UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017 2017 TOU3 1619

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Cécile LIFFRAUD

le 06 Octobre 2017

Efficacité du bevacizumab associé à la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées.
Etude rétrospective de 44 cas issus de la RCP RENATEN de Toulouse.

Directeur de thèse : **Pr Rosine GUIMBAUD**

JURY

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL	Président
Madame le Professeur Barbara BOURNET	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON	Assesseur
Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD	Assesseur
Madame le Docteur Marion GODART	Suppléant

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER Université de Toulouse
FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier

au 1er septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. GEDEON André
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. RIBET André
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BERNADET
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COMBELLES
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur Jacques LAGARRIGUE

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		**P.U. Médecine générale**	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry	

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

NOVEMBRE 2016

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury de thèse

Au Professeur Louis Buscail, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Votre expérience, vos anecdotes cliniques, et votre engagement auprès des patients nous stimulent au quotidien, et renforcent notre passion pour notre métier. Votre culture dans tous les domaines, de la médecine au cinéma, nous laisse tous admiratifs. Merci de m'accorder votre confiance pour le futur, j'espère en être à la hauteur. Ce sera un très grand honneur pour moi de faire partie de votre équipe. Soyez assuré de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, le **Professeur Rosine Guimbaud**, merci d'avoir encadré mon travail de thèse, c'est un immense honneur d'avoir pu travailler avec vous. Mon premier semestre dans votre service reste l'un des meilleurs de mon internat. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie digestive. Votre humanité, votre dévouement auprès de vos patients, et votre engagement pour la qualité de la prise en charge des malades ont été un exemple. J'espère pouvoir exercer l'oncologie digestive avec cette même humanité, et pouvoir continuer dans l'avenir à bénéficier de votre expérience et de votre expertise dans ce domaine. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner mon profond respect.

Au Professeur Barbara Bournet, merci pour ton aide, ton enseignement et ton soutien au quotidien. Tu es toujours là pour répondre à nos questions, j'aurais beaucoup appris grâce à toi, et je t'en remercie profondément. Ta capacité à tout mener de front avec succès, la recherche, la clinique et la vie personnelle, est un modèle pour moi. Merci de ton investissement auprès de tes internes, et de ta confiance. Sois assurée de ma gratitude.

Au Professeur Jean-Marie Peron, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci de nous enseigner l'hépatologie dans la bonne humeur, et de votre investissement auprès de vos internes, mais aussi des externes. C'est dans votre service que j'ai découvert l'hépato-gastro-entérologie en tant qu'externe, et que l'idée d'en faire ma spécialité a germé. Soyez assuré de tout mon respect.

Au Docteur Marion Godart, merci pour ton amitié ! Tu auras été successivement mon interne, ma co-interne, ma chef, ma partenaire de folie en cours de DESC dans tous les coins de la « France Ouest », et bientôt une collègue, mais surtout tu es une vraie amie. Ta présence dans ce jury signifie beaucoup pour moi. Merci pour ton soutien, ta bonne humeur entre deux coups de gueule, toutes nos soirées, et bien plus…

Aux médecins des services de gastro-entérologie du CHU

Au Professeur Christophe Bureau, merci de m'avoir acceptée au sein du DES de gastro-entérologie. Merci de nous faire partager aussi simplement votre immense savoir en hépatologie.

Au Docteur Adrian Culetto, merci pour les gâteaux fantasti(k)ques, les rires, les délires… Tu nous enseignes la gastro-entérologie et l'endoscopie dans la joie et la bonne humeur, sans rien concéder au professionnalisme et à l'exigence de notre belle spécialité ! Parce qu'on a pu rire de tout, des pinpins lapins aux digues, au bout des journées éprouvantes quand on décompense… Ce sera un plaisir de travailler de nouveau avec toi dans un an.

Au Docteur Cyrielle Gilletta, un très grand merci pour ton implication dans notre formation à tous dans ce domaine jusqu'alors mystérieux des MICI… On switche, on swappe, en mono ou en combo, tout ça n'a (presque) plus de secrets ! Ton calme, ta patience et ta disponibilité sont remarquables. J'espère avoir la chance de continuer à profiter de ton expertise dans ce domaine, et de toutes tes qualités humaines, quand nous partagerons un bureau !

Au Docteur Moreau, vous êtes un exemple dans votre investissement pour l'éducation des patients, et par cotre capacité d'écoute et d'empathie incomparable.

Au Docteur Marie-Angèle Robic, merci pour ton engagement dans notre formation. Tu nous apprends la rigueur et nous pousses à être meilleurs.

Au Docteur Karl Barange, merci pour ton éternelle bonne humeur et ta formation en endoscopie. Quand on te voit faire, tout paraît simple !

A mes chefs

Au Docteur Mathieu Daude, tu m'auras beaucoup appris, dont la fameuse règle numéro un : « Faut toujours vérifier », c'est tous des nazes… Merci pour tous tes conseils, ta gentillesse et ton humour, qui auront accompagné mon premier semestre en gastro-entérologie. Merci de m'avoir poussé à me former en proctologie, ça me sauve souvent !

Au Docteur Julie Castellano, merci de m'avoir fait confiance, dès mon premier semestre en oncologie, et ensuite en gastro-entérologie. Merci de m'avoir encouragée à poursuivre dans l'oncologie digestive.

Au Docteur Laura Coimet-Berget, merci pour toutes les discussions animées autour des patients. Au plaisir de travailler à nouveau avec toi très bientôt !

Aux 3 drôles de dames de Purpan, qui auront rendu ce semestre sympa, et qui m'auront tant appris ! **Docteur Julie Mogno**, un grand merci d'être toujours aussi cool, souriante, sympa et drôle, même quand c'est tendu ! **Docteur Pauline Cabarrou**, merci pour ta gentillesse, ton calme, même pour les endoscopies de la mort en réa, et ta disponibilité. Maintenant que nous sommes fichées pour nos recherches frauduleuses sur comment couper la cocaïne, on plongera ensemble ! **Docteur Hélène Blasco-Perrin**, merci pour ta joie de vivre, ton entrain et ton dynamisme à toute épreuve ! Ton implication auprès des malades est un exemple pour nous tous.

A toute l'équipe d'oncologie digestive

Aux Docteurs Marion Deslandres, Corinne Couteau et Pascale Rivera, votre dynamisme, votre investissement auprès des patients, votre optimisme dans les moments difficiles et votre humanité sont un modèle. Merci d'avoir accompagné mes premiers pas en oncologie digestive, et de m'avoir fait partager votre expérience. **Docteur Nadim Farès**, je n'aurai pas eu la chance de beaucoup travailler avec toi, mais merci pour nos échanges, toujours constructifs pour moi, autour des malades que nous avons eu en commun, merci pour ta disponibilité. Travailler avec toi sera une chance !

Au Docteur Caroline Grégoire, PhD, heureusement que tu étais là chaque fois que je découvrais, paniquée, le nom d'un protocole inconnu… Merci de ton aide, tant pendant mon semestre en oncologie que pour ma thèse, et de ton amitié.

Nadine, toujours là pour accueillir avec ton sourire et ton inconditionnelle empathie les malades, mais aussi les petits internes que nous sommes ! Ton immense gentillesse aura été un soutien précieux dans bien des moments.

A toutes les infirmières et aides-soignantes d'oncologie digestive, vous êtes au top ! A défaut de pouvoir vous citer toutes, je voulais vous remercier pour votre aide, votre gentillesse et votre patience.

A tous ceux qui ont participé à ma formation

Un grand merci aux **Docteurs Etienne Gorez, Ghislain Staumont et Jean-Michel Suduca** de m'avoir enseigné la proctologie. Merci pour votre accueil chaleureux dans vos blocs, et pour la simplicité avec laquelle vous partagez toutes vos connaissances et votre savoir-faire. Merci à toute l'équipe de proctologie de la clinique Saint-Jean, du personnel de bloc aux secrétaires, pour votre sympathie.

Merci à ceux qui ont accompagné le début de mon internat, en oncologie initialement…
Merci aux hématologues, **Professeur Recher, Docteurs Françoise Huguet, Suzanne Tavitian, Murielle Roussel, Lucie Obéric, Cécile Borel, Anne Huynh, Benjamin Hébraud**. Vous m'avez appris à développer à la fois mon sens clinique et mon empathie, et l'humanisme avec lequel vous exercez cette spécialité si difficile parfois, reste un très bel exemple. Après mon passage dans votre service, les myélogrammes et les ponctions lombaires ne m'ont plus jamais fait peur… **Docteur Loïc Ysebaert**, tu étais là en master 2 et à ma première thèse, merci pour ta bonne humeur et ton soutien, c'est toujours un plaisir de discuter avec toi, qui nous fait partager tes connaissances et ta curiosité scientifique sans limites. Merci à toutes les infirmières d'hémato, sans vous, je n'y serais jamais arrivé, au début de ce 2° semestre, perdue dans toutes les phases du GRAALL…

Docteur Françoise Izar, merci de m'avoir fait découvrir la radiothérapie, et de m'avoir fait partager votre enthousiasme débordant et votre engagement auprès des patients. Merci de m'avoir accordé votre confiance tout au long de ce semestre, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous, et j'espère pouvoir montrer la même énergie que vous pour prendre en charge mes patients. Merci à toute l'équipe de radiothérapie de l'IUCT, aux médecins, aux

physiciens, aux manips… pour tout ce que j'ai appris, et pour ce beau semestre. **Yasmina**, tu restes ma secrétaire préférée, merci d'avoir été là dans les moments éprouvants.

A toute l'équipe de Tarbes, mille merci pour votre accueil et pour tout ce que vous m'avez appris ! Le semestre tarbais reste l'un des plus riche de mon internat ! **Docteurs Pierre Andrau, Kamran Imani, Hélène Desjardins, Jérémy Rezaï, André Glibert**, merci de m'avoir fait partager votre savoir, merci de votre patience lors de mes galères en endoscopie, merci de l'immense investissement que vous apportez à la formation de vos internes, le tout toujours dans la bonne humeur et avec le sourire. Votre dynamisme et votre énergie m'ont transportée. Au **Docteur Leïla Kanafi**, un merci spécial pour tous tes précieux conseils, pour toutes les discussions autour de l'oncologie, et de toutes les manières d'exercer notre spécialité, merci pour l'enseignement de la proctologie. Merci aux équipes d'infirmières, d'aides-soignantes et d'addictologie, toujours souriants et de bonne humeur, consciencieux et aidants.

A l'équipe de Foix, aux **Docteurs Anne-Marie Rivière, Béatrice Piton, Carlos Barrantes et Sonia Fernandez**, vous m'avez fait découvrir une autre manière d'exercer la gastro-entérologie, loin du CHU, et m'avez initiée à l'endoscopie avec beaucoup de patience, je vous en remercie. Merci surtout à vous et à toute l'équipe pour la gentillesse et les attentions dont vous avez fait preuve lors de mon accident, je ne l'oublierai pas.

A toutes les équipes d'infirmières, d'aides-soignantes, et des services d'endoscopie, merci pour votre aide précieuse lorsqu'on est tout seul, merci de nous faire profiter de votre expérience, merci pour tous vos sourires au quotidien, votre bonne humeur et votre dynamisme, toujours intact, même quand la charge de travail est importante… MERCI A TOUS !

A mes co-internes

Thibault, tu es une force tranquille, toujours prêt à aider et de bonne humeur. Tes connaissances en gastro sont immenses, mais ta connaissance des oiseaux m'a sidérée ! **Chloé**, j'aurai appris à te connaitre tard dans mon internat, mais quelle belle rencontre ! Merci le Gastro Quizz ! J'espère que nous pourrons continuer à faire connaissance. **Manon**, garde ton ouverture d'esprit et cette spontanéité qui te caractérisent. **Mumu**, on en aura partagé des choses : des bières au concert de Maître Gims, j'ai adoré vivre ce semestre avec toi, merci pour ta bonne humeur et toutes ces rigolades, malgré le stress des thèses ! Merci pour les tisanes « nuit tranquille », c'est vrai, elles sont top ! **Marie**, pleine d'enthousiasme et de joie de vivre, merci pour ces minutes thé et chaussures, l'année prochaine, on sort les paillettes sans complexes !

Martin, tu es un co-interne en or ! Tes imitations me font mourir de rire, tu as une reconversion toute trouvée si jamais tu en as marre de la gastro ! Merci de nous faire partager tes goûts musicaux éclectiques, « sexy raffinée » restera un hymne ! Justement, à toute l'équipe des sexy raffinées des cours de DES… **Marion**, ta golden car, ton humour et ta générosité resteront une légende ! **Pauline**, merci pour ces grands moments musicaux et ces chansons partagées dans le bureau de la 3, « libérée, délivrée !!... » Reste comme tu es, avec ton entrain et ta bonne humeur ! **Claire**, merci pour ces colocs du samedi, les petites soirées,

les verres de vin ! Tu es une personne extraordinaire, je suis vraiment contente qu'on se soit rencontrées ! **Félix**, tu es impressionnant tant par tes connaissances que par ta sportivité, mais ne squatte pas trop la douche de la chambre de garde quand même ! **Lucile**, efficace et toujours prête à donner un coup de main, tu iras loin !

Papa William, Mathilde et Julie, les rescapés, restez avec nous ! Mathilde, tu seras ma première interne, je compte sur toi et sur ton indulgence !

Les petits nouveaux, **Théo, Claudia, Charlotte**, je n'ai pas eu le plaisir de travailler avec vous, j'espère pouvoir vous découvrir. **Alexia**, garde le sourire, ça va bien se passer, no stress ! Ces 2 semestres avec toi ont été super agréables ! **PE**, tu es détendu, efficace et drôle, ça a été très agréable de partager ce semestre avec toi.

A mes co-internes « d'avant » : **Godelieve**, merci pour ta gentillesse et surtout, surtout, garde cet humour pinçant qui te définit si bien et que j'adore ! Pari gagné, j'ai tenu tout mon internat haut perché ! **Romain, Sylvain et Gaël**, les Catherine et Liliane de la radiothérapie, avec toutes vos blagues, vous aurez enchanté mon semestre ! **Justine**, merci pour ton aide dans les moments de galère, avec **Nadia et Marion**, vous êtes des filles au top ! A mes co-internes tarbais, merci pour ce beau semestre, les soirées bières et barbecue, les soirées GOT, les discussions sur la terrasse et les fous rires… **Chloé et Francko**, de beaux souvenirs de vacances avec vous, on remet ça quand vous voulez !

A mes amis

Même si quelques mots dans une thèse ne sauraient suffire à décrire notre amitié, merci à tous d'être là, je vous aime…

Anne et Dothy, mes 2 licornes, des amies en or… Depuis le début des années fac, on en aura partagé des moments, de nos chambres dans le même foyer aux apparts à côté, des journées BU aux soirées EDF, des fausses bonnes idées à rattraper, des soirées déceptions sentimentales à la soirée du mariage, des vacances, des week-ends…Et promis dans quelques années, on fera des courses de déambulateur dans la même maison de retraite ! Vous êtes toujours là quand j'ai besoin de vous, et toujours là pour me redonner le sourire, vous êtes des filles fabuleuses, belles, courageuses, énergiques, intelligentes, merci pour tout ! Je vous aime fort !

Romain et Morgane, vous êtes vraiment des amis de rêve : gentils, à l'écoute, généreux, toujours là et toujours prêts à ouvrir votre porte quand ça ne va pas, j'ai une chance énorme de vous compter parmi mes amis ! **Solenne**, tu es une fille brillante, drôle et volontaire, ma partenaire shopping préférée, à nous 2, on relance l'économie, surtout celle de naf naf et des boutiques de thé ! Merci d'être à mes côtés dans les bons et les mauvais moments. **Kévin**, tu as un cœur d'or, on refait le monde chez Häagen-Dazs quand tu veux ! **Paul**, avec ta grande sensibilité et ta mémoire d'éléphant, tu sais être toujours là quand il faut pour tes amis, merci.

Camille, tu es la femme la plus forte et la plus dynamique que je connaisse ! Tu crois en tes rêves et tu vas jusqu'au bout. Quand est-ce que tu reviens à Toulouse ??? **Valou**, depuis les soirées au Divino et notre rencontre au labo, que de chemin parcouru ! Tu es une maman épanouie maintenant, mais toujours aussi fun ! Les filles, ❤…

A ma famille**, les essentiels…**

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel, quels que soient mes choix et mes revirements. Merci d'être toujours là, quand je cherche ma voie, quand je pense que je n'y arriverai jamais, quand je râle au téléphone (oui, je sais, le temps que je passe à râler, je l'aurais fait dix fois…), quand je suis dépassée et fatiguée. Votre amour m'a aidé à me construire, à aller jusqu'au bout, et à me réaliser. Vous êtes là au quotidien pour aplanir les obstacles sur ma route, et je vous en suis reconnaissante. Je vous aime très fort.

A mes sœurs, Camille et Mathilde, il nous aura fallu attendre d'être grandes pour partager plus de choses, mais je sais que je peux compter sur vous, et vous pouvez compter sur moi. Vous êtes brillantes toutes les deux, continuez à tracer vos routes ! Maintenant que j'aurai plus de temps, je nous organise un sister trip, on fêtera la fin de mes très longues études !

A mes grands-parents, merci pour toutes les belles valeurs que vous m'avez transmises, de m'avoir donné le goût du travail et de l'effort, de m'avoir aidé à aller de l'avant. Par votre regard rempli d'amour, vous me donnez l'impression d'être quelqu'un d'extraordinaire, j'espère être à la hauteur de vos espérances. Mamie, mémé, je n'accepte de vieillir que parce que j'ai l'espoir de vous ressembler un jour.

A toute la famille, les oncles, les tantes, les cousins, les cousines, parce que dans les difficultés, je peux compter sur votre soutien, merci pour tous les beaux moments, tous les Noël, tous les étés, tous les repas et toutes les chansons…

A tatie Rosette, ton souvenir me porte dans mon exercice, et m'aide à conserver mon empathie et ma sensibilité.

Aux patients…

Parce que ce sont eux qui, jour après jour, nous apprennent à être médecins.

TABLE DES MATIERES

Remerciements 6
Table des matières 12
LISTE DES ABREVIATIONS 14
INTRODUCTION GENERALE 15
I. Généralités sur les tumeurs neuroendocrines digestives 15
A. Définition 15
B. Epidémiologie et pronostic 16
C. Prédisposition génétique, facteurs de risques 18
a) Prédisposition génétique 18
b) Autres facteurs de risque 19
D. Diagnostic et bilan d'extension 19
a) Clinique 19
b) Biologie 22
c) Imagerie 23
d) Anatomopathologie 26
E. Prise en charge 27
a) Principes généraux de prise en charge 27
b) Prise en charge du syndrome sécrétant 31
c) Chirurgie 33
d) Analogues de la somatostatine 33
e) Chimiothérapie 35
f) Interféron alpha 37
g) Thérapies ciblées 37
h) Radiothérapie interne vectorisée 39
i) Prise en charge des métastases hépatiques : traitements locorégionaux 42
F. Cas particulier des carcinomes neuroendocrines (CNE) digestifs peu différenciés et des TNE digestives peu différenciées 46
II. Les thérapies ciblées anti-angiogéniques 48
A. Généralités, mécanisme d'action 48
a) Introduction 48
b) Molécules disponibles et mécanismes d'action 51

c) Effets indésirables 52
B. Rationnel de l'utilisation des anti-angiogéniques dans la prise en charge des TNE 54
Travail personnel 58
I. Introduction 58
II. Patients et méthodes 59
A. Méthodologie du recueil, critères d'inclusion et d'exclusion 59
B. Définition des critères d'évaluation 60
C. Description de la population d'étude 61
a) Données épidémiologiques 61
b) Données relatives à la tumeur 63
c) Données relatives aux traitements antérieurs à l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique 65
d) Données relatives au traitement par l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique 66
III. Résultats 68
A. Objectif principal : analyse de la SSP 68
B. Objectifs secondaires 69
a) Survie globale 69
b) Taux de réponse global 71
c) Tolérance 72
d) Cas des patients ayant été retraités par bevacizumab 73
IV. Discussion 73
V. Conclusion 79
Annexes 80
BIBLIOGRAPHIE 82

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU : 5 fluoro-uracile
5-HIAA : acide 5-hydroxy indol acétique
AMM : autorisation de mise sur le marché
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
CgA : chromogranine A
CNE : carcinomes neuroendocrines
DM : donnée manquante
ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society
FDRCV : facteurs de risque cardio-vasculaires
HTA : hypertension artérielle
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
mTOR : mammalian target of rapamycin
NEM1 : néoplasie endocrine multiple de type 1
PlGF : placenta growth factor
RC : réponse complète
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST : response evaluation criteria in solid tumors
RENATEN : Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires
RP : réponse partielle
SG : survie globale
SSP : survie sans progression
TEP : tomodensitométrie par émission de positrons
TEP-FDG : tomodensitométrie par émission de positrons au 18 fluorodéoxyglucose
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNE GI : tumeur neuroendocrine gastro-intestinale
TNE : tumeur neuroendocrine
VEGF : vascular endothelial growth factor
VEGFR : récepteur du VEGF
VIP : vasoactive intestinal peptide

INTRODUCTION GENERALE

I. GENERALITES SUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES

A. Définition

Le terme de tumeur neuroendocrine (TNE) désigne toute tumeur développée à partir des cellules du système endocrinien diffus. Ces cellules sont caractérisées par leurs capacités sécrétoires, et ce, indépendamment de leur siège et de leur origine embryonnaire (endoderme ou neuroectoderme). (1)

Les tumeurs neuroendocrines digestives ont donc une différenciation endocrine commune, mais elles constituent un groupe de tumeurs très hétérogène, dont la présentation clinique, l'évolution, la prise en charge, et le pronostic sont extrêmement différents.

Elles peuvent se situer dans tout l'appareil digestif : le tube digestif (de l'œsophage à l'anus), le pancréas, et plus rarement, le foie, la vésicule biliaire…

On distingue généralement :

- Les TNE du tube digestif (gastro-intestinales) des TNE pancréatiques,
- Les TNE bien différenciées des peu différenciées,
- Les TNE fonctionnelles, c'est-à-dire responsables de signes cliniques liés à la production tumorale de peptides ou d'amines, des TNE non fonctionnelles. (1) (2)

La dernière classification OMS de ces tumeurs date de 2010 et repose sur le degré de différenciation, l'index de prolifération et l'index mitotique. Les carcinomes mixtes adéno-neuroendocrines sont classés à part.

	Différenciation	**Grade**	**Index mitotique** (pour 10 champs)	**Index de prolifération** Ki67 (%)
TNE grade 1	Bien différencié	G1	<2	≤2
TNE grade 2	Bien différencié	G2	2-20	3-20
Carcinome neuroendocrine	Peu différencié	G3	>20	>20

Tableau 1 : *Définition du grade tumoral (adapté à partir du TNCD et de la classification anatomopathologique OMS 2010).*

Cette classification a été mise à jour en 2017 pour les TNE pancréatiques, qui sont désormais classées selon leur degré de différenciation.

En effet, il a été montré que, pour des tumeurs classées de grade 3 en fonction de leur Ki67, les TNE pancréatiques qui étaient bien différenciées étaient moins

agressives, avec une évolution clinique plus favorable que leurs contreparties peu différenciées. (3)

On distingue donc :

- Les TNE bien différenciées, de grade 1, 2 ou 3 en fonction de l'index mitotique et de l'index de prolifération (dont les seuils diffèrent par rapport à la classification de 2010),
- Les carcinomes neuroendocrines, peu différenciés, qui peuvent être à petites ou à grandes cellules,
- Les tumeurs mixtes, avec un contingent neuroendocrine et un contingent non neuroendocrine, sont classées à part. (3) (4) (5)

	Différenciation	**Grade**	**Index mitotique** (pour 10 champs)	**Index de prolifération** Ki67 (%)
TNE grade 1	Bien différencié	G1	<2	<3
TNE grade 2	Bien différencié	G2	2-20	3-20
TNE grade 3	Bien différencié	G3	>20	>20
Carcinome neuroendocrine	Peu différencié	G3	>20	>20

Tableau 2 : *Adapté de la classification OMS 2017 pour les TNE pancréatiques.*

Une nouvelle classification OMS, concernant à la fois les TNE pancréatiques et non pancréatiques, est attendue en 2018, pour mieux prendre en compte le degré de différenciation tumoral.

La classification OMS est indépendante de la classification TNM.

B. Epidémiologie et pronostic

Les TNE digestives sont des tumeurs rares, qui représentent en France environ 1% des cancers digestifs.
En France, le nombre de patients incidents était de 900 en 2004, et il dépasse actuellement les 1000 cas annuels, avec un sex-ratio presque égal à 1. (4)

Depuis environ quarante ans, on assiste à une augmentation de l'incidence des TNE, en particulier des TNE gastriques et rectales. (6) Cette augmentation peut être expliquée en partie par un meilleur dépistage, un meilleur diagnostic, et une meilleure connaissance de ces maladies.

Les données épidémiologiques sont difficiles à interpréter du fait de l'évolution de la définition et des classifications des TNE. Malgré cela, une étude américaine a récemment objectivé cette augmentation importante et continue de l'incidence et de la prévalence des TNE, notamment digestives, au cours des dernières décennies aux Etats-Unis. (7)

Bien qu'ayant un faible taux d'incidence, les TNE sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence, du fait de leur évolution souvent indolente et d'une survie

assez longue. Cela place les TNE au deuxième rang des cancers digestifs en termes de prévalence, juste après les cancers colorectaux.

En France, l'âge moyen au diagnostic est de 67 ans chez l'homme, et de 65 ans chez la femme.

Parmi les TNE malignes bien différenciées, les localisations les plus fréquentes sont l'intestin grêle, suivi du pancréas.
Pour les TNE peu différenciées, les localisations les plus fréquentes sont l'œsophage et le pancréas.

Du fait de leur caractère longtemps asymptomatique, la majorité des TNE (> 80%) est diagnostiquée à un stade métastatique, le site métastatique privilégié étant le foie. (8) (4)

Le pronostic de ces tumeurs est très variable, et va dépendre :

- De l'histologie de la tumeur (grade, différenciation),
- Des caractéristiques de la maladie (siège du primitif, statut métastatique),
- De l'existence d'un syndrome sécrétant et de son type.

En ce qui concerne les caractéristiques histologiques, les TNE digestives bien différenciées (toutes localisations confondues) ont une survie globale à 5 ans de 50%, alors qu'elle est inférieure à 5% pour les TNE peu différenciées. (4)
Si l'on ne s'intéresse qu'aux TNE digestives de grade 3, les tumeurs bien différenciées ont une survie médiane globale de 41 mois, contre 17 mois pour les peu différenciées, ce qui souligne une fois de plus l'importance du degré de différenciation dans l'histoire naturelle et le pronostic de ces maladies. (9) Ces constatations sont le fondement de la nouvelle classification OMS des TNE pancréatiques, présentée dans le paragraphe précédent.

Le grade tumoral, déterminé grâce au Ki67, est un facteur prédictif indépendant de survie pour les TNE pancréatiques. Certaines études suggèrent qu'un seuil de 5% serait plus adapté pour définir une maladie plus agressive, et de pronostic moins favorable. (10)

Comme pour tous les cancers, le pronostic est meilleur lorsque la maladie est à un stade localisé et accessible à une prise en charge curative, en particulier à une chirurgie.
Dans le cas des tumeurs avancées ou métastatiques, la survie globale médiane est de 7.9 ans pour les TNE gastro-intestinales, et de 3.9 ans pour les TNE pancréatiques. (11)

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, un grade histologique élevé, et le statut métastatique. (2)

Grâce à l'augmentation des possibilités thérapeutiques, principalement liée à l'avènement des biothérapies et de la radiothérapie métabolique, on assiste toutefois à une amélioration très significative du pronostic de ces maladies. (7)

C. Prédisposition génétique, facteurs de risques

a) Prédisposition génétique

Certaines TNE bien différenciées (15 à 20 %), notamment duodéno-pancréatiques, peuvent s'intégrer dans le cadre de syndromes de prédisposition génétique.

Il s'agit essentiellement de la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM1). (12)
Le syndrome de NEM1 se définit par l'association d'au moins deux atteintes neuroendocrines, bénignes ou malignes, pouvant être successives ou simultanées.
Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, liée à une mutation du gène codant pour la ménine (gène MEN1), localisé sur le bras long du chromosome 11.
Les atteintes observées sont l'hyperparathyroïdie, les TNE pancréatiques (en particulier le gastrinome) ou les TNE duodénales, les adénomes hypophysaires et surrénaliens.

Plus rarement, les TNE peuvent être associées à la neurofibromatose de Recklinghausen ou à la sclérose tubéreuse de Bourneville. (1) (13)

Devant toute TNE duodénale ou pancréatique, lorsqu'on est en présence de signes cliniques ou biologiques évocateurs, il est recommandé de rechercher un syndrome de prédisposition génétique (en première intention une NEM1). (2)

Syndrome	**Transmission**	**Gène en cause**	**Localisation chromosomique**	**Localisation des TNE associées**	**Clinique**
NEM1	Autosomique dominant	MEN1	11q13.1	Duodénum Pancréas (gastrinome +++) Estomac	Adénome hypophysaire Hyperparathyroïdie Adénome surrénalien
Von Hippel-Lindau	Autosomique dominant	VHL	3p25.3	Pancréas	Hémangioblastome Carcinome rénal à cellules claires Phéochromocytome
Neuro-fibromatose	Autosomique dominant	NF1	17q11.2	Duodénum Pancréas	Neurofibromatose Tâches café au lait Gliomes du nerf optique
Sclérose tubéreuse	Autosomique dominant	TSC1 TSC2	9q34.13 16p13.3	Pancréas	Hamartomes

Tableau 3 : *Syndromes héréditaires associés aux TNE digestives (tableau adapté de* (13) *).*

b) Autres facteurs de risque

Aucun facteur étiologique de TNE n'est clairement établi à l'heure actuelle, et la physiopathologie de ces tumeurs reste mal connue.

La consommation d'alcool est un facteur de risque de nombreux cancers, et a été retrouvée comme facteur de risque pour les TNE pancréatiques et rectales.

Le tabagisme est un facteur de risque identifié pour les TNE pancréatiques et intestinales.

L'obésité et le diabète sont également associés au développement de TNE pancréatiques. (14)

D. Diagnostic et bilan d'extension

a) Clinique

Très souvent, les TNE sont asymptomatiques, et seront découvertes fortuitement à l'occasion d'une imagerie ou d'une endoscopie réalisées pour une autre indication. (11) (15)
Un exemple typique est la découverte de lésions hépatiques secondaires sur une échographie réalisée dans le cadre de l'exploration de perturbations du bilan hépatique, mises en évidence sur un bilan effectué à titre systématique.

Lorsque la tumeur est volumineuse et/ou métastatique, elle peut générer des symptômes en lien avec un effet de masse tumoral : syndrome occlusif, ictère en lien avec une obstruction des voies biliaires, douleur, perte de poids... (15)

Les TNE sont des tumeurs développées aux dépens des cellules du système endocrinien diffus, qui ont des capacités sécrétoires hormonales.

Une TNE sera dite fonctionnelle si elle génère des symptômes cliniques en rapport avec une production tumorale de peptides ou d'amines. Cela ne concerne toutefois qu'une minorité des TNE (environ 20 à 25%). La majorité des TNE sont non fonctionnelles. (4) (16)
Les TNE fonctionnelles semblent plus fréquentes chez les femmes. (16)

L'existence clinique d'un syndrome fonctionnel, confirmé biologiquement par le dosage de l'hormone associée, justifie la réalisation d'un bilan morphologique à la recherche d'une TNE.

Les différents syndromes fonctionnels pouvant être observés sont : (1)

- Le syndrome carcinoïde

Manifestation la plus fréquente, il concerne environ 19% des patients au diagnostic. Il est associé aux TNE du tube digestif, en particulier de l'intestin grêle, et ce d'autant plus que la tumeur est bien différenciée et de stade avancé ou métastatique, surtout s'il existe des métastases hépatiques. (11) (17)

Sa présence est un facteur péjoratif, puisqu'il est associé à une altération de la qualité de vie, et à un moins bon pronostic, avec une survie plus courte. (17)

Ce syndrome est provoqué par la sécrétion tumorale de sérotonine et d'autres peptides, tels que l'histamine, la bradykinine, la substance P….

Sur le plan biologique, on retrouve une élévation du taux urinaire du métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA, au-delà de 10 mg/24 heures.

Cliniquement, ce syndrome associe des flushes, parfois provoqués par les émotions, l'effort, ou la prise d'alcool, et des diarrhées motrices, survenant souvent en post-prandial.

Les flushes peuvent être sévères et s'accompagner de bronchospasme, d'hypotension avec tachycardie, et de troubles de la vigilance. On parle alors de crise carcinoïde. Ces crises peuvent être déclenchées par l'induction anesthésique, et elles doivent être prévenues par l'administration préventive de somatostatine avant tout geste réalisé sous anesthésie générale.

A long terme, le syndrome carcinoïde peut être responsable d'une cardiopathie carcinoïde (ou syndrome de Hedinger), qui se traduit par un épaississement fibreux de l'endocarde du cœur droit, une atteinte valvulaire droite (ballonisation de la valve tricuspide, insuffisance tricuspide, insuffisance de la valve pulmonaire), et une insuffisance cardiaque droite avec apparition de dyspnée, d'œdèmes, d'ascite et d'hépatomégalie.

A l'examen clinique, on retrouve un souffle dans plus de 90% des cas, le plus souvent d'insuffisance tricuspide ou de rétrécissement pulmonaire.

Le risque est la dysfonction cardiaque droite, qui peut à l'extrême nécessiter une prise en charge chirurgicale. (18) (19)

Cette cardiopathie carcinoïde doit être recherchée par échographie cardiaque transthoracique dès lors qu'il existe un syndrome carcinoïde clinique ou une élévation du taux de 5-HIAA urinaire, puis tous les 6 à 12 mois au cours du suivi.

Elle concerne 50% des patients qui présentent un syndrome carcinoïde, et elle serait présente dans 20% des cas au moment du diagnostic de syndrome carcinoïde.

Les malades avec une cardiopathie carcinoïde ont souvent une maladie avancée et un mauvais pronostic. Dans une étude publiée en 1993, la survie à 3 ans des patients avec atteinte cardiaque est de 31% à 3 ans. Chez les patients présentant une dyspnée de stade III ou IV NYHA, la survie médiane est de seulement 11 mois en l'absence de chirurgie valvulaire, d'où l'importance du dépistage précoce du syndrome carcinoïde. (18) (19)

Même si elles sont le plus souvent non fonctionnelles, les TNE pancréatiques peuvent quant à elles sécréter toutes les substances normalement produites par le pancréas.

On distingue donc, par ordre de fréquence : (16)

- <u>Les insulinomes</u>

La tumeur sécrète de manière intermittente de l'insuline. Ce type de tumeur est responsable d'hypoglycémies majeures récidivantes.

Le diagnostic d'hypersécrétion d'insuline se fait par le dosage répété du taux d'insuline, si possible au moment des crises hypoglycémiques, et par l'épreuve de jeûne, qui doit être réalisée en milieu hospitalier.

- Les gastrinomes

Le tableau clinique typique est le syndrome de Zollinger-Ellison, qui associe à des degrés variables la survenue d'ulcères gastroduodénaux sévères et récidivants, multiples, avec des localisations parfois atypiques, une œsophagite peptique, et des diarrhées.

Dans la majorité des cas, il existe une hypergastrinémie.

Le diagnostic de certitude est apporté par le test à la sécrétine, qui montre une élévation de la gastrine sous perfusion de sécrétine.

Le syndrome de Zollinger-Ellison est associé dans 25% des cas à une NEM1, et la tumeur primitive est alors souvent localisée dans la paroi duodénale.

- Les VIPomes

La tumeur sécrète du Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), responsable de diarrhées chroniques sévères, liquidiennes, souvent associées à des douleurs abdominales, des vomissements et un amaigrissement. Les diarrhées sont très importantes et peuvent avoir un retentissement biologique majeur (hypokaliémie sévère, acidose métabolique, hypophosphorémie).

Le dosage du VIP confirme le diagnostic.

- Les glucagonomes

La manifestation clinique la plus caractéristique des glucagonomes est l'érythème nécrolytique migrateur (dermatose bulleuse de l'aine, du périnée, des fesses, du visage et des extrémités, à extension centrifuge). On peut également observer un amaigrissement, des diarrhées par stéatorrhées, des douleurs abdominales, un diabète, une glossite, des manifestations thromboemboliques.

Le diagnostic repose sur le dosage plasmatique du glucagon. (20)

- Les somatostatinomes

L'hypersécrétion de somatostatine entraine des lithiases vésiculaires, un amaigrissement par malabsorption, des diarrhées par stéatorrhées.

Il est possible de doser la somatostatine pour aider au dignostic.

Tumeur	Fréquence	Hormone sécrétée	Clinique	Tests biochimiques
Insulinome	40-60%	Insuline	Hypoglycémie	Insuline Epreuve de jeûne
Gastrinome	20-50%	Gastrine	Zollinger-Ellison Ulcère, oesophagite, diarrhées	Gastrine Test à la sécrétine
VIPome	Rare	VIP	Diarrhées aqueuses	VIP
Glucagonome	Rare	Glucagon	Érythème nécrolytique migrateur, diabète, thromboses veineuses	Glucagon
Somato-statinome	Rare	Somatostatine	Diabète, lithiases vésiculaires, amaigrissement	Somatostatine

Tableau 4 : *Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques des TNE pancréatiques fonctionnelles, adapté de* (15).

b) Biologie

La chromogranine A (CgA) est une glycoprotéine acide présente dans les granules de sécrétion de toutes les cellules endocrines et neuroendocrines.
Elle est excrétée de manière anormale par les cellules tumorales neuroendocrines, que la tumeur soit fonctionnelle ou non fonctionnelle. (21)

Le taux de CgA sérique, dosé au minimum après 7 jours, et idéalement après 14 jours d'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour le diagnostic de TNE, surtout lorsque les tumeurs sont évoluées. (2) (22) (21)

Lorsqu'il est positif au diagnostic, le dosage de la CgA peut être utilisé dans le suivi des patients.

Il existe toutefois de nombreuses causes de faux positifs, notamment l'insuffisance rénale chronique, le traitement par IPP, l'hypertension artérielle, la maladie de Parkinson, la gastrite chronique atrophique liée à une maladie de Biermer ou à une infection à *Helicobacter Pylori*. (22) (23)

La CgA est rarement positive en cas d'insulinome, et son dosage ne doit pas être utilisé pour le suivi de ces patients. (22)

La CgA est également un facteur pronostique, et un taux supérieur à 2 fois la normale est corrélé à une survie plus courte chez les patients porteurs de TNE avancées. (11)

En cas de syndrome fonctionnel, il faut doser le peptide en cause.

Si le diagnostic n'est pas établi, on dose le peptide correspondant à la tumeur suspectée selon la symptomatologie observée (dosage des 5-HIAA urinaires en cas de syndrome carcinoïde, dosage de l'insuline et épreuve de jeûne en cas de suspicion d'insulinome, dosage de la gastrine et test à la sécrétine en cas de syndrome de Zollinger-Ellison, dosage du VIP, du glucagon ou de la somatostatine en cas de suspicion respective de VIPome, de glucagonome ou de somatostatinome).

Le dosage de la sérotonine ne doit plus être fait, car il existe de trop nombreux faux positifs. (2)

c) Imagerie

- Imagerie morphologique

Un bilan d'extension est inutile et non recommandé :

- Pour les TNE appendiculaires et rectales bien différenciées de grade 1, de moins de 1 cm, et dont l'exérèse a été totale,
- Pour les TNE fundiques bien différenciées de grade 1 et de moins de 1 cm, dans un contexte de gastrite atrophique fundique chronique, car ces tumeurs sont toujours bégnines. (2)

Dans tous les autres cas, le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté (avec temps artériel tardif et temps portal) constitue l'examen de première intention du bilan d'extension.
C'est également l'examen à réaliser en cas de suspicion de TNE digestive bénigne sur la présence d'un syndrome fonctionnel clinique. (2) (22)

En cas de métastases hépatiques, il est recommandé de réaliser une IRM hépatique avec un temps artériel (car les métastases hépatiques des TNE sont hypervascularisées) et des séquences de diffusion (en particulier en pondération T2). L'IRM est plus sensible que le scanner pour la détection des métastases hépatiques. (24)
L'IRM est indispensable si une prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques est envisagée. (2)
L'IRM est également plus sensible pour la détection de petites tumeurs pancréatiques (15), des lésions osseuses et des lésions du système nerveux central. (25)

- Imagerie fonctionnelle

A l'exception des insulinomes, la majorité des TNE digestives, en particulier lorsqu'elles sont bien différenciées, exprime fortement des récepteurs à la

somatostatine (essentiellement le sous-type 2 : les récepteurs sst2, et le sous-type 5). (26)
Le sous-type de récepteur exprimé dépend du type, de l'origine et du degré de différenciation de la tumeur. (27)
Cette surexpression caractéristique des récepteurs à la somatostatine par les TNE est exploitée pour l'imagerie diagnostique, afin de localiser le primitif et de réaliser le bilan d'extension de la tumeur.
Elle a également une implication en thérapeutique, comme nous le verrons ultérieurement. (28) (27)

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, ou Octréoscan®, est une imagerie fonctionnelle du corps entier, utilisant un analogue radio marqué de la somatostatine (pentétréotide marqué à l'indium 111).
Il permet la détection de métastases non révélées par l'imagerie conventionnelle, et sa positivité conditionne l'accès à certaines thérapeutiques, telles que la radiothérapie métabolique.

Cet examen a l'avantage d'être largement et facilement disponible, bien que sa réalisation soit contraignante (nécessité de réalisation de clichés à 4 heures, puis à 24 heures après injection de l'analogue). (29)

Du fait de sa bonne sensibilité et de son accessibilité, c'est l'examen de référence pour la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases révélatrices isolées, et il fait partie du bilan d'extension initial des TNE de grade 1 et 2. (1) (27) (29)
En revanche, cet examen a une faible résolution spatiale, et de petites tumeurs (< 1 cm) peuvent passer inaperçues. De plus, les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs à la somatostatine de type 2, sur lesquels se fixe le pentétréotide, ne sont pas visualisées. (30) (29)

Lorsque la tumeur ne fixe pas à l'Octréoscan®, qu'elle a une taille supérieure à 1 centimètre, et un indice de prolifération élevé (Ki67 ≥ 10%), une tomodensitométrie par émission de positrons au 18 fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) est recommandée.

La TEP-FDG (couplée au scanner) est également recommandée en première intention dans le bilan d'extension des tumeurs de grade 3 bien différenciées. (31)
Elle a en revanche une faible sensibilité pour les TNE bien différenciées de grade 1 ou 2. (25)

En général, les TNE bien différenciées sont positives à l'Octréoscan® et négatives au TEP-FDG, et, à l'inverse, les TNE peu différenciées sont négatives à l'Octréoscan® mais positives au TEP-FDG. (15)

La TEP-FDG a une valeur pronostique indépendante dans les TNE digestives, même de bas grade, et sa positivité est corrélée à un mauvais pronostic, avec une survie globale (SG) et une survie sans progression (SSP) plus faibles. (29)

Lorsqu'il existe une forte suspicion clinique et biologique de TNE pancréatique, mais que celle-ci n'est pas mise en évidence au scanner, la réalisation d'une écho-endoscopie est proposée, et permet la détection de petites tumeurs pancréatiques, en particulier des insulinomes. (22) (25)

Les tumeurs apparaissent comme des masses tissulaires hypo échogènes, homogènes et bien délimitées.

L'écho-endoscopie est supérieure au scanner, à l'IRM et à l'Octréoscan® pour la localisation de ces petites tumeurs pancréatiques, avec une sensibilité variant de 75% pour les tumeurs de moins de 2 centimètres, à presque 100% pour les tumeurs les plus volumineuses.

L'écho-endoscopie permet également de prélever du matériel pour l'analyse histologique (1) (32), et de confirmer le caractère résécable des TNE de siège gastrique, duodénal, pancréatique ou rectal.

Plus récemment, la médecine nucléaire a développé de nouveaux radio-marqueurs. Ainsi, de nouvelles modalités d'imagerie, plus sensibles, sont désormais disponibles dans certains centres.

La TEP utilisant des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Gallium (^{68}Ga-DOTA, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga-DOTANOC et ^{68}Ga -DOTATOC) offre une meilleure résolution spatiale, et ces analogues ont une meilleure affinité pour les récepteurs de la somatostatine, ce qui permet une meilleure sensibilité pour la détection de petites lésions. (28)

Les performances diagnostiques de ces analogues marqués au ^{68}Gallium sont similaires. (29)

La TEP au ^{68}Ga -DOTATATE a montré sa supériorité par rapport à l'Octréoscan® et aux techniques d'imagerie conventionnelles pour la détection d'une tumeur primitive occulte non mise en évidence par les autres techniques d'imagerie, ainsi que pour la détection des métastases, en particulier osseuses.

Elle est particulièrement efficace pour la détection des TNE duodéno-pancréatiques et de leurs métastases.

Cette technique permet de mieux définir le stade des patients, ce qui peut aboutir à une modification de la stratégie de prise en charge. (33)

Le ^{68}Ga-DOTA est également un traceur de choix dans les TNE. Il a une sensibilité similaire au ^{18}F-DOPA (donc supérieure à l'Octréoscan®) avec une meilleure spécificité.

Il s'agit actuellement de l'examen offrant la meilleure sensibilité, et sa réalisation est recommandée avant d'envisager un geste chirurgical lourd. De fait, dans de nombreux pays européens, cette technique d'imagerie a supplanté l'Octréoscan®, mais elle est encore peu accessible en France, où son développement est en cours.

Comme l'Octréoscan®, la TEP au ^{68}Ga-DOTA permet d'évaluer l'éligibilité éventuelle des patients à une irradiation métabolique.

Le DOTA est ce que l'on appelle un traceur théranostique, car il peut servir au diagnostic lorsqu'il est couplé au ^{68}Ga, mais aussi en thérapeutique lorsqu'il est couplé au ^{117}Lu, comme nous le verrons ultérieurement.

La TEP au ^{18}F-DOPA utilise la capacité des cellules de TNE à convertir la L-DOPA en dopamine, pour ensuite sécréter celle-ci en même temps que les autres hormones ou peptides produits par la tumeur.

La TEP au ^{18}F-DOPA reflète donc l'activité métabolique des TNE, et c'est un examen beaucoup plus sensible que la TEP classique au ^{18}FDG ou que l'Octréoscan®, en particulier pour les TNE du grêle et pour les TNE carcinoïdes. (28) (30) (34)

La positivité de la TEP au ^{18}F-DOPA est significativement associée à une bonne différenciation tumorale, à une sécrétion de sérotonine par la tumeur, et à des valeurs de 5-HIAA urinaires élevées, ce qui la rend particulièrement utile pour la détection des TNE de bas grade de l'iléon, avec dans ce cas des performances diagnostiques supérieures à celles de l'Octréoscan®. (29)

En revanche, sa sensibilité est plus faible lorsqu'il s'agit de TNE pancréatiques, et dans ce cas, elle constitue un examen de seconde intention, lorsque l'Octréoscan® et la TEP-FDG sont négatifs.

La TEP au 18F-DOPA permet également la détection des métastases osseuses avec une très bonne sensibilité (100%) et spécificité (91%) même lorsque celles-ci ne sont pas visualisées sur un scanner classique. (30)

Cette meilleure sensibilité pour la détection des lésions peut parfois modifier l'attitude thérapeutique, en particulier pour les tumeurs carcinoïdes, et il est conseillé de réaliser une TEP au ^{18}F-DOPA avant la réalisation de tout geste chirurgical lourd. (34)

d) Anatomopathologie

TENpath est le réseau national d'expertise anatomopathologique pour le diagnostic histologique des TNE de l'adulte.

Il a été mis en place en mars 2010, et associe 26 centres experts répartis sur l'ensemble du territoire, dont un se situe à Toulouse.

Les TNE étant des tumeurs rares, tout nouveau cas diagnostiqué de TNE devrait idéalement faire l'objet d'une relecture anatomopathologique par un expert du réseau TENpath.

L'analyse histologique permet d'affirmer le diagnostic de TNE et de déterminer les facteurs histopronostiques (présence d'emboles vasculaires ou d'un engaînement péri nerveux par exemple).

La classification actuellement en vigueur est celle de l'OMS 2010, qui définit le grade tumoral en fonction de l'index mitotique et de l'index de prolifération (cf tableau 1).

Lorsque le diagnostic est difficile, des analyses immunohistochimiques peuvent être utiles.

Les cellules neuroendocrines expriment les marqueurs neuroendocrines, tels que la synaptophysine (le plus sensible), et la CgA (le plus spécifique), qui sont les marqueurs actuellement recherchés en routine. (13)

Les TNE peu différenciées présentent fréquemment une surexpression de Bcl2, une perte de l'expression de RB, et une expression anormale de p53. Ces marqueurs peuvent être recherchés en immunohistochimie pour discriminer les TNE bien différenciées des peu différenciées. (13)

En cas de métastases révélatrices, les marqueurs CDX-2 et sérotonine orientent vers une TNE digestive, avec toutefois une faible sensibilité et spécificité. (1)
En effet, les TNE d'origine digestive expriment préférentiellement les marqueurs PDX-1 et CDX-2, tandis que les TNE bronchiques expriment les marqueurs TTF-1 et CK7, ce qui permet d'orienter la recherche de primitif lorsque celui-ci n'est pas mis en évidence d'emblée. (35)

Il existe deux classifications TNM : celle proposée par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), utilisée depuis 2006, et celle proposée par l'UICC en 2009, qui est celle actuellement reconnue internationalement et qui doit être utilisée.
Cette classification UICC décrit 5 stades T en fonction de la localisation de la tumeur, et ne prend pas en compte les carcinomes neuroendocrines peu différenciés, qui sont classés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation, tandis que la classification de l'ENETS inclus les carcinomes neuroendocrines peu différenciés.
Ces deux classifications sont présentées dans les annexes 1 et 2.

Le compte rendu anatomopathologique doit donc impérativement préciser le degré de différenciation, l'index mitotique et l'index de prolifération (Ki67), permettant de déterminer le grade tumoral, la classification OMS 2010, le degré d'extension de la tumeur, et la classification TNM (en précisant celle utilisée) s'il s'agit d'une pièce opératoire.

E. Prise en charge

a) Principes généraux de prise en charge

Du fait de la rareté et de l'hétérogénéité de ces tumeurs, il existe peu d'études randomisées, et le niveau de preuve global pour l'ensemble des traitements est faible. Il faut donc, dès que possible, favoriser l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques, et ce même dans les situations pour lesquelles il existe des recommandations. (2)

Tous les dossiers doivent être discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) régionale dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, le réseau RENATEN (Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires).

L'objectif de la prise en charge est défini individuellement pour chaque patient et peut être la guérison, une augmentation de la survie, ou une simple amélioration de la qualité de vie…

Les choix thérapeutiques dépendent de 3 facteurs :

- La localisation de la tumeur primitive,
- Les caractéristiques histologiques (différenciation, grade, index de prolifération)
- L'extension métastatique.

Dans les formes histologiques bien différenciées et localisées, la résection chirurgicale est le seul traitement curatif. Elle est donc systématiquement envisagée si l'état général du patient le permet.

Dans le cas de TNE avancées ou métastatiques bien différenciées, de grade 1 ou 2, une phase de surveillance initiale est parfois proposée, pour apprécier la rapidité de progression tumorale.

Cette attitude est justifiée par la croissance souvent lente de ce type de tumeur, à mettre en balance avec la toxicité potentielle des différents traitements, chez des patients qui ont souvent une espérance de vie assez longue.

L'apport de la chirurgie dans ce contexte est plus controversé. L'objectif, dans ce cas, est la résection complète de la masse tumorale, ou d'au moins 90% de cette masse (primitif et métastases).

La question de la chirurgie, du primitif et/ou des métastases, doit se reposer à chaque étape de la prise en charge, notamment en cas de bonne réponse tumorale à un traitement systémique, et l'objectif de curabilité doit toujours rester l'objectif premier.

L'importance du geste chirurgical à réaliser, le volume hépatique prévisible restant lorsqu'il s'agit de réaliser une résection hépatique, et les comorbidités du patient, doivent être pris en compte dans la décision opératoire, d'autant plus que les récidives intra-hépatiques après résection sont quasiment constantes à long terme. (36)

Lorsque la chirurgie ne peut pas être envisagée, les indications d'un traitement anti-tumoral non chirurgical sont les suivantes :

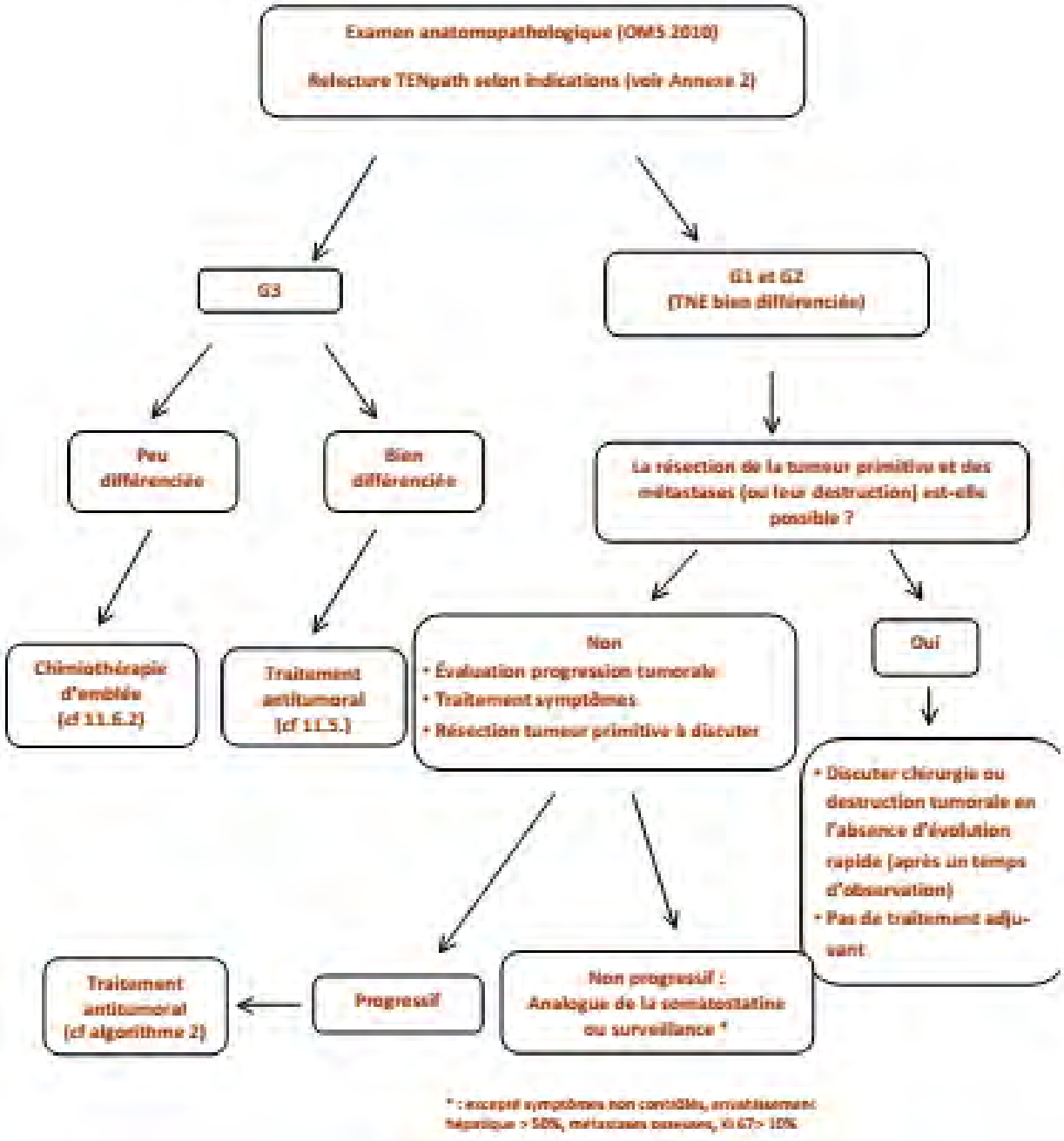
- Métastases non résécables évolutives selon les critères RECIST (response evaluation criteria in solid tumors),
- Persistance d'un syndrome sécrétoire malgré le traitement symptomatique,
- Métastases extra-hépatiques,
- Envahissement hépatique majeur (plus de 50% du parenchyme hépatique),
- Symptômes liés à la masse tumorale,
- Retentissement sur l'état général. (2)

Le choix de la stratégie thérapeutique doit prendre en compte :

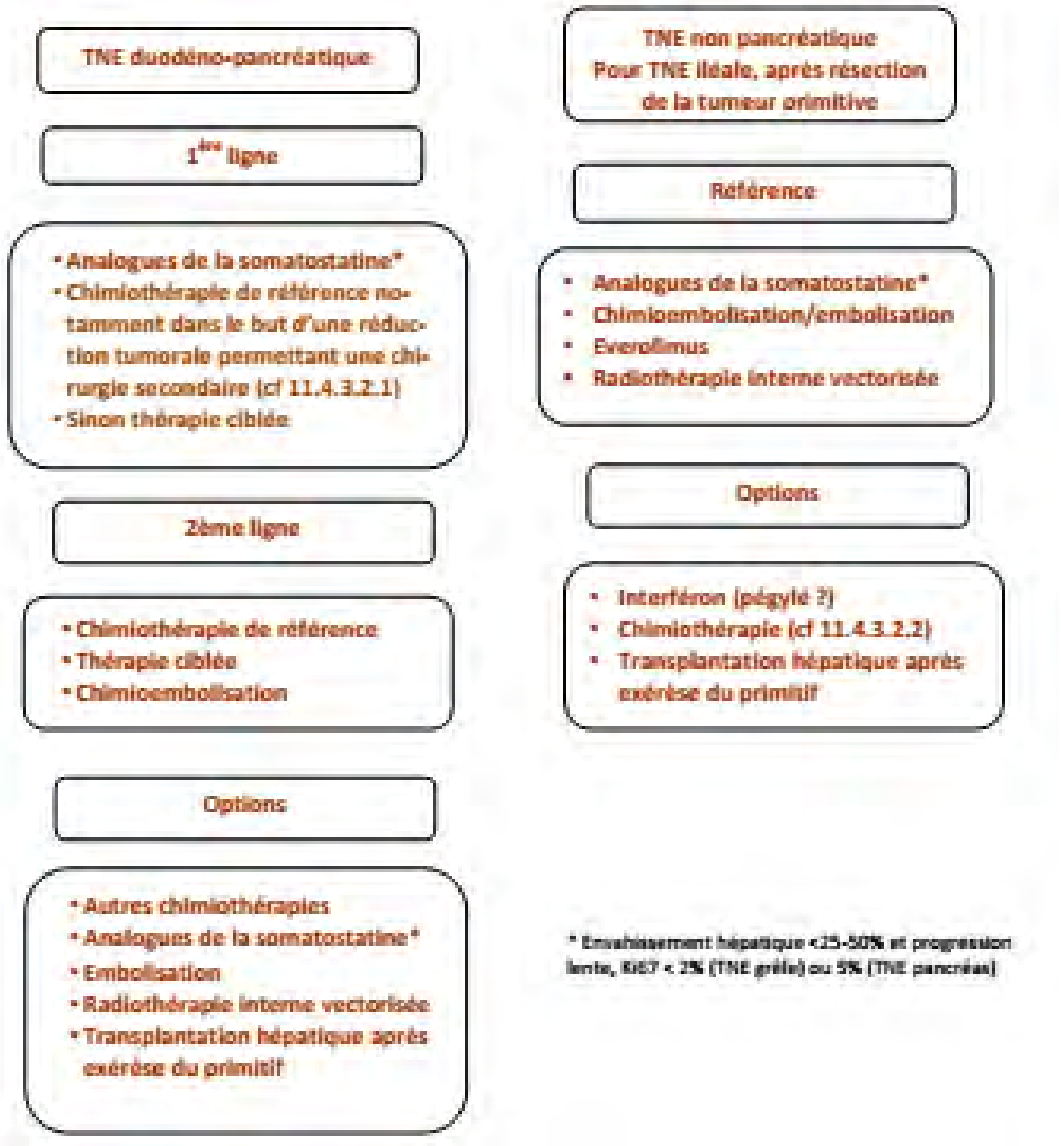
- Les caractéristiques de la maladie,
- Les caractéristiques du patient,
- Les effets indésirables des différents traitements, à la fois à court terme et à long terme, car la survie des patients avec une TNE métastatique bien différenciée peut être très prolongée.

L'évaluation de la réponse morphologique se fait tous les 3 mois.

Des algorithmes de prise en charge ont été proposés par le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) en mars 2016.

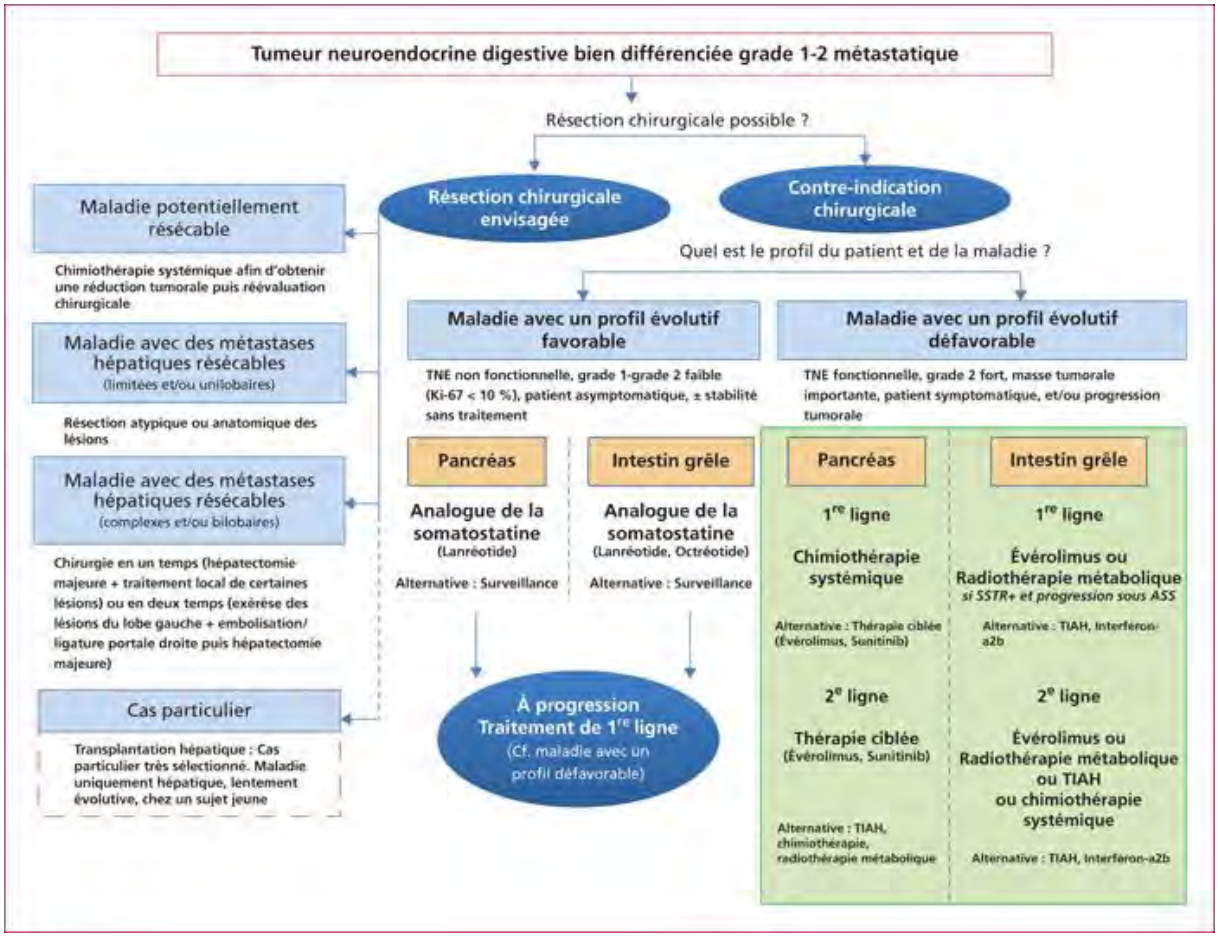


Algorithme 1 : *Prise en charge d'une TNE métastatique de l'appareil digestif, quel que soit le siège de la tumeur primitive* (2).



Algorithme 2 : *Traitement des TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, de l'appareil digestif* (2).

Une synthèse de ces algorithmes et des stratégies de prise en charge a récemment été faite par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.



Algorithme 3 : *Prise en charge des patients avec une TNE digestive métastatique de grade 1 ou 2.* (36)

b) Prise en charge du syndrome sécrétant

Le traitement des symptômes liés aux sécrétions hormonales tumorales est une priorité, et il doit être débuté dès le diagnostic de syndrome sécrétoire évoqué et les prélèvements biologiques effectués. L'exception est le syndrome de Zollinger-Ellison, où la mise sous IPP doit être immédiate. (37)

- Contrôle du syndrome carcinoïde

La détection du syndrome carcinoïde est cruciale, et il doit être pris en charge dès le diagnostic posé, en raison du risque de cardiopathie carcinoïde, qui grève considérablement le pronostic. (38)

Par ailleurs, en fonction de leur intensité, les flushes et les diarrhées peuvent altérer la qualité de vie des patients de manière majeure.

Actuellement, l'utilisation d'analogues de la somatostatine, tels que l'octréotide ou le lanréotide, permet de réduire l'intensité des symptômes, d'améliorer la qualité de vie des patients, et de réduire le risque de cardiopathie. (17)

La présence d'un syndrome carcinoïde pousse à introduire d'emblée un traitement par analogues de la somatostatine.
Lorsque ce traitement n'est pas suffisant, on doit envisager un traitement anti-tumoral, puisque l'intensité du syndrome sécrétoire est corrélée au volume tumoral. On pourra donc proposer une chimioembolisation intra-artérielle hépatique, la réalisation d'une chimiothérapie cytotoxique, de la radiothérapie interne vectorisée, une radioembolisation, ou une chirurgie de cytoréduction. (38)

L'administration intra-musculaire d'interféron alpha, à la posologie de 3.10^6 unités par jour pendant 1 mois, puis 6.10^6 unités par jour pendant 2 mois supplémentaires, a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge des syndromes carcinoïdes non contrôlés par une chimiothérapie à base de streptozotocine et 5 fluoro-uracile. (39)

Bien qu'elle n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, l'utilisation d'interféron alpha pégylé est efficace sur le syndrome carcinoïde, plus simple de maniement, et elle est mieux tolérée et acceptée par les patients. (40)

Dans les syndromes carcinoïdes réfractaires, il est désormais possible d'utiliser, seul ou en association avec les analogues de la somatostatine, une nouvelle molécule, le telotristat ethyl. Cette molécule inhibe de manière sélective la tryptophane hydroxylase, qui convertit le tryptophane en 5-hydroxy tryptophane, précurseur de la sérotonine. (38)

Des études pivots de phase III, les essais TELESTAR et TELECAST, sont en cours pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette molécule, mais les premiers résultats semblent très prometteurs.
Depuis février 2017, le telotristat ethyl est approuvé aux USA en association aux analogues de la somatostatine pour le traitement des diarrhées carcinoïdes insuffisamment contrôlées par les analogues seuls.

L'impact du telotristat ethyl sur la survenue d'une cardiopathie carcinoïde fait l'objet d'investigations complémentaires. (41)

- <u>Prise en charge de la cardiopathie carcinoïde</u>

Dès lors qu'il existe un syndrome carcinoïde clinique, il est indispensable d'adresser le patient à un cardiologue pour dépister la cardiopathie carcinoïde par la réalisation d'une échocardiographie trans-thoracique.

Celle-ci se manifeste par une atteinte cardiaque droite, avec insuffisance valvulaire tricuspidienne et pulmonaire, une dilatation auriculaire et ventriculaire droite, et au maximum, une dysfonction ventriculaire droite.

Une fois l'atteinte cardiaque installée, elle ne régresse pas, même si l'on obtient un bon contrôle clinique du syndrome sécrétoire. Il est donc essentiel de prendre en charge celui-ci le plus précocement possible dans l'histoire de la maladie, avant l'installation de la cardiopathie.

Le traitement médical est symptomatique, et se résume souvent à l'utilisation de diurétiques.

Dans les atteintes sévères, une chirurgie valvulaire et la mise en place d'un pacemaker peuvent être proposées. En effet, en cas de cœur carcinoïde sévère, seule la chirurgie valvulaire permet une amélioration significative de la survie et de la symptomatologie des patients. (18) (19)

- Prise en charge du syndrome de Zollinger-Ellison

Le patient doit être immédiatement placé sous IPP, à doses adaptées à la réponse clinique et endoscopique.
Le traitement doit être débuté à la posologie de 60 mg par jour d'équivalent oméprazole. Il n'y a pas de seuil maximal, et la posologie peut être augmentée tant que le patient est symptomatique.

c) Chirurgie

Avant toute prise en charge chirurgicale, il faut avoir contrôlé l'hypersécrétion hormonale, ainsi que ses conséquences cliniques et biologiques. En cas de syndrome carcinoïde, le geste doit être encadré par l'administration d'analogues de la somatostatine. (2)

La chirurgie doit de préférence être réalisée dans un centre expert.

Dans le cas des TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées non métastatiques, les indications opératoires dépendent de l'existence ou non d'une NEM1, qui restreint les indications de chirurgie.

La chirurgie est systématique pour les TNE du grêle bien différenciées, même en cas de carcinose péritonéale ou d'adénopathies mésentériques, car ces tumeurs sont associées à une mésentérite rétractile, qui, à la mise en route d'un traitement systémique, expose au risque d'ischémie mésentérique.
Le geste chirurgical doit prendre en compte le risque de syndrome du grêle court, et donc tenter d'être le plus conservateur possible.

Après une chirurgie curative d'une TNE digestive bien différenciée de grade 1 ou 2, il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant par chimiothérapie. (36)

d) Analogues de la somatostatine

Plus de 80% des cellules tumorales endocrines expriment des récepteurs de la somatostatine, dont le sous-type sst2, qui possède une forte affinité aux analogues de la somatostatine. (26)

Comme nous l'avons vu précédemment, cette propriété est mise à profit pour l'imagerie diagnostique, avec l'Octréoscan®, et en thérapeutique pour le contrôle du syndrome carcinoïde par les analogues de la somatostatine.

La somatostatine est un aminopeptide de 14 acides aminés, qui, physiologiquement, permet une inhibition de la biosynthèse et de l'excrétion des peptides exocrines et endocrines du système bilio-pancréatique et du tube digestif.

La demi-vie de la somatostatine native est très courte, ce qui a conduit au développement d'analogues retard pour l'utilisation en thérapeutique. (42)

Sur le plan physiopathologique, en se liant sur son récepteur, la somatostatine ou ses analogues provoquent l'internalisation du récepteur, et inhibent la prolifération cellulaire, par des mécanismes directs et indirects (suppression de la synthèse et la sécrétion de facteurs de croissance et d'hormones, promotion de l'apoptose, inhibition de la néo-angiogenèse). (26)

Les effets antitumoraux directs sont médiés par l'activation de cascades de signalisation aboutissant à une inhibition de la synthèse protéique, du métabolisme cellulaire, du cycle cellulaire, et des capacités de dissémination et d'invasion tumorale.

Les effets antitumoraux indirects passent par une inhibition des signaux paracrines de survie, de prolifération, de migration cellulaire, et d'angiogenèse, notamment par la diminution de la synthèse d'hormone de croissance et de VEGF.
Il semble également que les analogues de la somatostatine potentialisent l'immunité naturelle anti-tumorale, via une activation des lymphocytes T natural killers. (42)

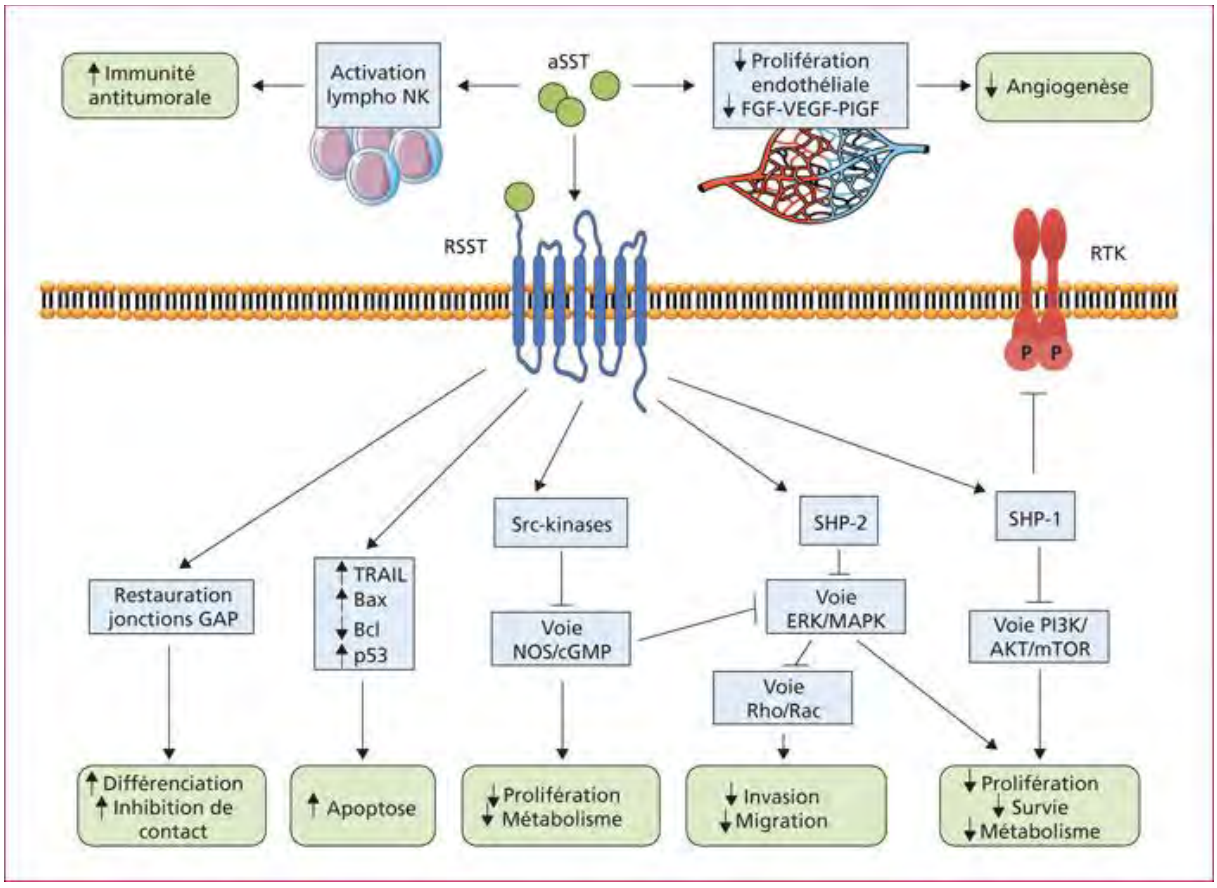


Image 1 : *Mécanismes de l'activité anti-tumorale des analogues de la somatostatine (aSST) dans les TNE digestives (RSST : récepteur de la somatostatine)* (42)

Deux études prospectives de phase III (randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo) ont démontré l'intérêt des analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale dans les TNE digestives.

Tout d'abord, l'étude PROMID, publiée en 2009, a comparé l'efficacité de l'octréotide retard (administré en intramusculaire à la posologie de 30 mg tous les 28 jours) au placebo chez des patients atteints de TNE métastatiques de l'iléon ou de l'appendice (« midgut ») bien différenciées.
La médiane de SSP était de 14.3 mois dans le bras octréotide versus 6 mois dans le bras placebo (p = 0.000072). Il n'y avait pas de différence significative de réponse entre les tumeurs fonctionnelles et les tumeurs non fonctionnelles.
Ce premier essai démontre donc l'efficacité de l'octréotide dans la prise en charge des TNE métastatiques bien différenciées de l'iléon et l'appendice. (43)

L'étude CLARINET, publiée en 2014, a comparé l'efficacité du Lanréotide-Autogel (administré en sous-cutané à la posologie de 120 mg tous les 28 jours) au placebo chez des patients atteints de TNE digestives bien différenciées de grade 1 ou 2 (Ki67 < 10%), avancées ou métastatiques, non fonctionnelles, et fixant à l'Octréoscan®.
La médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe traité par Lanréotide, alors qu'elle était de 18 mois dans le groupe placebo (p < 0.001).
Le Lanréotide prolonge donc significativement la SSP chez ces patients. (44)

Les principaux effets indésirables relevés dans ces essais et en pratique clinique sont d'ordre digestif (crampes abdominales, diarrhées, nausées) et les douleurs au site d'injection.

Actuellement, les analogues de la somatostatine sont recommandés en première ligne dans le traitement des TNE bien différenciées de grade 1 ou 2, lentement évolutives, avec une masse tumorale modérée. (36)

e) Chimiothérapie

Aujourd'hui, la chimiothérapie est indiquée en première ligne dans les TNE duodéno-pancréatiques métastatiques bien différenciées, progressives, non résécables, et en 2° ligne ou en option alternative dans les TNE gastro-intestinales métastatiques, bien différenciées, en progression.
En effet, les TNE gastro-intestinales, en particulier de l'intestin grêle, sont réputées chimio-résistantes. (2) (36)

- TNE bien différenciées duodéno-pancréatiques

Les schémas de référence pour le traitement des TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées sont les associations streptozotocine et 5 fluoro-uracile (5FU), et l'association streptozotocine et adriamycine.

Ces schémas ont été validés par des études très anciennes.

Un premier essai randomisé, publié en 1980, a mis en évidence un taux de réponse global de 63% chez les patients atteints de TNE pancréatiques avancées, traités par l'association streptozotocine et 5FU. Ce taux de réponse est meilleur que chez les patients traités par streptozotocine seule. (45)

Un autre essai randomisé publié en 1992 a montré que, chez des patients atteints de TNE pancréatiques métastatiques ou avancées, l'association streptozotocine et doxorubicine (ou adriamycine) est supérieure à l'association streptozotocine et FU.
Cet essai a retrouvé des taux de régression tumorale (définis par une diminution de 50% du produit des diamètres perpendiculaires, ou une diminution de 30% de la hauteur d'une hépatomégalie sur l'imagerie) de 69% pour l'association streptozotocine doxorubicine, versus 45% pour l'association streptozotocine 5FU (p = 0.05).
La survie sans progression est plus longue pour l'association avec la doxorubicine (20 mois versus 6.9 mois pour l'association avec le 5FU, p = 0.001), de même que la survie globale (2.2 ans versus 1.4 ans, p = 0.004). (46)

Plus récemment, en 2004, une étude rétrospective a confirmé que chez une population atteinte de TNE pancréatique bien différenciée avancée, l'association streptozotocine et doxorubicine permet d'obtenir de bons résultats, avec une réponse objective de 36% et une durée de réponse médiane de 19.7 mois. (47)

Plusieurs études rétrospectives ont également conforté les bons résultats obtenus avec l'association streptozotocine et 5FU chez les patients atteints de TNE pancréatiques avancées, avec des médianes de survie supérieures à 50 mois. (48) (49)

Cependant, compte-tenu de la toxicité rénale de la streptozotocine, et de la toxicité cardiaque de l'adriamycine, qui limitent leur utilisation, d'autres schémas sont également recommandés en première intention et davantage utilisés :

- L'association dacarbazine et 5FU,
- L'association temozolomide et capecitabine (schéma TEM-CAP), qui présente l'avantage d'être administrée exclusivement par voie orale,
- L'association 5FU et oxaliplatine (schéma FOLFOX),
- L'association 5FU et gemcitabine (schéma GEMOX).

Tous les schémas cités ci-dessus peuvent aussi être utilisés en seconde ligne, et il n'y a pas de recommandations quant au choix du schéma à privilégier.

➢ <u>TNE bien différenciées non pancréatiques</u>

Pour les TNE bien différenciées métastatiques de l'iléon, et plus généralement les TNE non pancréatiques, la chimiothérapie n'est pas un traitement de première intention. Elle est réservée aux tumeurs rapidement évolutives.

Les schémas proposés sont les associations dacarbazine et 5FU (ou son analogue oral, la capecitabine), ou le schéma TEM-CAP.

Il faut garder à l'esprit que ces tumeurs sont peu chimio-sensibles, comme le confirme une méta-analyse de 2016, qui, tous schémas de chimiothérapie confondus, retrouve une médiane de survie sans progression de 16.9 mois et une médiane de survie globale de 32.2 mois chez les patients atteints de TNE non pancréatiques traités par chimiothérapie. (50)

Les taux de réponse aux alkylants (streptozotocine, dacarbazine, temozolomide) de ce type de tumeur sont très faibles, probablement à cause d'une surexpression de la protéine MGMT, impliquée dans la réparation des dommages à l'ADN.

De ce fait, il est recommandé de rechercher le niveau d'expression de la protéine MGMT avant de débuter un traitement comportant un agent alkylant. (2) (36)

f) Interféron alpha

Un essai randomisé de phase III a comparé l'interféron alpha, à la posologie de 3.10^6 unités trois fois par semaine en injection sous-cutanée, à l'association streptozotocine et 5FU chez des patients atteints de TNE métastatiques bien différenciées en progression. (51)
La population de l'étude comportait essentiellement des patients atteints de TNE de l'intestin grêle.
Les deux traitements étaient équivalents en termes de contrôle du syndrome carcinoïde. Bien que l'essai ait montré une différence clinique sur la survie sans progression en faveur du bras interféron (SSP de 5.5 mois dans le bras chimiothérapie versus 14.1 mois dans le bras interféron), celle-ci n'est pas statistiquement significative, probablement par manque de puissance de l'étude. (51)
Toutefois, en l'absence de chimiothérapie ayant fait la preuve formelle de son efficacité dans la prise en charge des TNE de l'intestin grêle bien différenciées métastatiques, le traitement par interféron alpha peut être proposé à ces patients. (2) (51)

Il a été montré que la forme pégylée de l'interféron alpha a un effet antiprolifératif sur les TNE digestives bien différenciées, avec une meilleure tolérance et donc une meilleure compliance au traitement des patients.
Celui-ci peut donc remplacer l'interféron alpha classique, mais son utilisation reste hors AMM à l'heure actuelle. (40) (2)

g) Thérapies ciblées

Les mécanismes d'oncogenèse et de progression des TNE mettent en jeu de multiples voies de signalisation, impliquant les récepteurs de la somatostatine (SSTR), les récepteurs du VEGF (VEGFR) et les récepteurs d'autres facteurs de croissance, tels que l'epidermal growth factor (EGF) par exemple.

En thérapeutique, ces voies de signalisation peuvent être ciblées à différents niveaux pour obtenir une action anti-tumorale.

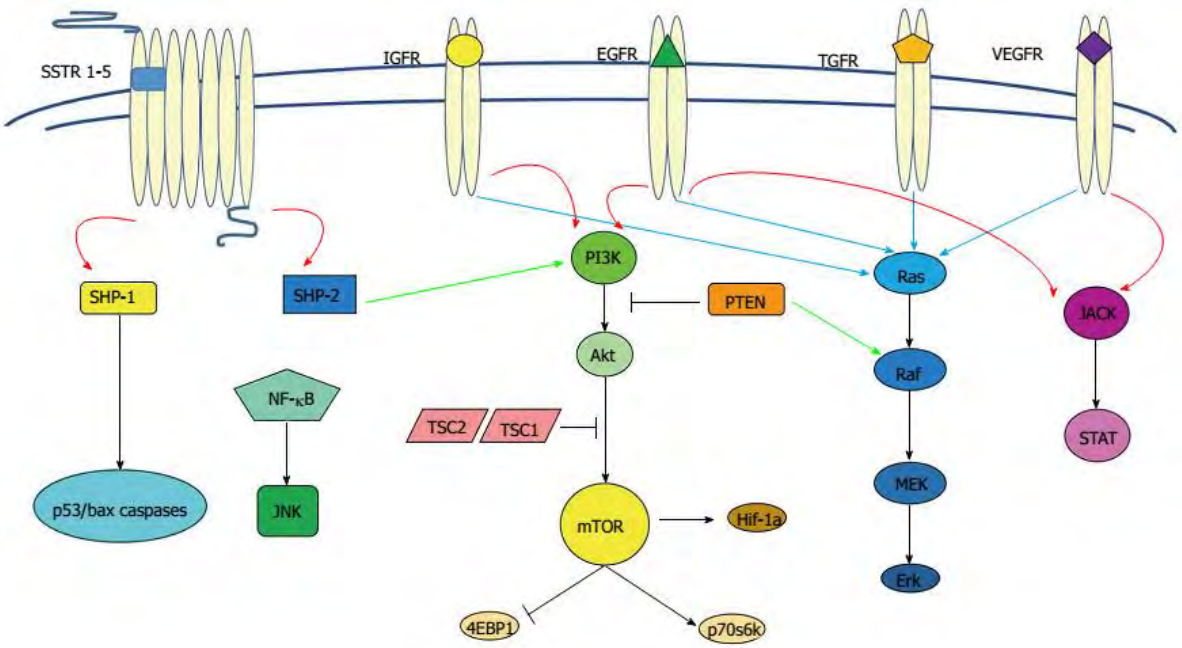


Image 2 : *Principales voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération des cellules de TNE* (52)

Dans le traitement des TNE digestives, seules deux thérapies ciblées sont validées par des études de phase III randomisées contre placebo : l'everolimus, un inhibiteur de la mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), et le sunitinib, un inhibiteur de tyrosines kinases, qui inhibe, entre autres, les kinases en aval du VEGFR.

- TNE bien différenciées pancréatiques

Dans les TNE pancréatiques bien différenciées avancées, de grade 1 ou 2, l'everolimus (10 mg par jour) et le sunitinib (37.5 mg par jour) ont tous les deux fait la preuve de leur efficacité dans des essais de phase III randomisés et contrôlés versus placebo.

Une première étude (essai RADIANT-3) a montré une amélioration significative de la SSP sous everolimus (SSP de 11 mois dans le bras everolimus versus 4.6 mois dans le bras placebo, $p < 0.001$), sans impact significatif sur la survie globale. (53) (54) (55) Cet essai était mené chez des patients en progression, c'est-à-dire dont la taille tumorale sur l'imagerie augmentait dans les 12 mois précédant la randomisation. Ces résultats favorables sont retrouvés dans d'autres essais. (56)

Dans une autre étude, le sunitinib a montré une amélioration significative de la SSP en comparaison au placebo (SSP de 11.4 mois dans le bras sunitinib, versus 5.5 mois dans le bras placebo, $p < 0.001$). (57)

Les deux traitements avaient un profil de tolérance satisfaisant.

Ces études ont permis de recommander ces thérapies ciblées en deuxième ligne, après progression sous chimiothérapie ou analogues de la somatostatine, et au cas par cas, en première ligne thérapeutique pour le traitement des TNE pancréatiques bien différenciées avancées.

- TNE bien différenciées non pancréatiques

Dans les TNE gastro-intestinales (TNE GI) bien différenciées, de grade 1 ou 2, la seule thérapie ciblée validée par un essai clinique de phase III randomisé est l'everolimus.

L'essai RADIANT-4, incluant à la fois des patients atteints de TNE GI et bronchiques de grade 1 ou 2, montre que le traitement par everolimus 10 mg par jour prolonge significativement la survie sans progression, avec une SSP de 11 mois dans le groupe everolimus, versus 3.9 mois dans le groupe placebo ($p < 0.00001$), avec un profil de tolérance satisfaisant. (58) Par la suite, d'autres études ont montré des résultats similaires en termes d'amélioration de la SSP. (56)

Compte-tenu de l'absence de chimiothérapie validée dans les TNE gastro-intestinales, et de la faible chimio sensibilité de ces tumeurs, l'everolimus est une option thérapeutique majeure dans cette indication. (2)

h) Radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée est une technique d'irradiation localisée des tissus tumoraux, utilisant des isotopes radioactifs émetteurs de particules de court rayon d'action. Ces isotopes radioactifs sont délivrés dans les tissus concernés par un vecteur permettant de cibler spécifiquement les zones à traiter. (59)
C'est ce que l'on appelle l'irradiation métabolique.

Dans le cas des TNE, le principe de la radiothérapie interne vectorisée repose sur la surexpression caractéristique des récepteurs à la somatostatine par ces tumeurs (essentiellement les sous-types 2 et 5). Les analogues de la somatostatine vont alors pouvoir servir de vecteur aux isotopes radioactifs.

Le prérequis indispensable est donc la surexpression de ces récepteurs par la tumeur, ce dont on s'assure par la réalisation d'un Octréoscan® ou d'une TEP-scanner avec un analogue marqué de la somatostatine (le plus souvent le ^{68}Ga-DOTATOC).
Il faut une fixation tumorale du traceur équivalente ou supérieure à celle du foie pour considérer que la tumeur est positive, et donc, que le patient est éligible à l'irradiation métabolique.

La radiothérapie interne vectorisée utilise des analogues de la somatostatine marqués par de l'yttrium 90, émetteur béta (^{90}Y-DOTATOC), ou du lutétium 177, émetteur béta gamma (^{177}Lu-DOTATATE).

Les analogues marqués vont se fixer sur les récepteurs de la somatostatine [1 sur l'image 3], puis le complexe va être internalisé par la cellule tumorale [2 sur l'image 3], permettant ainsi de délivrer l'activité radioactive directement dans la cellule tumorale [3 sur l'image 3].

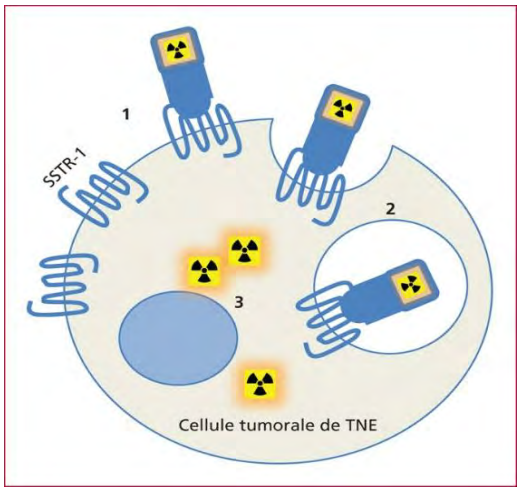


Image 3 : *Principe de la radiothérapie interne vectorisée* (59)

Il est ainsi possible de délivrer une haute dose de rayonnement sans irradiation majeure des tissus sains environnants.

En pratique, après l'injection, le patient devient une source radioactive, potentiellement irradiante pour l'entourage. Une hospitalisation en milieu protégé est donc nécessaire, dont la durée dépend de l'isotope utilisé. Le niveau de radioactivité du patient doit être contrôlé avant sa sortie. (27) (59)

La radiothérapie interne vectorisée permet une diminution de la masse tumorale (évaluable selon les critères RECIST habituels) mais également, via cette cytoréduction, un contrôle du syndrome carcinoïde lorsqu'il existe.

Ces traitements sont globalement bien tolérés, les toxicités limitantes étant surtout rénales et médullaires (cytopénies). Il faut s'assurer tout au long du traitement que la dose totale de rayonnement reçue par les reins et la moelle osseuse est correcte. Le ^{90}Y-DOTATOC est plus néphrotoxique que le ^{177}Lu-DOTATATE, avec une toxicité limitante qui débute à la dose cumulée de 7.4 GBq/m². (27)

La toxicité rénale s'explique par la réabsorption tubulaire proximale du radio-médicament, et l'accumulation du radioisotope dans les lysosomes des cellules tubulaires proximales, ce qui entraine une irradiation des glomérules et un risque de microangiopathie thrombotique.
Ce risque de néphrotoxicité peut être prévenu par la perfusion concomitante d'une solution d'acides aminés, qui réduit la réabsorption rénale de radio-médicament par compétition, sans altérer la captation tumorale. (59)

Le ^{177}Lu-DOTATATE semble plus efficace sur les petites lésions, car il émet des particules béta de courte pénétration (2 mm) et de plus longue demi-vie (160 heures), tandis que le ^{90}Y-DOTATOC semble plus efficace sur les tumeurs de gros volume, car

il émet des particules béta de plus haute énergie, avec une pénétration tissulaire plus importante. Toutefois, un traitement fractionné par ^{177}Lu-DOTATATE est une bonne option, bien tolérée, même pour les tumeurs de gros volume, avec un fort taux de prolifération, et qui surexpriment les récepteurs à la somatostatine. (27)

Très récemment, l'essai de phase 3 NETTER-1 (essai multicentrique, randomisé, international) a comparé l'efficacité d'une association de perfusions de ^{177}Lu-DOTATATE en association avec la poursuite de l'octréotide versus un traitement par octréotide à longue durée d'action seul, administré à haute dose (bras contrôle).

Cet essai a montré pour la première fois que le traitement par ^{177}Lu-DOTATATE améliore significativement la survie sans progression et le taux de réponse tumorale par rapport au traitement par octréotide à longue durée d'action à forte posologie chez des patients atteints de TNE jéjuno-iléales ou du colon proximal, avancées ou métastatiques, en progression.

Dans cette étude, le ^{177}Lu-DOTATATE était administré à la posologie de 7.4 GBq en intraveineux toutes les 8 semaines, et l'octréotide était administré à la posologie de 60 mg en intramusculaire toutes les 4 semaines.

Les perfusions de ^{177}Lu-DOTATATE étaient accompagnées de l'administration intraveineuse concomitante d'une solution d'acides aminés (lysine et arginine) à visée néphroprotectrice.

L'estimation du taux de survie sans progression au 20° mois était de 65.2% dans le bras ^{177}Lu-DOTATATE, versus 10.8% dans le bras contrôle (IC 95% respectivement [50-76.8] et [3.5-23]).

En effet, au moment de l'analyse statistique, la survie sans progression médiane (objectif principal de l'étude) n'était pas encore atteinte dans le bras ^{177}Lu-DOTATATE, alors qu'elle était de 8.4 mois dans le bras contrôle octréotide seul (HR : 0.21, [IC 95% : 0.13-0.34], $p < 0.0001$).

Le taux de réponse tumorale objective était significativement meilleur dans le bras ^{177}Lu-DOTATATE que dans le bras contrôle (18% versus 3%, $p<0.001$).

La majorité (77%) des patients du bras ^{177}Lu-DOTATATE a pu recevoir les 4 injections prévues, et seulement 8 patients ont eu besoin d'une diminution de la dose en lien avec des toxicités.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et l'asthénie. Dans le bras ^{177}Lu-DOTATATE, des toxicités hématologiques (neutropénies, thrombopénies et lymphopénies) de grade 3 ou 4 ont été rapportées, alors qu'aucun des patients du bras contrôle n'en a présenté.

Toutefois, ces toxicités ont été transitoires et totalement réversibles à l'arrêt du traitement. Aucune toxicité rénale n'a été observée dans le bras ^{177}Lu-DOTATATE.

Les complications hématologiques tardives (myélodysplasies et leucémies aigües) sont particulièrement redoutées mais restent rares, de l'ordre de 2 à 3%. Elles semblent plus fréquentes chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par chimiothérapie alkylante ou par radiothérapie conventionnelle.

Au total, cet essai montre que le traitement par ^{177}Lu-DOTATATE améliore significativement la survie sans progression des patients atteints de TNE GI bien différenciées progressives, métastatiques ou localement avancées, par rapport à l'octréotide à fortes doses, et avec une toxicité peu importante, essentiellement d'ordre hématologique. (60)

Ce traitement est aujourd'hui disponible en France dans le cadre d'essais cliniques, mais aussi en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour les TNE de l'intestin grêle, ou en ATU nominative. Il peut être réalisé dans 13 centres en France, dont un à Toulouse.

Avec 19 patients traités (13 en ATU de cohorte et 6 en ATU nominative), le centre toulousain était en mars 2015 le centre français ayant traité le plus de patients, tout comme en 2016.

La sélection des candidats à ce type de traitement est primordiale.
Elle se fait sur l'état général des patients, les comorbidités présentées (essentiellement les facteurs de risque de néphrotoxicité ou de toxicité hématologique préexistants), le caractère progressif de la maladie, et bien sûr l'expression des récepteurs à la somatostatine démontrée par Octréoscan® ou par TEP avec un analogue marqué de la somatostatine. (29) (60)

Dans la pratique clinique, les indications sont donc limitées aux TNE bien différenciées avec hyperfixation des récepteurs de la somatostatine, la meilleure indication étant probablement pour les maladies avec une faible masse tumorale, lentement progressives.

i) Prise en charge des métastases hépatiques : traitements locorégionaux

Le foie est le site métastatique privilégié des TNE digestives, et est souvent le seul site métastatique.

Lorsque les métastases sont peu nombreuses, elles peuvent être accessibles à un traitement curatif : chirurgie ou radiofréquence.

Lorsque l'envahissement hépatique est majeur, non accessible à une prise en charge chirurgicale, et que la tumeur est symptomatique (douleurs, sécrétion tumorale…), une prise en charge spécifique des métastases hépatiques doit être envisagée.

- Chirurgie

Les meilleurs candidats pour une résection hépatique sont les patients atteints d'une TNE de grade 1 ou 2, sans maladie extra-hépatique (ou avec une maladie extra-hépatique résécable), chez qui la résection hépatique prévisible sera R0 ou R1, avec un volume hépatique restant d'au moins 30%, sans cardiopathie carcinoïde connue.

Cette chirurgie doit au mieux être réalisée dans un centre expert, et la présence d'un chirurgien spécialisé en chirurgie hépatique est souhaitable en RCP pour discuter des indications de résection.

Il faut bien sûr en prendre en compte les comorbidités et l'état général du patient, ce d'autant plus que le taux de récidive locale après résection est de l'ordre de 94% à 5 ans.
En effet, comme le démontre une série chirurgicale de 2010, moins de 50% des métastases hépatiques retrouvées lors de l'analyse histologique de la pièce opératoire avaient été décelées par l'imagerie préopératoire (par Octréoscan®, scanner et échographie pré et per-opératoire).(61)
Ceci montre bien que l'on sous-estime le nombre de métastases hépatiques, d'où le risque élevé de récidive post-opératoire, et il faut en tenir compte lorsqu'on évalue la balance bénéfice risque de l'intervention.

Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant après résection hépatique. (62)

La transplantation hépatique n'est généralement pas une option dans les TNE digestives métastatiques hépatiques, cependant, elle peut se discuter à titre exceptionnel chez des patients jeunes, avec une maladie métastatique exclusivement hépatique, non résécable, lentement évolutive, ayant un faible index de prolifération tumorale.
Elle est contre-indiquée en cas de cardiopathie carcinoïde sévère, pour les tumeurs de grade 3, en cas de métastases extra-hépatiques associées, ou si le primitif est toujours en place sans possibilité de résection, et si le drainage tumoral systémique est non portal. (2) (62) (63)

- Radiofréquence

Il s'agit d'un traitement local qui vise à détruire la tumeur par voie percutanée via l'émission de chaleur par un courant électrique alternatif de haute fréquence (400-500 KHz). Le geste est réalisé sous anesthésie générale, par des radiologues interventionnels, avec un guidage par échographie ou scanner.

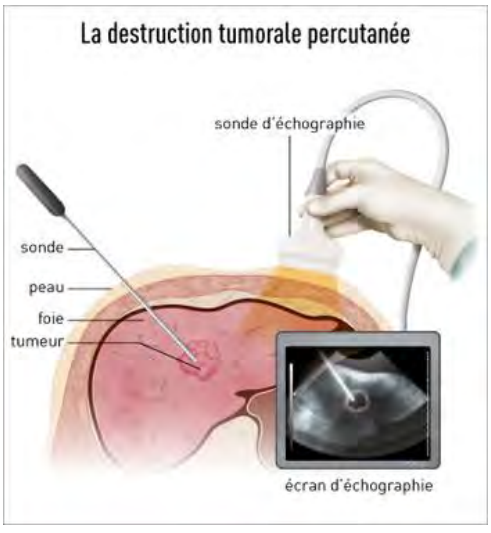


Image 4 : *Radiofréquence* (extrait du site de l'InCa : e-cancer.fr).

Cette technique s'adresse aux métastases hépatiques des TNE bien différenciées, de grade 1 ou 2, situées à distance du hile hépatique, des gros vaisseaux ou des

canaux biliaires, de petite taille (< 3 cm), et dont le nombre n'excède pas 5 lésions. (64)

Les indications sont donc limitées pour les TNE, où l'envahissement hépatique métastatique hépatique est souvent important à la fois en taille et en nombre de métastases. Là encore, comme pour la chirurgie, la sous-estimation par l'imagerie du nombre de lésions hépatiques fait qu'il existe un risque de récidive locale important.

La taille de la tumeur traitée est le facteur qui influe le plus sur l'efficacité du traitement. En effet, une tumeur de plus de 3 cm ne pourra pas être traitée efficacement et avec des marges de sécurité suffisantes, du fait de la diffusion limitée de la chaleur dans les tissus.

- Radioembolisation

La radioembolisation consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères chargées d'Yttrium-90 (^{90}Y), isotope émetteur de particules béta. Cela permet de réaliser une irradiation interne sélective des métastases hépatiques, en mettant à profit le fait que l'apport sanguin des métastases provient essentiellement du flux artériel hépatique, à la différence du parenchyme hépatique sain, vascularisé à 70% par le réseau portal, et à 30% par le réseau artériel hépatique.
Les doses de radiation délivrées localement sont de l'ordre de 120 Grays.

Le traitement se réalise en deux temps.

Un premier temps préparatoire permet d'éliminer les contre-indications à la radioembolisation, en particulier l'existence de shunts pulmonaires. On réalise donc une artériographie préopératoire, avec si nécessaire, l'exclusion des branches de l'artère hépatique qui sont à destinée extra-hépatique.
L'injection intra-artérielle d'agrégats d'albumine chargés au Technetium-99m permet ensuite d'évaluer en scintigraphie la qualité du ciblage tumoral, de chercher des fixations extra-hépatiques, et de quantifier d'éventuels shunts pulmonaires.

Si ce premier temps ne retrouve pas de contre-indication à la réalisation de la radioembolisation, celle-ci est effectuée quelques jours après. (29) (65)

Le taux de réponse tumorale est variable, mais la radioembolisation permet une amélioration des symptômes carcinoïdiens dans 90 à 100% des cas. (66)

Cliniquement, le traitement est mieux toléré que l'embolisation ou la chimioembolisation artérielle hépatique, car la très petite taille des sphères chargées permet d'avoir un très faible effet emboligène.

Les principaux effets indésirables observés sont des vomissements, une majoration transitoire du syndrome carcinoïde, un risque d'ulcère, une élévation des transaminases. (29) (65) (66)

Cependant, si elle est décrite dans la littérature, en France, la radioembolisation n'apparaît pas dans le TNCD. Elle n'a pas l'AMM dans cette indication, et n'est pas remboursée.

- Chimioembolisation et embolisation intra-artérielles hépatiques

Comme pour la radioembolisation, le principe repose sur la vascularisation préférentielle des métastases hépatiques par le réseau artériel hépatique, ce qui permet d'exposer les lésions à une concentration élevée de cytotoxiques, tout en limitant la toxicité systémique.

Ce traitement est proposé aux patients avec une maladie de grade 1 ou 2, à prédominance hépatique, avec des symptômes sécrétants mal contrôlés. S'il existe des métastases dans les 2 lobes hépatiques, ceux-ci sont traités successivement à 6 à 8 semaines d'intervalle.

La présence de métastases pulmonaires, ganglionnaires ou osseuses, si elles sont peu nombreuses, n'est pas une contre-indication à la réalisation d'un traitement intra-artériel hépatique.

Le traitement consiste à administrer par voie intra-artérielle hépatique, via un cathéter fémoral, de la chimiothérapie cytotoxique, puis à emboliser l'artère hépatique vascularisant la tumeur (chimioembolisation), ou à réaliser seulement une embolisation de l'artère nourricière de la tumeur sans injection de chimiothérapie (embolisation).

Le geste est réalisé sous sédation au bloc opératoire, sous guidage radiologique.

L'injection intra-artérielle couplée à l'embolisation qui occlut les artères, permet d'obtenir une concentration locale de chimiothérapie cent fois supérieure à celle qui serait obtenue par la réalisation d'une chimiothérapie parentérale traditionnelle.

La chimioembolisation est le plus souvent réalisée en émulsionnant l'agent de chimiothérapie avec du Lipiodol. L'agent le plus couramment utilisé est la doxorubicine, même si des analyses multivariées ont montré que la streptozotocine serait plus efficace, sans différence significative toutefois sur la survie sans progression.

Plus récemment, des microbilles (de 100 à 700 µm de diamètre) chargées à la doxorubicine ont été développées (DEB-TACE).

Cette technique offre l'avantage d'associer une embolisation agressive, une exposition intense à la chimiothérapie, et un très faible passage systémique. Il semblerait que cette technique soit plus efficace, mais la toxicité est plus importante comparée au Lipiodol, avec en particulier la survenue de biliomes.

En l'absence d'essais randomisés évaluant l'efficacité de l'un par rapport à l'autre, il est conseillé de privilégier le Lipiodol, moins onéreux et moins toxique, en particulier si un grand volume hépatique doit être traité.

Les principales contre-indications sont une insuffisance hépatique, un ictère cholestatique, l'existence d'une anastomose bilio-digestive, d'une thrombose porte, et l'insuffisance rénale.

Le principal effet indésirable est la survenue d'un syndrome post-embolisation, qui se traduit par une asthénie, de la fièvre, des nausées et vomissements, et sur le plan biologique, par une cytolyse hépatique et une hyperleucocytose.

Le traitement peut également déclencher une crise carcinoïde, qui doit être prévenue par l'administration d'analogues de la somatostatine, à débuter 24 à 48 heures avant le geste.

La chimioembolisation est le traitement médical des métastases hépatiques de TNE digestives le plus efficace à l'heure actuelle, et il permet d'obtenir une amélioration des symptômes carcinoïdes dans 52 à 86% des cas. L'ENETS recommande de l'utiliser précocement dans la stratégie de prise en charge. (64) (36)

F. Cas particulier des carcinomes neuroendocrines (CNE) digestifs peu différenciés et des TNE digestives peu différenciées

Tout comme celle des TNE, l'incidence des CNE est en hausse sur ces dix dernières années, mais les CNE restent des tumeurs très rares, représentant moins de 1% des tumeurs digestives. (67)

Les CNE digestifs sont par définition peu différenciés, et ont un index de prolifération élevé (de grade 3, avec un Ki67% > 20%), *cf tableau 1*.

L'analyse histologique de la tumeur est primordiale, et il faut bien distinguer les TNE de grade 3, qui malgré un index de prolifération élevé restent bien différenciées, des CNE, peu différenciés, dont le pronostic, le traitement, et la réponse au traitement sont différents.

Si l'expression de la chromogranine A peut manquer, l'expression de la synaptophysine est constante dans les CNE.

Sur le plan morphologique, on distingue les CNE à petites cellules des CNE à grandes cellules, les plus fréquents dans les CNE digestives.

Les CNE à grandes cellules peuvent ressembler à des adénocarcinomes peu différenciés, et l'immunohistochimie (recherche de l'expression des marqueurs neuroendocrines : chromogranine A et synaptophysine) aide au diagnostic différentiel.

La relecture des lames par les experts du réseau TENpath est donc essentielle. (67) (2) (68)

La carcinogénèse de ces tumeurs est mal connue, et deux hypothèses sont retenues. Les CNE pourraient provenir soit de cellules souches multipotentes, soit d'une dédifférenciation de TNE bien différenciées.

Sur le plan génétique, des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs TP53 et RB1 sont fréquemment retrouvées, par contre, il n'y a pas de syndrome de prédisposition génétique associé aux CNE.

Cliniquement, il existe souvent un contexte d'altération rapide de l'état général, en revanche, les CNE ne sont qu'exceptionnellement associés à un syndrome sécrétoire.

La grande majorité (> 80%) des CNE est d'emblée métastatique au moment du diagnostic, et leur pronostic est très péjoratif, avec une survie médiane spontanée

sans traitement inférieure à 6 mois, et une survie médiane ne dépassant pas 18 mois chez les patients traités.

Le stade TNM reste le principal facteur pronostique. (2) (68) (67)

L'examen de première intention dans le cadre du bilan d'extension est la TEP-FDG. L'Octréoscan® en revanche, n'a pas d'indication dans ce contexte.

Il faut également rechercher de manière systématique des métastases cérébrales, au mieux par IRM, par défaut, par un scanner cérébral injecté. (2)

La réalisation des examens complémentaires ne doit toutefois pas retarder la prise en charge thérapeutique.

En effet, celle-ci relève de l'urgence thérapeutique, en raison de l'altération rapide de l'état général des patients, qui devient rapidement incompatible avec l'administration du traitement.

Il faut tenter d'obtenir l'avis d'experts (relecture histologique dans le cadre du réseau TENpath, discussion en RCP spécialisée RENATEN) dans les plus brefs délais, sans toutefois retarder le début du traitement.

Une chirurgie à visée curative ne peut être envisagée que dans le cadre d'une maladie non métastatique, sans métastase ganglionnaire sur la TEP-FDG, si le geste est peu mutilant et sans risque important de morbi-mortalité, et chez un patient restant en bon état général.

La maladie étant le plus souvent d'emblée métastatique, ou non accessible à un geste chirurgical curatif, le traitement de première ligne actuellement recommandé par le TNCD de 2016 est une chimiothérapie à base de sels de platine (Cisplatine en l'absence de contre-indication, sinon carboplatine) et d'étoposide, pour 6 cycles, avec évaluation morphologique rapprochée tous les 2 à 3 cycles.

Les CNE sont très chimiosensibles, et le traitement permet d'obtenir un taux de réponse objective variant entre 42 et 67%. Cependant, la durée médiane de réponse reste faible, de l'ordre de 8 à 9 mois. L'apparition de résistances secondaires à la chimiothérapie, quasi constante, conduit à une médiane de survie de seulement 15 à 19 mois. (68)

La surveillance post-thérapeutique se fait par scanner, ou plus rarement IRM, aux 4 étages (cérébral et thoraco-abdomino-pelvien) tous les 2 mois. L'intérêt de la TEP-FDG pour le suivi n'est pas démontré.

En cas de récidive apparaissant plus de 6 mois après la fin de la chimiothérapie, une reprise du même schéma thérapeutique peut être envisagée. En cas de récidive plus précoce, notamment dans les 3 mois suivant l'arrêt de la première ligne, il faut discuter d'une deuxième ligne de chimiothérapie, si l'état général du patient le permet.

Aucun schéma n'est actuellement validé dans cette indication, et le plus utilisé en France aujourd'hui est le FOLFIRI (schéma associant du 5 fluoro-uracile et de l'irinotécan).

Il faut encourager l'inclusion des patients dans des essais cliniques. (68) (2) En France, un essai clinique démarre actuellement dans cette indication, visant à évaluer

l'intérêt du bevacizumab en association avec le FOLFIRI (essai Prodige 41 – BEVANEC study).

II. LES THERAPIES CIBLEES ANTI-ANGIOGENIQUES

A. Généralités, mécanisme d'action

a) Introduction

L'oncogenèse est un mécanisme complexe, faisant intervenir plusieurs événements successifs qui vont aboutir à la transformation cellulaire. Ce processus permet aux cellules tumorales d'acquérir des propriétés communes, qui leur confèrent leur phénotype tumoral.

Ces propriétés sont :

- L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance,
- L'absence de réponse aux signaux antiprolifératifs,
- Un potentiel de réplication illimité,
- L'échappement à l'apoptose,
- Une capacité d'invasion et de dissémination (formation de métastases),
- Une capacité de néo-angiogenèse,
- L'échappement au système immunitaire.

Chacune de ces propriétés constitue une cible thérapeutique potentielle.

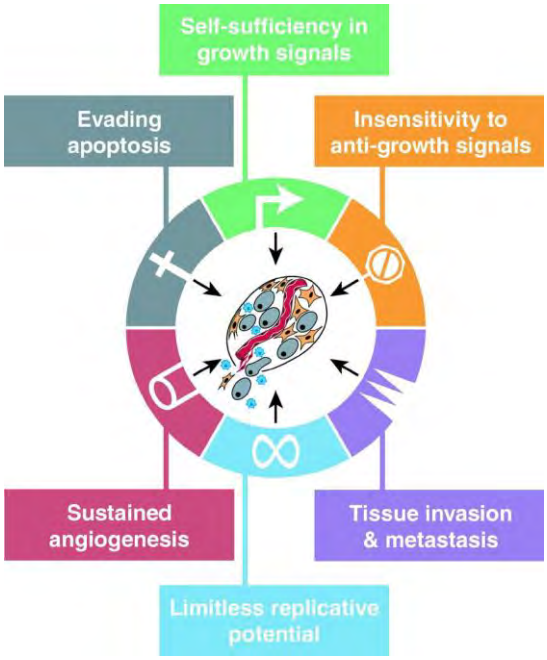


Image 5 : *Propriétés des cellules tumorales* (69)

L'angiogenèse est un processus crucial pour la croissance tumorale et le développement de métastases.
Ainsi, les tumeurs solides, pour pouvoir continuer de croitre, doivent être capables de développer des néo-vaisseaux capables de les irriguer. Cette vascularisation permet également la dissémination tumorale à distance et la formation de métastases.

L'acquisition de cette propriété essentielle est appelée le switch angiogénique.
Ceci passe par une modification de la balance entre les facteurs pro et anti-angiogéniques. Sous l'influence de l'hypoxie, la tumeur va produire des facteurs pro-angiogéniques, tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF). (70) (71)

La famille du VEGF comporte 6 membres : les VEGF A, B, C, D et E, et le placenta growth factor (PlGF).

Le VEGF agit via la fixation sur ses récepteurs, les VEGFR 1 et 2, qui sont des récepteurs à activité tyrosine kinase présents sur l'endothélium vasculaire et sur les cellules tumorales. Le récepteur VEGFR 3 quant à lui, n'est présent que sur les cellules endothéliales du système lymphatique. (72)
Suite à la fixation du VEGF, les récepteurs vont se dimériser, s'activer par autophosphorylation, et cela va déclencher une cascade de signalisation aboutissant *in fine* au processus de néo-angiogenèse. (71) (73)

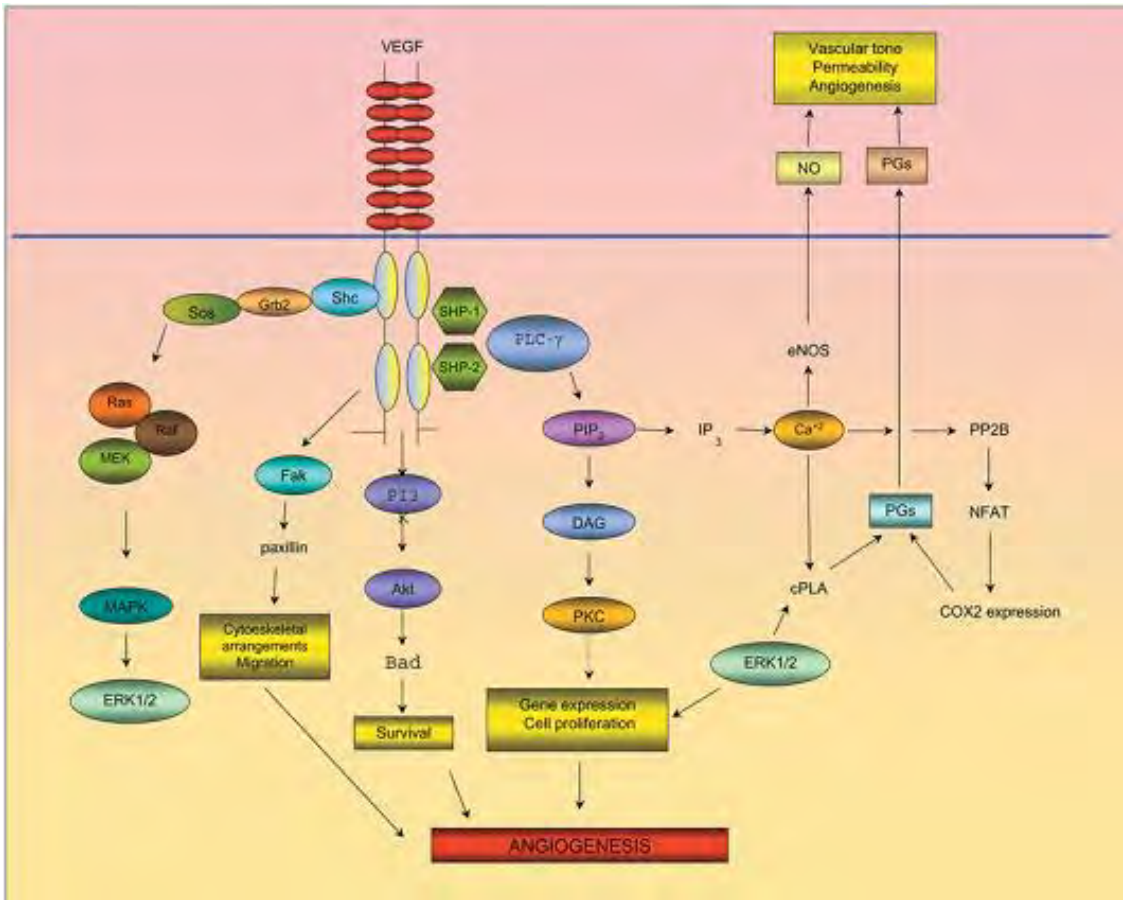


Image 6 : *Voies de signalisation du VEGF* (74)

Le VEGF a une action paracrine sur les cellules endothéliales normales, qui permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation (via une augmentation de la production de monoxyde d'azote), et qui favorise la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales qui vont former les néo vaisseaux.

Il a également une action endocrine sur la moelle osseuse, où il favorise le recrutement de cellules progénitrices endothéliales circulantes, et une action autocrine sur les cellules tumorales, qui favorise leur survie et les processus d'invasion et de migration. (71)

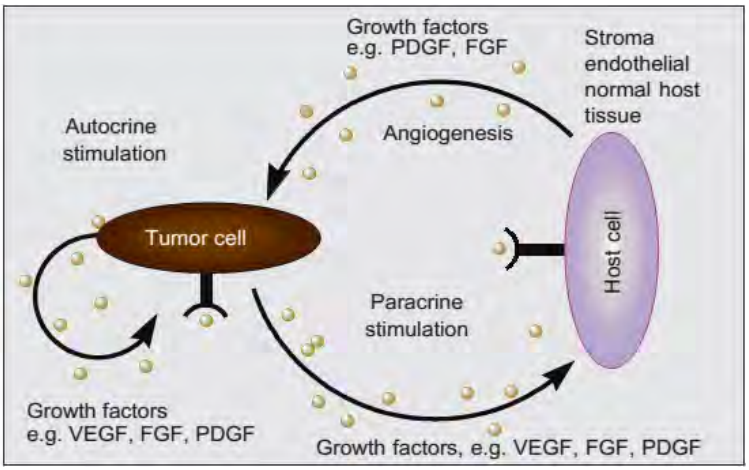


Image 7 : *Actions paracrine et autocrine du VEGF* (71)

Le processus d'angiogenèse apparait donc comme une cible thérapeutique de choix, qui peut être freiné à différents niveaux :

- En diminuant la production de facteurs pro-angiogéniques,
- En empêchant les facteurs pro-angiogéniques de se lier à leurs récepteurs, soit en bloquant le ligand, soit en bloquant le récepteur,
- En bloquant l'activation des voies de signalisation en aval de ces récepteurs.

Plus spécifiquement, l'inhibition de la voie du VEGF est particulièrement intéressante en oncologie, puisque la majorité des tumeurs malignes, dont les TNE, surexpriment le VEGF. (71) (75) C'est l'équipe de Ferrara, en 1993, qui a montré en premier que l'inhibition du VEGF par un anticorps monoclonal freinait la croissance de différentes lignées tumorales *in vivo*, dans des modèles murins de xénogreffe tumorale. (73)

A partir de cette période, plusieurs molécules à visée anti-angiogénique ont donc été développées, et font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'oncologue.

b) *Molécules disponibles et mécanismes d'action*

Les médicaments anti-angiogéniques disponibles ciblent la voie du VEGF et de son récepteur :

- En neutralisant le ligand, le VEGF : bevacizumab, aflibercept
- En bloquant le VEGFR : ramucirumab
- En bloquant les voies de signalisation en aval du VEGFR par des inhibiteurs de tyrosines kinases : sunitinib, sorafenib, everolimus

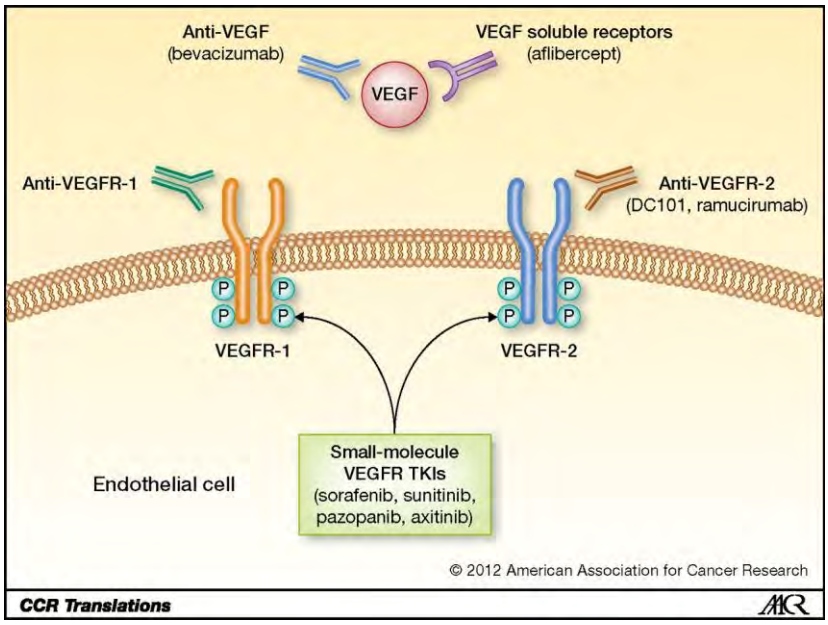


Image 8 : *Mécanismes d'action des anti-angiogéniques*

➢ Les anti-VEGF

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, de type IgG1, qui se lie spécifiquement au VEGF circulant.
Il empêche ainsi sa liaison à ses récepteurs, les VEGFR-1 et 2, exprimés au niveau des cellules tumorales et des cellules endothéliales, et, par ce biais, inhibe la néo-angiogenèse. (76)
Le bevacizumab est le premier agent anti-angiogénique à avoir été utilisé en clinique. Il a reçu sa première autorisation de mise en marché en 2004, pour le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques, en association avec la chimiothérapie. Il est depuis approuvé pour le traitement de nombreux autres cancers, tels que le cancer colorectal, le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer du rein ou encore de l'ovaire.

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante qui est capable de se lier aux VEGF A et B et au PlGF. Il agit comme un récepteur leurre soluble, et possède une plus grande affinité pour ses ligands que leurs récepteurs endogènes. En se liant ainsi dans la circulation au VEGF et au PlGF, l'aflibercept empêche leur fixation ultérieure sur leurs récepteurs, exerçant ainsi son activité anti-angiogénique.
Il est utilisé en oncologie digestive pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

- Les anti-VEGFR

Le ramucirumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humanisé, qui bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 en se fixant sur son domaine de liaison, sans induire d'activation du récepteur. Il empêche ainsi la liaison des ligands physiologiques, et l'activation du récepteur.

En France, il est actuellement utilisé en deuxième ligne dans le traitement des cancers gastriques avancés ou de la jonction œsogastrique, et après échec des autres lignes thérapeutiques dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique.

- Les inhibiteurs de tyrosine kinases

Les VEGFR sont des récepteurs à activité tyrosine kinase, qui, lorsqu'ils sont activés par la fixation de leur ligand endogène, vont activer une cascade de signalisation intracellulaire qui va aboutir à la survie cellulaire, la prolifération, la migration cellulaire et l'angiogenèse (voir image 4).

Les inhibiteurs de tyrosine kinases vont bloquer les cascades de phosphorylation, et donc les voies de signalisation en aval du VEGFR, inhibant ainsi l'angiogenèse.
Toutefois, ces voies sont multiples, certaines kinases participent à plusieurs voies de signalisation intracellulaires, et les inhibiteurs disponibles sont des inhibiteurs multi-kinases peu spécifiques.
Par exemple, le sunitinib inhibe les VEGFR, les récepteurs des facteurs de croissance dérivés des plaquettes, les récepteurs pour c-KIT, FLT3, CSF-1R et RET, et le sorafenib inhibe ces mêmes cibles, plus la famille des RAF-kinases.
Leur plus large spectre d'action leur confère des effets indésirables plus nombreux.

c) Effets indésirables

Les effets indésirables observés sont des effets de classe, communs à tous les anti-angiogéniques, en lien avec leur mécanisme d'action et leur effet sur les cellules endothéliales normales.

- Hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est l'effet secondaire le plus fréquemment observé avec les anti-angiogéniques, sans différence significative entre les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. (77)

Le mécanisme reste mal connu, et pourrait passer par une vasoconstriction périphérique par diminution de la production de monoxyde d'azote, par une raréfaction de la microcirculation, et par une augmentation de la résistance vasculaire périphérique. (78) (79)

Le plus souvent, l'HTA peut être contrôlée par l'introduction d'un traitement anti-hypertenseur, ou une majoration de ce traitement si le patient en prenait déjà un. Les classes thérapeutiques à privilégier sont les dihydropyridines (exemple amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (surtout s'il existe une protéinurie associée), ou les béta bloquants. (80)

Le traitement anti-angiogénique doit être stoppé en cas d'HTA non contrôlée ou de crise hypertensive.
Cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement.

- Protéinurie

La survenue d'une protéinurie est peu fréquente. Elle peut être une conséquence de l'HTA, ou être un effet secondaire indépendant, lié à l'augmentation de perméabilité des vaisseaux glomérulaires.

Il est recommandé de rechercher une protéinurie par la réalisation d'une bandelette urinaire avant la mise en route du traitement par bevacizumab, et avant chaque cycle.
Si celle-ci est positive à plus de 2+, un dosage de la protéinurie des 24 heures doit être réalisé, et le traitement par bevacizumab sera arrêté si celui-ci est supérieur ou égal à 3 grammes par 24 heures, et ce jusqu'à ce que la protéinurie des 24 heures redevienne inférieure à 1 gramme par 24 heures.
L'avis spécialisé d'un médecin néphrologue est recommandé.
L'apparition d'un syndrome néphrotique, événement rare, est un critère d'arrêt définitif du bevacizumab. (78) (80)

- Évènements thrombo-emboliques

Les évènements thrombo-emboliques sont de deux types :

- Artériels (risque d'accident vasculaire cérébral et d'ischémie myocardique)
- Veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). (81)

Une méta-analyse a démontré que les traitements anti-angiogéniques induisent un surrisque d'évènements thromboemboliques artériels, mais pas veineux. (82)

Ce risque ne nécessite pas de mesure prophylactique spécifique, un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant ne sera introduit qu'en cas d'évènement thrombo-embolique avéré.

- Perforations gastro-intestinales

Cet événement indésirable est très rare mais grave.

Il faut en particulier être vigilant devant toute douleur abdominale chez un patient sous bevacizumab.

- Troubles de la cicatrisation

Cet effet indésirable est fréquent, et doit absolument être pris en compte s'il existe un projet chirurgical secondaire à la chimiothérapie.

Pour toute intervention chirurgicale, même mineure (telle qu'une extraction dentaire), les anti-angiogéniques doivent être stoppés un mois avant et un mois après l'acte chirurgical. (80)

- Risque hémorragique

Les anti-angiogéniques diminuent la capacité des cellules endothéliales normales à se renouveler suite à un traumatisme, ce qui explique le risque de saignement. (79)

Des saignements bénins (épistaxis, gingivorragies) sont fréquents et ne compromettent pas la poursuite du traitement.
En cas de saignement sévère ou de fistules, le traitement doit être stoppé.

Une méta-analyse récente a montré, chez des patients traités par bevacizumab pour des cancers colorectaux métastatiques, un risque relatif d'évènements hémorragiques, tous grades confondus, de 1.96 (IC95% : 1.27-3.02). Ce surrisque hémorragique est dose-dépendant. (83)

- Réaction allergique

Ce risque existe pour tous les traitements, mais est plus important avec les anticorps monoclonaux.

Les manifestations cliniques vont d'un simple prurit jusqu'au choc anaphylactique.

- Effets indésirables spécifiques des inhibiteurs de tyrosine kinases

Les inhibiteurs de tyrosine kinases, de par leur mécanisme d'action (moindre spécificité pour la voie du VEGF, activité inhibitrice multi-kinase) ont un spectre d'effets indésirables plus large que les autres anti-angiogéniques.

Des effets indésirables cutanés, un syndrome main-pied, des mucites, une asthénie, des diarrhées et des cytopénies sont fréquemment observés. (79)
De par sa fréquence et son caractère très handicapant pour les patients, le syndrome main-pied doit systématiquement être prévenu par l'application d'émollients et un chaussage adapté, et être pris en charge de manière spécifique dès son apparition.

B. Rationnel de l'utilisation des anti-angiogéniques dans la prise en charge des TNE

Les TNE, en particulier gastro-intestinales, expriment fortement à la fois le VEGF et son récepteur, le VEGFR. (75)
Cette surexpression participe à la riche vascularisation de ce type de tumeur, et souligne l'importance du processus d'angiogenèse dans la croissance des TNE.

Il a par ailleurs été décrit que, pour les TNE bien différenciées, une forte expression du VEGF par la tumeur est associée à la présence de métastases, à une moins bonne SSP, et à un moins bon pronostic. (84)

L'efficacité du sunitinib (inhibiteur multi tyrosine kinase) dans la prise en charge des TNE pancréatiques a été démontrée (57), suggérant que l'inhibition de la voie du VEGF est susceptible de freiner la croissance de ces tumeurs, et que cette voie constitue une bonne cible thérapeutique.

De même, l'everolimus, qui inhibe indirectement l'angiogenèse via l'inhibition de la voie mTOR, est efficace dans les TNE pancréatiques et gastro-intestinales. (54) (58)

Par ailleurs, le bevacizumab a montré une efficacité anti-tumorale dans des modèles *in vitro* de TNE pancréatiques. (76)

Ces travaux novateurs ont ouvert la porte à de nombreux essais évaluant l'impact des traitements anti-angiogéniques, et en particulier du bevacizumab, dans le traitement des TNE.

Plusieurs essais de phase II menés chez des patients atteints de TNE différenciées avancées ont montré des résultats prometteurs en termes de taux de réponse et de SSP avec le bevacizumab combiné à différents traitements :

- Associé à l'octréotide, le bevacizumab permet d'obtenir un meilleur taux de réponse tumorale et une meilleure SSP que l'octréotide associé à l'interféron pegylé (taux de réponse de 95% et SSP à 18 semaines de 95% dans le bras bevacizumab, contre un taux de réponse de 68% et une SSP à 18 semaines de 68% dans le bras interféron, p = 0.02). Cet essai de phase II randomisé concernait des tumeurs carcinoïdes bien ou moyennement différenciées, toutes localisations confondues. (85)
- Avec l'association bevacizumab, octréotide et capecitabine métronomique, on observe, pour les TNE différenciées toutes localisations confondues, un taux de réponse partielle de 17.8%, une stabilité de la maladie dans 64.4% des cas, et une SSP médiane de 14.9 mois. Les résultats semblent meilleurs pour les TNE de localisation pancréatique, avec un taux de réponse de 26.3%. (86)
- Avec la combinaison bevacizumab et temozolomide, on atteint un taux de réponse de 15%, et une médiane de SSP de 11 mois, toutes localisations de TNE différenciées confondues. Pour le sous-groupe des patients atteints de TNE pancréatiques (15/34 patients soit 44%), les résultats sont meilleurs, avec un taux de réponse atteignant 33% et une SSP de 14.4 mois. (87) Une étude pilote de 2012, menée sur 15 patients atteints de TNE de grade 2 de différentes localisations, montre également de bons résultats avec l'association bevacizumab, temozolomide et octréotide chez des patients dont le pronostic était moins favorable, progressifs sous chimiothérapie, avec une SSP observée de 36 semaines (soit 9 mois). A noter que dans cette étude, un cas réponse complète a été obtenu. (88)
- L'association du bevacizumab et du temsirolimus, un inhibiteur de mTOR, a été évaluée dans les TNE pancréatiques bien ou moyennement différenciées en progression. Le taux de réponse obtenu dans cet essai de phase II ouvert, multicentrique, à un seul bras de traitement est de 41%, la SSP médiane de 13.2 mois, et la survie globale médiane de 34 mois. (89)
- L'association everolimus (inhibiteur de mTOR) et bevacizumab, chez des patients atteints de TNE pancréatiques bien différenciées en progression, a montré un meilleur taux de réponse tumorale par rapport à l'everolimus seul (31% versus 12%, p = 0.005) sans différence significative sur la SSP. (90)
- Très récemment, une étude ouverte de phase II regroupant des patients atteints de TNE peu différenciées, de TNE pancréatiques et de tumeurs carcinoïdes (c'est-à-dire gastro-intestinales) a évalué les associations FOLFOX

bevacizumab et CAPOX (capecitabine + oxaliplatine) bevacizumab. Dans le bras FOLFOX bevacizumab, le taux de contrôle de la maladie est de 94.4%, et il va jusqu'à 100% dans le sous-groupe des TNE pancréatiques. La SSP médiane est de 21 mois. Dans le bras CAPOX bevacizumab, le taux de contrôle de la maladie est de 77.5%, (87.5% dans le sous-groupe de TNE pancréatiques) et la SSP médiane de 16.7 mois. (91)

Dans toutes ces études, il n'a pas été observé de toxicité inattendue avec l'association du bevacizumab aux autres traitements.

Suite à l'ensemble de ces études de phase II encourageantes, deux études de phases III ont été menées, mais donnent des résultats plutôt décevants :

- La première étude américaine, l'essai SWOG, a évalué le bevacizumab chez des patients porteurs de TNE carcinoïdes bien différenciées, avancées, en progression ou ayant des facteurs de mauvais pronostic (syndrome carcinoïde, grade 2 avec plus de 6 sites métastatiques, localisations intestinales ou gastriques). 427 patients ont été randomisés, 214 dans le bras bevacizumab (et octréotide) et 213 dans le bras interféron (et octréotide). Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative de SSP entre ces 2 schémas thérapeutiques (SSP de 16.6 mois dans le bras bevacizumab versus 15.4 mois dans le bras interféron, p = 0.55). Dans cet essai, le traitement par bevacizumab est mieux toléré que l'interféron. (92) Toutefois, il est important de souligner que la population étudiée n'est pas la même que la population inclue dans l'essai de phase II correspondant, où les patients n'étaient pas sélectionnés sur des critères de mauvais pronostic. (85) De plus, la conclusion de cet essai est que le bevacizumab a une efficacité équivalente à l'interféron, traitement reconnu efficace dans les TNE. Même si cette étude ne permet pas d'imposer le bevacizumab dans le traitement des TNE digestives non pancréatiques, la voie du VEGF reste probablement une cible intéressante à évaluer dans ces pathologies.
- La seconde étude a été menée chez des patients atteints de TNE pancréatiques métastatiques, qui étaient randomisés pour recevoir un traitement par octréotide et bevacizumab ou everolimus. Là encore, aucune différence significative de SSP n'a été mise en évidence. (76)

Même si le bevacizumab ne fait pas la preuve d'une supériorité thérapeutique dans ces essais, il semble avoir une efficacité équivalente à celle d'autres traitements actuellement validés dans la prise en charge des TNE, et il a donc une place dans la stratégie thérapeutique.

Le bevacizumab apparait donc comme une option thérapeutique intéressante dans les TNE bien différenciées avancées, en particulier pancréatiques.

Les TNE bien différenciées sont des tumeurs d'évolution souvent lente, les patients ont une survie globale prolongée, et sont amenés à recevoir plusieurs lignes thérapeutiques successives.

C’est dans cette perspective que la question de l’optimisation du traitement par bevacizumab, en l’associant avec une chimiothérapie cytotoxique ou une autre thérapie ciblée à action anti-angiogénique, se pose. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour pouvoir y répondre.

L’essai BETTER est un essai multicentrique de phase II ouvert, non randomisé, concernant des patients atteints de TNE digestives avancées ou métastatiques, de grade 1 ou 2, bien différenciées, en progression.
L’hypothèse des investigateurs était que l’ajout de bevacizumab, administré à la posologie de 7.5 mg/kg en intra-veineux toutes les 3 semaines, à une chimiothérapie cytotoxique, apporterait un gain sur la SSP.
Les patients ont été séparés en deux groupes, en fonction de la localisation de la tumeur primitive, pancréatique ou gastro-intestinale. Ces deux groupes ont reçu des chimiothérapies cytotoxiques différentes.

- Les patients porteurs d’une TNE pancréatique ont été traités par 5FU et streptozotocine toutes les 6 semaines, association historiquement reconnue comme efficace dans ce type de tumeur (48) (49), en plus du bevacizumab. La durée minimale de traitement prévue était de 6 mois, avec une médiane de 14 mois de traitement, et un nombre de cycles reçus de 6. Au total, 34 patients ont été traités, 19 ont présenté une réponse partielle, 15 sont restés stables, et aucun n’a progressé sous traitement au terme des 24 mois de suivi. L’essai a montré une SSP médiane de 23.7 mois, et aucune toxicité inattendue n’a été observée. (93)
- Les 49 patients présentant une TNE gastro-intestinale ont été traités par capecitabine et bevacizumab pendant 6 mois au minimum. Seulement 26 patients (72%) ont pu aller au terme des 6 mois de traitement, et la durée médiane de traitement était de 13.8 mois. La SSP médiane était de 23.4 mois, après 24 mois de suivi. Il n’y a pas eu de toxicité inattendue. (94)

Les résultats de cet essai sont très encourageants, en particulier pour les TNE gastro-intestinales qui sont réputées peu chimio-sensibles, et méritent d’être confirmés par un essai de phase III.

Le rationnel de notre étude repose sur cet essai de phase II, qui est une des études les plus solides évaluant l’association du bevacizumab avec des chimiothérapies cytotoxiques.

L’ensemble de ces données, essentiellement de phase II, encourage la poursuite des études visant à évaluer l’intérêt de l’association du bevacizumab à une chimiothérapie cytotoxique.

TRAVAIL PERSONNEL

I. INTRODUCTION

Les TNE digestives sont des tumeurs rares, dont l'incidence est actuellement en hausse.
Dans plus de la moitié des cas, le diagnostic est fait à un stade métastatique.

L'arsenal thérapeutique à notre disposition comprend la chimiothérapie cytotoxique et/ou les thérapies ciblées. Le choix du type de chimiothérapie, l'intérêt de l'association à une thérapie ciblée, et la place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique ne sont pas bien codifiés à l'heure actuelle, et chaque cas doit faire l'objet d'une discussion en RCP spécialisée.

Plusieurs essais cliniques de phase II ont montré de bons résultats en associant le bevacizumab à différents traitements des TNE digestives bien différenciées (temozolomide, oxaliplatine, capecitabine, octréotide).

Récemment, l'essai BETTER (essai clinique de phase II, multicentrique, ouvert, non randomisé) a montré que les associations « bevacizumab et capecitabine » dans les TNE gastro-intestinales, et « bevacizumab, 5-fluoro-uracile et streptozotocine » dans les TNE pancréatiques, permettaient d'obtenir des survies sans progression supérieures à 20 mois, sans toxicité inattendue (respectivement de 23 mois dans les TNE gastro-intestinales, avec un taux de réponse partielle de 18%, et de 24 mois dans les TNE pancréatiques, avec un taux de réponse partielle de 56%).

Sur la base de ces données, un traitement par bevacizumab (à la même dose intensité que celle proposée dans l'essai BETTER) associé à une chimiothérapie cytotoxique (option thérapeutique citée dans le TNCD) a été proposé en RCP spécialisée RENATEN du CHU de Toulouse, à des patients atteints de TNE digestives bien différenciées avancées.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de décrire de manière rétrospective, en conditions de vie réelle, la survie sans progression (SSP) des patients à qui ce schéma thérapeutique a été proposé dans le cadre de la RCP RENATEN de Toulouse.

Ce travail a pu être mené grâce au soutien méthodologique de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation du CHU de Toulouse et au Dr Bérard, que je tiens à remercier particulièrement pour son travail, son aide précieuse et sa disponibilité.

En prenant pour référence les résultats obtenus dans le cadre de l'essai BETTER et les données de la littérature, notre objectif pour pouvoir conclure à un effet satisfaisant de l'association du bevacizumab à la chimiothérapie était de mettre en évidence une SSP de 20 mois pour notre cohorte de patients (16 mois pour le sous-groupe TNE pancréatiques, et 23 mois pour le sous-groupe TNE gastro-intestinales).

Les objectifs secondaires de ce travail sont de décrire la survie globale de ces patients, d'évaluer le taux de réponse global, de décrire la durée du traitement et sa tolérance.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Méthodologie du recueil, critères d'inclusion et d'exclusion

Comme pour tout cancer, la prise en charge des patients atteints de TNE doit être discutée en RCP.

Les TNE étant des tumeurs rares, la majorité des cas sont discutés en RCP spécialisée au niveau régional, la RCP RENATEN, qui se tient à Toulouse de manière mensuelle, voire bimensuelle actuellement.

Depuis le 23/05/2007, les fiches de présentation d'un patient en RCP sont informatisées au sein du dossier de cancérologie commun (DCC) régional, sous l'égide du réseau régional de cancérologie (ONCOMIP).

Ces fiches contiennent des informations sur le patient, la tumeur, et la proposition thérapeutique faite.

Nous nous sommes servis de cette base pour extraire les patients chez qui un traitement par bevacizumab associé à une chimiothérapie cytotoxique a été proposé.

Au cours des 103 réunions de la RCP RENATEN tenues entre le 23/05/2007 et le 31/06/2016 (période d'inclusion), 1745 dossiers ont été présentés, correspondant à 752 patients distincts.

Nous avons inclus dans ce travail les patients atteints de TNE digestive bien différenciée, histologiquement prouvée, pour qui il a été proposé au cours d'une RCP RENATEN un traitement comportant du bevacizumab associé à une chimiothérapie cytotoxique.

Les patients atteints de TNE bronchique, et ceux chez qui le traitement proposé par la RCP n'a pas été effectué (choix du médecin du patient) ont été exclus du recueil.

De même, nous avons exclu de l'analyse finale les patients pour lesquels les données manquantes ne permettaient pas le calcul de la survie sans progression, qui est l'objectif principal de ce travail.

Un traitement comportant du bevacizumab a donc été proposé à 57 patients ; 2 patients ont été exclus car ils présentaient une TNE bronchique, et 11 patients n'ont pas reçu le traitement par bevacizumab proposé en RCP.

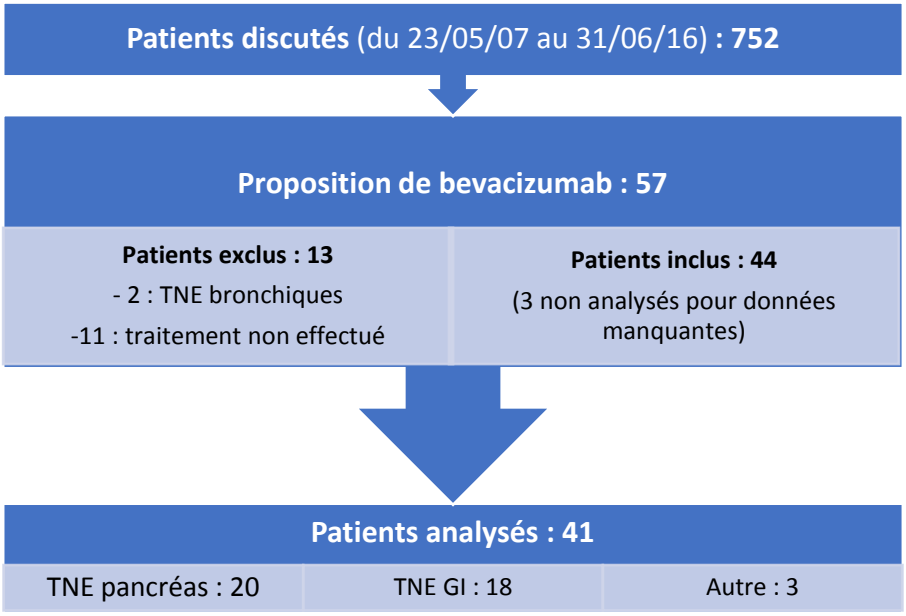
Les patients chez qui le traitement a été proposé mais non effectué sont des patients suivis et traités en dehors du CHU de Toulouse, et nous pouvons supposer qu'un tel traitement, proposé sur la base d'essais cliniques, mais actuellement en dehors de toute AMM, n'a pas pu être réalisable dans des centres hospitaliers généraux ou dans le secteur privé.

Les données concernant les patients, la tumeur, et le traitement, ont ensuite été recueillies sur la base des fiches RCP, et, pour les patients traités au CHU (29 patients), dans le dossier médical informatisé (logiciel ORBIS).

Il s'agit d'un recueil effectué de manière rétrospective, dans le seul centre de Toulouse.

Le suivi a été arrêté au 30 avril 2017, et les évènements survenus au-delà de cette date n'ont donc pas été pris en compte.

Au total, le recueil a concerné 44 patients, dont 3 n'ont pas pu être analysés en raison de données manquantes, ce qui porte la population d'étude à 41 patients.



Graphique 1 : *Diagramme des flux.*

B. Définition des critères d'évaluation

L'objectif principal est la description de la SSP des patients, définie comme le temps écoulé, en mois, entre le début du traitement et la date de constat d'une progression radiologique (évaluée selon les critères RECIST) ou la date du décès.
Lorsque le jour du début du traitement, de la progression ou du décès manquait, les données manquantes ont été imputées par le 15 du mois.

La survie globale (SG) est définie comme le temps écoulé, en mois, entre le début du traitement et le décès ou la date des dernières nouvelles.

Le taux de réponse global correspond à l'association du taux de réponses complètes (RC) et du taux de réponses partielles (RP). Les réponses prises en comptes sont les réponses radiologiques, définies selon les critères RECIST.

La durée du traitement correspond au nombre de cycles de bevacizumab effectivement reçus.

La tolérance du traitement a été évaluée par l'incidence des évènements indésirables survenus durant le traitement et imputables au bevacizumab ou à la chimiothérapie.
Pour le traitement par bevacizumab, seuls les évènements indésirables de grade supérieur ou égal à 2 ont été pris en compte.
Pour les évènements indésirables liés à la chimiothérapie cytotoxique associée, nous avons pris en compte les toxicités de grade supérieur ou égal à 3, et celles qui ont conduit à une concession posologique, même lorsque le grade était inférieur à 3.

Certains patients ont été traités à plusieurs reprises par une association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique ; il s'agissait alors soit d'une reprise du même traitement après une pause thérapeutique, soit d'une nouvelle ligne de traitement, avec une chimiothérapie cytotoxique associée différente.
Dans les deux cas, les données du retraitement n'ont pas été prises en compte pour l'analyse globale, et ont été traitées séparément.

C. Description de la population d'étude

Pour chaque patient inclus dans l'analyse, nous avons recueilli des données épidémiologiques, les caractéristiques de la tumeur et de la maladie, des données relatives aux traitements reçus avant l'initiation du traitement d'intérêt, les caractéristiques du traitement d'intérêt, et des données relatives aux traitements reçus après le traitement d'intérêt.

a) Données épidémiologiques

La population traitée par l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique comportait autant d'hommes que de femmes.

L'âge moyen au diagnostic était de 57.9 ans (extrêmes allant de 34.1 à 82.7 ans, âge médian de 57 ans), inférieur aux données épidémiologiques nationales.

Le traitement a été effectué au CHU dans environ 71% des cas, chez des patients ayant un état général conservé (OMS ≤ 2 dans 92.6% des cas).

Seulement 1 patient présentait une TNE dans un contexte de syndrome génétique de NEM1.

75% des patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV), essentiellement liés à leur âge et leur sexe (77.4%).
Les autres FDRCV étaient représentés par l'hypertension artérielle (48.4% des patients ayant des FDRCV), les dyslipidémies (29%), le diabète (22.6%), et le tabagisme actif (22.6%).

		n	(%)
TOTAL		**41**	**(100)**
Sexe	Homme	22	(53.7)
	Femme	19	(46.3)
Lieu de traitement	CHU	29	(70.7)
	Hors CHU	12	(29.3)
Statut OMS	0	19	(46.3)
	1	13	(31.7)
	2	6	(14.6)
	3	2	(4.9)
	DM	1	(2.4)
Contexte de NEM1	Oui	1	(2.4)
	Non	28	(68.3)
	DM	12	(29.3)
Présence de FDRCV	Oui	31	(75.6)
	Non	10	(24.4)

Tableau 5 : *Caractéristiques des patients de l'étude (DM = donnée manquante).*

b) Données relatives à la tumeur

La population étudiée comprenait 20 TNE pancréatiques (soit 48.8%) et 18 TNE gastro-intestinales (soit 43.9%), de l'intestin grêle dans la majorité des cas.

La tumeur primitive était en place dans un peu plus de la moitié des cas (53.7%), et il s'agissait de tumeurs sécrétantes dans un tiers des cas environ.

La taille tumorale moyenne était de 36.3 mm.

Sur le plan histologique, les tumeurs étaient toutes bien différenciées ; elles étaient de grade 2 ou 3 dans plus de 90% des cas (dont 17.1% de grade 3).
Le nombre moyen de mitoses était de 6.9 pour 10 champs.

Le diagnostic et l'analyse du grade et du Ki étaient le plus souvent portés sur la biopsie d'une métastase.
En effet, 78% des patients étaient métastatiques de manière synchrone au diagnostic, et 17.1% des patients ont présenté des métastases métachrones, avec un délai moyen d'apparition de 57.6 mois.

A l'initiation du traitement par bevacizumab, 7 patients (soit 17.1%) présentaient encore un syndrome sécrétoire, et 38 patients (soit 92.7%) étaient métastatiques.
Plus de la moitié des patients (55.3%) présentaient plusieurs sites métastatiques.
Le site métastatique privilégié était le foie (36/38 patients, soit 94.7%), suivi par l'os, la carcinose péritonéale, et le poumon.

		n	(%)
TOTAL		**41**	**(100)**
Localisation primitif	Pancréas	20	(48.8)
	Gastro-intestinale	18	(43.9)
	Primitif inconnu	3	(7.3)
Primitif en place	Oui	22	(53.7)
	Non	19	(46.3)
Différenciation	Peu différencié	0	(0)
	Bien différencié	41	(100)
Ki67	< 3%	4	(9.8)
	3 à 20%	28	(68.3)
	> 20 %	7	(17.1)
	DM	2	(4.9)
Site de détermination du Ki	Pièce opératoire	10	(10)
	Biopsie primitif	7	(17.1)
	Biopsie métastase	23	(56.1)
	DM	1	(2.4)
Ki le plus élevé	Primitif	20	(48.8)
	Métastase	16	(39)
	DM	5	(12.2)
Grade	1	5	(12.2)
	2	27	(65.9)
	3	7	(17.1)
	DM	2	(4.9)
Tumeur sécrétante	Oui	12	(29.3)
	Non	26	(63.4)
	DM	3	(7.3)
Syndrome sécrétoire à l'initiation bevacizumab	Oui	7	(17.1)
	Non	30	(73.2)
	DM	4	(9.8)
Métastases synchrones	Oui	32	(78)
	Non	9	(22)
Métastases métachrones	Oui	7	(17.1)
	Non	33	(80.5)
	DM	1	(2.4)
Métastases à l'initiation du bevacizumab	Oui	38	(92.7)
	Non	3	(7.3)

Tableau 6 : *Caractéristiques tumorales chez les patients étudiés.*

c) *Données relatives aux traitements antérieurs à l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique*

La majorité des patients (28/41, soit 68.3%) avait reçu au moins une ligne thérapeutique avant l'introduction du traitement d'intérêt.

Les traitements les plus fréquemment reçus étaient les analogues froids de la somatostatine dans 36.6% des cas, et une chirurgie dans 41.5% des cas.
A noter que ces traitements étaient considérés comme des lignes thérapeutiques à part entière.

Lorsqu'elle était effectuée, la chirurgie concernait le primitif dans 70.6% des cas, le primitif et les sites métastatiques dans 23.9% des cas, et seulement les métastases dans 5.9% des cas. La chirurgie n'était complète, c'est-à-dire R0, que dans 58.8% des cas (10 patients/17).

		n	(%)
TOTAL		**41**	**(100)**
Traitement antérieur	Oui	28	(68.3)
	Non	13	(31.7)
Nombre de lignes antérieures	0	13	(31.7)
	1	11	(26.8)
	2	7	(17.1)
	3	4	(9.8)
	4	5	(12.2)
	5	1	(2.4)
Analogues froids somatostatine	Oui	15	(36.6)
	Non	26	(63.4)
Chimiothérapie cytotoxique	Oui	9	(22)
	Non	32	(78)
Radiothérapie interne vectorisée	Oui	4	(9.8)
	Non	37	(90.2)
Chimioembolisation	Oui	7	(17.1)
	Non	34	(82.9)
Thérapie ciblée (anti angiogénique)	Oui	9	(22)
	Non	32	(78)
Chirurgie	Oui	17	(41.5)
	Non	24	(58.5)

Tableau 7 : *Caractéristiques des traitements reçus avant l'initiation du traitement par l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique.*

d) *Données relatives au traitement par l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique*

Dans deux tiers des cas, les patients étaient considérés comme en progression au moment de la mise en route du traitement par bevacizumab et chimiothérapie.
Dans les autres cas, il s'agissait le plus souvent de patients dont la maladie était considérée comme agressive (grade 3, métastases synchrones, présentation clinique) et qui ont donc reçu l'association chimiothérapie et bevacizumab en première ligne thérapeutique.

Le bevacizumab était administré à la même dose intensité que celle proposée dans l'essai BETTER.

La chimiothérapie cytotoxique majoritairement utilisée était le FOLFOX (schéma thérapeutique associant du 5FU et de l'oxaliplatine) pour 27 patients (65.9%), suivie par le 5FU ou son équivalent oral, la capecitabine, chez 9 patients (22%), et par le FOLFIRI (schéma associant du 5FU et de l'irinotécan) chez 5 patients (12.2%).

Un tiers des patients poursuivait un traitement par analogues froids de la somatostatine de manière concomitante.

Les patients ont reçu en moyenne 8.8 cycles de bevacizumab (IQR : 6.0-12.0).

Dans près de la moitié des cas, le traitement a été stoppé pour permettre au patient d'observer une pause thérapeutique ; dans les autres cas, le traitement a été stoppé en raison d'une progression chez 14 patients (34.1%), d'une toxicité du bevacizumab pour 4 patients (9.8%), 2 patients sont décédés au cours du traitement (4.9%), et nous n'avons pas pu recueillir d'information pour 1 des patients.

35 patients, soit 85.4%, ont reçu d'autres lignes thérapeutiques par la suite, essentiellement par des analogues froids de la somatostatine, d'autres thérapies ciblées anti-angiogéniques, ou par radiothérapie interne vectorisée.

		n	(%)
TOTAL		**41**	**(100)**
Progression avant traitement	Oui	27	(65.9)
	Non	1	(2.4)
	Non évaluable	13	(31.7)
Chimiothérapie associée	5FU/capecitabine	9	(22)
	FOLFOX	27	(65.9)
	FOLFIRI	5	(12.2)
Analogues froids concomitants	Oui	12	(29.3)
	Non	27	(65.9)
	DM	2	(4.9)
Causes d'arrêt du traitement	Progression	14	(34.1)
	Pause thérapeutique	20	(48.8)
	Toxicité	4	(9.8)
	Décès	2	(4.9)
	DM	1	(2.4)
Traitements reçus après :	Oui	35	(85.4)
	Non	6	(14.6)
- **Analogues froids somatostatine**	Oui	18	(43.9)
	Non	21	(51.2)
	DM	2	(4.9)
- **Chimiothérapie cytotoxique**	Oui	7	(17.1)
	Non	33	(80.5)
	DM	1	(2.4)
- **Chimioembolisation**	Oui	3	(7.3)
	Non	37	(90.2)
	DM	1	(2.4)
- **Radiothérapie interne vectorisée**	Oui	12	(29.3)
	Non	29	(70.7)
- **Autre thérapie ciblée anti-angiogénique**	Oui	11	(26.8)
	Non	29	(70.7)
	DM	1	(2.4)
- **Chirurgie**	Oui	6	(14.6)
	Non	34	(82.9)
	DM	1	(2.4)
- **Soins de support seuls**	Oui	8	(19.5)
	Non	31	(75.6)
	DM	2	(4.9)

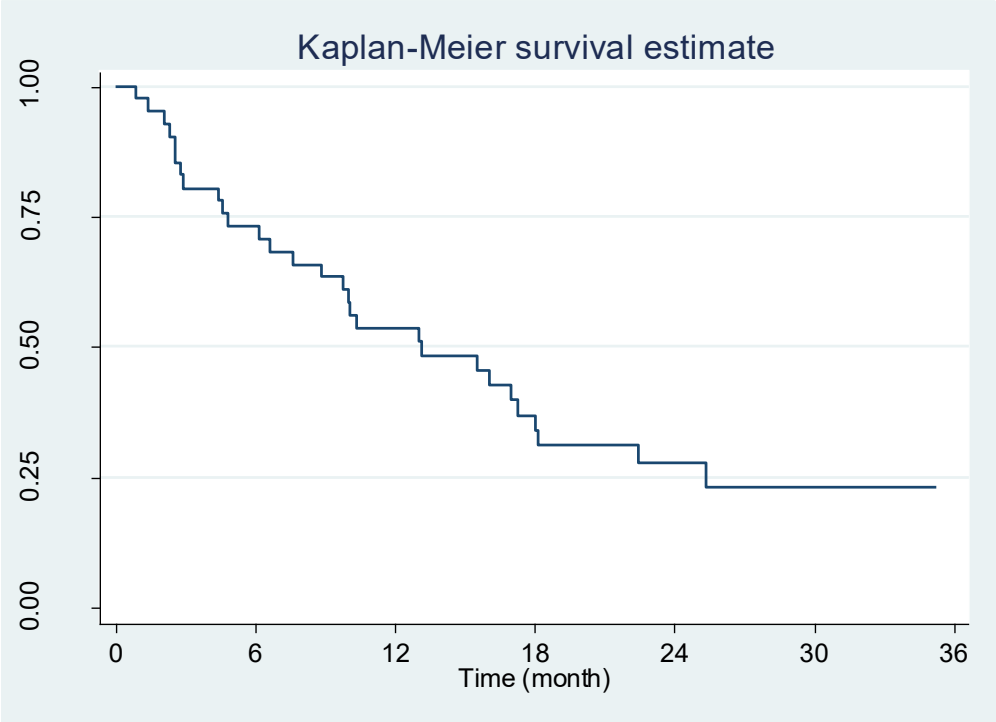
Tableau 8 : *Caractéristiques du traitement par bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique.*

III. RESULTATS

A. Objectif principal : analyse de la SSP

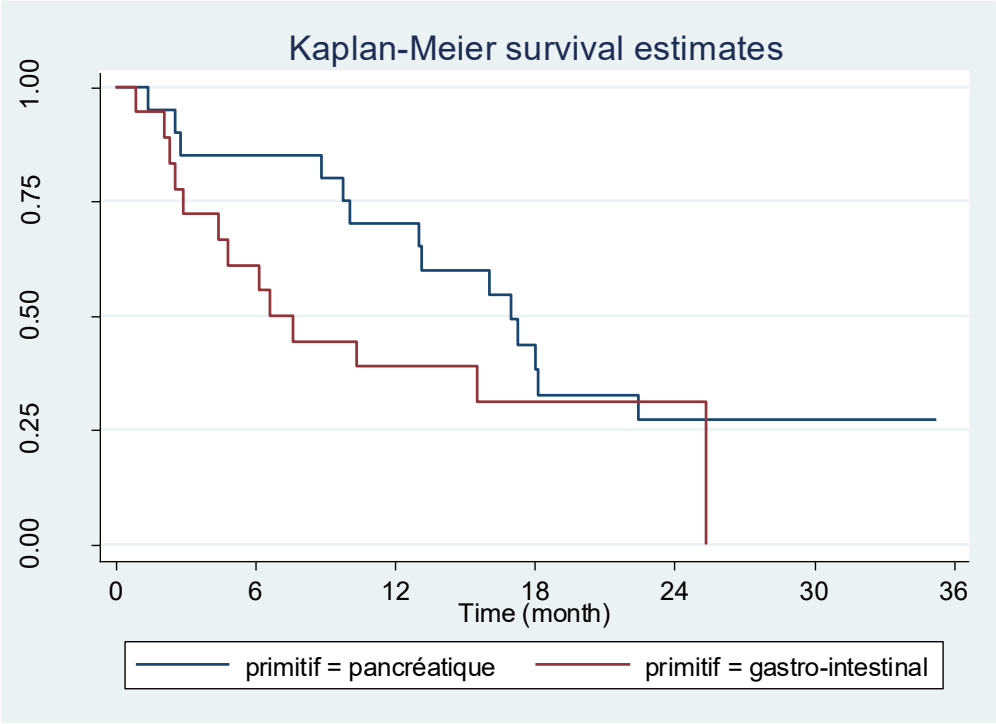
Sur les 41 patients analysés, nous avons observé 27 progressions et 12 décès, dont 10 sont survenus après progression.

La médiane de SSP est de 13.1 mois pour l'ensemble des patients (IQR : 4.8-25.4), ce qui est inférieur à l'objectif de 20 mois que nous nous étions fixé pour conclure à une efficacité satisfaisante du schéma thérapeutique proposé.



Graphique 2 : *Analyse de la SSP des patients atteints de TNE digestives bien différenciées, avancées ou métastatiques, traités par l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique.*

Toutefois, lors de l'analyse en sous-groupe, nous observons une SSP de 17 mois pour les TNE pancréatiques, ce qui est mieux que l'objectif de 16 mois proposé, et de 6.6 mois pour les TNE gastro-intestinales.
Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (p = 0.199).



Graphique 3 : *Analyse de la SSP dans les sous-groupes des TNE pancréatiques et des TNE gastro-intestinales.*

Notre objectif global n'est donc pas atteint, notamment pour les TNE gastro-intestinales, qui grèvent le pronostic.

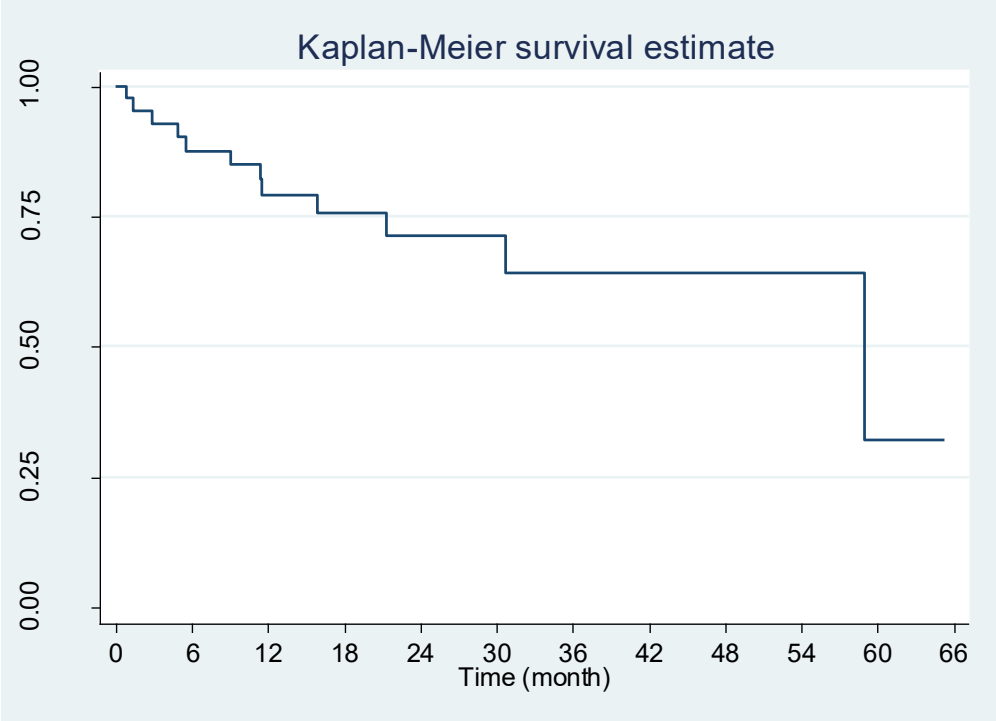
B. Objectifs secondaires

a) Survie globale

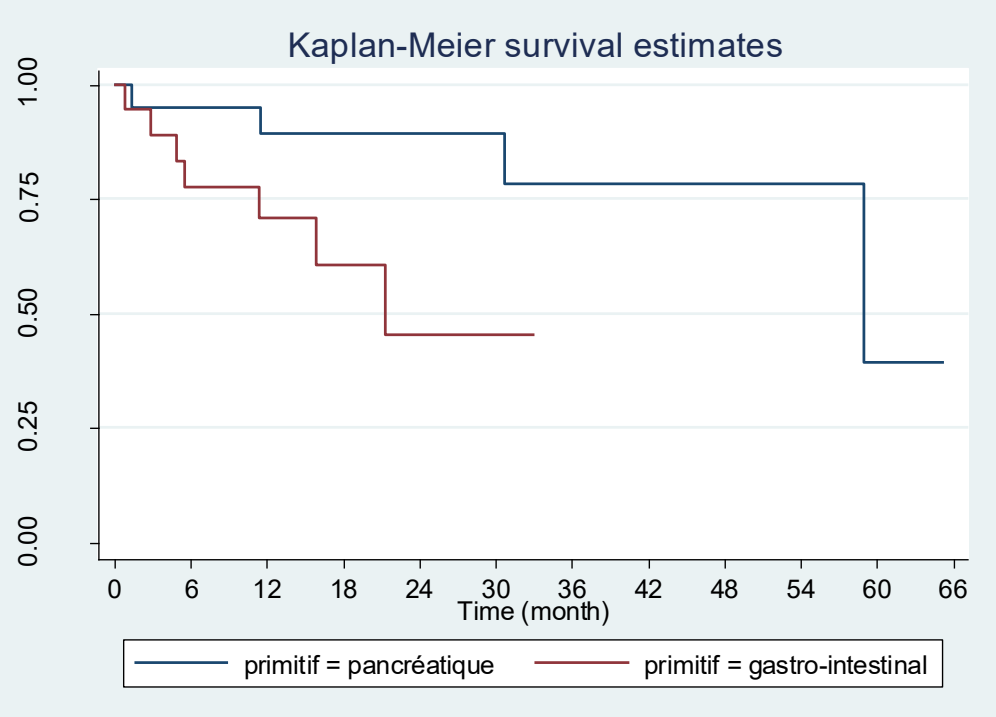
Sur notre période de suivi, nous avons observé 12 décès.

La médiane de SG est de 59.1 mois pour l'ensemble de notre cohorte, avec une SG de 59.1 mois pour le sous-groupe des TNE pancréatiques, et de 21.3 mois pour les TNE gastro-intestinales.

La survie globale est significativement meilleure pour la localisation pancréatique que pour la localisation gastro-intestinale (p = 0.03).
Une des explications possible est que, dans notre cohorte, les patients atteints de TNE gastro-intestinales étaient à un stade plus avancé de leur maladie ; en effet, 94.4% d'entre eux avaient déjà reçu au moins une ligne thérapeutique, contre seulement 60% des patients atteints de TNE pancréatiques.



Graphique 4 : *Estimation de la SG chez les patients atteints de TNE digestives bien différenciées, avancées ou métastatiques, traités par l'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique.*



Graphique 5 : *Estimation de la SG dans les sous-groupes des TNE pancréatiques et des TNE gastro-intestinales.*

b) Taux de réponse global

Sous traitement, aucun patient n'a présenté de réponse complète, 15 patients ont présenté des réponses partielles, 18 ont présenté une stabilité de la maladie, et 7 ont progressé sous traitement. Les données relatives à un des patients, atteint de TNE gastro-intestinale, n'ont pas pu être recueillies.

Le taux de réponse global, défini comme l'association des réponses complètes et des réponses partielles, est donc de 36.6% (15 patients/41) pour l'ensemble de la population.

Aucun patient n'ayant présenté de réponse complète, le taux de réponse globale reflète donc des réponses partielles uniquement.

Le taux de réponse global est de 45% (9 patients/20) pour le sous-groupe des TNE pancréatiques, et de 33.3% (6 patients/18) pour les TNE gastro-intestinales.

En ce qui concerne les TNE gastro-intestinales, nous observons paradoxalement un taux de réponse global supérieur à celui décrit dans les essais de phase II évaluant des associations thérapeutiques comportant du bevacizumab (11.5% avec l'association à la capecitabine et l'octréotide, 0% avec l'association au temozolomide, 18% avec l'association au FOLFOX, et 5% avec l'association au CAPOX). (86) (87) (91)

Cela contraste avec nos résultats de SG et de SSP, qui sont moins bons dans le sous-groupe des TNE gastro-intestinales, et qui sont inférieurs à ceux observés dans la littérature.

Le taux de contrôle de la maladie, défini comme l'association des réponses complètes, des réponses partielles, et de la stabilité, est de 80.5% pour l'ensemble des TNE (85% pour les TNE pancréatiques et 72.2% pour les TNE gastro-intestinales), sans différence significative entre les localisations pancréatiques et gastro-intestinales (p = 0.44).

		Ensemble des TNE		**TNE pancréatiques**		**TNE gastro-intestinales**	
		N=41	**(100%)**	**N=20**	**(100%)**	**N=18**	**(100%)**
Réponse observée	Réponse complète	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	Réponse partielle	15	(36.6%)	9	(45%)	6	(33.3%)
	Stabilité	18	(43.9%)	8	(40%)	7	(38.9%)
	Progression	7	(17.1%)	3	(15%)	4	(22.2%)
	DM	1	(2.4%)	0	(0%)	1	(5.6%)
Taux de contrôle		33	(80.5%)	17	(85%)	13	(72.2%)

Tableau 9 : *Réponse tumorale observée sous chimiothérapie + bevacizumab*

La localisation du primitif et l'existence d'un traitement antérieur ne sont pas significativement associés à un meilleur taux de réponse.

c) Tolérance

En moyenne, les patients ont reçu 8.8 cycles de bevacizumab, avec des extrêmes allant de 0 cycle (traitement n'ayant pas pu être débuté en raison de problèmes persistants de cicatrisation et de fistule suite à la chirurgie du primitif) à 34 cycles.

20 patients, soit 48.8%, ont présenté une toxicité liée au bevacizumab, la plus fréquente étant des saignements (le plus souvent des épistaxis), suivie par l'hypertension artérielle (HTA) et la protéinurie. Les différentes toxicités pouvaient s'associer.

Il a fallu introduire un traitement anti-hypertenseur chez 5 patients sur 7 (71.4%).

La toxicité du bevacizumab n'a conduit à l'arrêt du traitement que pour 4 patients, soit 9.8% (*cf* tableau 7), et toutes les toxicités ont été réversibles à la fin du traitement.

		n	**(%)**
TOTAL		**41**	**(100)**
HTA	Oui	7	(17.1)
	Non	26	(63.4)
	DM	8	(19.5)
Nécessité de traitement de HTA	Oui	5	(12.2)
	Non	27	(65.9)
	DM	9	(22)
Œdèmes	Oui	2	(4.9)
	Non	31	(75.6)
	DM	8	(19.5)
Protéinurie	Oui	6	(14.6)
	Non	25	(61)
	DM	10	(24.4)
Saignement	Oui	8	(19.5)
	Non	25	(61)
	DM	8	(19.5)
Accident thrombo-embolique	Oui	1	(2.4)
	Non	31	(75.6)
	DM	9	(22)

Tableau 10 : *Evènements indésirables liés au bevacizumab.*

Les évènements indésirables liés à la chimiothérapie cytotoxique associée au bevacizumab sont aussi fréquents que ceux liés au bevacizumab, mais leur sévérité semble plus importante, puisque nous avons pris en compte seulement les évènements indésirables de grade 3 ou 4, et ceux qui ont conduit à une concession posologique.

En effet, 17 patients, soit 41.5% ont présenté une toxicité imputable à la chimiothérapie cytotoxique. Il s'agissait le plus souvent d'une asthénie (6 patients), d'un syndrome main-pied (6 patients), d'une toxicité hématologique (4 patients) ou neurologique (3 patients), ces toxicités pouvant être associées.

Nous n'avons pas observé de toxicité inattendue.

Ces résultats montrent donc que l'association bevacizumab et chimiothérapie est faisable, sans toxicité inattendue, chez les patients atteints de TNE bien différenciées avancées.

Les toxicités induites sont toutes des toxicités attendues, que nous savons gérer dans la pratique quotidienne, et l'arrêt du bevacizumab n'a été nécessaire que dans moins de 10% des cas.

d) Cas des patients ayant été retraités par bevacizumab

Comme nous l'avons précédemment décrit, la majorité des patients a bénéficié d'une ou plusieurs lignes de traitement après l'association chimiothérapie et bevacizumab.

Pour 8 d'entre eux (19.5% des patients), la RCP a proposé la reprise d'un traitement associant bevacizumab et chimiothérapie.

Tous étaient en progression au moment de la reprise du traitement, et avaient été répondeurs partiels lors du primo traitement. Dans 50% des cas, la chimiothérapie associée était du 5FU seul ou de la capecitabine, dans 25% des cas, du FOLFOX, et dans 25% des cas, du FOLFIRI.

Chez ces patients retraités, nous avons observé 2 RP, 3 patients stables sous traitement, 2 progressions, et les données sont manquantes pour le dernier patient. Le taux de contrôle de la maladie est donc de 62%, suggérant que chez les patients répondeurs à l'association bevacizumab et chimiothérapie, cette association reste une option thérapeutique envisageable en cas de nouvelle progression de la maladie.

Par la suite, 5 des 8 patients ont progressé, et la médiane de survie sans progression est de 7 mois.

IV. DISCUSSION

Les TNE digestives bien différenciées sont des tumeurs rares, mais dont l'incidence augmente, et leur prise en charge au stade métastatique n'est pas clairement codifiée. De plus en plus de données de la littérature soulignent l'intérêt des traitements anti-angiogéniques dans la prise en charge des TNE avancées, et récemment, l'essai de phase II « BETTER » a démontré l'efficacité de l'association du bevacizumab à une chimiothérapie cytotoxique (par 5FU et streptozotocine dans les TNE pancréatiques, ou capecitabine dans les TNE gastro-intestinales) dans la prise en charge de ces maladies.

L'association bevacizumab et chimiothérapie est aujourd'hui une option citée par le TNCD, qui a été proposée à certains patients en RCP RENATEN à Toulouse.

Notre étude rétrospective a inclus 41 patients atteints de TNE digestives bien différenciées avancées (20 TNE pancréatiques, 18 TNE gastro-intestinales et 3 TNE de primitif inconnu) qui ont été traités par l'association bevacizumab et chimiothérapie

entre le 23/05/2007 et le 31/06/2016. L'objectif principal était de décrire l'efficacité de ce schéma thérapeutique, évaluée par la SSP, en conditions de vie réelle.

En se basant sur les données de la littérature, nous avions fixé comme seuil, pour pouvoir conclure à un effet satisfaisant de l'association du bevacizumab à la chimiothérapie, une SSP médiane globale de 20 mois (16 mois pour les TNE pancréatiques et 23 mois pour les TNE gastro-intestinales). Avec une médiane de SSP observée de 13.1 mois pour l'ensemble des patients (17 mois pour les TNE pancréatiques, et 6.6 mois pour les TNE gastro-intestinales, p = 0.199), nous n'avons pas atteint l'objectif fixé.

Toutefois, notre étude a permis de mettre en évidence un bon taux de réponse globale de la maladie, de 36.6% (45% pour les TNE pancréatiques et 33.3% pour les TNE gastro-intestinales) avec un taux de contrôle de la maladie extrêmement encourageant de 80.5%.

Notre travail montre que l'association bevacizumab et chimiothérapie, déjà utilisée dans d'autres cancers digestifs, tels que les cancers colorectaux, semble tout à fait faisable et bien tolérée dans le cadre des TNE digestives.

Nous n'avons observé aucun évènement indésirable inattendu, et moins de 10% des patients ont dû interrompre le bevacizumab en raison d'une toxicité. La toxicité imputable à la chimiothérapie semblait supérieure à celle imputable au bevacizumab, mais il s'agissait dans tous les cas de toxicités déjà décrites, que nous savons gérer dans notre pratique clinique quotidienne.

En oncologie médicale, l'évaluation de l'efficacité anti-tumorale d'un traitement est souvent évaluée par le taux de réponse global, qui correspond à la somme des réponses complètes et des réponses partielles obtenues sous traitement. La réponse est définie radiologiquement, sur la base des critères RECIST. Dans notre travail, nous observons un taux de réponse globale de 36.6%.

- Pour les TNE pancréatiques, ce taux atteint 45% dans notre étude. Ce résultat est comparable à ceux obtenus dans différents essais de phase II évaluant des associations comportant du bevacizumab. On observe par exemple des taux de réponse globale de 26.3% avec l'association bevacizumab et capecitabine (86), et de 33% avec l'association bevacizumab et temozolomide (87). Un essai prospectif de phase II très récent montre un taux de réponse globale de 50% chez les patients atteints de TNE pancréatiques bien différenciées, avancées, traités par l'association FOLFOX et bevacizumab (91), association la plus fréquemment prescrite dans notre étude.

Cependant, même si ces résultats sont bons, ils paraissent semblables à ceux obtenus dans la littérature plus ancienne avec la seule chimiothérapie, où les taux de réponse globale sont de l'ordre de 40 à 70% dans les TNE pancréatiques. (45) (46) (95)

L'apport du bevacizumab associé à la chimiothérapie cytotoxique reste donc à discuter pour les TNE pancréatiques, et des essais randomisés sont nécessaires.

- En ce qui concernes les TNE gastro-intestinales, nous observons dans notre travail un taux de réponse globale de 33.3% sous traitement par bevacizumab et chimiothérapie. Ce taux est meilleur que ceux décrits dans la littérature, avec, par exemple, un taux de réponse globale de 5% avec l'association capecitabine, oxaliplatine (CAPOX) et bevacizumab, et de 18.2% avec l'association FOLFOX et bevacizumab. (91)

Ce résultat est à mettre en perspective avec le fait que les TNE gastro-intestinales sont réputées peu chimio-sensibles, avec des taux de réponse globale sous chimiothérapie de l'ordre de 10 à 40%. (95)

L'association bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique pourrait donc constituer une option thérapeutique intéressante chez les patients atteints de TNE gastro-intestinales bien différenciées avancées ou métastatiques.

Avec une SSP observée de 13.1 mois pour l'ensemble des TNE traitées (17 mois pour les TNE pancréatiques et 6.6 mois pour les TNE gastro-intestinales), nous n'atteignons pas les objectifs que nous nous étions fixés pour pouvoir suggérer une réelle efficacité de l'association bevacizumab et chimiothérapie, à savoir une SSP globale de 20 mois (16 mois pour le sous-groupe TNE pancréatiques, et 23 mois pour le sous-groupe TNE gastro-intestinales).

Ces objectifs étaient des estimations, essentiellement basées sur l'essai BETTER. Cet essai prospectif de phase II était, au moment du début de notre travail, la seule étude disponible évaluant des associations de bevacizumab et chimiothérapie dans les TNE pancréatiques et gastro-intestinales. Cette étude retrouvait des SSP de 23.7 mois pour les TNE pancréatiques, et de 23.4 mois pour les TNE gastro-intestinales. (93) (94)

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les moins bonnes SSP retrouvées dans notre travail :

- Notre population est différente de celle inclue dans l'essai BETTER. Nous avons inclus des patients dont le pronostic initial était moins bon que celui des patients inclus dans l'essai BETTER. En effet, l'étude BETTER n'incluait que des patients n'ayant pas reçu de traitement anti-tumoral systémique auparavant, alors que notre étude comporte essentiellement des patients ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes thérapeutiques antérieurement, ce qui témoigne d'un stade plus avancé de la maladie. De plus, ceux qui n'avaient pas reçu de traitement antérieurement étaient majoritairement des patients de moins bon pronostic, avec des tumeurs de grade 3 (alors que tous les patients de l'essai BETTER avaient une tumeur de grade 1 ou 2 avec un index de prolifération Ki67 < 15%), ou d'emblée fortement métastatiques.

Bien que l'existence d'un traitement antérieur ne semble pas corrélée à la réponse dans notre étude, nos effectifs sont insuffisants pour permettre de conclure sur ce point.

Ainsi, les objectifs fixés étaient peut-être trop ambitieux par rapport à nos pratiques, et à l'application du traitement en conditions de vie réelle, avec une population de malades non sélectionnée comme celle des essais.

- Les schémas de chimiothérapie associés différaient. Dans le cadre de l'essai BETTER, les patients avec TNE pancréatiques étaient traités par streptozotocine et 5FU, et les patients avec TNE gastro-intestinales par capecitabine. Or, la streptozotocine présente une toxicité non négligeable, et son maniement est difficile, ce qui fait qu'il s'agit actuellement d'une chimiothérapie peu utilisée. Notre cohorte de patients était préférentiellement traitée par FOLFOX, association validée par le TNCD dans le cadre du traitement des TNE. Cette association est moins toxique, de maniement plus aisé, et d'emploi courant dans d'autres tumeurs digestives fréquentes, le cancer colorectal par exemple. Par ailleurs, cette polychimiothérapie est déjà utilisée et validée en association avec le bevacizumab dans d'autres indications, ce qui rendait son emploi plus sûr pour nos patients. Il en est de même pour le FOLFIRI et le 5FU (ou la capecitabine).

L'imputabilité du choix de chimiothérapie dans les différences de SSP observées par rapport à l'essai BETTER peut donc être évoquée. Bien qu'à notre connaissance, il n'existe pas d'essai comparant les schémas « 5FU + streptozotocine » ou « capecitabine » au FOLFOX dans le traitement des TNE bien différenciées, les données de la littérature ne permettent pas de penser que les schémas « 5FU + streptozotocine » ou « capecitabine » seraient plus efficaces que le FOLFOX. Avec l'association « 5FU + streptozotocine », les taux de réponse objective décrits dans la littérature vont de 22 à 45%, avec des SSP allant de 6.9 à 7.7 mois. (46) (96) Récemment, une étude rétrospective française portant sur 31 patients atteints de TNE bien différenciées traités par FOLFOX objective une SSP de 14.1 mois, sans différence significative en fonction de la localisation du primitif. (97) Ces données suggèrent que ces schémas de chimiothérapies ne sont pas différents, voire que le FOLFOX serait supérieur à l'association « 5FU + streptozotocine » ou à la capecitabine.

- De plus, notre étude est une étude rétrospective, ce qui implique de nombreux biais dans le recueil de données, et son effectif était de petite taille, avec seulement 20 patients dans le groupe des TNE pancréatiques, et 18 patients dans le groupe des TNE gastro-intestinales. Cependant, compte tenu du caractère rare des TNE, notre effectif est similaire à ceux des différentes études de phase II existantes dans la littérature.

Nos résultats nous poussent à nous interroger sur l'impact direct de l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie.

Utilisé en monothérapie, comme dans l'étude américaine de phase III SWOG, qui a évalué le bevacizumab chez des patients atteints de TNE carcinoïdes bien différenciées, progressives ou avec des facteurs pronostics péjoratifs, le bevacizumab n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à un traitement par interféron. Cette étude négative ne permet pas au bevacizumab de s'imposer comme référence thérapeutique dans les TNE bien différenciées non pancréatiques. (92)

Toutefois, on ne peut pas exclure une synergie entre le bevacizumab et la chimiothérapie, en particulier de type FOLFOX, qui est le schéma le plus employé dans notre étude. Un essai prospectif de phase II de 2016 évalue l'association

« FOLFOX et bevacizumab » dans le traitement des TNE au sens large. Trois sous-groupes ont été analysés séparément : les TNE peu différenciées, les TNE pancréatiques et les tumeurs carcinoïdes (c'est-à-dire gastro-intestinales).

Cet essai montre des résultats légèrement supérieurs à ceux de notre étude.

En effet, dans le sous-groupe des patients atteints de TNE pancréatiques (12 patients), le taux de contrôle de la maladie est de 100%, contre 85% dans notre étude, et la SSP médiane est de 21 mois, contre 17 mois dans notre étude. (91) Malgré la petite taille de l'effectif, cet essai suggère que l'association « FOLFOX et bevacizumab » est une option thérapeutique valable pour le traitement des TNE pancréatiques bien différenciées avancées, ce qui va dans le sens de nos résultats. Il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces données, car même s'ils sont bons, ces résultats semblent similaires à ceux obtenus avec la chimiothérapie seule dans le cadre des TNE pancréatiques.

Dans le sous-groupe des 22 patients atteints de TNE gastro-intestinales, le taux de contrôle de la maladie atteint 90.9% (contre 72.2% dans notre étude) et la SSP 19.3 mois (contre 6.6 mois dans notre étude). (91) Ces résultats méritent d'être considérés avec attention, car les TNE gastro-intestinales sont réputées peu chimio-sensibles, et l'ajout de bevacizumab semble donc, dans ce sous-groupe, apporter un réel bénéfice. Dans notre étude, malgré la faible SSP obtenue dans les TNE gastro-intestinales, le taux de contrôle de la maladie et le taux de réponse globale sont bons, respectivement de 72.2% et 33.3%, ce qui va dans le même sens que les données de cette étude de phase II. Cela suggère que c'est bien chez les patients porteurs de TNE gastro-intestinales bien différenciées que l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie pourrait être le plus intéressant.

Au total, ce travail nous aura permis de reconsidérer et de changer nos pratiques. Nous n'associerons plus systématiquement le bevacizumab à la chimiothérapie dans le cas des tumeurs pour lesquelles la chimiothérapie seule est reconnue comme efficace, c'est-à-dire dans le cadre des TNE pancréatiques bien différenciées. Ceci est d'autant plus cohérant qu'à l'heure actuelle, il n'y a aucun résultat d'essai prospectif randomisé permettant d'évaluer l'impact de l'ajout de bevacizumab à une polychimiothérapie cytotoxique.

Pour répondre à cette question, l'essai BETTER2, ouvert en 2017, permettra de comparer deux schémas de chimiothérapie, et d'évaluer l'impact de l'association du bevacizumab à ces chimiothérapies dans la prise en charge des TNE pancréatiques bien différenciées. Il s'agit d'une étude comparative de phase II, avec double randomisation : une première randomisation sur le choix de la chimiothérapie, association « 5FU et streptozotocine » (schéma historique de référence) ou « capecitabine et temozolomide » (schéma prometteur mais jamais évalué en phase III), et une seconde randomisation sur l'ajout ou non du bevacizumab à ces polychimiothérapies. Cet essai sera ouvert à Toulouse, et nous restreindrons donc la prescription de bevacizumab pour les TNE pancréatiques bien différenciées au cadre de cet essai.

Pour pouvoir avancer dans la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques validées, il est en effet crucial que les patients puissent, chaque fois cela est possible, être inclus dans des essais cliniques. C'est dans cette perspective que les réseaux experts, tels que le réseau RENATEN et ses RCP de recours déclinées dans chaque région, ont un rôle majeur à jouer. L'accès à ce recours par tous les acteurs intervenant dans la prise en charge des patients porteurs de TNE doit être favorisé.

V. CONCLUSION

De par leur hétérogénéité, les TNE digestives sont des pathologies complexes, dont la prise en charge, en particulier au stade métastatique, n'est pas codifiée.

De par la rareté de ce type de tumeur, il existe peu d'essais randomisés prospectifs étudiant la place et l'efficacité des différents traitements. Les études rétrospectives ont donc toute leur place pour nous aider à évaluer les schémas thérapeutiques disponibles.

Les traitements anti-angiogéniques, tels que le bevacizumab, ont une efficacité reconnue dans le traitement des TNE digestives bien différenciées avancées. Leur place dans la stratégie thérapeutique, seuls ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique, reste à évaluer.

Notre étude rétrospective portant sur 44 patients atteints de TNE digestives bien différenciées avancées, sans permettre de répondre formellement à la question, montre que l'association bevacizumab et chimiothérapie est une option probablement intéressante pour les TNE gastro-intestinales, où elle permet d'obtenir de bons taux de réponse globale et de bons taux de contrôle de la maladie. Pour les TNE pancréatiques, elle reste une option possible mais discutable hors essai car elle ne semble pas supérieure à la chimiothérapie seule.

Des études complémentaires, et en particulier des essais prospectifs randomisés, sont nécessaires pour pouvoir définir l'impact réel du bevacizumab. Prochainement, l'essai de phase II BETTER2, actuellement en cours d'ouverture, permettra de comparer deux schémas de chimiothérapie, et d'évaluer l'impact de l'association du bevacizumab à ces chimiothérapies dans la prise en charge des TNE pancréatiques bien différenciées.

L'inclusion des patients dans des essais cliniques reste donc une priorité pour ces pathologies rares.

18/9/17 Pour accord

Professeur Louis BUSCAIL
Chef de service
SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE ET NUTRITION
CHU Rangueil - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex 9

25.09.2017

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM des TNE digestives selon l'ENETS

	Estomac	Intestin grêle*	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis**	T<0,5 mm	NA	NA	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T envahit sous-muqueuse ou musculeuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculeuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	T envahit musculeuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	T envahit sous-muqueuse, musculeuse et/ou mésoappendice sur ≤3 mm et T ≤2 cm	T envahit musculeuse ou T>2 cm
T3	T envahit séreuse	T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule, jéjunum proximal) - T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum distal)	T envahit duodénum ou voie biliaire ou T >4 cm	T envahit mésoappendice sur >3 mm et/ou T >2 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit vaisseaux (axe coeliaque, artère mésentérique supérieure), estomac, rate, côlon ou surrénale	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

N et M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive

N - Ganglions lymphatiques régionaux
NX statut non évaluable
N0 absence de métastase ganglionnaire
N1 présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance
MX statut non évaluable
M0 absence de métastase à distance
M1 présence de métastases à distance

Annexe 2 : Classification TNM des TNE digestives selon l'UICC

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis	T<0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T≤2 cm (T1a : ≤1 cm, T1b : >1-2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculeuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	T envahit musculeuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas et T >2 cm	T envahit le caecum ou T >2-4 cm	T envahit musculeuse ou T>2 cm
T3	T envahit séreuse	- T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule) - T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum)	T dépassant le pancréas mais n'envahit pas axe coeliaque ni artère mésentérique supérieure	T envahit l'iléon ou T >4 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

N et M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive

N - Ganglions lymphatiques régionaux
NX statut non évaluable
N0 absence de métastase ganglionnaire
N1 présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance
MX statut non évaluable
M0 absence de métastase à distance
M1 présence de métastases à distance

BIBLIOGRAPHIE

1. Mitry E. Tumeurs neuroendocrines digestives. EMC. EMC- Gastro entérologie. 2013;1‑13.

2. Microsoft Word - TNCD TNE version finale 10-3-16.doc - tncd_tne_version_finale_10-3-16.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_tne_version_finale_10-3-16.pdf

3. Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. Am J Surg Pathol. mai 2015;39(5):683‑90.

4. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidémiologie des tumeurs neuroendocines digestives : la situation en France. Hépato Gastro. 2013;160‑6.

5. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mai 2010;21 Suppl 5:v223-227.

6. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD, Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. Endocr Relat Cancer. juin 2014;21(3):R153-163.

7. 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. 27 avr 2017;

8. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Endocrine tumours: epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. Eur J Endocrinol. avr 2013;168(4):R77-83.

9. Vélayoudom-Céphise F-L, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? Endocr Relat Cancer. oct 2013;20(5):649‑57.

10. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. J Natl Cancer Inst. 16 mai 2012;104(10):764‑77.

11. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. Endocr Relat Cancer. avr 2013;20(2):187‑96.

12. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juin 2015;33(16):1855‑63.

13. Kim JY, Hong S-M. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. Arch Pathol Lab Med. mai 2016;140(5):437‑48.

14. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. janv 2016;27(1):68‑81.

15. Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. World J Gastroenterol. 28 août 2015;21(32):9512‑25.

16. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. Am J Gastroenterol. juin 2010;105(6):1421‑9.

17. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. Lancet Oncol. avr 2017;18(4):525‑34.

18. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, Dasari A, Lopez-Mattei J, Yusuf SW. Carcinoid heart disease. Heart Br Card Soc. 8 juin 2017;

19. Lombard-Bohas C, François L, Forestier J, Olesinski J, Walter T. Cœur carcinoïde : physiopathologie, manifestations cliniques, biologie, dépistage, pronostic et prise en charge thérapeutique. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 oct 2016;23(2):17‑27.

20. Wu S, Bai J, Xu J, Ma Q, Wu Z. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. World J Surg Oncol. 17 juill 2014;12:220.

21. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2015;10(4):e0124884.

22. Viúdez A, De Jesus-Acosta A, Carvalho FL, Vera R, Martín-Algarra S, Ramírez N. Pancreatic neuroendocrine tumors: Challenges in an underestimated disease. Crit Rev Oncol Hematol. mai 2016;101:193‑206.

23. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruszniewski P, et al. Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. Int J Biol Markers. juin 2011;26(2):94‑101.

24. Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M, Boige V, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. AJR Am J Roentgenol. janv 2003;180(1):121‑8.

25. Mansi L, Cuccurullo V. Diagnostic imaging in neuroendocrine tumors. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 2014;55(10):1576‑7.

26. Oberg KE, Reubi J-C, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. Gastroenterology. sept 2010;139(3):742‑753, 753.e1.

27. Wang L, Tang K, Zhang Q, Li H, Wen Z, Zhang H, et al. Somatostatin receptor-based molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors. BioMed Res Int. 2013;2013:102819.

28. de Herder WW. GEP-NETS update: functional localisation and scintigraphy in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). Eur J Endocrinol. mai 2014;170(5):R173-183.

29. Dulery C, Ansquer C, Bailly C, Kraeber-Bodéré F, Matysiak-Budnik T, Touchefeu Y. Place de la médecine nucléaire dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 janv 2017;24(1):26‑33.

30. 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. juin 2013;40(6):943‑66.

31. Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? Neuroendocrinology. 2015;101(1):1‑17.

32. ASGE Standards of Practice Committee, Eloubeidi MA, Decker GA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. Gastrointest Endosc. janv 2016;83(1):17‑28.

33. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 févr 2016;34(6):588‑96.

34. 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.

35. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. Am J Surg Pathol. avr 2009;33(4):626‑32.

36. Brieau B, Coriat R. Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines digestives métastatiques de grade 1-2 en 2016. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 oct 2016;23(2):7‑16.

37. 11. Tumeurs neuroendocrines digestives | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives

38. Ducreux M. Carcinoid syndrome in neuroendocrine tumors: a prognostic effect? Lancet Oncol. avr 2017;18(4):426‑8.

39. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. N Engl J Med. 21 juill 1983;309(3):129‑33.

40. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res. janv 2006;26(1):8‑13.

41. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Hubner RA, Valle JW. Telotristat ethyl: a new option for the management of carcinoid syndrome. Expert Opin Pharmacother. déc 2016;17(18):2487‑98.

42. Mestier L de, Hentic O, Brixi H, Ruszniewski P, Cadiot G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 déc 2014;21(10):835‑44.

43. 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.

44. Caplin ME, Pavel M, Ruszniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 16 oct 2014;371(16):1556‑7.

45. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 20 nov 1980;303(21):1189‑94.

46. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 20 févr 1992;326(8):519‑23.

47. Delaunoit T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin J-C, Duvillard P, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mars 2004;40(4):515‑20.

48. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine

Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. Neuroendocrinology. 2016;103(3‑4):345‑53.

49. Dilz L-M, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape U-F, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2015;51(10):1253‑62.

50. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, Backen A, McNamara MG, Hubner R, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? Cancer Treat Rev. mars 2016;44:26‑41.

51. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul J-L, Gamelin E, Etienne P-L, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. Endocr Relat Cancer. déc 2009;16(4):1351‑61.

52. Berardi R, Morgese F, Torniai M, Savini A, Partelli S, Rinaldi S, et al. Medical treatment for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours. World J Gastrointest Oncol. 15 avr 2016;8(4):389‑401.

53. Yao JC, Phan AT, Jehl V, Shah G, Meric-Bernstam F. Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: the clinical experience. Cancer Res. 1 mars 2013;73(5):1449‑53.

54. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 12 sept 2016;

55. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 10 févr 2011;364(6):514‑23.

56. Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, de Braud F, Luppi G, Zatelli MC, et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. The Oncologist. sept 2014;19(9):966‑74.

57. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 10 févr 2011;364(6):501‑13.

58. 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.

59. Courbon F, Dierickx L, Guimbaud R. Place de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 oct 2016;23(2):39‑50.

60. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 12 2017;376(2):125‑35.

61. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a « thin slice » pathological examination: they are many more than you think.. Ann Surg. févr 2010;251(2):307‑10.

62. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. Lancet Oncol. janv 2014;15(1):e8-21.

63. 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.

64. 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.

65. Fidelman N, Kerlan RK, Hawkins RA, Pampaloni M, Taylor AG, Kohi MP, et al. Radioembolization with (90)Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: final report of a prospective pilot study. J Gastrointest Oncol. déc 2016;7(6):860‑74.

66. Benson AB, Geschwind J-F, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. oct 2013;49(15):3122‑30.

67. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. Diagn Basel Switz. 8 avr 2015;5(2):119‑76.

68. Freis P, Lombard-Bohas C, Walter T. Carcinomes neuroendocrines gastro-entéropancréatiques peu différenciés : quelle prise en charge en 2016 ? Hépato-Gastro Oncol Dig. 1 avr 2016;23(4):319‑26.

69. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 7 janv 2000;100(1):57‑70.

70. Shinkaruk S, Bayle M, Laïn G, Déléris G. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. Curr Med Chem Anti-Cancer Agents. mars 2003;3(2):95‑117.

71. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. The Oncologist. 2000;5 Suppl 1:3‑10.

72. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review. World J Gastroenterol. 21 août 2013;19(31):5051‑60.

73. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials - an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. Int J Dev Biol. 2011;55(4‑5):383‑8.

74. Romanque P, Piguet A-C, Dufour J-F. Targeting vessels to treat hepatocellular carcinoma. Clin Sci Lond Engl 1979. avr 2008;114(7):467‑77.

75. Terris B, Scoazec JY, Rubbia L, Bregeaud L, Pepper MS, Ruszniewski P, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. Histopathology. févr 1998;32(2):133‑8.

76. Capozzi M, VON Arx C, DE Divitiis C, Ottaiano A, Tatangelo F, Romano GM, et al. Antiangiogenic Therapy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Anticancer Res. 2016;36(10):5025‑30.

77. Abdel-Qadir H, Ethier J-L, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. févr 2017;53:120‑7.

78. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge - EM|consulte [Internet]. [cité 14 août 2017]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/rmr/article/174454

79. Widakowich C, de Castro G, de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. The Oncologist. déc 2007;12(12):1443‑55.

80. Oncomip - Traitements anticancéreux par voie Intra-veineuse [Internet]. [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/voie-intra-veineuse.html

81. Risque thromboembolique et bevacizumab : données de la littérature et recommandations pour l'utilisation des anticoagulants et antiagrégants - EM|consulte [Internet]. [cité 14 août 2017]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/rmr/article/187404

82. Faruque LI, Lin M, Battistella M, Wiebe N, Reiman T, Hemmelgarn B, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. PloS One. 2014;9(7):e101145.

83. Zhu X, Tian X, Yu C, Hong J, Fang J, Chen H. Increased risk of hemorrhage in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: An updated meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). août 2016;95(34):e4232.

84. Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A, Zhu Z, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased

progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. Cancer. 15 avr 2007;109(8):1478‑86.

85. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung S-CJ, et al. Targeting Vascular Endothelial Growth Factor in Advanced Carcinoid Tumor: A Random Assignment Phase II Study of Depot Octreotide With Bevacizumab and Pegylated Interferon Alfa-2b. J Clin Oncol. 10 mars 2008;26(8):1316‑23.

86. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. BMC Cancer. 14 mars 2014;14:184.

87. Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 août 2012;30(24):2963‑8.

88. Koumarianou A, Antoniou S, Kanakis G, Economopoulos N, Rontogianni D, Ntavatzikos A, et al. Combination treatment with metronomic temozolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. févr 2012;19(1):L1-4.

89. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, Moore MJ, Strosberg J, Kaubisch A, et al. Multicenter Phase II Trial of Temsirolimus and Bevacizumab in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2015;33(14):1551‑6.

90. Chan DL, Segelov E, Singh S. Everolimus in the management of metastatic neuroendocrine tumours. Ther Adv Gastroenterol. janv 2017;10(1):132‑41.

91. Kunz PL, Balise RR, Fehrenbacher L, Pan M, Venook AP, Fisher GA, et al. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. Pancreas. nov 2016;45(10):1394‑400.

92. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, Strosberg JR, Kulke MH, Chan JA, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mai 2017;35(15):1695‑703.

93. 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.

94. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruszniewski 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.

95. Bajetta E, Catena L, Valente M, Bianco N, Bellomo F, Bombardieri E. New perspectives in the treatment of neuroendocrine tumours. Anticancer Res. oct 2012;32(10):4193‑200.

96. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. nov 1984;2(11):1255‑9.

97. Faure M, Niccoli P, Autret A, Cavaglione G, Mineur L, Raoul J-L. Systemic chemotherapy with FOLFOX in metastatic grade 1/2 neuroendocrine cancer. Mol Clin Oncol. janv 2017;6(1):44‑8.

LIFFRAUD Cécile 2017 TOU3 1619

Efficiency of the association bevacizumab and chemotherapy for the treatment of digestive, well-differentiated, neuroendocrine tumors. Retrospective study of 44 patients from Toulouse.

Introduction: Therapeutic interest of anti-angiogenic therapies like everolimus and sunitinib is demonstrated in patients with advanced or metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors (WDNET). Some phase II studies suggested that the association bevacizumab (an anti-VEGF monoclonal antibody) and cytotoxic chemotherapy could be an interesting therapeutic option. Our primary objective was to retrospectively describe the efficiency, estimated by progression-free survival (PFS), of this association in patients treated in our center. Others objectives were to describe the overall survival (OS), the response rate and the tolerance of the treatment.
Patients and methods: 44 patients with advanced WDNET were treated with bevacizumab and cytotoxic chemotherapy. This treatment was proposed by the pluridisciplinary staff from May 23th 2007 to June 31st 2016. To conclude to a significant effect, we want to observe a PFS of 20 months (16 for pancreatic NET and 23 for gastro-intestinal NET).
Results: 41 patients were analyzed (missing data for 3 patients). The median PFS was 13.1 months (17 for pancreatic NET and 6.6 for gastro-intestinal NET, not statistically different). The OS was 59.1 months. The global response rate was 36.6%. The treatment was well-tolerated, with no unexpected toxicity.
Conclusion: We fail to observe an improvement in PFS in patients with advanced or metastatic WDNET treated with the association bevacizumab and cytotoxic chemotherapy. This leads us to reconsider the systematic association of bevacizumab to the cytotoxic chemotherapy, and prospective studies are needed.

TITLE: Efficiency of the association bevacizumab and chemotherapy for the treatment of digestive, well-differentiated, neuroendocrine tumors. Retrospective study of 44 patients from Toulouse.

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Clinical specialized medicine

KEY WORDS: bevacizumab, neuroendocrine tumor, anti-angiogenic therapy

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

Supervisor: Pr Rosine GUIMBAUD

LIFFRAUD Cécile 2017 TOU3 1619

Efficacité du bevacizumab associé à la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées. Etude rétrospective de 44 cas issus de la RCP RENATEN de Toulouse.

Introduction : L'intérêt des anti-angiogènes dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées (TNEBD) avancées a été démontré pour les thérapies ciblées (everolimus, sunitinib). La place du bevacizumab (Ac anti-VEGF) reste à définir. Son intérêt en association avec la chimiothérapie est suggéré par quelques études de phase II et constitue une option thérapeutique de faible niveau de preuve. L'objectif de notre étude était de décrire, de façon rétrospective, l'efficacité de l'association chimiothérapie + bevacizumab chez les patients traités dans notre centre. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) et les objectifs secondaires la survie globale, le taux de réponse globale, et la tolérance du traitement.

Patients et méthodes : 44 patients atteints de TNEBD avancées ayant reçu un traitement par bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique, suite à la proposition de la RCP RENATEN, entre le 23 mai 2006 et le 31 juin 2016 ont été inclus. Pour conclure à un effet satisfaisant, l'objectif de SSP globale était de 20 mois (16 mois pour les TNE pancréatiques, et 23 mois pour les TNE gastro-intestinales).

Résultats : 41 patients ont été analysés (données manquantes pour 3 patients). La SSP globale est de 13.1 mois (17 mois pour les TNE pancréatiques, 6.6 mois pour les TNE gastro-intestinales, différence non significative). La survie globale est de 59.1 mois, avec un taux de réponse tumorale global de 36.6%. Le traitement n'a pas donné lieu à des toxicités inattendues.

Conclusion : Ce travail ne permet pas de mettre en évidence un gain clair en termes de SSP chez les patients atteints de TNEBD traités par bevacizumab et chimiothérapie cytotoxique. L'intérêt de l'ajout systématique de bevacizumab à une chimiothérapie cytotoxique reste à évaluer par des essais prospectifs.

TITLE : Efficiency of the association bevacizumab and chemotherapy for the treatment of digestive, well-differentiated, neuroendocrine tumors. Retrospective study of 44 patients from Toulouse.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : bevacizumab, tumeur neuroendocrine, anti-angiogénique

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Rosine GUIMBAUD