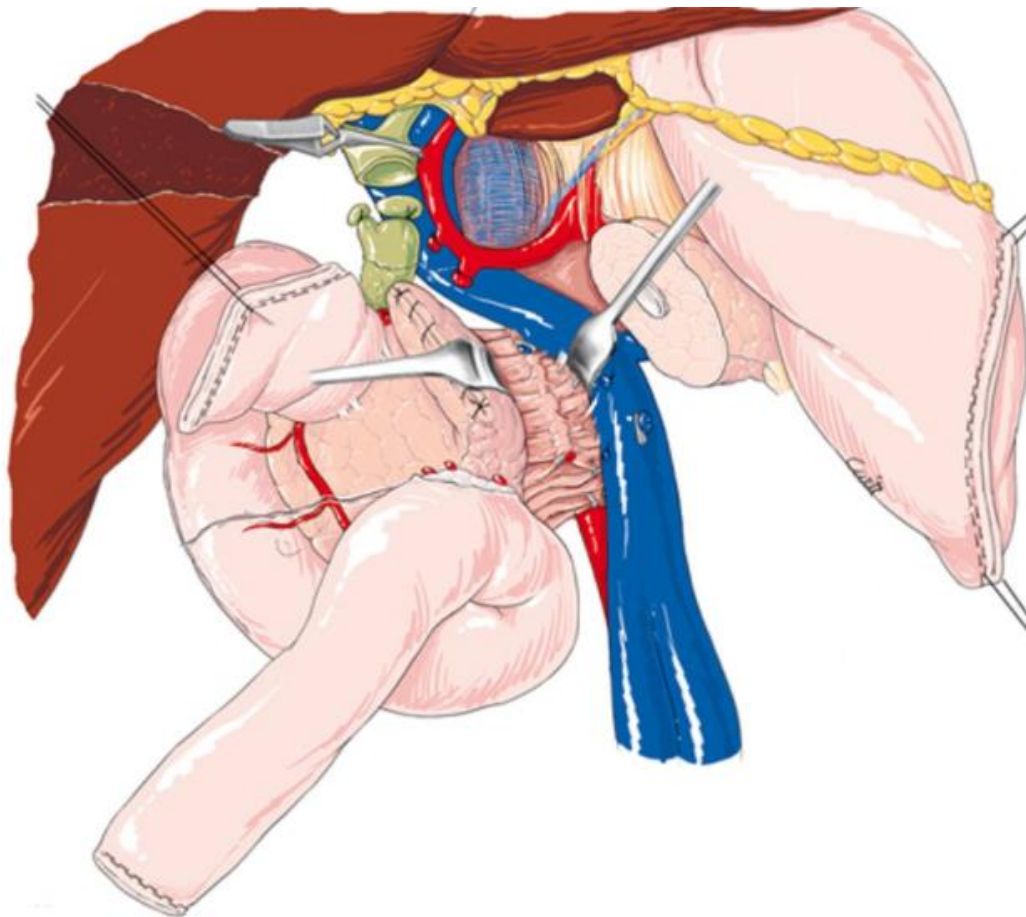


Figure 14 : exposition de la lame rétro-portale, EMC (83)

La reconstruction se fait par la réalisation de trois anastomoses. La première est l'anastomose du pancréas soit avec l'estomac, soit avec une anse jéjunale. La deuxième anastomose est biliaire entre la voie biliaire principale et l'anse jéjunale. La troisième anastomose est alimentaire entre l'estomac et l'anse jéjunale (83) (Figure 29).

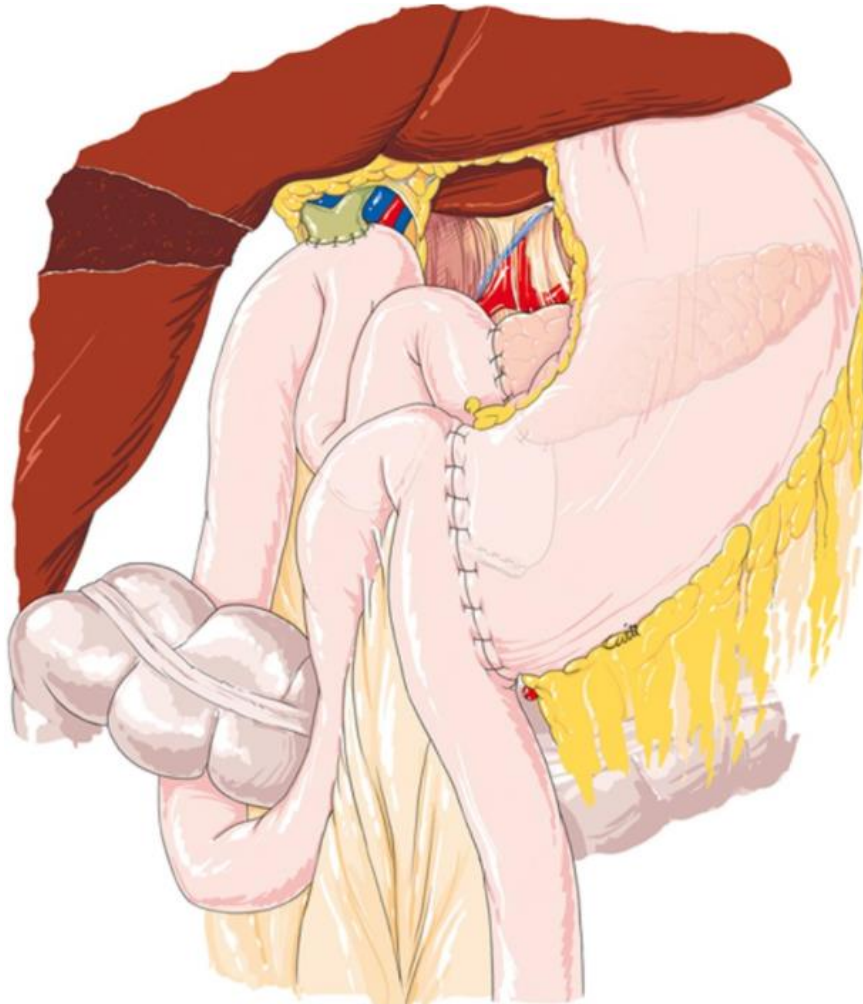


Figure 29 : reconstruction par une anastomose pancréatico-jéjunale, hépatico-jéjunale et gastro-jéjunale pré colique selon Child, EMC (83)

Cette chirurgie est lourde avec un risque de mortalité de 5 % dans les centres spécialisés (86). La morbidité de la chirurgie est d'environ 50 % et requiert une prise en charge multidisciplinaire avec les radiologues interventionnels, les gastro-entérologues et les anesthésistes-réanimateurs. Les complications chirurgicales par ordre de fréquence sont la gastroparésie, les collections intra-abdominales ou pariétales, les fistules pancréatiques, biliaires ou gastriques, l'hémorragie, la pancréatite, la cholangite et l'iléus post-opératoire.

La gastroparésie survient dans 19 – 57 % des patients. Elle correspond à l'impossibilité d'ôter la sonde naso-gastrique avant J14 post-opératoire ou l'aspiration gastrique au-delà du 7^{ème} jour post-opératoire. Son mécanisme est multifactoriel et reste mal compris. L'érythromycine, agoniste du récepteur de la motiline dont le taux est abaissé après cette chirurgie, est efficace en prévention primaire mais aussi en traitement de la gastroparésie (87).

La fistule pancréatique se définit par la persistance de liquide pancréatique au-delà du 3^{ème} jour post-opératoire avec un taux d'amylasémie dans le liquide de drainage trois fois supérieur à celui du sang (88). Elle survient entre 2 % et 20 % des chirurgies en fonction des définitions utilisées. L'administration d'octréotide en per et post-opératoire diminue son taux d'incidence. Les facteurs de risque de fistule pancréatique sont un canal pancréatique principal fin (< 3mm), un pancréas mou, des pertes sanguines élevées et une résection étendue aux organes adjacents ou une résection vasculaire (89,90). La sévérité de la fistule est exprimée selon trois grades en fonction de la répercussion clinique et du type de traitement instauré. Le grade A est une fistule pancréatique biologique sans retentissement clinique, ni modification de la prise en charge, ni allongement du temps d'hospitalisation. Le grade B impose un changement de prise en charge (mise à jeun, nutrition parentérale, analogue de la somatostatine, antibiotique, drainage de la fistule). Le grade C traduit un état septique grave pouvant être associé à une dysfonction d'organe. Une reprise chirurgicale est souvent nécessaire ; soit une réparation de l'anastomose et un drainage large de la fistule, soit une modification de l'anastomose ou soit une totalisation de la pancréatectomie.

L'hémorragie est la complication la plus grave et survient dans 1 % à 8 % des cas. Elle est responsable de 11 % à 38 % de la mortalité de la DPC (91). Une hémorragie est précoce quand elle survient dans les 24 premières heures sur un défaut d'hémostase ou une coagulopathie post-opératoire. Une hémorragie tardive survient au-delà des 24 premières heures, secondaire à une érosion vasculaire sur une fistule pancréatique, à la formation d'un pseudo-anévrysme ou d'une ulcération anastomotique. Un saignement digestif à type de méléna ou des rectorragies peut apparaître, soit secondaire à un saignement endoluminal sur une ligne d'agrafes, soit secondaire à un saignement extra-luminal important. La prise en charge combine des manœuvres endoscopiques, de radiologies interventionnelles, voire de reprise chirurgicale.

Une insuffisance pancréatique exocrine est fréquente avec l'apparition d'une stéatorrhée pouvant entraîner une perte de poids et une dénutrition. Cette complication se contrôle par l'ingestion d'extraits pancréatiques permettant une meilleure digestion des lipides.

Une insuffisance pancréatique endocrine peut apparaître ou aggraver un diabète préexistant. Une surveillance glycémique doit être réalisée en post-opératoire et selon le résultat, un traitement anti-diabétique doit être instauré ou adapté.

2.5.5.2. Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques

La localisation des métastases hépatiques est souvent bi-lobaire difficilement accessible à un traitement chirurgical d'emblée. La survie globale est de plus 70 % à 5 ans et la survie sans récurrence est de 91 % si une résection hépatique complète est effectuée (92). Les patients éligibles sont ceux avec des métastases hépatiques sans métastases extra-hépatiques avec un futur foie restant suffisant et une évolutivité lente de la maladie (92). Une stratégie en deux temps peut être proposée si les lésions sont bi-lobaires. La première étape correspond la résection de la tumeur primitive associée à des résections atypiques hépatiques du foie gauche. Si le volume du futur foie restant n'est pas suffisant, il faut envisager une embolisation au moins portale avant la chirurgie hépatique droite. Une fois l'hypertrophie du foie gauche atteinte, une hépatectomie droite peut être effectuée, en général au bout de 3 semaines. Cette stratégie permet d'atteindre 94 % de survie globale et 50 % de survie sans récurrence à 5 ans (93).

Il existe également une prise en charge palliative chirurgicale des métastases hépatiques. Elle consiste à réséquer au moins 90 % du foie tumoral pour contrôler un syndrome carcinoïde réfractaire et peut dans certains cas augmenter la survie (94,95).

2.5.5.3. Place de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique a une place exceptionnelle dans la prise en charge des métastases hépatiques sur TNE. La maladie doit être peu agressive avec un Ki67 inférieur à 10 %, d'évolution lente, avec un envahissement hépatique inférieur à 50 % et après 2 à 3 lignes de traitements systémiques différents. Les contre-indications sont une tumeur avec une faible différenciation cellulaire, une cardiopathie carcinoïde ou la présence de métastases extra-hépatiques. Le bilan pré-greffe comporte un TEP au 68-Ga. Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 50 % (96).

2.6. Stratégie

L'urgence dans la prise en charge des TNE est de savoir s'il existe un syndrome sécrétoire associé. Si la TNE se développe sur un syndrome de Zollinger-Ellison avec une hypergastrinémie, l'urgence est à la mise en place d'un traitement inhibiteur de la pompe à protons en raison du risque élevé d'ulcères gastro-duodénaux. Ce traitement ne doit en aucun cas être arrêté. Si une TNE est associée à une décompensation cardiaque droite, il ne faut pas méconnaître un syndrome carcinoïde compliqué de cardiopathie carcinoïde. Le

syndrome carcinoïde peut être contrôlé par la prise d'analogues de la somatostatine à longue durée d'action, la résection du primitif et des éventuelles métastases hépatiques. Toute intervention chirurgicale ou anesthésie générale doit être préparée car il existe un risque important de crise carcinoïde caractérisée par un relargage massif de peptides hormonaux vasoactifs. Ces derniers peuvent provoquer des changements brutaux de la tension artérielle, des troubles du rythme cardiaque, une bronchoconstriction, voire un collapsus cardio-vasculaire. Les analogues de la somatostatine associés à des anti-histaminiques permettent de prévenir une crise carcinoïde aiguë (97).

Dans le cadre d'un patient avec une NEM1 suspectée ou prouvée, il faut rechercher des TNE pancréatiques qui sont volontiers multiples et des gastrinomes surtout en cas de syndrome de Zollinger-Ellison. D'autre part, il faut rechercher et traiter une hyperparathyroïdie, qui est souvent la première manifestation et entrée dans la maladie.

Une surveillance active ou un traitement par analogue de la somatostatine à visée anti-tumorale est proposée pour les TNE bien différenciées de Ki67 inférieur à 10 % avec des métastases hépatiques inférieures à 50 % du volume hépatique, non symptomatiques, non progressives et sans métastases osseuses.

Pour les TNE avec des métastases hépatiques supérieures à 50 % du volume hépatique, pour les TNE avec des métastases extra-hépatiques et pour les TNE avec un Ki67% inférieur à 10 %, la chimio-embolisation artérielle, la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou la radiothérapie interne vectorisée sont indiquées.

Pour les TNE duodénales inférieures à 1 cm, avec un Ki67 faible, ne dépassant pas la sous-muqueuse en écho-endoscopie et sans adénopathie suspectée, un traitement endoscopique est recommandé (Figure 26).

Pour les TNE duodénales supérieures à 2 cm, pour les gastrinomes sporadiques, pour les lésions envahissant la musculature, de localisation ampullaire ou avec des adénopathies suspectées, un traitement chirurgical est préconisé. Le geste peut être une duodéno-pancréatectomie céphalique ou une résection locale avec curage ganglionnaire (Figure 26).

Pour les lésions entre 1 et 2 cm, il n'existe aucune recommandation. De manière générale, un traitement chirurgical peut être proposé en présence de critère péjoratif et un traitement endoscopique en leur absence (80) (Figure 27).

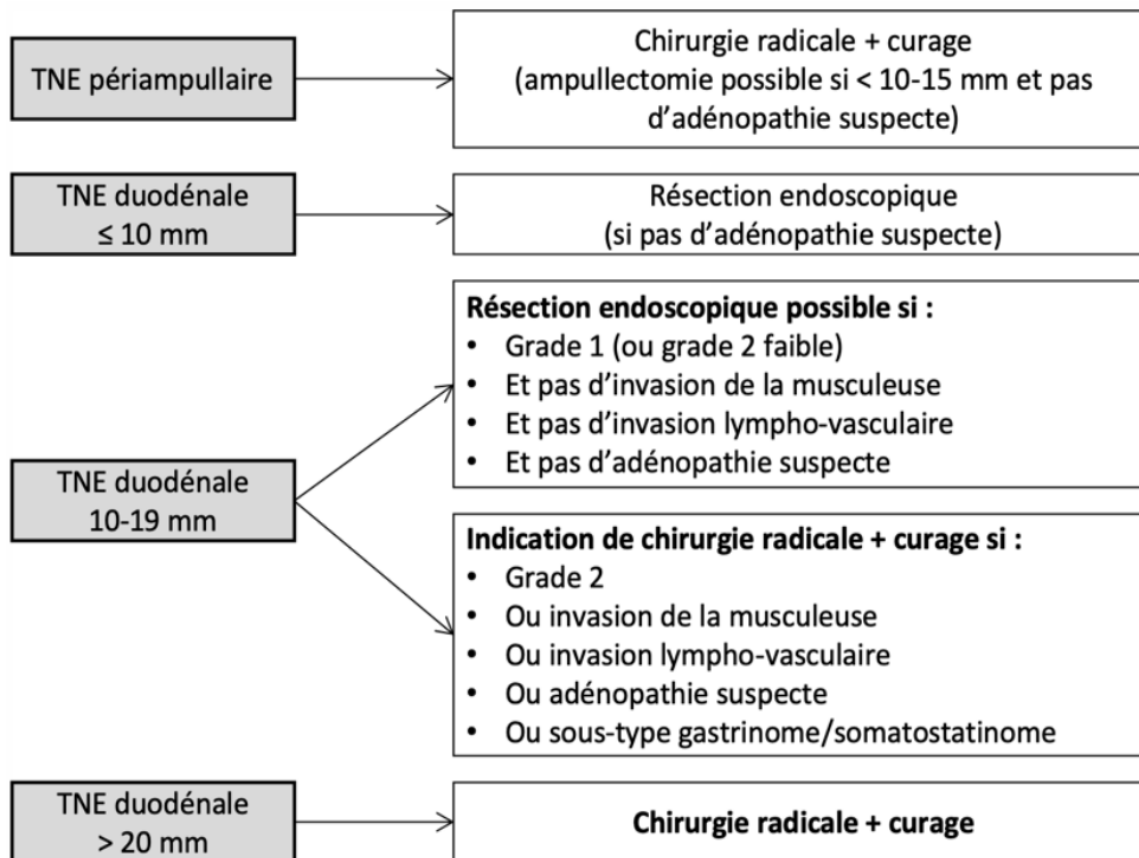


Figure 15 : prise en charge des TNE duodénales, d'après le TNCD (19)

2.7. Pronostic

2.7.1. Facteurs pronostiques

Le pronostic est variable et dépend de plusieurs critères :

- Facteurs histo-pronostiques :

La différenciation cellulaire et l'index de prolifération cellulaire sont des facteurs indépendants (98).

- Stade tumoral :

Les TNE non fonctionnelles ont un envahissement lymphovasculaire et de la musculature de 20 % chacun. Le taux de métastase ganglionnaire est de 4% pour les tumeurs inférieures à 1 cm, de 29 % pour les tumeurs entre 1 et 2 cm et de 56 % pour les tumeurs supérieures à 2 cm avec un taux de métastase à distance de respectivement 0 %, 5 % et 39 %.

L'envahissement local et à distance des TNE fonctionnelles est décrit dans le Tableau 6.

	Gastrinome	Somatostatino-me
Envahissement de la musculéuse	47%	67%
Envahissement lymphovasculaire	44%	76%
Métastases ganglionnaires	50%	< 2 cm : 29% > 2 cm : 70%
Métastases à distance	5%	< 2 cm : 7% > 2 cm : 9%

Tableau 7 : l'envahissement local et à distance des gastrinomes et somatostatino-mes, d'après Vanoli et al., 2017 (22)

Les sites métastatiques les plus fréquents des TNE bien différenciées sont le foie, puis les ganglions régionaux, puis le péritoine, l'os et le poumons (99). Le volume tumoral dans les formes métastatiques est un facteur pronostique, ainsi que les taux élevés de chromogranine A plasmatique et de 5HIAA urinaires (98). L'atteinte du péritoine est de l'ordre de 17 – 33 %. La présence de métastases péritonéales est un facteur péjoratif indépendant. La chirurgie de cytoréduction prolonge la survie si l'ensemble des lésions péritonéales sont réséquées. L'effet de l'association à une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique est mal connu (100).

- Localisation de la TNE :

La localisation ampullaire est associée à un mauvais pronostic en comparaison des autres localisations duodénales. En effet, les TNE ampullaires sont par rapport au reste des TNE duodénales volontiers des carcinome neuro-endocrine (42 % versus 12 %), de grande taille (18 mm versus 10 mm) et ont un taux de métastases à distance plus important (45 % versus 16 %) (101).

Les principaux facteurs pronostiques péjoratifs sont la localisation ampullaire, le grade tumoral G2, l'invasion lymphovasculaire, l'envahissement de la musculéuse et les sous-types gastrinomes et somatostatino-mes (22,101).

2.7.2. Survie

Le taux de survie à 5 ans des TNE duodénales localisées est de 90 – 100 %. Le taux de survie à 5 ans des TNE duodénales à un stade localement avancé est de 65 – 75 %. Le taux de survie à 5 ans des TNE duodénales métastatiques est de 50 – 60 % (15,19).

2.7.3. Récidive

La surveillance post-thérapeutique dépend des facteurs pronostiques tels que le grade tumoral, le stade, le volume tumoral et la résection complète (19). Le principal objectif de la surveillance est de proposer à temps un traitement efficace pour traiter une récurrence. En raison de l'évolution lente de la maladie, la surveillance est longue pour ne pas méconnaître une récurrence métastatique métachrone tardive.

Etude clinique

1. Introduction

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) duodénales sont rares et souvent de découverte fortuite (12). Elles représentent environ 2 % des TNE et 3-5 % des TNE du tube digestif (12,13). La prévalence des TNE augmente depuis plusieurs décennies probablement du fait de l'amélioration des méthodes diagnostiques, de la modification des classifications histologiques, d'une meilleure connaissance de leur entité et de leur enregistrement systématique dans des registres nationaux (7,9,68). L'incidence croissante concerne essentiellement les TNE localisées et de bas grade plutôt que les TNE métastatiques dont l'incidence est stable (9). Les TNE sont classées en fonction de leur différenciation histologique et de leur grade tumoral selon la classification TNM de l'OMS (8^{ème} édition 2017) (102).

La prise en charge des TNE duodénales dépend de leur localisation (ampullaire ou autre), de la taille, de la différenciation histologique, du grade, de la profondeur d'invasion pariétale et de la présence d'adénopathies. La prise en charge est bien codifiée pour les tumeurs inférieures ou égales à 1 cm, celles supérieures ou égales à 2 cm et celles avec une dissémination métastatique (22,75). Les TNE duodénales supérieures ou égales à 2 cm sont plus à risque de dissémination métastatique (103). Les tumeurs péri-ampullaires sont volontiers de grade intermédiaire ou de faible différenciation et donc avec un pronostic plus péjoratif (104). Une résection chirurgicale est souhaitée pour les TNE duodénales supérieures ou égales à 2 cm ou péri-ampullaire ou métastatique (105). Une résection endoscopique est indiquée pour les TNE duodénales inférieures ou égales à 1 cm, bien différenciées, non fonctionnelles et sans invasion loco-régionale ni à distance.

Le débat persiste pour les TNE duodénales entre 1 et 2 cm. La résection endoscopique expose à un risque de résection incomplète et ne permet pas de réaliser de curage ganglionnaire. Le caractère complet de l'exérèse dépend de la technique endoscopique utilisée. En effet, la dissection sous-muqueuse permet une résection de meilleure qualité. Mais cette procédure expose à un risque plus élevé de perforation et donc doit être réservée à des équipes entraînées (78,79). De plus, il n'est pas certain que la positivité des marges de résection engendre directement un risque accru de récurrence de la maladie (106). A contrario, des patients avec des prélèvements stériles de matériel tumoral après nouvelle résection endoscopique pour résection incomplète peuvent présenter des métastases ganglionnaires par la suite (80). Par ailleurs, l'importance pronostique de la métastase

ganglionnaire semble controversée. Selon certains auteurs, les métastases ganglionnaires n'ont aucun effet sur la survie (107–109).

Ainsi la prise en charge est diverse avec des procédures plus ou moins invasives allant de la simple résection endoscopique à la duodéno-pancréatectomie céphalique.

L'objectif principal de notre étude était de décrire, en France, la prise en charge des TNE duodénales non métastatiques. L'objectif secondaire était de comparer de façon rétrospective la survie globale et la survie sans récurrence des TNE duodénales pour en déduire des facteurs pronostiques de récurrences.

2. Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective française multicentrique entre le 5 février 2021 et le 3 juillet 2021. Au total, 14 centres faisant partie du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) ont participé à l'étude : AP-HP (Ambroise Paré, Beaujon et Cochin), Angers, Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Limoges, Lyon, Nantes, Poitiers, Reims, Rennes et Strasbourg.

2.1. Population étudiée

Tous les patients pris en charge pour une TNE dans les centres investigateurs mentionnés ci-dessus ont été recherchés. Les critères d'inclusion étaient les patients présentant une ou des TNE duodénale(s) ou ampullaire(s) et non métastatique(s).

Ont été exclus les TNE duodénales ou ampullaires métastatiques, les TNE duodénales ou ampullaires de grade 3, les carcinomes neuro-endocrines, les lésions mixtes neuro-endocrines et non neuro-endocrines (MiNEN) et les patients avec une prédisposition génétique telles que la Néoplasie Endocrine Multiple de type 1 (NEM1) associant des lésions parathyroïdienne, hypophysaire et duodéno-pancréatique et la NeuroFibromatose de type 1 associant des lésions cutanées et nerveuses (NF1).

2.2. Recueil des données

2.2.1. Données des patients

Les données morphologiques, cliniques, biologiques et radiologiques ont été recueillies rétrospectivement au moment du diagnostic. L'utilisation des analogues de la somatostatine ou d'inhibiteurs de la pompe à protons a été notifiée. La présence d'une adénopathie régionale (péri-duodéno-pancréatique, pylorique et hépatique) en écho-endoscopie ou en imagerie a été étudiée. Les éléments de radiologie fonctionnelle recueillis étaient la présence d'une accumulation d'un radiotracer à l'octréoscan, au TEP-18FDG, au 68Ga-DOTATOC et/ou au TEP 18F-DOPA.

2.2.2. Classification

La classification OMS 2019 (Annexe 1) a été utilisée pour déterminer le grade tumoral et la différenciation tumorale. La classification TNM 2017 (Annexe 2) a été utilisée pour déterminer le stade tumoral.

2.2.3. Prise en charge

Le bilan des patients comportait : un bilan biologique à la recherche d'une sécrétion anormale d'une hormone, une ou des imagerie(s) morphologique(s), une ou des image(s) fonctionnelle(s) et un examen endoscopique.

L'écho-endoscopie permettait une classification pré-thérapeutique du stade tumoral.

En fonction des caractéristiques du patient et de sa tumeur, une prise en charge endoscopique ou chirurgicale a été décidée.

La résection endoscopique était soit par mucosectomie, soit par dissection sous-muqueuse, soit par une ampullectomie endoscopique ou soit par une résection transmurale (FTRD).

La résection chirurgicale consistait soit en une résection duodénale atypique, soit en une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC), soit en une antrectomie, soit en une ampullectomie chirurgicale ou soit une intervention duodénale associée à d'autres résections.

Un traitement complémentaire endoscopique ou chirurgical pouvait être proposé si le traitement initial n'était pas optimal.

2.2.4. Complications

Nous avons relevé les complications endoscopiques et chirurgicales survenues lors du traitement initial. Les complications étaient classées selon leur délai de survenu. Elles étaient précoces lorsque le délai d'apparition est strictement inférieur à 1 mois et tardive si celui-ci était supérieur ou égal à 1 mois. Les complications chirurgicales étaient classées selon Clavien-Dindo (Annexe 3).

Une *hémorragie* était définie par une extériorisation de sang et une déglobulisation.

Une *perforation* était définie par un tableau abdominal douloureux en lien avec une rupture pariétale duodénale per ou post-endoscopie avec pneumopéritoine au scanner.

Une *fistule pancréatique* était définie par la persistance de liquide pancréatique au-delà du 3^{ème} jour post-opératoire avec un taux d'amylasémie dans le liquide de drainage trois fois supérieur à celui du sang.

Une *fistule biliaire* était définie par l'apparition d'un liquide bilieux dans le liquide de drainage.

Une *gastroparésie* était définie par l'impossibilité d'ôter la sonde naso-gastrique jusqu'au 14^{ème} jour post-opératoire ou par l'aspiration gastrique au-delà du 7^{ème} jour post-opératoire.

2.2.5. Anatomopathologie

Selon la classification TNM de 2017 et la classification OMS 2019, les données anatomopathologiques étaient la taille de la tumeur en millimètres, la localisation tumorale, l'index de prolifération Ki67%, la présence d'embolies péri-nerveux et/ou vasculaires, le nombre de ganglions prélevés et pathologiques ainsi que les marges de résection. Les marges de résection étaient définies en marge saine (R0), en marge tumorale positive microscopiquement (R1) et en marge tumorale positive macroscopiquement (R2). Dans certains cas, les marges de résection n'étaient pas clairement définies.

2.2.6. Suivi

Le suivi débutait dès la première résection endoscopique ou chirurgicale.

Une récurrence était définie anatomopathologiquement sur les prélèvements endoscopiques ou chirurgicaux réalisés pendant le suivi.

2.3. Critères de jugement principal et secondaire

2.3.1. Critère de jugement principal (CJP)

Nous avons réalisé une description des caractéristiques, de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TNE duodénales non métastatiques en France.

2.3.2. Critères de jugement secondaires (CJS)

La survie sans récurrence et la survie globale entre le groupe « résection endoscopique » et le groupe « résection chirurgicale » ont été comparées. Une recherche de facteurs prédictifs de récurrence parmi les principaux critères étudiés tels que l'âge, le sexe, le caractère sécrétant de la tumeur, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, la prise d'analogues de la somatostatine, l'hyperfixation à l'octréoscan, au TEP-18FDG, au TEP-68Ga-DOTATOC et au TEP 18-F-DOPA, la présence d'adénopathie au scanner ou en écho-endoscopie, le stade tumoral (TNM), le grade tumoral (G), l'indice de prolifération Ki67, la taille tumorale, la présence d'embolies péri-nerveux et/ou vasculaires, les marges de résection et le nombre de ganglions atteints, a été envisagée.

Une analyse des complications et des traitements complémentaires associés à chacune des prises en charge (endoscopique versus chirurgicale) a été effectuée.

Une analyse en sous-groupe des patients avec une TNE duodénale entre 11 et 19 mm a également été réalisée.

2.4. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata 11®. Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques a été fixé à 0,05. Les données étaient décrites en effectif et en pourcentage (%) pour les variables qualitatives ou en médianes accompagnées des intervalles interquartiles pour les variables quantitatives (âge, Ki67). Le test du X^2 de Pearson (ou le test de Fisher si l'effectif est inférieur à 5) a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney était utilisé pour la comparaison des moyennes entre deux groupes. La survie globale et la survie sans récurrence étaient estimées selon le modèle de Kaplan-Meier. Un test de log Rank a été utilisé pour effectuer la comparaison de la survie sans récurrence entre les deux groupes.

2.5. Conditions éthiques et réglementaires

Il s'agissait d'une étude rétrospective non interventionnelle pour laquelle le recueil de la non-opposition des patients à l'analyse de leurs données médicales a été effectué. Cette démarche a été validée par le comité d'éthique du CHU de Limoges et enregistrée sous le numéro 461-2021-117.

3. Résultats

De 2000 à 2019, 263 patients ont été pris en charge pour une TNE duodénale non métastatique parmi 14 centres du groupe des tumeurs endocrines (GTE) ayant accepté de participer.

Après avoir exclus 110 patients pour dossiers non retrouvés ou incomplets, prédisposition génétique ou tumeur de grade tumoral 3 (G3) (OMS 2019), 153 patients avec une TNE duodénale non métastatique diagnostiquée entre 2000 et 2019 ont été inclus. La durée médiane de suivi était de 40,6 mois.

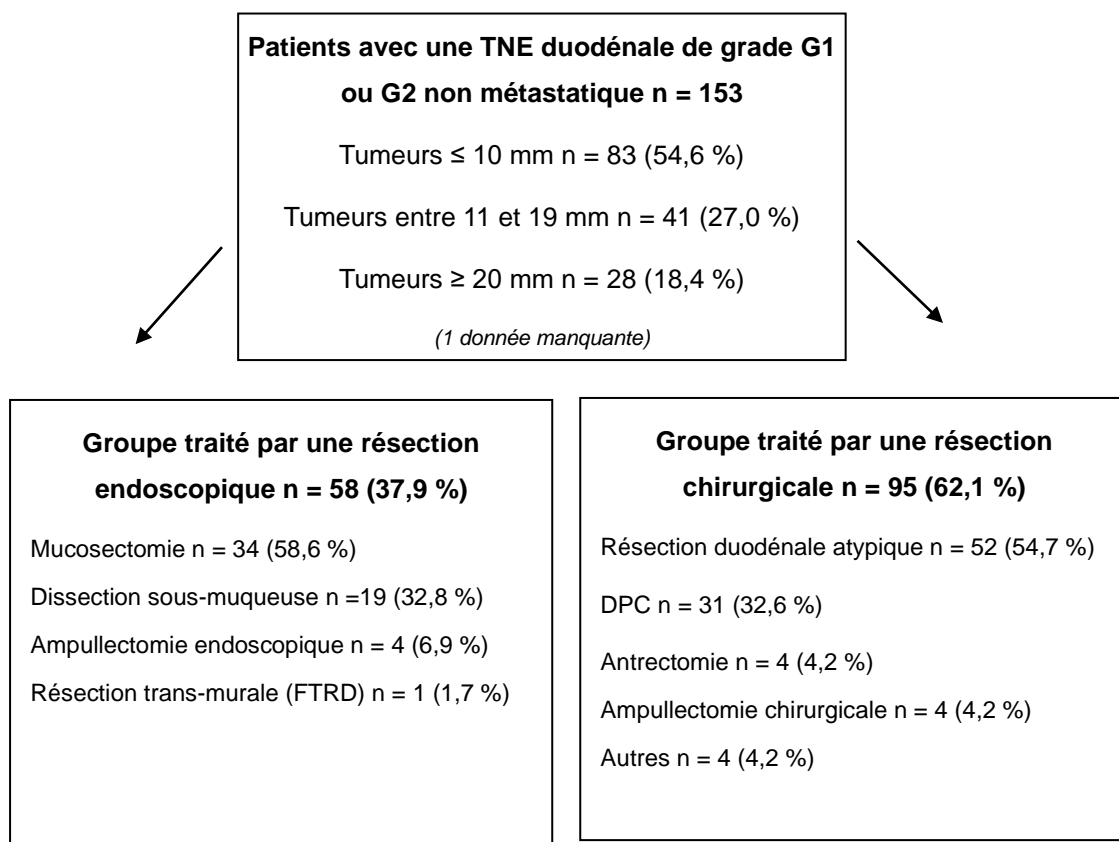


Figure 1 : flow-chart

Parmi les 153 patients inclus, 58 patients (37,9 %) avaient bénéficié d'une résection endoscopique et 95 patients (62,1 %) avaient bénéficié d'une résection chirurgicale (Figure 1).

3.1. Analyse de la prise en charge des TNE duodénales parmi une cohorte rétrospective française

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 1. L'âge médian de la cohorte était de 62 ans qui comportait plus de 50 % d'hommes, environ 50 % des tumeurs de découverte fortuite et de localisation bulbaire.

3.1.1. Groupe « résection endoscopique »

Dans ce groupe, l'âge médian était de 63 ans et comportait 60 % d'hommes. Les tumeurs étaient majoritairement de découverte fortuite (59 %), non sécrétantes (93 %), de localisation bulbaire (67 %), de taille inférieure ou égale à 1 cm (70,2 %) et de grade G1 (86 %). Les patients étaient tous de stade I selon la classification pTNM 2017.

3.1.2. Groupe « résection chirurgicale »

Dans ce groupe, l'âge médian était de 60 ans, avec 56 % d'hommes. 31% des tumeurs étaient de découverte fortuite. Elles étaient le plus souvent non sécrétantes (62 %), de localisation principalement bulbaire (44 %) et (péri)-ampullaire (40 %), de taille inférieure ou égale à 1 cm (45,3 %) et de grade G1 (81 %). Plus de 50% des patients étaient de stade III selon la classification pTNM 2017. 51 patients (53,6 %) du groupe « résection chirurgicale » présentaient un curage ganglionnaire positif. Parmi ces 51 patients, la taille de la tumeur était inférieure ou égale à 1 cm dans 25 cas, entre 11 et 19 mm dans 14 cas et supérieure ou égale à 2 cm dans 12 cas.

Il existait une différence significative entre le groupe « résection endoscopique » et le groupe « résection chirurgicale » concernant le caractère fortuit du diagnostic ($p = 0,001$), le caractère sécrétant de la tumeur ($p < 0,01$), la localisation ($p = 0,026$), la taille ($p = 0,004$), le stade TNM ($p < 0,001$), les marges de résection ($p < 0,001$), le traitement par analogue de la somatostatine ($p = 0,013$) et l'indication théorique à un traitement complémentaire ($p < 0,001$).

Tableau 1. Caractéristiques des patients de l'étude (n = 153)				
Caractéristiques	Population totale n = 153 (%)	Patients avec une résection endoscopique n = 58 (%)	Patients avec une résection chirurgicale n = 95 (%)	<i>P-values p</i>
Sexe masculin	89 (58,1)	35 (60,3)	54 (56,8)	<i>p = 0,670</i>
Age, années (min-max)	62 (25-84)	63 (25-84)	60 (26-83)	NA
Découverte fortuite (n = 136)	64 (47,0)	34 (58,6)	30 (31,6)	<i>p = 0,001</i>
Tumeurs sécrétantes	40 (26,1)	4 (6,9)	36 (37,9)	<i>p < 0,001</i>
Localisation (n = 152)				
Bulbe	81 (52,9)	39 (67,2)	42 (44,7)	<i>p = 0,026</i>
Ampullaire ou péri-ampullaire	55 (35,9)	17 (29,3)	38 (40,4)	
D3/D4	11 (7,2)	1 (1,7)	10 (10,6)	
Multifocal	5 (3,3)	1 (1,7)	4 (4,3)	
Données manquantes	1	0	1	
Présence d'adénopathie lors du bilan initial (n = 122)				
Scanner seul	16 (13,1)	2 (4,3)	14 (18,4)	<i>p = 0,471</i>
Echo-endoscopie seule	5 (4,1)	1 (2,2)	4 (5,3)	
Les deux	8 (6,6)	0 (0)	8 (10,5)	
Données manquantes	31	12	19	
Taille (n = 152)				
≤ 10 mm	83 (54,6)	40 (70,2)	43 (45,3)	<i>p = 0,004</i>
11-19 mm	41 (27,0)	13 (22,8)	28 (29,5)	
≥ 20 mm	28 (18,4)	4 (7,0)	24 (25,3)	
Données manquantes	1	1	0	
Grade (n = 151)				
G1	126 (83,4)	49 (86,0)	77 (81,9)	<i>p = 0,672</i>
G2	25 (16,6)	8 (14,0)	17 (18,1)	
Données manquantes	2	1	1	
Ki67 médian (écart-type)	1 (0-13)	1 (0-10)	1 (0-13)	NA
Hyperfixation métabolique pathologique				
Octréoscan (n = 95)	50 (52,6)	10/31 (32,3)	40/64 (62,5)	NA
TEP 68-Ga-DOTATOC (n = 17)	6 (35,2)	1/5 (20)	5/12 (41,7)	
TEP 18-F-DOPA (n = 2)	0 (0)	0 (0)	0/2 (0)	
TEP 18-F-FDG (n = 2)	2 (100)	0 (0)	2/2 (100)	
Stade pTNM (n = 147)				
Stade I	92 (62,6)	56 (100)	36 (39,6)	<i>p < 0,001</i>
Stade II	5 (3,4)	0 (0)	5 (5,5)	
Stade III	50 (34,0)	0 (0)	50 (54,9)	
Données manquantes	6	2	4	
Marges de résection				
R0	106 (69,3)	25 (43,1)	81 (85,3)	<i>p < 0,001</i>

R1	23 (15,0)	14 (24,1)	9 (9,5)	
R2	4 (2,6)	3 (5,2)	1 (1,1)	
Marges non définies	20 (13,1)	16 (27,6)	4 (4,2)	
Présence d'embolies péri-nerveux	6	0/35	6/68	$p = 0,093$
Présence d'embolies vasculaires	12	2/35	10/68	$p = 0,214$
Traitement par IPP	61	19/40	42/75	$p = 0,500$
Traitement par analogue de la somatostatine	12	1/47	11/55	$p = 0,013$
Indication théorique d'un traitement complémentaire	47 (30,7)	33 (56,9)	14 (14,7)	$p < 0,001$
Reprise endoscopique	5 (3,2)	4 (6,9)	1 (1,1)	$p = 0,357$
Reprise chirurgicale	9 (5,9)	9 (15,5)	0 (0)	
NA : analyse non applicable ; min : minimum ; max : maximum				

3.2. Comparaison des traitements endoscopiques et chirurgicaux pour les TNE duodénaux parmi une cohorte rétrospective française en termes de morbi-mortalité

3.2.1. Comparaison survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR)

Dans notre cohorte, les médianes de survie globale et de survie sans récurrence étaient respectivement de 7 ans et de 1,6 ans. Dans le groupe « résection endoscopique », aucun décès n'était survenu. La médiane de la survie sans récurrence était de 3,2 années. Dans le groupe « résection chirurgicale », les médianes de survie globale et de survie sans récurrence étaient respectivement de 7 ans et de 1,2 années. **Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la survie sans récurrence ($p = 0,709$).** Nous n'avons pas pu comparer les survies globales entre les groupes car nous n'avons pas de décès dans le groupe « résection endoscopique ».

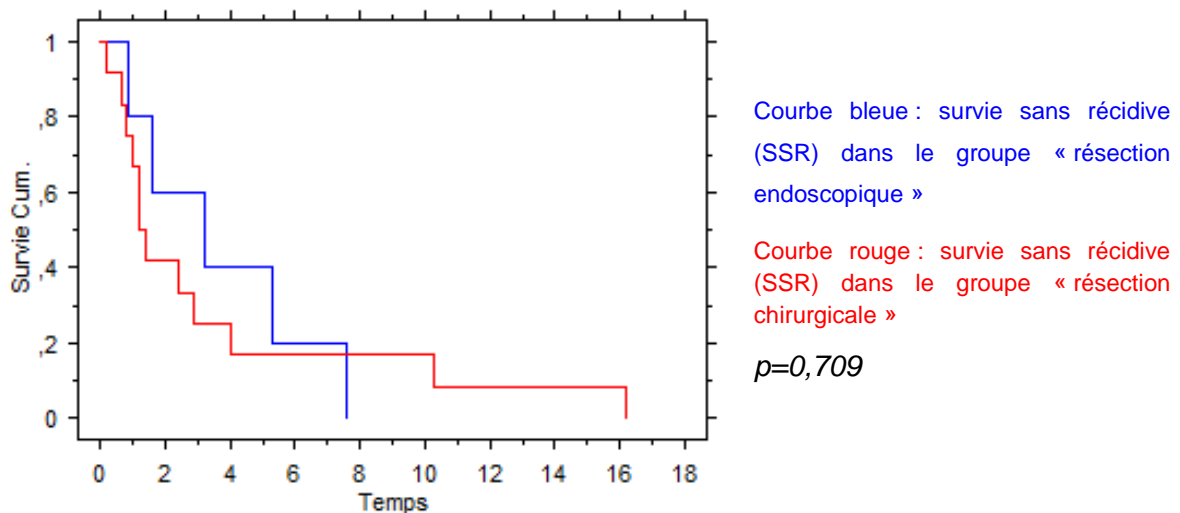


Figure 16 : comparaison des survies sans récurrence (années)

3.2.2. Facteurs pronostiques de récives

Devant l'absence de différence significative de SG et SSR entre les deux groupes de prise en charge (endoscopique versus chirurgie), nous n'avons pas pu effectuer d'analyse uni et multivariée à la recherche de facteurs précis pronostiques de récive.

Ainsi, nous avons décidé d'analyser séparément les complications et les traitements complémentaires associés à chacune des prises en charge.

Nous avons également analysé plus précisément les tumeurs entre 1 et 2 cm dont les recommandations actuelles de prise en charge sont peu précises.

3.2.2.1. Analyse des complications

Les complications chirurgicales étaient plus fréquentes que les complications endoscopiques (6 (13,0 %) versus 40 (42,1 %), $p = 0,001$). Les complications endoscopiques les plus fréquentes étaient la perforation et l'hémorragie. Plus précisément, on comptait 3 complications hémorragiques et 2 perforations. Les complications endoscopiques étaient d'apparition le plus souvent précoce (5 (83,3 %)).

Parmi les complications chirurgicales les plus fréquentes, nous comptons 5 complications hémorragiques, 8 fistules pancréatiques, 4 fistules biliaires et 2 gastroparésies persistantes. Les autres complications rencontrées dans notre étude étaient l'insuffisance pancréatique exocrine, l'insuffisance pancréatique endocrine, la pancréatite post-opératoire, les abcès de paroi, l'infection urinaire ou encore l'apparition d'une éventration. Les complications chirurgicales étaient d'apparition précoce le plus souvent (31 (77,5 %)). Selon la classification des complications chirurgicales de type Clavien-Dindo, nous avons 7 complications de grade 1, 17 complications de grade 2, 4 complications de grade 3a, 5 complications de grades 3b, 2 complications de grade 4a, 3 complications de grade 2b et une complication de grade 5 (2 données manquantes).

Le tableau 2 contient l'analyse des complications endoscopiques et chirurgicales en fonction de quatre critères. Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes selon les critères de localisation, de taille ou de grade. En revanche, **il existait une différence significative pour le groupe « résection chirurgicale » concernant la mise en évidence d'adénopathie lors du bilan initial ($p = 0,017$).**

Tableau 2. Analyse des patients ayant présenté une complication lors de la prise en charge initiale (n = 46)			
Caractéristiques	Complications endoscopiques n = 6 (%)	Complications chirurgicales n = 40 (%)	<i>P-values p</i>
Localisation			
Bulbe	4 (66,7)	19 (47,5)	<i>p = 0,245</i>
Ampullaire ou péri-ampullaire	1 (16,7)	16 (40,0)	
D3/D4	0 (0)	4 (10,0)	
Multifocal	1 (16,7)	1 (2,5)	
Présence d'adénopathie lors du bilan initial (n = 40)			
Scanner seul	0 (0)	5 (14,3)	<i>p = 0,017</i>
Echo-endoscopie seule	1 (20,0)	0 (0)	
Les deux	0 (0)	7 (20)	
Données manquantes	1	5	
Taille			
≤ 10 mm	3 (50,0))	15 (37,5)	<i>p = 0,337</i>
11-19 mm	3 (50,0)	14 (35,0)	
≥ 20 mm	0	11 (27,5)	
Grade (n = 45)			
G1	5 (83,3)	31 (79,5)	<i>p = 0,991</i>
G2	1 (16,7)	8 (20,5)	
Données manquantes	0	1	
<i>NA : analyse non applicable</i>			

3.2.2.2. Analyse des résections incomplètes

Le tableau 3 correspond à l'analyse du caractère incomplet de la résection endoscopique ou chirurgicale en fonction de quatre critères. Quel que soit le type de résection incomplète (R1, R2, marges non définies), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes selon les critères de localisation, de taille, de grade ou d'adénopathie.

Tableau 3. Analyse des résections incomplètes lors du traitement initial (n = 47)			
Caractéristiques	Patients en résection incomplète après un traitement endoscopique premier n = 33 (%)	Patients en résection incomplète après un traitement chirurgical premier n = 14 (%)	P-values p
Résection incomplète			
R1	14 (42,4)	9 (64,3)	<i>p</i> = 0,383
R2	3 (9,1)	1 (7,1)	
Marges de résection non définies	16 (48,5)	4 (28,6)	
Localisation			
Bulbe	25 (75,8)	7 (50,0)	NA
Ampullaire ou péri-ampullaire	8 (24,2)	5 (35,7)	
D3/D4	0 (0)	0 (0)	
Multifocal	0 (0)	2 (14,3)	
Présence d'adénopathie lors du bilan initial (n = 35)			
Scanner seul	1 (4,2)	1 (9,1)	<i>p</i> = 0,368
Echo-endoscopie seule	1 (4,2)	0	
Les deux	0 (0)	1 (9,1)	
Données manquantes	9	3	
Taille (n = 46)			
≤ 1 cm	23 (71,9)	8 (57,1)	<i>p</i> = 0,115
1-2 cm	7 (21,9)	2 (14,3)	
≥ 2 cm	2 (6,3)	4 (28,6)	
Données manquantes	1	0	
Grade (n = 45)			
G1	28 (87,5)	11 (84,7)	<i>p</i> = 0,989
G2	4 (12,5)	2 (15,4)	
Données manquantes	1	1	
NA : analyse non applicable			

3.2.2.3. Analyse du traitement complémentaire et du résidu tumoral

La tableau 4 contient l'analyse de la prise en charge complémentaire et l'analyse du résidu tumoral chez les patients en résection incomplète ou en marges non définies. Les patients avaient davantage bénéficié d'une surveillance que d'une prise en charge complémentaire quel que soit le traitement ($p = 0,037$). Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant le résidu tumoral ($p = 0,417$).

Tableau 4. Analyse du traitement complémentaire et du résidu tumoral (n = 47)			
Caractéristiques	Patients en résection incomplète après un traitement endoscopique premier n = 33 (%)	Patients en résection incomplète après un traitement chirurgical premier n = 14 (%)	P-values p
Surveillance	20 (60,6)	13 (92,9)	p = 0,037
Traitement complémentaire	13 (39,4)	1 (7,1)	
Traitement endoscopique	4 (12,1)	1 (7,1)	NA
Traitement chirurgical	9 (27,3)	0 (0)	NA
Résidu tumoral après traitement complémentaire (n = 14)			
Présence d'un résidu tumoral	7 (63,6)	0 (0)	p = 0,417
Prélèvement stérile	4 (36,4)	1 (100)	
Données manquantes	2	0	
NA : analyse non applicable			

3.2.2.4. Analyse de la prise en charge des TNE duodénales entre 1 et 2 cm

Le tableau 5 contient l'analyse en sous-groupe des TNE duodénales entre 11 et 19 mm. Il n'existait pas de différence significative entre le groupe « résection endoscopique » et le groupe « résection chirurgicale » lors de l'établissement du stade tumoral avant toute prise en charge alors qu'il existait une différence significative sur le stade tumoral post-procédure ($p = 0,003$). 100 % des patients du groupe « résection endoscopique » étaient de stade I selon le pTNM 2017. Tandis que dans le groupe « résection chirurgicale », 44,4 % et 51,9 % des patients étaient respectivement de stade I et de stade III selon le pTNM 2017. Le grade tumoral était équivalent entre les deux groupes ($p = 0,9777$).

Tableau 5. Analyse de la prise en charge des TNE-D entre 1 et 2 cm (n = 41)			
Caractéristiques	Patients avec une résection endoscopique n = 13 (%)	Patients avec une résection chirurgicale n = 28 (%)	P-values p
Stade cTNM pré-procédure			
Stade local usT2 (n = 15)	7 (100)	8 (100)	$p = 1,000$
Données manquantes	6	20	
Présence d'adénopathie lors du bilan initial (scanner et/ou écho-endoscopie) (n = 8)	1 (9,1)	7 (29,2)	$p = 0,387$
Données manquantes	2	4	
Stade pTNM post-procédure (n = 27)			$p = 0,003$
Stade I	13 (100)	12 (44,4)	
Stade II	0 (0)	1 (3,7)	
Stade III	0 (0)	14 (51,9)	
Données manquantes	0 (0)	1	
Grade			$p = 0,977$
G1	12 (92,3)	25 (89,3)	
G2	1 (7,7)	3 (10,7)	
Tumeur sécrétante	0 (0)	9 (32,1)	$p = 0,038$
Localisation (n = 27)			$p = 0,617$
Bulbaire	6 (46,2)	12 (44,4)	
Ampullaire ou péri-ampullaire	6 (46,2)	11 (40,8)	
D3/D4	0 (0)	3 (11,1)	
Multifocal	1 (7,7)	1 (3,7)	
Données manquantes	0	1	
Marges de résection			NA
R0	6 (46,2)	26 (92,9)	
R1	2 (15,4)	2 (7,1)	
R2	0 (0)	0 (0)	
Marges non définies	5 (38,5)	0 (0)	
Curage ganglionnaire (n = 27)			NA
Curage ganglionnaire effectué	NA	25 (92,6)	
Curage ganglionnaire positif	NA	14 (51,9)	
Données manquantes	NA	1	

Indication théorique d'un traitement complémentaire (n = 9)	7 (53,8)	2 (7,1)	NA
Surveillance	2 (28,6)	2 (100)	
Reprise endoscopique	0 (0)	0 (0)	
Reprise chirurgicale	5 (71,4)	0 (0)	
Résidu tumoral (n = 5)	4 (80)	0 (0)	p = 0,007
<i>NA : analyse non applicable</i>			

4. Discussion

Notre avons réalisé une étude nationale française, multicentrique, rétrospective analysant la prise en charge endoscopique et chirurgicale des TNE duodénales, tumeurs hétérogènes d'incidence croissante (7).

Aucune différence de survie n'a été mise en évidence quel que soit le type de prise en charge, traitement endoscopique ou chirurgical, sur notre cohorte française comportant 153 patients.

Au sein de celle-ci, l'âge médian de découverte était de 62 ans. Les TNE duodénales étaient principalement de découverte fortuite, non sécrétantes, de grade 1, de taille inférieure ou égale à 1 cm, localisées au niveau du premier ou du deuxième duodénum et de stade I selon le TNM 2017. Ces données sont en accord avec la littérature, avec notamment l'étude rétrospective multicentrique coréenne de 38 patients de Kim *et al.* (75), l'étude rétrospective italienne de Vanoli *et al.* avec 203 cas de néoplasies neuro-endocriniennes duodénales (NNE) (22), l'étude rétrospective américaine chez 146 patients de Margonis *et al.* (109), l'étude rétrospective américaine chez 1243 patients de Wang *et al.* (110) et l'étude récente rétrospective norvégienne de 32 patients (111).

Dans notre étude, 58 patients (37,9 %) ont bénéficié d'une résection endoscopique et 95 patients (62,1 %) ont bénéficié d'une résection chirurgicale, ce qui est semblable en proportion à d'autres études (22,109).

51 patients (53,6 %) du groupe « résection chirurgicale » ont eu un curage ganglionnaire positif ce qui est similaire aux études de Margonis *et al.*, (58,8 %) et de Gay-Chevallier *et al.* (64 %) (109,112). Dans la littérature, l'impact pronostique de la dissémination métastatique ganglionnaire n'est pas claire. Selon certains auteurs, la présence de métastases ganglionnaires n'a aucun effet sur la survie (108,113) alors que pour d'autres elle en a (17,108,109,113). La présence de métastases ganglionnaires serait liée à la taille de la tumeur. Les tumeurs inférieures ou égales à 1 cm auraient un risque négligeable de dissémination ganglionnaire contrairement aux tumeurs supérieures ou égales à 2 cm dont le risque augmenterait avec la taille (22,106). Mais il est important de souligner que dans l'étude de Mullen *et al.*, 2 patients avec une TNE duodénale inférieure à 1 cm présentaient un envahissement ganglionnaire parmi les 13 patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire (114). De même dans l'étude de Soga *et al.*, nous avons retrouvé 18 TNE duodénales métastatiques parmi les 184 TNE duodénales inférieures à 1 cm (115). Dans notre étude, les 51 patients avec un curage ganglionnaire positif présentaient une taille de tumeur inférieure ou égale à 1 cm dans 25 cas, une taille entre 11 et 19 mm dans 14 cas et

une taille supérieure ou égale à 2 cm dans 12 cas. Selon nous, le seul critère de taille ne permet pas de définir le risque d'envahissement ganglionnaire. Il est donc important d'identifier un ganglion suspect lors des examens radiologiques pré-opératoires (scanner, écho-endoscopie et imageries fonctionnelles) et ainsi guider les possibilités thérapeutiques.

Dans notre étude, les lésions ampullaires ou péri-ampullaires ont davantage bénéficié d'une résection chirurgicale ($p = 0,026$). Cette localisation est sujet à débat dans le choix de 3 procédures thérapeutiques parmi l'ampullectomie endoscopique ou chirurgicale et la duodéno pancréatectomie céphalique (19). Lors de leur diagnostic, les TNE duodénales ampullaires sont souvent localement avancées et ont une survie globale moins bonne que les autres localisations (101,105,106,110). Par conséquent, il est souvent proposé une prise en charge chirurgicale (22).

Dans notre étude, les lésions inférieures ou égales à 1 cm étaient essentiellement prises en charge par voie endoscopique ($p = 0,004$), tandis que la majorité des lésions entre 1 et 2 cm et celles supérieures ou égales à 2 cm par voie chirurgicale ($p = 0,004$). La taille de la tumeur est sujet de débat concernant le risque de récurrence (104,116–118). En effet, ces tumeurs étant de bon pronostic, la prise en charge la moins invasive semble être privilégiée en première intention. Cependant, la taille de la tumeur prédit l'envahissement ganglionnaire (22,109) et donc les tumeurs supérieures à 2 cm devraient bénéficier d'un curage ganglionnaire diagnostique et éventuellement thérapeutique, technique seulement possible par la voie chirurgicale. Dans l'analyse en sous-groupe des TNE duodénales entre 11 et 19 mm, il est intéressant de remarquer que lors du diagnostic pré-procédure du stade tumoral les deux groupes sont équivalents alors que le stade tumoral est différent entre les groupes après résection et analyse anatomopathologique ($p = 0,001$).

Selon la classification pTNM 2017, les patients de stade I étaient majoritaires dans le groupe « résection endoscopique » et ceux de stade III dans le groupe « résection chirurgicale » ($p < 0,001$). En effet, dans une maladie localement avancée, la prise en charge chirurgicale est plus adaptée afin de réaliser un curage ganglionnaire.

Cependant, nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes concernant le grade tumoral alors que le grade 2 est considéré comme un facteur pronostique péjoratif dans la littérature (9,19,22,68). De même, dans l'analyse en sous-groupe des tumeurs entre 11 et 19 mm, le grade tumoral ne permet pas de discriminer les deux groupes.

Les complications chirurgicales étaient plus fréquentes que les complications endoscopiques ($p = 0,001$) alors que les grades, les localisations et les tailles tumorales ne différaient pas entre les deux groupes. Notre taux de complications endoscopiques (13,0 %) est en accord

avec la littérature (75,80,81,103). Dans l'étude de Margonis *et al.*, les complications chirurgicales s'élevaient à 42,5 %, ce qui est proche des 40 % de complications chirurgicales retrouvées dans notre étude (109). Certaines techniques chirurgicales présentant une morbidité importante comme la duodéno-pancréatectomie céphalique, devraient être réservées aux centres de référence. Il est intéressant de noter que, dans notre étude, quel que soit l'examen radiologique pratiqué, la présence d'une adénopathie était associée au risque de complications chirurgicales ($p = 0,017$). Ce résultat peut être expliqué par le fait que la présence d'une adénopathie classe la tumeur à un stade localement avancé et donc privilégie une prise en charge chirurgicale avec une morbidité plus importante que la procédure endoscopique.

Le taux de résection complète était plus important dans le groupe « résection chirurgicale » que dans le groupe « résection endoscopique » ($p < 0,001$). Cependant, la proportion des patients avec des marges non définies était plus importante dans le groupe endoscopique. Le rendement de l'analyse anatomopathologique apparaît donc mauvais en particulier pour les résections endoscopiques (28 %). Le caractère incomplet de la résection est le principal inconvénient de la prise en charge endoscopique. De nombreuses études ont fait le même constat entraînant des prises de décisions difficiles pour la gestion de ces patients (80,109,112). Ces résultats peuvent être expliqués par la fragmentation des prélèvements endoscopiques. Du fait du bon pronostic des TNE duodénales, 60,6% des patients en résection incomplète endoscopique dans notre étude ont bénéficié d'une surveillance active sans traitement complémentaire. En effet dans la littérature, une résection endoscopique incomplète semble ne pas avoir d'impact sur la survie et autorise l'abstention de tout traitement complémentaire (80,104). Ce débat est également d'actualité pour les TNE rectales en résection endoscopique incomplète (119). Dans notre étude, un traitement complémentaire par une nouvelle résection endoscopique ou par une première résection chirurgicale était peu fréquent avec respectivement 4 (12,1 %) et 9 (27,3 %) cas. Il y avait 7 cas de résidu tumoral (63,6 %) et le matériel était stérile de cellules tumorales dans 4 cas (36,4 %). Dans l'étude de Vincula *et al.*, 3 des 14 patients en résection endoscopique incomplète avaient bénéficié d'un traitement chirurgical complémentaire. Chez ces derniers, il n'y avait aucun résidu tumoral sur la pièce opératoire mais une atteinte ganglionnaire fut retrouvée chez 2 patients (80). Ces résultats pourraient être expliqués par une cautérisation des cellules voisines pendant la résection endoscopique.

Nous n'avons pas observé de différence de survie sans récurrence entre le groupe « résection endoscopique » et le groupe « résection chirurgicale ». Les médianes de survie globale et sans récurrence étaient respectivement de 7 ans et 1,6 ans, ce qui est inférieur aux 9 ans et 9,5

ans de l'étude de Margonis *et al.* (109). Nous n'avons pas pu identifier de critères de mauvais pronostic en raison du faible taux de décès dans notre étude.

Une des forces de notre étude est que notre travail est basé sur le recueil national du GTE avec une prise en charge multidisciplinaire spécifique de la pathologie neuro-endocrine. Malheureusement, il doit exister encore de nombreux patients dont la prise en charge est laissée à libre appréciation de médecins ou de chirurgiens non spécialisés de cette pathologie. Notre cohorte compte 153 patients, ce qui est nettement en dessous des 1243 patients de l'étude de Wang *et al.*, basée sur les données de la surveillance épidémiologique des cancers aux États-Unis (SEER). Mais les critères analysés dans leur étude sont peu pertinents ; il s'agit essentiellement de données socio-démographiques. Le grade tumoral, le type de procédure endoscopique ou chirurgicale réalisée, les marges de résections, la présence d'embolies vasculaires ou encore la récurrence ne sont pas analysés dans leur étude (110). Les autres études comportant l'analyse des éventuels facteurs pronostiques ont une puissance quasi-équivalente (22,80,104,109,112).

Notre étude présente quelques limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective avec une trop faible durée de suivi pour identifier toutes les récurrences mais suffisante pour observer les complications post-endoscopiques et post-opératoires. En effet, les TNE sont connues pour avoir une progression lente en particulier celles de bas grade. Par ailleurs, il y a un possible biais de recueil de la mortalité des patients dans ce registre multicentrique.

Les patients n'ont pas été randomisés dans un traitement spécifique. Nous avons simplement observé la prise en charge endoscopique et chirurgicale dans 14 centres français.

Classiquement, les tumeurs avec un possible envahissement de la musculature duodénale sont traitées par voie chirurgicale. Cependant, nous n'avons pas étudié en détail la concordance entre une possible invasion de la musculature en écho-endoscopie et une véritable invasion de la musculature sur les pièces endoscopiques et opératoires afin de critiquer le choix de la prise en charge. Mais, ceci se heurte au mauvais rendement de l'analyse histologique après résection endoscopique, ne permettant pas de conclure sur l'invasion de la musculature dans de nombreux cas.

L'étude débute en 2000 et se poursuit jusqu'en 2019 avec une évolution des classifications, des examens diagnostiques et pronostiques et également des procédures thérapeutiques. Dans les années 1990, l'endoscopie était principalement utilisée pour les tumeurs infra-centrimétriques alors qu'à partir des années 2000, l'utilisation de l'endoscopie s'élargit aux tumeurs entre 1 et 2 cm (110).

Nous proposons que les tumeurs entre 1 et 2 cm soient enregistrées dans un protocole de recherche afin de recueillir les facteurs pronostiques radiologiques et anatomopathologiques pour mieux définir la prise en charge de ces patients.

5. Conclusion

Le type de résection chirurgicale ou endoscopique des TNE duodénales n'a pas d'impact sur l'évolution des résultats à long terme dans notre étude. Une résection endoscopique est préférable pour les lésions inférieures ou égales à 1 cm en raison du faible taux de complications. Cependant, cette technique expose à un risque de résection incomplète mais nous n'avons pas observé d'impact sur la survie. De plus, la majorité des reprises sont stériles de matériel tumoral. Par ailleurs, la voie endoscopique, moins invasive, offre une meilleure qualité de vie aux patients. A contrario, une résection chirurgicale est préférable pour les tumeurs supérieures ou égales à 2 cm, permettant ainsi un *staging* ganglionnaire efficace, même si l'importance pronostique de la dissémination métastatique ganglionnaire n'est pas définie. Il apparaît donc difficile d'orienter la prise en charge sur le simple critère de la taille tumorale. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer le risque de dissémination métastatique et de récurrence selon les différentes modalités de traitement.

Annexes

1. Classification OMS 2019

Classification OMS 2019 des néoplasies neuro-endocrines. * L'index de prolifération Ki67 est déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots). ** L'indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm² (soit une aire totale 10 mm²), d'après le TNCD

Néoplasies neuro-endocrines	Index prolifératif Ki67*	Index mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2 %
Grade 2 (G2)	3%-20%	2%-20%
Grade 3 (G3)	>20%	>20%

Néoplasies neuro-endocrines	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différenciée
TNE G2	G2	Bien différenciée
TNE G3	G3	Bien différenciée
CNE	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine

2. Classification TNM 2017 (TNCD)

Classification TNM 2017 des TNE du duodénum					
T		N		M	
Tx	Evaluation de la tumeur primitive non contributive	Nx	Evaluation ganglionnaire régionale non contributive	Mx	Evaluation métastatique non contributive
T0	Pas de signe de tumeur primitive	N0	Pas de signe de métastase ganglionnaire	M0	Pas de métastase à distance
T1	Duodénum : taille de la tumeur ≤ 1 cm et envahissant de la muqueuse ou de la sous muqueuse Ampoule : tumeur ≤ 1 cm et confinée au sphincter d'Oddi	N1	Métastases ganglionnaires régionales	M1a	Métastase hépatique uniquement
T2	Duodénum : tumeur > 1 cm ou envahissant la musculature Ampoule : taille > 1 cm ou envahissant la sous-muqueuse ou la musculature			M1b	Métastase disséminée à au moins une localisation extra-hépatique
T3	Tumeur envahissant le pancréas ou le tissu péri-pancréatique			M1c	Métastases hépatique et extra-hépatique
T4	Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents				

3. Classification des complications chirurgicales de Clavien-Dindo 2009

Grade 1	Toute déviation des suites post-opératoires sans utilisation de médicaments autres que les antalgiques, les antipyrétiques, les analgésiques, les diurétiques et électrolytes, ni intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique
Grade 2	Complication nécessitant un traitement médicamenteux dont les transfusions de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale
Grade 3a	Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique sans anesthésie générale
Grade 3b	Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique avec anesthésie générale
Grade 4a	Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs en raison d'une seule dysfonction d'organe
Grade 4b	Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs en raison d'une dysfonction multi-organique
Grade 5	Décès du patient

Liste des abréviations

5HIAA : acide 5-hydroxy-indolacétique

APUD : système endocrinien amine precursor uptake decarboxylase

ASA : score american society of anesthesiologists

Charlson : index de comorbidité

CHU : centre hospitalier et universitaire

Clavien Dindo : classification des complications chirurgicales

CNE : carcinome neuro-endocrine

CNE-D : carcinome neuro-endocrine duodéal

DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique

Duodénum : premier duodénum D1, deuxième duodénum D2, troisième duodénum D3 et quatrième duodénum D4

ENETS : european neuro-endocrine tumor society

FTRD : résection trans-murale par le système « full thickness resection »

GIST : tumeur stromale gastro-intestinale

Grade : grade 1 G1, grade 2 G2 et grade 3 G3

GTE : groupe des tumeurs endocrines

MiNEN : tumeur mixte neuro-endocrine et non neuro-endocrine

MiNEN-D : tumeur mixte neuro-endocrine et non neuro-endocrine duodénale

NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1

NF1 : neurofibromatose de type 1

NNE : néoplasie neuro-endocrine

NNE-D : néoplasie neuro-endocrine duodénale

OMS : organisation mondiale de la santé

RENATEN : réseau national des tumeurs neuro-endocrines

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RIV : radiothérapie interne vectorisée

RTM : radiothérapie métabolique

SEER : surveillance, epidemiology, and end results program

SG : survie globale

SSR : survie sans récurrence

TEP-18FDG : tomographie par émission de positons au 18-fluoro-deoxy-glucose

TEP 18F-DOPA : tomographie par émission de positons à la 18-fluoro-dihydroxy-phénylalanine

TEP 68Ga-DOTATOC : tomographie par émission de positons au 68-gallium

TNCD : thésaurus national de cancérologie digestive

TNE : tumeur neuro-endocrine

TNE-D : tumeur neuro-endocrine duodénale

TNM : classification avec T pour tumeur, N pour ganglion et M pour métastase. cTNM correspond à la classification clinique. pTNM correspond à la classification anatomopathologique

VEGF : vascular endothelial growth factor

usTN : classification échographique de l'infiltration pariétale T et de la dissémination ganglionnaire N

Bibliographie

1. Appareil digestif - Embryologie et histologie humaines - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229473779400010X>
2. Estomac – Duodénum - Les fondamentaux de la pathologie digestive - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294731181000023#hl0000370>
3. Coquerel-Béghin D. Abdomen. In: Drake F Richard L, PhD, Wayne Vogl F A, PhD, Mitchell F Adam WM, MBBS, FRCS, éditeurs. Gray's Anatomie - Les fondamentaux [Internet]. 2018. p. 139-214. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294752735000040>
4. Schwarz L, Codjia T, Tuech J-J. Chirurgie duodénale pour lésions bénignes : indications et techniques. Wwem-Premiumcomdatatraitest0140-84667 [Internet]. 8 janv 2020 [cité 28 juin 2021]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1344003>
5. Tube digestif - Anatomie et cytologie pathologiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758874000043#hl0003839>
6. Crenn P. Digestion et absorption. :18.
7. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 15 févr 2015;121(4):589-97.
8. Masson E. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1279598/tumeurs-neuroendocrines-du-tube-digestif>
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335-42.
10. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. déc 2010;105(12):2563-9.
11. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. févr 2010;45(2):234-43.
12. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. oct 2005;19(5):675-97.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after « carcinoid »: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063-72.

14. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol.* juill 2007;102(7):1464-73.
15. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):74-87.
16. Dogeas E, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, Hruban RH, Makary MA, et al. Duodenal and Ampullary Carcinoid Tumors: Size Predicts Necessity for Lymphadenectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* août 2017;21(8):1262-9.
17. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):119-24.
18. Traitement endoscopique des tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales | SpringerLink [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11725-017-0745-8>
19. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, 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). *Dig Liver Dis.* mai 2020;52(5):473-92.
20. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 15 oct 2001;92(8):2204-10.
21. Schmocker RK, Wright MJ, Ding D, Javed AA, Cameron JL, Laffaro K, et al. Duodenal, ampullary, and pancreatic neuroendocrine tumors: Oncologic outcomes are driven by tumor biology and tissue of origin. *J Surg Oncol.* févr 2021;123(2):416-24.
22. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, Grillo F, Albarello L, Inzani F, et al. Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. *Neuroendocrinology.* 2017;104(2):112-25.
23. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med.* oct 2017;33(5):324-30.
24. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* déc 2018;31(12):1770-86.
25. Scoazec J-Y, Couvelard A, Monges G, Guyétant S, Bisot-Locard S, Parot X, et al. Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey among French Pathologists (the PRONET Study). *Neuroendocrinology.* 2017;105(1):67-76.

26. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley [Internet]. Wiley.com. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-ar/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
27. Masson E. Gastrine [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/es/article/50002/gastrine>
28. Masson E. Somatostatine [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/947917/somatostatine>
29. Mansencal N, Dubourg O. La cardiopathie carcinoïde. MISE AU POINT. :4.
30. van der Horst-Schrivers ANA, Wymenga ANM, Links TP, Willemse PHB, Kema IP, de Vries EGE. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:28-32.
31. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2011;40(1):111-34, viii.
32. Jacques J, Albouys J, Dahan M, Rivory J, Legros R, Lepetit H, et al. Tout savoir sur les techniques de résection endoscopique! *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mai 2019;26(5):481-508.
33. Imagerie des tumeurs duodénales - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1879852720884329#hl0000431>
34. Zappa M, Hentic O, Vullierme M-P, Lagadec M, Ronot M, Ruzsniwski P, et al. Is visual radiological evaluation of liver tumour burden in patients with neuroendocrine tumours reproducible? *Endocr Connect*. janv 2017;6(1):33-8.
35. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2005;23(1):70-8.
36. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme M-P, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. août 2013;268(2):390-9.
37. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, Deguelte-Lardièrre S, Brixi H, Kianmanesh R, et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. 2017;104(3):264-72.
38. Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2008;26(6):963-70.
39. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin

receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):665-71.

40. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):186-94.
41. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, et al. 68Ga-DOTATATE Compared with 111In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2016;57(6):872-8.
42. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruszniewski P, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;94(4):1295-301.
43. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):943-66.
44. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):196-200.
45. M V, R D, P C. La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : mise au point après le congrès de l'ENETS 2019: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Development after the ENETS 2019 Congress. *Ann Endocrinol [Internet].* sept 2019 [cité 4 mai 2021];80 Suppl 1. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606058/>
46. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939-55.
47. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab TEM.* mars 2010;21(3):123-33.
48. Pyronnet S, Bousquet C, Najib S, Azar R, Laklai H, Susini C. Antitumor effects of somatostatin. *Mol Cell Endocrinol.* 14 mai 2008;286(1-2):230-7.
49. Rai U, Thrimawithana TR, Valery C, Young SA. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacol Ther.* août 2015;152:98-110.
50. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 janv 2010;31(2):169-88.
51. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, 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: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2009;27(28):4656-63.

52. Mizutani G, Nakanishi Y, Watanabe N, Honma T, Obana Y, Seki T, et al. Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in Neuroendocrine Tumors Using Real-time RT-PCR Method and Immunohistochemistry. *Acta Histochem Cytochem.* 28 juin 2012;45(3):167-76.
53. Reubi JC, Schonbrunn A. Illuminating somatostatin analog action at neuroendocrine tumor receptors. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. déc 2013 [cité 8 mai 2021];34(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883302/>
54. Schonbrunn A, Kitainda V. Somatostatin Receptors. In: *Reference Module in Life Sciences* [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 8 mai 2021]. p. B9780128194607002000. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128194607001675>
55. Cescato R, Loesch KA, Waser B, Mäcke HR, Rivier JE, Reubi JC, et al. Agonist-Biased Signaling at the sst2A Receptor: The Multi-Somatostatin Analogs KE108 and SOM230 Activate and Antagonize Distinct Signaling Pathways. *Mol Endocrinol.* 1 janv 2010;24(1):240-9.
56. Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M, Vitaliti A, et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *J Clin Pharmacol.* juill 2005;45(7):836-44.
57. Biermasz NR. New medical therapies on the horizon: oral octreotide. *Pituitary.* 2017;20(1):149-53.
58. Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, et al. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J Endocrinol Invest.* mars 2012;35(3):326-31.
59. Ahrendt SA, McGuire GE, Pitt HA, Lillemoe KD. Why does somatostatin cause gallstones? *Am J Surg.* janv 1991;161(1):177-82; discussion 182-183.
60. Strowski MZ, Blake AD. Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. *Mol Cell Endocrinol.* 14 mai 2008;286(1-2):169-79.
61. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, et al. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2018;12(7):723-31.
62. Brighi N, Panzuto F, Modica R, Gelsomino F, Albertelli M, Pusceddu S, et al. Biliary Stone Disease in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs: A Multicenter Study. *The Oncologist.* mars 2020;25(3):259-65.
63. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle J-A, et al. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer.* 3 févr 2015;112(3):523-31.
64. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2007;59(5):637-42.

65. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer*. 1 oct 2015;121(19):3428-34.
66. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruzniewski P, Dominguez-Tinajero S, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. déc 2014;50(18):3107-15.
67. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. déc 2014;50(18):3098-106.
68. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 5 mars 2016;387(10022):968-77.
69. Cavalcoli F, Rausa E, Conte D, Nicolini AF, Massironi S. Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies? *World J Gastroenterol*. 21 avr 2017;23(15):2640-50.
70. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruzniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. déc 2017;18(4):459-71.
71. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol*. avr 2015;172(4):R151-166.
72. Elias D, David A, Sourrouille I, Honoré C, Goéré D, Dumont F, et al. Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery*. janv 2014;155(1):5-12.
73. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
74. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruzniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol*. juin 2012;7(2):107-16.
75. Kim GH, Kim JI, Jeon SW, Moon JS, Chung I-K, Jee S-R, et al. Endoscopic resection for duodenal carcinoid tumors: a multicenter, retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. févr 2014;29(2):318-24.
76. Ponchon T. Dissection sous-muqueuse : technique et résultats. :7.
77. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. sept 2015;47(9):829-54.

78. Akahoshi K, Kubokawa M, Inamura K, Akahoshi K, Shiratsuchi Y, Tamura S. Current Challenge: Endoscopic Submucosal Dissection of Superficial Non-ampullary Duodenal Epithelial Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 26 oct 2020;21(12):98.
79. Esaki M, Haraguchi K, Akahoshi K, Tomoeda N, Aso A, Itaba S, et al. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for superficial non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastrointest Oncol*. 15 août 2020;12(8):918-30.
80. Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, Scoazec J-Y, Guillaud O, Saurin J-C, et al. Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. nov 2016;48(11):979-86.
81. Suzuki S, Ishii N, Uemura M, Deshpande GA, Matsuda M, Iizuka Y, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc*. mars 2012;26(3):759-63.
82. Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, Sasaki M, Tsutsumi K, Kiguchi Y, et al. Management of perforation related to endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal epithelial tumors. *Gastrointest Endosc*. mai 2020;91(5):1129-37.
83. Masson E. Duodéno pancréatectomie céphalique [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/476077/duodenopancreatectomie-cephalique>
84. Masson E. Résections duodénales et duodéno jéjunales [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/261527/resections-duodénales-et-duodéno-jéjunales>
85. Masson E. Technique de l'ampullectomie chirurgicale [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/26691/technique-de-l-ampullectomie-chirurgicale>
86. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. avr 2015;220(4):530-6.
87. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. sept 1993;218(3):229-37; discussion 237-238.
88. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. juill 2005;138(1):8-13.
89. Hu B-Y, Wan T, Zhang W-Z, Dong J-H. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 14 sept 2016;22(34):7797-805.
90. Yang Y-M, Tian X-D, Zhuang Y, Wang W-M, Wan Y-L, Huang Y-T. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 28 avr 2005;11(16):2456-61.

91. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. juill 2007;142(1):20-5.
92. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. juill 2003;197(1):29-37.
93. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Lévy P, Vilgrain V, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg*. avr 2008;247(4):659-65.
94. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion*. 1994;55 Suppl 3:98-103.
95. Sutton R, Doran HE, Williams EMI, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer*. déc 2003;10(4):469-81.
96. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB*. janv 2015;17(1):23-8.
97. Mancuso K, Kaye AD, Boudreaux JP, Fox CJ, Lang P, Kalarickal PL, et al. Carcinoid syndrome and perioperative anesthetic considerations. *J Clin Anesth*. juin 2011;23(4):329-41.
98. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Dokmak S, Hammel P, et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. févr 2011;18(1):51-9.
99. Kos-Kudła B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Klöppel G, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010;91(4):341-50.
100. de Mestier L, Lardière-Deguelle S, Brix H, O'Toole D, Ruszniewski P, Cadiot G, et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):105-11.
101. Randle RW, Ahmed S, Newman NA, Clark CJ. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a population-based study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. févr 2014;18(2):354-62.
102. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. janv 2020;76(2):182-8.
103. Min B-H, Kim ER, Lee JH, Kim K-M, Min YW, Rhee P-L, et al. Management strategy for small duodenal carcinoid tumors: does conservative management with close follow-up represent an alternative to endoscopic treatment? *Digestion*. 2013;87(4):247-53.
104. Untch BR, Bonner KP, Roggin KK, Reidy-Lagunes D, Klimstra DS, Schattner MA, et al. Pathologic grade and tumor size are associated with recurrence-free survival in patients

with duodenal neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* mars 2014;18(3):457-62; discussion 462-463.

105. Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Grant CS, Donohue JH, Farnell MB, et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* déc 2001;5(6):588-93.
106. Dasari BVM, Al-Shakhshir S, Pawlik TM, Shah T, Marudanayagam R, Sutcliffe RP, et al. Outcomes of Surgical and Endoscopic Resection of Duodenal Neuroendocrine Tumours (NETs): a Systematic Review of the Literature. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* sept 2018;22(9):1652-8.
107. Burke CA, Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc.* 1999 Mar;49(3 Pt 1):358-64 - Recherche Google [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Burke+CA%2C+Beck+GJ%2C+Church+JM%2C+van+Stolk+RU.+The+natural+history+of+untreated+duodenal+and+ampullary+adenomas+in+patients+with+familial+adenomatous+polyposis+followed+in+an+endoscopic+surveillance+program.+Gastrointest+Endosc.+1999+Mar%3B49\(3+Pt+1\)%3A358%E2%80%9364&rlz=1C1CHBF_frFR925FR925&oq=Burke+CA%2C+Beck+GJ%2C+Church+JM%2C+van+Stolk+RU.+The+natural+history+of+untreated+duodenal+and+ampullary+adenomas+in+patients+with+familial+adenomatous+polyposis+followed+in+an+endoscopic+surveillance+program.+Gastrointest+Endosc.+1999+Mar%3B49\(3+Pt+1\)%3A358%E2%80%9364&aqs=chrome..69i57.760j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Burke+CA%2C+Beck+GJ%2C+Church+JM%2C+van+Stolk+RU.+The+natural+history+of+untreated+duodenal+and+ampullary+adenomas+in+patients+with+familial+adenomatous+polyposis+followed+in+an+endoscopic+surveillance+program.+Gastrointest+Endosc.+1999+Mar%3B49(3+Pt+1)%3A358%E2%80%9364&rlz=1C1CHBF_frFR925FR925&oq=Burke+CA%2C+Beck+GJ%2C+Church+JM%2C+van+Stolk+RU.+The+natural+history+of+untreated+duodenal+and+ampullary+adenomas+in+patients+with+familial+adenomatous+polyposis+followed+in+an+endoscopic+surveillance+program.+Gastrointest+Endosc.+1999+Mar%3B49(3+Pt+1)%3A358%E2%80%9364&aqs=chrome..69i57.760j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
108. Iwasaki T, Nara S, Kishi Y, Esaki M, Shimada K, Hiraoka N. Surgical treatment of neuroendocrine tumors in the second portion of the duodenum: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbecks Arch Surg.* sept 2017;402(6):925-33.
109. Margonis GA, Samaha M, Kim Y, Postlewait LM, Kunz P, Maithel S, et al. A Multi-institutional Analysis of Duodenal Neuroendocrine Tumors: Tumor Biology Rather than Extent of Resection Dictates Prognosis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* juin 2016;20(6):1098-105.
110. Wang R, Mohapatra S, Jovani M, Akshintala VS, Kamal A, Brewer OG, et al. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Gastrointest Endosc.* 15 févr 2021;
111. Folkestad O, Wasmuth HH, Mjønes P, Fougner R, Hauso Ø, Fossmark R. Survival and Disease Recurrence in Patients with Duodenal Neuroendocrine Tumours-A Single Centre Cohort. *Cancers.* 6 août 2021;13(16):3985.
112. Gay-Chevallier S, de Mestier L, Perinel J, Forestier J, Hervieu V, Ruzsniowski P, et al. Management and prognosis of localized duodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* [Internet]. 24 avr 2020 [cité 30 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/508102>
113. Burke CA, Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis

followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc.* mars 1999;49(3 Pt 1):358-64.

114. Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PWT, et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery.* déc 2005;138(6):971-7; discussion 977-978.
115. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer.* 15 avr 2005;103(8):1587-95.
116. Massironi S, Campana D, Partelli S, Panzuto F, Rossi RE, Faggiano A, et al. Heterogeneity of Duodenal Neuroendocrine Tumors: An Italian Multi-center Experience. *Ann Surg Oncol.* oct 2018;25(11):3200-6.
117. Ishido K, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, et al. Clinicopathological evaluation of duodenal well-differentiated endocrine tumors. *World J Gastroenterol WJG.* 28 sept 2010;16(36):4583-8.
118. Gamboa AC, Liu Y, Lee RM, Zaidi MY, Staley CA, Kooby DA, et al. Duodenal neuroendocrine tumors: Somewhere between the pancreas and small bowel? *J Surg Oncol.* déc 2019;120(8):1293-301.
119. Fine C, Roquin G, Terrebonne E, Lecomte T, Coriat R, Do Cao C, et al. Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). *United Eur Gastroenterol J.* oct 2019;7(8):1102-12.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Prise en charge des tumeurs neuro-endocrines duodénales non métastatiques en France

Introduction : la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines (TNE) duodénales entre 1 et 2 cm n'est pas codifiée. Actuellement, il est proposé en fonction des centres, une résection endoscopique (RE) ou chirurgicale (RC). L'objectif principal de notre étude est de décrire, en France, la prise en charge des TNE duodénales non métastatiques.

Matériels et méthodes : nous avons étudié 153 patients présentant une TNE duodénale non métastatique diagnostiquée entre 2000 à 2019 dans 14 centres français du GTE.

Résultats : 58 (37,9 %) patients avaient bénéficié d'une RE et 95 (62,1 %) patients d'une RC. La chirurgie permettait significativement plus de résection complète que l'endoscopie ($p < 0,001$). Les marges de RE étaient significativement moins bien définies que les marges de RC ($p < 0,001$). Parmi les 51 patients avec un curage ganglionnaire positif, la taille tumorale était ≤ 1 cm dans 25 cas, entre 1 et 2 cm dans 14 cas et ≥ 2 cm dans 12 cas. Aucune différence de survie n'a été mise en évidence quel que soit le type de prise en charge. Les complications chirurgicales étaient plus nombreuses que les complications endoscopiques ($p = 0,001$). Quel que soit le type de résection incomplète, il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes selon les critères de localisation, de taille, de grade ou d'adénopathie. Dans l'analyse en sous-groupe des TNE duodénales entre 11 et 19 mm, les stades tumoraux étaient équivalents en pré-procédure entre les deux groupes alors qu'il existait une différence en post-procédure après analyse anatomopathologique ($p = 0,001$).

Conclusion : le type de résection endoscopique ou chirurgicale des TNE duodénales n'a pas d'impact sur les résultats à long terme de notre étude. Le rendement des analyses histologiques des RE est mauvais. L'envahissement ganglionnaire est indépendant de la taille tumorale. Le seul critère de taille ne peut pas orienter à lui seule le choix de la prise en charge endoscopique ou chirurgicale. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer le risque de dissémination métastatique et de récurrence selon les différentes modalités de traitement.

Mots-clés : tumeurs neuro-endocrines duodénales, endoscopie, chirurgie, résection incomplète, pronostic

Management of non-metastatic duodenal neuroendocrine tumors in France

Introduction : the management of duodenal neuroendocrine tumors (NETs) between 1 and 2 cm is not codified. Currently, depending on the centers, endoscopic or surgical resection is performed. The main objective of our study is to describe, in France, the management of non-metastatic duodenal NETs.

Methods : we studied 153 patients with non-metastatic duodenal NETs diagnosed between 2000 et 2019 in 14 French centers of the GTE.

Results : 58 (37,9 %) patients had undergone endoscopic resection and 95 (62,1 %) patients had surgical resection. Surgery allowed significantly more complete resection than endoscopy ($p < 0,001$). The endoscopic resection margins were significantly less well defined than the surgical resection margins ($p < 0,001$). Among the 51 patients with positive lymph node dissection, the tumor size was ≤ 1 cm in 25 cases, between 1 and 2 cm in 14 cases and ≥ 2 cm in 12 cases. No difference in survival was demonstrated regardless of the type of treatment. Surgical complications were more important than endoscopic ones ($p = 0,001$). Regardless of the type of incomplete resection, there was no significant difference between the two groups according to the criteria of location, size, grade or lymphadenopathy. In the subgroup analysis of duodenal NETs between 11 et 19 mm, the tumor stages were similar before the procedure while there was a difference following procedure and anatomopathological analysis ($p = 0,001$).

Conclusion : the type of endoscopic or surgical resection of duodenal NETs had no impact on the long-term results of our study. The performance of histological analysis endoscopic resections is poor. Lymph node involvement is independent of tumor size. The size criterion alone can't guide the choice of endoscopic or surgical management. Prospective studies are needed to assess the risk of metastatic dissemination and recurrence according to the different treatment modalities.

Keywords : duodenal neuroendocrine tumors, endoscopy, surgery, incomplete resection, prognosis

