

IMPLICATIONS PATHOLOGIQUES DU SYSTÈME NEUROENDOCRINIEN DIGESTIF

C. PIETTE (1), M. POLUS (2), E. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : Le système neuroendocrinien (SNE) est formé de cellules endocrines disséminées dans de nombreux organes. Dans cet article, nous développerons l'implication de ce SNE dans la pathologie digestive. Tout d'abord, nous passerons en revue les tumeurs neuroendocrines, site par site, en détaillant leur classification, épidémiologie, symptomatologie, diagnostic et traitement. Ensuite, nous évoquerons l'implication du SNE dans les pathologies inflammatoires et fonctionnelles du tube digestif.

INTRODUCTION

Le terme "neuroendocrine" est utilisé actuellement pour définir des cellules par leurs propriétés sécrétoires et non par leur siège ou leur origine embryologique. Le système des cellules neuroendocrines regroupe, selon cette définition, des neurones et des cellules endocrines ayant un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux, les marqueurs neuroendocrines, et par des produits de sécrétion hormonale spécifiques (1). Ce système intervient au niveau digestif dans le contrôle et la modulation de tous les processus liés à la digestion et l'absorption (comme, par exemple, la sécrétion exocrine ou endocrine, le péristaltisme, l'apport sanguin, les processus de résorption et probablement le cycle cellulaire de l'épithélium gastro-intestinal) (2). Ce rôle central dans la physiologie digestive est à l'origine de l'intérêt croissant porté au SNE gastro-intestinal. Nous développerons en détail son implication dans la pathologie tumorale et nous aborderons succinctement les pathologies fonctionnelles et inflammatoires digestives.

PATHOLOGIE TUMORALE

INTRODUCTION - CLASSIFICATION

Depuis l'introduction, en 1907, par Oberndorfer, du terme "carcinoïde", des confusions persistent encore. Il est recommandé d'utiliser le terme général de "tumeur neuroendocrine" pour désigner toute tumeur développée à partir du système endocrinien diffus. Le terme "carcinoïde" peut être conservé pour les tumeurs susceptibles de provoquer un "syndrome carcinoïde", c'est-à-dire les tumeurs produisant

NEUROENDOCRINE SYSTEM AND GASTRO-INTESTINAL PATHOLOGY SUMMARY : The neuroendocrine system is made of endocrine cells disseminated in various organs. In this article, we will focus on the implication of the neuroendocrine system in digestive pathology. First of all, we will review the neuroendocrine tumors in every location and then describe their classification, epidemiology, symptomatology, diagnosis and treatment. Finally, we will consider the implications of the neuroendocrine system in the inflammatory and functional pathology of the digestive tract.

KEYWORDS : *Neuroendocrine system - Neuroendocrine tumors Carcinoïd syndrome - Inflammatory bowel disease - Irritable bowel syndrome*

de la sérotonine. Dans cet article, nous distinguerons donc deux grandes entités : les tumeurs carcinoïdes pouvant survenir à différents niveaux du tube digestif et les tumeurs neuroendocrines, principalement duodéno-pancréatiques. Comme l'a très bien démontré Moertel, ces deux entités ont des comportements radicalement différents, notamment face à la chimiothérapie (3).

D'autres classifications différencient ces tumeurs sur un plan morphologique ou pronostique. Travis et coll. distinguent les TNE très bien à bien différenciées (incluant le carcinoïde typique) des carcinomes neuroendocrines peu différenciés, à grandes et petites cellules. Les premières sont considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité, les secondes, de haut grade. Cette classification est applicable à l'ensemble des TNE mais est relativement peu utile à la définition du pronostic (4). Capella et coll. ont alors proposé en 1995 une classification permettant de distinguer des tumeurs de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable. Elle se base sur des critères de siège de la tumeur, de taille, de sécrétion prédominante, de présence d'invasion vasculaire ainsi que du stade anatomo-pathologique (5).

Du point de vue diagnostique, l'élément essentiel est l'examen anatomo-pathologique, avec notamment le rôle central de l'immunohistochimie. Elle permet la mise en évidence de marqueurs neuroendocrines généraux : neuron specific enolase (NSE), chromogranine A, synaptophysine.

LES TUMEURS CARCINOÏDES

Nous aborderons successivement le syndrome carcinoïde, les localisations principales des tumeurs carcinoïdes, leur prise en charge spéci-

(1) Étudiante troisième doctorat.

(2) Chef de Clinique adjoint, Unité d'Oncologie digestive, CHU Liège.

(3) Chercheur qualifié FNRS et Chef de Clinique adjoint, Service de Gastroentérologie, CHU Liège.

fique et, enfin, quelques généralités sur le traitement antitumoral des formes avancées.

A. Le syndrome carcinoïde

Les tumeurs carcinoïdes sont les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines. Dans 90 % des cas, leur localisation est digestive, le plus souvent appendiculaire, iléo-cæcale ou rectale. Elles intéressent plus rarement le côlon, l'estomac et le duodénum (6). Le syndrome carcinoïde n'est, en fait, présent que chez 15 à 20 % des patients, essentiellement lorsqu'existent des métastases hépatiques ou en cas de tumeur carcinoïde extra-digestive libérant directement ses sécrétions hormonales dans la circulation systémique (7). Le syndrome carcinoïde se caractérise par les symptômes suivants.

Flushing (7, 8) : Il se caractérise par un érythème localisé à la face, au cou et au haut du tronc, qui s'accompagne souvent d'une sensation de chaleur et parfois de palpitations. Dans de rares cas, il peut être d'une telle intensité qu'il entretient le corps entier et entraîne une chute de pression artérielle, menant parfois à une syncope et un choc (crise carcinoïde). En cas de crises plus longues, les patients peuvent développer une cyanose permanente et des télangiectasies. Quelquefois, des facteurs précipitants peuvent être mis en évidence, tels que l'exercice physique, une émotion, la chaleur, l'exposition à l'alcool, les ingesta, ou encore la palpation des masses tumorales.

Diarrhée (7, 8) : Il s'agit d'une diarrhée épisodique, aqueuse, le plus souvent explosive et accompagnée de crampes abdominales. Elle peut, si elle est abondante, entraîner une malabsorption.

Wheezing (7, 8) : Il survient généralement lors d'une crise de flushing et est causé par des agents bronchoconstricteurs, essentiellement la sérotonine et la bradykinine. Ici aussi, l'alcool, l'exercice et certains aliments semblent contribuer à son déclenchement.

Lésions cardiaques (7, 8) : Ces lésions consistent en des épaissements fibreux localisés au niveau des valves cardiaques, des oreillettes, des ventricules, de la veine cave supérieure ou inférieure, du sinus coronaire et de l'artère pulmonaire. Leurs principales conséquences sont une sténose pulmonaire (90 %), une insuffisance tricuspide (47 %) ou une sténose tricuspide (42 %). Histologiquement, ces plaques sont formées de muscle lisse et de fibroblastes dans un stroma riche en mucopolysaccharides, collagène et micro-fibrilles. Elles sont recouvertes d'un endothélium intact.

En cas de symptomatologie évocatrice, un dosage de l'excrétion urinaire de 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid, dérivé du métabolisme de la sérotonine) (fig. 1) doit être réalisé. Le résultat est positif en cas d'excrétion > 150 $\mu\text{mol/j}$ (30 mg/j). Par contre, il doit être mis en doute en cas de valeurs comprises entre 50 et 150 $\mu\text{mol/j}$ (10 à 30 mg/j). Dans ce cas, le dosage plasmatique de la chromogranine A peut compléter la démarche diagnostique (7).

Des mesures doivent être prises afin d'éviter le déclenchement des crises. Ainsi, il faut supprimer l'ingestion d'alcool ou d'aliments épicés, les exercices physiques intenses et les autres facteurs connus par le patient. Un traitement symptomatique de la diarrhée ou de l'asthme sera mis en œuvre. Les analogues de la somatostatine restent le traitement de choix du syndrome carcinoïde. L'utilisation de la somatostatine étant limitée par sa courte demi-vie (3 minutes), des analogues à longue durée de vie ont été synthétisés. L'octréotide (demi-vie : 2 à 3 heures, durée d'action : 6 à 8 heures) permet une disparition de la diarrhée et des flushes dans 70 à 90 % des cas, ainsi qu'une diminution des taux urinaires de 5-HIAA, et ce, généralement après 3 à 5 jours. La dose moyenne est de 200 à 500 μg par jour en 2 ou 3 injections sous-cutanées. A plus long terme, l'octréotide posséderait un rôle bénéfique sur les lésions cardiaques, puisque les décès dus à la cardiopathie sont devenus rares depuis son utilisation. Néanmoins, ce rôle n'a jamais été évalué avec précision. L'octréotide est également utilisé dans la prévention et le traitement de la crise carcinoïde, spontanée ou iatrogène. Son administration à titre préventif se fait par l'injection sous-cutanée de 150 à 200 μg trois fois par

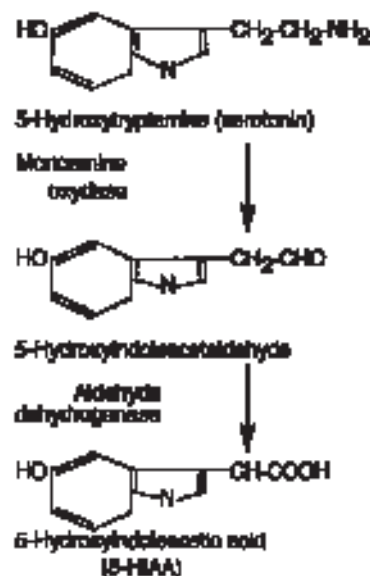


Fig. 1. Métabolisme de la sérotonine et production de l'acide 5-hydroxyindol-acétique.

jour pendant 24 à 48 heures, puis de 250 à 500 µg, 1 à 2 heures avant une induction anesthésique, une chimioembolisation ou une chimiothérapie. Lors d'une crise avérée, la voie intra-veineuse permet une correction rapide des symptômes. Les effets secondaires comportent une douleur au point d'injection, des troubles digestifs (notamment une stéatorrhée améliorée par des extraits pancréatiques), des troubles de la glyco-régulation, une anesthésie des extrémités, une augmentation discrète et inconstante des transaminases et une majoration du risque de lithiases rénales oxaliques et vésiculaires. Un certain degré de tachyphylaxie semble exister, à moyen ou à long terme (36 mois). Le principal inconvénient de l'octréotide (administration sous-cutanée 2 à 3 fois par jour) a pu être éliminé dans les nouvelles formes d'analogues de la somatostatine. Le lanréotide peut être administré à la dose de 30 mg par voie intra-musculaire toutes les deux semaines. La Sandostatine LAR quant à elle, permet une injection de 20 ou 30 mg toutes les quatre semaines (9, 10).

B. Localisations principales et leurs traitements spécifiques

1. *Tumeurs carcinoïdes de l'estomac.*— On distingue trois variantes de pronostic différent. Un bilan devra être réalisé afin de classer la tumeur dans son groupe et de définir le traitement.

Type 1 (80 %) (5, 11, 12) : elles se développent sur une gastrite atrophique de type A, avec hypergastrinémie secondaire à l'achlorhydrie. Elles sont principalement constituées de cellules enterochromaffin-like (ECL), qui s'hyperplasiaient en réaction à l'effet trophique de la gastrine. 46 % de ces tumeurs sont découvertes chez des patients atteints préalablement de la maladie de Biermer, dont le diagnostic précède de 10 ans en moyenne celui de la tumeur. Ces tumeurs, généralement petites (≤ 1 cm dans 79 % des cas) et multiples dans 50 % des cas, sont les moins agressives des trois types. En effet, elles métastasent peu et sont de croissance lente. On retrouve des métastases ganglionnaires dans 16 % des cas, et des métastases hépatiques dans 4 % des cas.

Type 2 (10 %) (5, 11-13) : elles sont la conséquence d'une hypergastrinémie due à un syndrome de Zollinger-Ellison faisant partie ou non d'un NEM-1 et contiennent essentiellement des cellules ECL. L'association au NEM-1 semble indiquer une participation génétique, en plus de l'hypergastrinémie, dans la genèse de ces tumeurs. Elles sont souvent petites et multiples

et donnent des métastases (souvent ganglionnaires) dans 10 à 20 % des cas.

Type 3 (10 %) (5, 9, 12, 14) : on y classe les tumeurs sporadiques, non associées à de l'hypergastrinémie. La tumeur est presque toujours unique et de taille 3 à 8 fois supérieure aux types 1 et 2. Elle est formée de plusieurs types cellulaires (enterochromaffin, ECL, X). Elle est de haut potentiel malin et donne des métastases ganglionnaires et/ou hépatiques dans 65 % des cas. Dans de nombreux cas, celles-ci sont déjà présentes au moment du diagnostic.

Les tumeurs carcinoïdes de l'estomac représentent 3 à 5 % des tumeurs carcinoïdes du tube digestif (15). Le sex ratio varie en fonction du type tumoral (12). Une nette prédominance féminine (2,3 femmes pour 1 homme) est observée dans le type 1, alors que dans le type 3, c'est une prédominance masculine qui ressort (2,3 hommes pour 1 femme). Dans le type 2, il n'existe pas de prédominance de sexe.

Ces tumeurs peuvent se manifester par des symptômes gastro-intestinaux peu spécifiques tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée. Plus rarement, un saignement gastro-intestinal ou une obstruction peuvent survenir (16). Les tumeurs du type 1 sont découvertes, soit fortuitement, soit lors d'un examen endoscopique de suivi systématique. Elles peuvent aussi être décelées lors de l'investigation d'une anémie. Les tumeurs de type 1 et 2 ne donnent jamais de syndrome carcinoïde, celles de type 3, plus agressives, s'accompagnent dans 28 % des cas d'un syndrome fonctionnel (12).

La place des différents examens dans le diagnostic de ces tumeurs est bien résumée par Gilligan et coll. (14). En cas de suspicion d'une tumeur neuroendocrine gastrique, la gastroscopie avec biopsie reste l'examen de choix. L'échoendoscopie apporte des informations intéressantes en ce qui concerne la localisation et l'extension à la sous-muqueuse. Le CT scan visualise l'extension aux ganglions ou au foie. Les analogues marqués de la somatostatine peuvent aider à la détermination de la localisation et de l'extension des tumeurs possédant des récepteurs à la somatostatine. La biologie, comprenant le dosage de la gastrine, de la vitamine B12, des anticorps anti-muqueuse gastrique et de la chromogranine A, permet de préciser le diagnostic étiologique.

L'évolution étant différente pour les trois types de tumeurs, le traitement sera lui aussi fonction de cette classification. La fréquence des méta-

stases étant liée à la taille de la tumeur, le choix dépendra donc également de celle-ci (17).

Type 1 (12, 14) : (tableau I).

Type 2 (12) : Les indications restent à définir avec exactitude. Il faudra tenir compte du nombre et de la taille des tumeurs, de leur relative bénignité, du stade atteint et de la possibilité de leur éradication.

Type 3 (14) : Les tumeurs de ce type, étant infiltrantes et mettant en jeu le pronostic vital du malade, font l'objet d'une attitude chirurgicale plus agressive (tableau II).

Selon les études, la survie des types 3 varie de 0 à 70 % à 4 ans. Celle des types 1 est de 80 % à 4 ans (11, 12).

2. *Tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.*— L'incidence est de 0,5 cas pour 100.000 personnes et par an. Elle est moins élevée chez la

femme blanche et plus élevée chez l'homme noir. Les personnes atteintes le sont le plus souvent à la cinquième ou la sixième décennie (8).

La présentation clinique est souvent celle d'une obstruction ou d'un syndrome pseudo-appendiculaire. Ce dernier est alors le reflet d'une véritable mésoentérite rétractile avec, parfois, ischémie grêle. Une carcinose métastatique hépatique représente parfois un mode révélateur de la maladie. Dans de rares cas, la tumeur peut se révéler par des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques : une masse, des hémorragies hautes ou une invagination (8, 10). Il existe une relation directement proportionnelle entre la taille de la tumeur et les symptômes ainsi que le potentiel métastatique (8). Les petites tumeurs (≤ 1 cm) sont, en général, une découverte d'autopsie et ne donnent pas de métastases. Les tumeurs plus grandes (> 1 cm) sont responsables de symptômes et de métastases (14). Enfin, même si aucune métastase ne semblait être présente au moment du diagnostic, elles peuvent se développer et ne devenir détectables qu'après plusieurs années (10).

Leur diagnostic préopératoire est difficile à poser, sauf pour les patients présentant d'emblée un syndrome carcinoïde qui oriente vers la recherche d'une tumeur neuroendocrine. Les examens utiles sont (8) :

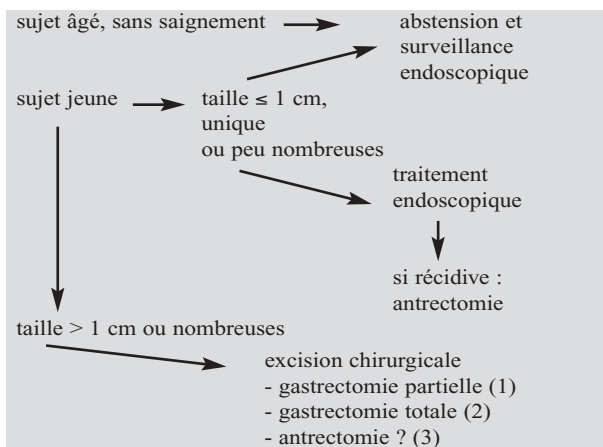
- l'entérocytose;
- l'échographie et le scanner (détection des métastases et de l'extension au-delà de la paroi intestinale);
- laparotomie exploratrice avec biopsie ou exsérèse.

Le risque de métastases étant proportionnel à la taille de la tumeur, le choix du traitement dépendra de celle-ci (14, 18) :

- taille ≤ 1 cm : traitement conservateur par une courte résection locale;
- taille > 1 cm : exérèse large du grêle, du mésoentère correspondant et des ganglions régionaux. Si la tumeur siège sur l'iléon terminal, la résection et le curage ganglionnaire obligent souvent à faire un large sacrifice iléal et une hémicolectomie droite;
- en cas de tumeurs multiples, une chirurgie segmentaire emportera les tumeurs les plus larges, de même que celles étant à l'origine d'obstruction. L'exérèse peut parfois être rendue impossible par l'importance de la masse ganglionnaire et de la fibrose mésoentérique, qui englobe les vaisseaux mésoentériques supérieurs.

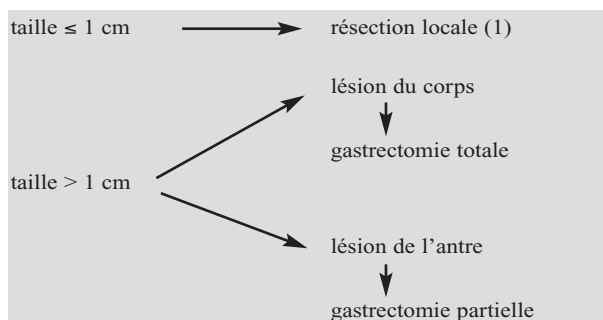
Les métastases hépatiques seront également réséquées et, si elles sont trop dispersées, un traitement ischémique (ligature artérielle ou

TABLEAU I. PRISE EN CHARGE DES CARCINOÏDES GASTRIQUES DE TYPE 1 (ASSOCIÉS À UNE GASTRITE ATROPHIQUE AUTO-IMMUNE).



- (1) Pas toujours réalisable : ne supprime pas l'hyper-gastrinémie et laisse en place d'éventuelles dysplasies
 (2) Supprime l'hypergastrinémie ainsi que sa cible et l'endocrinopathie fundique mais fait apparaître une mortalité qui spontanément n'existe pas. Elle doit donc rester exceptionnelle.
 (3) L'antrectomie doit être limitée à des études contrôlées. Elle permet de supprimer l'hypergastrinémie mais son bénéfice n'est pas encore entièrement démontré.

TABLEAU II. PRISE EN CHARGE DES CARCINOÏDES GASTRIQUES DE TYPE 3 (SPORADIQUES, NON ASSOCIÉS À UNE HYPERGASTRINÉMIE).



- (1) Car l'extension métastatique est rare.

embolisation percutanée) peut donner d'excellents résultats.

Ce schéma théorique doit bien entendu être tempéré en tenant compte aussi de l'âge du patient, de la symptomatologie, de l'évolutivité de la maladie et de la longueur du grêle qui pourra être sauvé.

La survie est de 75 % à 5 ans en cas de tumeur localisée, de 60 % en cas d'atteinte ganglionnaire et de 20 à 35 % en cas de métastases hépatiques (19).

3. *Tumeurs carcinoïdes de l'appendice.*— Elles représentent la localisation la plus fréquente des tumeurs carcinoïdes du tube digestif, soit 35 à 45 % des cas (6). L'âge moyen d'apparition est de 41 ans (8).

Les tumeurs carcinoïdes de l'appendice sont relativement peu agressives. Elles donnent des métastases dans 1,4 à 8,8 % des cas, selon les séries. Ici aussi, il y a une relation entre la taille tumorale et le pouvoir métastatique (8) : au-delà de 2 cm, le pourcentage de métastases est de 30 à 60 %; pour les tumeurs inférieures à 1 cm, il est de 0 %; entre 1 et 2 cm, il est de 0 à 11 %. L'association à un syndrome carcinoïde est rare. La symptomatologie dépend essentiellement de la localisation tumorale (10). Si le site est la pointe de l'appendice (ce qui est le plus fréquent), la tumeur restera longtemps silencieuse. Si, par contre, elle se trouve à la base de l'appendice (7 % des cas), elle pourra donner lieu à une obstruction intestinale. Rarement, la tumeur peut être découverte par la palpation d'une masse dans la fosse iliaque droite (8).

La découverte de ces tumeurs est le plus souvent fortuite, lors d'une appendicectomie, réalisée en général pour d'autres indications : pathologie gynécologique, vésiculaire, muco-cèle de l'appendice, appendicite aiguë. Cette dernière est en réalité souvent due à une obstruction causée par le développement d'une tumeur de la base ou du corps de l'appendice (20).

Le traitement va dépendre de l'agressivité de la tumeur, et donc de sa taille (14, 18) :

- ≤ 1 cm (70 à 90 % des cas) : appendicectomie sans surveillance hormonale ultérieure;
- 1 à 2 cm : hémicolectomie droite si la base, le mésoappendice ou la sous-séreuse sont envahis, en présence d'embolies néoplasiques veineux ou lymphatiques, ou de production de mucine. Sinon, appendicectomie;
- ≥ 2 cm : hémicolectomie droite avec curage ganglionnaire.

Le pronostic est excellent, puisque la survie atteint 99 % à 5 ans (8). Il est donc plus favorable que celui des tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.

4. *Tumeurs carcinoïdes du côlon et du rectum.*— Les tumeurs carcinoïdes du côlon représentent 0,3 % de tous les cancers coliques. L'âge moyen d'apparition se situe dans la septième décennie. Les tumeurs neuroendocrines du rectum comptent pour 1,3 % de toutes les tumeurs rectales, avec un pic de fréquence pour les cinquième, sixième et septième décennies (8).

Ces tumeurs ne donnent lieu à des symptômes que lorsqu'elles ont atteint une taille élevée.

Elles seront donc souvent diagnostiquées à un stade avancé, auquel elles ont déjà donné des métastases à distance (dans 40 à 60 % des cas pour les tumeurs carcinoïdes du côlon) (14). Parfois, elles seront découvertes lors de l'évaluation d'un tout autre symptôme, d'une endoscopie ou d'une intervention chirurgicale avant même de s'être manifestées.

Les tumeurs carcinoïdes coliques peuvent se manifester par des symptômes non spécifiques (douleurs abdominales, amaigrissement, nausées, vomissements, diarrhée, saignement rectal), une masse abdominale ou une obstruction digestive. L'association à un syndrome carcinoïde est rare (< 3 %), la plupart de ces tumeurs étant non sécrétantes.

Les tumeurs carcinoïdes du rectum se présentent par plusieurs symptômes incluant : saignement rectal, constipation, douleur rectale, ténésme et prurit anal. L'association à un syndrome carcinoïde est rare, pour la même raison que les tumeurs carcinoïdes coliques.

En cas de métastases hépatiques, le patient peut ressentir une douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit, ou encore une sensation de "satiété précoce" due à la compression gastrique (21).

Pour la détection des tumeurs carcinoïdes coliques, l'examen de choix est l'endoscopie. Le CT scan est utile pour le staging tumoral et pour la détection des métastases locorégionales et à distance (8).

La découverte des tumeurs carcinoïdes du rectum est habituellement fortuite au cours d'un examen endoscopique (1/2.500 rectoscopies). L'écho-endoscopie, en précisant l'envahissement local de la tumeur, devrait faciliter le choix thérapeutique (14).

Etant donné l'agressivité des tumeurs carcinoïdes coliques, il est de règle de les traiter comme des adénocarcinomes avec colectomie

large et curage ganglionnaire aussi complet que possible.

Le traitement des tumeurs carcinoïdes du rectum est défini en fonction de la taille tumorale (14, 18) :

- < 1 cm, limité à la muqueuse : exérèse, électrocoagulation ou électroréssection par voie endoscopique sans surveillance clinique ou biologique ultérieure.

- 1 à 2 cm : il était classique de préconiser une excision locale large, suivie d'une étude histopathologique, qui, si elle montrait un envahissement de la musculuse, conduirait à une exérèse chirurgicale élargie complémentaire. Dans les localisations rectales, l'écho-endoscopie, en précisant l'envahissement local de la tumeur, devrait désormais faciliter le choix thérapeutique.

- > 2 cm ou envahissement de la musculuse : résection antérieure avec anastomose colo-rectale ou colo-anale, ou amputation abdomino-périnéale. Une longue période de suivi sera nécessaire, car ces tumeurs peuvent présenter des récurrences ou des métastases des années après la résection.

Les données du Connecticut Tumor Registry montrent un taux de survie de 37 % à 5 ans pour les tumeurs coliques (22). La survie des tumeurs carcinoïdes du rectum dépend de leur extension locale et est très bonne pour les tumeurs T1 et T2, limitées à la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculuse. Pour les tumeurs plus évoluées, T3 et T4, la survie à 5 ans peut chuter à moins de 10 %.

C. Traitement antitumoral des formes avancées

1. *Analogues de la somatostatine.*— Si leur efficacité sur le syndrome clinique est bien documentée, ils n'ont qu'une faible action antitumorale. En effet, les taux de réponses objectives sont de l'ordre de 5 %. Toutefois, ils permettent des stabilisations dans 45 à 50 % des cas, et ce, pour des effets secondaires minimes (23, 24).

2. *Interféron.*— Le traitement par interféron a démontré une efficacité de 48 à 50 % en terme de réponse biologique, essentiellement une diminution des 5-HIAA urinaires. Les flushes diminuent dans 60 à 80 % des cas et la diarrhée dans 50 % des cas (25). En terme de réponse morphologique, les résultats ont été beaucoup moins spectaculaires et ce, chez 0 à 20 % des patients (26). La toxicité des traitements à base d'interféron n'est toutefois pas négligeable. Les effets secondaires à long terme sont relativement mineurs, mais une myélosuppression peut survenir, nécessitant donc une surveillance étroite

(27). Il n'existe aucun bénéfice démontré d'une association de l'interféron à une chimiothérapie ou aux analogues de la somatostatine. Les études sont en cours.

3. *Chimiothérapie.*— Les résultats les meilleurs ont été obtenus avec des polychimiothérapies. Le schéma classique est une association 5-Fu, streptozotocine : 5-Fu 400 mg/m²/j et STZ 500 mg/m²/j sur 5 jours toutes les 6 semaines. Cette association donne 22 à 35 % de réponses, mais dont la durée est en moyenne de 7 mois seulement (27). Etant donné la modeste efficacité dans les tumeurs carcinoïdes, la prudence est de mise avant d'instaurer la chimiothérapie. Elle ne s'adresse qu'à des patients en bon état général dont les métastases sont évolutives et/ou symptomatiques, et ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical ou locorégional.

4. *Chirurgie.*— La chirurgie peut être motivée dans un but curatif en cas d'extension locorégionale. Dans certains cas, une exérèse curative des métastases hépatiques doit être tentée car cette attitude a déjà permis d'obtenir des réponses cliniques complètes et des survies prolongées sans récurrences (11). La chirurgie trouve également sa place dans le traitement palliatif, en cas de symptomatologie fonctionnelle invalidante. Elle permet de réduire ou d'éliminer les manifestations du syndrome carcinoïde (chirurgie cyto-réductive). Dans le cas de métastases hépatiques irrésécables, et chez des patients sélectionnés, la transplantation hépatique permet des survies moyennes de 55 mois (28).

5. *Traitements loco-régionaux des métastases hépatiques exclusives.*— La chimioembolisation hépatique concerne les métastases isolées, non résécables et souvent génératrices de manifestations fonctionnelles. L'équipe de Moertel a bien montré que l'association d'une chimiothérapie systémique à une occlusion artérielle augmentait de 20 % le taux de réponses, mais surtout faisait passer la médiane de survie sans progression de 10 à 24 mois (29). L'embolisation hépatique couplée à la chimiothérapie intra-artérielle hépatique montre des résultats encourageants, avec régression ou stabilisation des métastases hépatiques dans 80 % des cas, et ce pour une toxicité acceptable (30).

TUMEURS NEUROENDOCRINES DU DUODÉNUM

A. Classification

Dans leur classification, Capella et coll. (5) distinguent cinq types de tumeurs neuroendocrines du duodénum. Les plus connues et les plus fréquentes sont le gastrinome et le somatostatine. La paragangliome gangliocytaire et

les tumeurs productrices de sérotonine-calcitonine-PP sont quant à eux extrêmement rares. Le carcinome neuroendocrine peu différencié sera discuté dans une autre section.

Les gastrinomes comptent pour deux tiers des cas. Bien qu'étant de petite taille (souvent ≤ 1 cm), 30 à 70 % d'entre eux ont déjà donné des métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux au moment du diagnostic. Les métastases hépatiques sont heureusement plus rares et plus tardives. Environ un tiers de ces tumeurs sont associées à un syndrome de Zollinger-Ellison, qui peut faire partie d'un NEM-1.

Les somatostatines sont rares. Ils ont en général un caractère malin et sont non fonctionnels. Ils peuvent être associés à un phéochromocytome et à la maladie de von Recklinghausen dans le cadre des NEM-2. Ils sont souvent à l'origine d'une obstruction biliaire et donnent des métastases à distance dans 45 % des cas.

B. Épidémiologie

Les tumeurs neuroendocrines duodénales sont plus fréquentes chez les hommes, avec un sex ratio variant, selon les études, de 1,4 à 3,25 hommes pour 1 femme. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de 55 ans (31, 32).

C. Symptomatologie

Les symptômes les plus fréquents sont des nausées et des vomissements, des saignements digestifs, de la douleur et de la diarrhée (32). Quelquefois, il peut y avoir un ictère par obstruction mécanique de la voie biliaire (31). Dans le cas d'un syndrome de Zollinger-Ellison, on verra surtout une maladie ulcéreuse et/ou de la diarrhée d'installation progressive au fil des ans.

D. Diagnostic et traitement

Les somatostatines étant des tumeurs extrêmement rares, nous n'envisagerons ici que les gastrinomes. La majorité d'entre eux sont de topographie duodénale. Ils peuvent également se situer dans la portion céphalique ou isthmique du pancréas et, plus rarement, dans la première anse jéjunale. La tumeur étant souvent occulte, la certitude diagnostique ne peut reposer que sur les examens biologiques, associant hyperacidité gastrique, hypergastrinémie et réponse paradoxale au test à la sécrétine. Il faut absolument rechercher, pour l'affirmer ou l'exclure, un syndrome NEM-1 qui est associé à 25 à 40 % des gastrinomes. Pour la localisation de la tumeur, les résultats de l'imagerie standard ont été décevants jusqu'à l'avènement de l'écho-endoscopie et de la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (Octréoscan). L'utilisation conjointe de

ces méthodes offre une sensibilité combinée de plus de 90 % pour la localisation pré-opératoire du gastrinome. La palpation chirurgicale, l'échographie et la trans-illumination duodénale peropératoires sont indispensables pour mettre en évidence la tumeur, de même que la duodénotomie et la jéjunotomie en cas d'exploration duodéno-pancréatique négative (33, 34). L'exploration abdominale soignée permet parfois de mettre en évidence des localisations atypiques. Pour cette raison, et malgré les résultats avancés par certaines équipes (35, 36), la laparoscopie et l'endoscopie ne semblent pas trouver de place dans le traitement du gastrinome. Une fois la tumeur localisée, son traitement dépendra de sa taille et se fera soit par énucléation, soit par duodéno-pancréatectomie céphalique.

E. Pronostic

Le taux de guérison à 5 ans reste faible et est de l'ordre de 30 % pour le gastrinome sporadique. Il est nul en cas de gastrinome associé aux NEM-1. Par ailleurs, la survie à 5 ans varie de 20 % en cas de métastases au moment du diagnostic à 90 % dans le cas contraire.

TUMEURS NEUROENDOCRINES DU PANCRÉAS BIEN DIFFÉRENCIÉES

A. Classification

1. *Sécrétantes*.— Elles se caractérisent par une sécrétion hormonale anormale dont le type déterminera la nature des manifestations cliniques et biologiques. On peut citer les insulinomes, gastrinomes, vipomes, glucagonomes, somatostatines. Ces tumeurs sont malignes dans 90 % des cas. Elles peuvent s'intégrer dans un NEM-1. Les dosages biologiques adaptés et l'apport de l'écho-endoscopie et de l'octréoscan permettent d'affirmer le diagnostic et de localiser la tumeur dans la plupart des cas avant l'intervention. Notons qu'elles sont souvent décelées au stade d'extension locale ou loco-régionale.

2. *Non sécrétantes*.— Dénommées Islet-cell carcinoma, elles représentent 70 % des TNE du pancréas. Etant fréquemment asymptomatiques, elles sont souvent diagnostiquées au stade métastatique, essentiellement hépatique, engendrant une espérance de vie de deux ans à ce stade.

B. Traitement

La chirurgie reste la principale arme pour les tumeurs locales résécables. Elle est aussi adaptée pour les métastases hépatiques résécables, et ce dans un but curatif ou à visée de cyto-réduction. Des stratégies thérapeutiques complexes et spécifiques seront nécessaires à un stade avancé.

Les traitements locorégionaux et, en particulier, la chimioembolisation artérielle hépatique ont leur place dans l'arsenal thérapeutique. La chimiothérapie systémique des formes avancées est au premier rang, avec comme référence l'association streptozotocine-adriamycine, donnant des réponses objectives de l'ordre de 69 % et une survie médiane de 2,2 ans (37). La chimiothérapie permet parfois de rendre accessible à la chirurgie une tumeur initialement non résecable. Toutefois, ce type de traitement a été remis en question par une publication de l'équipe du Memorial Sloan Kettering à New York. Un taux de réponse objective de seulement 6 % a en effet été observé chez 16 malades atteints d'une TNE bien différenciée du pancréas et traités selon le schéma de Moertel (39).

TNE PEU DIFFÉRENCIÉES DU TUBE DIGESTIF ET DU PANCRÉAS

Tout comme pour les autres tumeurs pancréatiques, la chirurgie reste le traitement standard des lésions résecables. Elle n'a pas de place dans le traitement des formes avancées, dont le comportement est hautement malin. Il en est de même des autres traitements, en particulier loco-régionaux. Par contre, les tumeurs métastatiques peu différenciées ont montré une sensibilité élevée à la chimiothérapie, les rapprochant des tumeurs bronchiques à petites cellules. Les réponses observées avec l'association étoposide (VP16)-cisplatine sont de l'ordre de 67 %, nettement supérieures à celles observées pour les tumeurs bien différenciées qui sont de l'ordre de 15 %. La chimiothérapie est donc le traitement de première intention de ces formes avancées (39).

PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE DIGESTIVE

L'implication du SNE gastro-intestinal dans les pathologies inflammatoires digestives (maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique) est de plus en plus reconnue.

ARGUMENTS BIOLOGIQUES POUR UNE MODULATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE (MUQUEUSE) PAR LE SNE (40)

A. Innervation du système immunitaire

Il existe des contacts cellulaires intimes entre les neurones entériques à substance P et à CGRP et les cellules mastocytaires de la muqueuse. L'innervation opioïde et dopaminergique pourrait aussi avoir un rôle dans la régulation du système immunitaire.

B. Neuropeptides

Il existe des récepteurs aux neuropeptides sur les cellules immunitaires. La nature bidirection-

nelle de la communication neuroimmune est également un fait important à relever. Ainsi, de nombreux produits du système immunitaire sont aussi synthétisés par le SNE, et inversement.

C. Inflammation neurogène

Les neuropeptides libérés agissent sur les vaisseaux sanguins, sur les cellules mastocytaires et sur les neurones sensoriels, dont la stimulation induit une amplification du phénomène. La substance P serait particulièrement importante dans cette inflammation neurogène. Il découle de ces observations une possibilité thérapeutique de prévention de l'inflammation par la lidocaïne ou des antagonistes de la substance P.

D. Conditionnement pavlovien

Il a été démontré depuis 70 ans que le conditionnement pavlovien peut influencer la réponse immunitaire systémique. Depuis peu, on a pu prouver qu'il influence également la réponse immunitaire de la muqueuse intestinale, notamment en modifiant la fonction des mastocytes de cette muqueuse.

ARGUMENTS POUR UNE IMPLICATION DU SNE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

Des résultats préliminaires impliquent la substance P (40) et le VIP (41). En particulier, on a pu montrer dans les pathologies inflammatoires digestives :

- une augmentation des sites de fixation de la substance P au niveau des nodules lymphoïdes;
- une diminution de la NEP (neutral endopeptidase), qui dégrade la substance P;
- le recyclage rapide du complexe substance P-récepteur;
- la capacité de prolifération des neurones à substance P pendant l'inflammation;
- une tendance à l'amélioration avec l'utilisation des antagonistes des récepteurs à la substance P.

De même, on a pu montrer, dans la maladie de Crohn, une augmentation du nombre de cellules ganglionnaires et des nerfs à VIP (et de leur contenu) au niveau de la paroi intestinale.

PATHOLOGIE FONCTIONNELLE DIGESTIVE

Le rôle du système neuroendocrinien dans la pathogénie fonctionnelle intestinale (côlon irritable, dyspepsie non ulcéreuse), bien que de plus en plus reconnu, est peu développé dans la littérature scientifique. Quelques publications (42) ont mis l'accent sur l'altération de la réponse neuroendocrine au stress et aux stimulations vis-

cérales. On a pu montrer une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires d'adrénaline chez les patients avec une symptomatologie composée essentiellement de diarrhée. Une réponse excessive en ACTH et cortisol suite à des stimuli nociceptifs pour le sigmoïde a également été mise en évidence chez ce groupe de patients.

Des médicaments agissant de différentes façons sur les neuromédiateurs digestifs sont en cours de développement. Le Tegaserod, par exemple, est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT₄. L'activation de ces derniers par le 5-HT est responsable de l'initiation du réflexe péristaltique en réponse à une stimulation de la muqueuse digestive (43, 44). On comprend donc l'intérêt du Tegaserod dans le traitement de l'IBS à prédominance de constipation. Plusieurs études cliniques tendent à démontrer l'effet du Tegaserod sur l'accélération du transit gastro-intestinal, tant chez des sujets sains (45) qu'atteints d'IBS à prédominance de constipation (46).

CONCLUSION

Les implications du SNE dans la pathologie digestive sont nombreuses. Leur compréhension permettra très certainement, dans un futur plus ou moins proche, le développement de nouveaux procédés diagnostiques et thérapeutiques à la fois dans les pathologies tumorales, inflammatoires et fonctionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

- DeLellis RA, Tischler AS.— The dispersed neuroendocrine cell system, in Kovacs K, Asa SL Ed. *Functional endocrine pathology*. Blackwell Scientific Publication, Boston, 1991, 493-508.
- Grube D.— The endocrine cells of the digestive system : amines, peptides and modes of action. *Anat Embryol*, 1986, **175**, 151-162.
- Moertel CG.— An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*, 1987, **5**, 1503-1522.
- Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG.— Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1991, **15**, 529-553.
- Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al.— Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchow Arch*, 1995, **425**, 547-560.
- Goodwin JD.— Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer*, 1975, **36**, 560-569.
- Roberts LJ, Anthony LB, Oates JA.— Disorders of vasodilator hormones : carcinoid syndrome and mastocytosis, in Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen Ed., *William's textbook of endocrinology* (9th edition). Saunders, Philadelphia, 1998, 1711-1732.
- Memon MA, Nelson H.— Gastrointestinal carcinoid tumors : current management strategies. *Dis Colon Rectum*, 1997, **40**, 1101-1118.
- Cattan D.— Tumeurs carcinoïdes gastriques. *Rev Prat*, 1997, **47**, 863-7.
- Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, et al.— Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut*, 1998, **43**, 223-228.
- Votte A, Cattan D, Dupas JL.— Traitement des tumeurs carcinoïdes du tube digestif. *Gastroentérol Clin Biol*, 1995, **19**, 1031-1042.
- Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al.— Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma : a clinicopathology study. *Gastroenterology*, 1993, **104**, 994-1006.
- Bishop AE, Polak JM.— Gastrointestinal endocrine tumors. *Pathology. Baillières Clin Gastroenterol*, 1996, **10**, 555-69.
- Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al.— Gastric carcinoid tumors : the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol*, 1995, **90**, 338-52.
- Mc Dermott EW, Guduric B, Brennan MF.— Prognostic variables in patients with gastro-intestinal carcinoid tumors. *Br J Surg*, 1994, **81**, 1007-9.
- Krenning EP, Kooij PPM, Pauwels S, et al.— Somatostatin receptor : scintigraphy and radionuclide therapy. *Digestion*, 1996, **57** (suppl 1), 57-61.
- Mizuma K, Shibuya H, Totsuka M, et al.— Carcinoid of the stomach. A case report and review of 100 cases. *Ann Chir Gynecol*, 1983, **72**, 23-7.
- Madeira I, Ruzsniwski P.— Tumeurs carcinoïdes digestives : mise au point sur le traitement. *Rev Méd Intern*, 1999, **20**, 421-6.
- Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F, et al.— Surgical therapy for small bowel carcinoid tumors. *Arch Surg*, 1983, **118**, 391-7.
- Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al.— Carcinoid tumor of the appendix : treatment and prognosis. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1699-1701.
- Cheng P, Saltz L.— Unusual tumors of the colon, rectum and anus, in Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH, et al. Ed., *Textbook of uncommon cancer* (2th ed). John Wiley and sons Ltd, Chichester, 1999, 439-441.
- Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT.— Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer*, 1992, **69**, 2400-2405.
- Arnold R, Benning R, Neuhaus C et al.— Gastroenteropancreatic endocrine tumor : effects of sandostatine on tumor growth. *Metabolism*, 1992, **41** (Suppl 2), 116-118.
- Saltz L, Trochanowski B, Buckley M et al.— Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer*, 1993, **72**, 44-248.
- Oberg K, Norheim I, Lind E et al.— Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon. Long term results. *Cancer Treat Rep*, 1986, **70**, 1297-1304.
- Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, et al.— Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine

- tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the italian trials in medical oncology group. *Cancer*, 1993, **72**, 3099-3105.
27. Reed NS.— Management of neuroendocrine tumors. *Clin Oncol*, 1999, **11**, 295-302.
 28. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, et al.— Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg*, 1997, **225**, 347-54.
 29. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA et al.— The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Int Med*, 1994, **120**, 302-309.
 30. Ruzzniewski P, Rougier P, Roche A, et al.— Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. *Cancer*, 1993, **71**, 2624-2630.
 31. Makhlof HR, Burke AP, Sobin LH.— Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. A comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer*, 1999, **85**, 1241-9.
 32. Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, et al.— Foregut carcinoids : a clinical and biochemical analysis. *Surgery*, 1999, **126**, 1105-10.
 33. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT.— Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome : results of a 10-year prospective study. *Ann Surg*, 1992, **215**, 8-18.
 34. MacFarlane MP, Fraker DL, Alexander HR et al. - A prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas. *Surgery*, 1995, **118**, 973-80.
 35. Yoshikane H, Goto H, Niwa Y, et al.— Endoscopic resection of small duodenal carcinoid tumor with strip biopsy technique. *Gastrointest Endosc*, 1998, **47**, 466-70.
 36. Toyonaga T, Nakamura K, Araki Y et al.— Laparoscopic treatment of duodenal carcinoid tumor. Wedge resection of the duodenal bulb under endoscopic control. *Surg Endosc*, 1998, **12**, 1085-7.
 37. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. - Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 519-523.
 38. Cheng PN, Saltz LB.— Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet-cell carcinoma. *Cancer*, 1999, **86**, 944-948.
 39. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ.— Treatment of neuroendocrine carcinomas with etoposide and cisplatin. *Cancer*, 1991, **68**, 227-32.
 40. Anton PA, Shanahan F.— Neuroimmunomodulation in inflammatory bowel disease. How far from "Bench" to "Bedside". *Ann N Y Acad Sci*, 1998, **840**, 723-34.
 41. Shanahan F, Anton P.— Neuroendocrine modulation of the immune system. Possible implications for inflammatory bowel disease. *Digest Dis Sci*, 1988, **33** (Suppl.) 41S-49S.
 42. Mayer EA.— Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med*, 1999, **107**, 12S-19S.
 43. Grider JR, Kuehmerle JF, Jin JG.— 5-HT released by mucosal stimulation acts via 5-HT₄ receptors to release the sensory transmitter CGRP and initiate the peristaltic reflex. *Gastroenterology*, 1994, **106**, A506.
 44. Foxx-Orenstein AE, Kuehmerle JF, Grider JR.— The peristaltic reflex induced by mucosal stimuli in human and guinea pig intestine is mediated by distinct mucosal 5-HT receptors. *Gastroenterology*, 1995, **108**, A 600.
 45. Degen L, Matzinger D, Merz M et al.— Tegaserod (HTF 919), a 5-HT₄ receptor partial agonist accelerates gastrointestinal (GI) transit. *Gastroenterology*, 2000, **118** (suppl. 2), A 845, 4436.
 46. Prather C, Camilleri M, Zinsmeister A et al.— Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2000, **118**, 463-468.

ABRÉVIATIONS

- SNE : système neuroendocrinien.
 TNE : tumeur neuroendocrine.
 NSE : neuron specific enolase.
 5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid.
 5-Fu : 5-fluorouracile.
 STZ : streptozotocine.
 ECL : enterochromaffin-like.
 NEM : néoplasies endocriniennes multiples.
 RCUH : rectocolite ulcéro-hémorragique.
 CGRP : calcitonin gene related peptide.
 NEP : neutral endopeptidase.
 IBS : irritable bowel syndrome.
 ACTH : adrenocorticotrophic hormone.
 5-HT : 5-hydroxytryptamine.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Polus, Service d'Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.