

- Déf:**
- Néoplasie neuroendocrinienne (NNE): tableau clinique hétérogène de tumeurs principalement malignes provenant de cellules neuroendocrines et potentiellement présentes dans tous les organes. On distingue les 2 formes suivantes:
 - i. NNE fonctionnelles (25-30 %): libération active d'hormones ou de neurotransmetteurs présentant une corrélation clinique.
 - ii. NNE non fonctionnelle (70-75 %): pas de libération d'hormones ou de neurotransmetteurs cliniquement significative.
 - Tumeur neuroendocrinienne (TNE):
 - i. Bonne différenciation tissulaire (G1 et G2) déterminée par Ki-67 (< 20 %)
 - ii. G3 TNE avec différenciation histologique neuroendocrinienne mais Ki-67 > 20 % (généralement < 55 %)
 - iii. G3 CNE (carcinome neuroendocrinien): pas de différenciation neuroendocrinienne Ki-67 > 20 % (généralement > 55 %)
 - NEN sécrétant:
 - Tableau clinique de TNE G1 différencié, G2 de l'intestin grêle avec libération de métabolites du tryptophane. Métabolisme de la Sérotonine: tryptophane → 5-hydroxytryptophane → 5-hydroxytryptamine (= sérotonine) → hydroxy-indol-acide acétique (= 5-HIAA)
 - Autres hormones sécrétées par une TNE différenciée (en fréquence descendante):
 - TNE pancréatique et duodénale : insuline, gastrine, glucagon, VIP, somatostatine.
 - Poumons et TNE pancréatique: ACTH (Cushing ectopique), GHRH (acromégalie)
- Gén:**
- Le terme «carcinoïde», en tant que diagnostic histopathologique, est obsolète, à l'exception de la TNE pulmonaire. Il a été utilisé pour tous les néoplasmes du système neuroendocrinien et a été remplacé par les termes NNE, TNE et CNE.
 - Les tumeurs neuroendocriniennes sont rares: 3/100'000 habitants.
 - Les formes les plus fréquentes sont les tumeurs neuroendocriniennes pancréatiques et iléales (70 %):
 - dans l'appendice (localisation la plus courante) → intestin moyen («midgut»)
 - iléal (jéjunal) → intestin moyen («midgut»)
 - dans le duodénum ou le pancréas → intestin initial («forgut»)
 - dans le côlon et le rectum → intestin terminal («hindgut»)
 - Env. 25 % de toutes les NNE sont localisées dans le poumon. 4 types histologiques sont décrits:
 - Carcinoïde typique
 - Carcinoïde atypique
 - Carcinome neuroendocrinien à petites cellules (SCNEC)
 - Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules (LCNEC)
- Att:**
1. Diagnostics de laboratoire (selon le diagnostic suspecté):
 - A. Chromogranine A (CgA; dans le sérum):
 - Marqueur tumoral le plus couramment utilisé chez les patients atteints de TNE (à la fois dans la NNE hormono-active et hormonal-inactive).
 - La CgA est utilisée pour monitorer la progression de la maladie. Elle n'a pas de valeur diagnostique.
 - Absence de corrélation entre le taux sérique de la CgA et le type, la taille et l'histologie de la tumeur. Valeur normale: < 102 µg/L.
 - La CgA est sujet à une forte variabilité circadienne (env. 30 %).
 - Une augmentation du taux de la CgA n'est pas tumeur-spécifique et se retrouve dans diverses maladies bénignes, telles que:
 - ◇ Insuffisance rénale
 - ◇ Insuffisance cardiaque
 - ◇ Pancréatite
 - ◇ Gastrite atrophique chronique
 - ◇ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Crohn, colite ulcéreuse)
 - ◇ Gastrite (atrophique chronique; associée au *helicobacter pylori*)
 - ◇ Prise de IPP (ex: Oméprazole, Pantoprazole, Esoméprazole, Rabéprazole)
 - ◇ Nutrition et médicaments → BOX 1 p. 240
 - B. Autres marqueurs parfois utilisés:
 - NEE (énolase spécifique des neurones; sérique). La NSE peut être dosée pour toutes les formes des TNE et est indiquée comme paramètre de monitoring dans les situations suivantes:
 - TNE G2 et G3
 - Carcinome neuroendocrinien (CEN)
 - Polypeptide pancréatique (PP). PP trouve son indication dans la TNE pancréatique.

C. Syndrome carcinoïde (ou TNE du jéjunum et de l'iléon) → doser le 5-HIAA:

- Le 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indole-acétique ou 5-HIES) est utilisé comme produit de dégradation de la sérotonine/tryptophane pour le diagnostic et le suivi de la TNE de l'intestin grêle.
- Le 5-HIAA est dosé dans le plasma (alternativement dans les urines/24 h).
- La concentration plasmatique de la 5-hydroxytryptophane (= sérotonine) peut être dosée comme test de confirmation du 5-HIAA plasmatique dans un laboratoire spécialisé dans les tumeurs neuroendocriniennes.
- Voici les sensibilités/spécificités du 5-HIAA pour le diagnostic de la TNE iléale:

Test	Norme	Sensibilité	Spécificité
5-HIAA plasmatique	20.9-52.3 nmol/L	89-95 %	75-85 %
5-HIAA dans les urines/24 h	< 34 µmol/24 h	35 %	100 %
5-HT (sérotonine) plasmatique	71-294 nmol/L	75-80 %	100 %

Tableau 3: Sensibilité et spécificité de la sérotonine et de ses métabolites. [Endocrinol Metab Clin North Am 2017;46:669]

5-HIAA Acide 5-hydroxy-indol-acétique; 5-HT 5-Hydroxytryptophane

Taux de 5-HIAA faussement élevés s'observent dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale
- Hémodialyse
- Aliments: ananas, avocat, banane, chocolat, noix, pamplemousse, prune, thé.
Important: Respecter a) un régime durant 3 jours avant la récolte urinaire et b) 24 heures avant une prise de sang.
- Médicaments/substances (liste non exhaustive):
 - Paracétamol, caféine, Fluorouracile, Guaifénésine, Lévodopa, Méphalhan, Méphésine, Méthylamphétamine, Méthocarbamol, Réserpine, Salicylés

Taux de 5-HIAA faussement bas s'observent en cas de:

- Syndrome de malabsorption (ex: maladie coeliaque, Whipple, fibrose kystique)
- Médicaments/substances (liste non exhaustive):
 - Corticotrophine, Chlorpromazine, Héparine, Imipramine, Isoniazide, Méthylidopa, Moclobémide, Phénothiazine, Prométhazine

BOX 1: Valeurs 5-HIAA faussement élevées ou basses.

5-HIAA Acide 5-hydroxy-indol-acétique

D. Insulinome:

- Doser la glycémie plasmatique + insulinémie + C-peptide (sérum)

E. Gastrinome et dans la TNE localisée dans le duodénum → doser de la gastrinémie

F. VIPom → doser le peptide vaso-intestinal (plasma)

G. Somatostatinoïde → dosage de la somatostatine (plasma)

2. Imagerie pour le diagnostic de localisation (tumeur, métastases):

- Échographie abdominale (± produit de contraste)
- Endosonographie si TNE de l'estomac, du duodénum, pancréas et du rectum.
- CT abdominale ou IRM si NNE abdominales (l'IRM est préférable pour la recherche d'écarts hépatiques).
- Récepteur de la somatostatine PET-CT (= 68GA-DOTATOC/DOTATATE PET/CT):
 - Cette imagerie est indiquée pour le staging et l'évolution de toutes les NNE, car 80-85 % des NEN surexpriment les récepteurs de la somatostatine.
 - Il s'agit d'un examen obligatoire avant la PRRT (peptide radioreceptor therapy)