

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard



Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

ANNÉE 2016 N° 306

**TUMEURS NEUROENDOCRINES DE L'INTESTIN GRÊLE : DESCRIPTION
ET ANALYSE DU SYNDROME CARCINOÏDE PEROPERATOIRE ET DES
FACTEURS ASSOCIÉS À SA SURVENUE**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 14 novembre 2016
En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Myrtille Fouché
Née le 02 Mai 1987
à Paris

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Thèse de : Mme Myrtille FOUCHÉ

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr Vincent PIRIOU

Faculté : Lyon Sud

Assesseurs : Pr Gilles PONCET

Faculté : Lyon Est

Pr Thomas WALTER

Faculté : Lyon Sud

Dr Thomas RIMMELÉ

Faculté : Lyon EST

Dr Yves BOUFFARD

CHU de Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président Frédéric FLEURY

Président du Comité de Pierre COCHAT

Coordination des Etudes Médicales

Directrice Générale des Services Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud- Doyen : Carole BURILLON

Charles Mérieux

Institut des Sciences Pharmaceutiques Directrice : Christine VINCIGUERRA
Et Biologiques (ISPB)

UFR d'Odontologie Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques Directeur : Xavier PERROT

De Réadaptation (ISTR)

Département de Biologie Humaine Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des Directeur : Yannick VANPOULLE

Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Polytech Lyon Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières Directeur : Nicolas LEBOISNE

Et Assurances (ISFA)

Observatoire de Lyon Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Et de l'Education (ESPE)

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Ploton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A mon jury,

Monsieur le Professeur Piriou,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude. C'est avec beaucoup de regrets que je n'aurai pas effectué de semestre dans votre service d'anesthésie-réanimation durant mon internat.

Monsieur le Professeur Poncet,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Cette étude rétrospective porte sur une cohorte de patients que vous avez opérés. Merci d'avoir accepté la réalisation de ce travail. Votre implication dans la prise en charge de ces patients rendait indispensable votre évaluation de ce travail.

Monsieur le Professeur Walter,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Merci pour l'aide que vous avez apportée à la réalisation de ce travail. Votre expertise sur les tumeurs neuroendocrines rend vos remarques précieuses. Je suis sûre que nous pourrions poursuivre des échanges enrichissants jusqu'à une éventuelle publication.

Monsieur le Docteur Rimmelé,

Merci pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de mon internat et pour tes encouragements incessants. J'ai appris à tes côtés la rigueur dans le travail et l'exigence de l'excellence. Les semestres réalisés dans le département sont les meilleurs de mon internat. Merci d'avoir respecté les choix que j'ai faits et qui ne correspondaient pas toujours à ceux que tu aurais souhaités. Je suis très heureuse d'intégrer l'équipe dans les mois à venir.

Monsieur le Docteur Bouffard,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre patience et vos conseils avisés tout au long de ce travail. Vous représentez un modèle de rigueur et de professionnalisme. J'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés et serais ravie de continuer dans les années à venir.

Aux professeurs, praticiens hospitaliers, chefs de clinique et assistants avec qui j'ai eu la chance de travailler ces dernières années.

Au Docteur François MALAVIEILLE, pour m'avoir encouragé à choisir la spécialité. J'ai été ton externe puis ton interne à deux reprises. Tu continues encore de me conseiller dans chaque choix important que je fais. Ton amitié m'est très précieuse ! Merci d'être présent depuis toutes ces années.

Au Docteur Charles BER, la bienveillance, la gentillesse et la rigueur au travail.

Au Docteur Jullien CROZON, l'équilibre entre le sérieux et la détente, le travail et la vie privée. Merci de m'avoir appris à laisser sa chance au produit ! C'est un plaisir de venir travailler avec toi et de continuer à prendre de la graine à tes côtés.

Au Docteur Guillaume MARCOTTE, tu représentes l'anesthésiste-réanimateur que l'on souhaiterait devenir. Merci pour les bons moments passés lors de mon stage à Gréa. La passion commune pour le carré de chocolat. Je suis très contente de pouvoir continuer à me former à tes côtés.

Au Docteur Philippe GAUSSORGUES, merci pour votre bonne humeur et votre enthousiasme au quotidien que les années n'atténuent pas. C'est toujours un plaisir de vous voir à chaque fois que je viens au Tonkin ! Merci pour le fou rire avec notre renard rusé ! Merci de m'avoir appris à ne pas écouter les « y'a qu'à faut qu'on » !

Au Docteur Lionel LIRON, merci pour ton exigence du travail bien fait. Merci de m'avoir épaulé et d'avoir écouté mes états d'âme de jeune fille lors de mes premières gardes en réa !

Au Docteur Baptiste HENGY, merci d'avoir accepté de m'encadrer sur mon travail qui devait être ma thèse jusqu'il y a 6 mois. Je t'ai donné du fil à retordre, je partais de loin ! Merci de m'avoir toujours soutenue et remotivée lorsque le moral n'y était plus. Merci pour le semestre passé à G dont je garde un très bon souvenir.

Au Docteur Bernard FLOCCARD, j'ai rarement rencontré quelqu'un qui était aussi investi et disponible pour son service, le déchocage, afin que les malades soient bien pris en charge. Merci pour le semestre passé à G réa, un des plus mémorables de mon internat.

Au Docteur Charlotte LE GOFF, une collègue devenue une amie. J'admire ton courage à toute épreuve. Je suis très contente de venir travailler avec toi et de continuer à partager des moments de vie à tes côtés.

Au Docteur Johanne PROTHET, merci d'avoir encadré mes premiers pas d'interne puis les derniers avec tes conseils sur ce travail. C'est un plaisir de me rapprocher de toi avec le temps qui passe.

Au Docteur Thomas GEFRIAUD, merci pour tes remarques sur ce travail. C'est avec regret que je n'aurais pas eu l'occasion de travailler avec toi, je suis certaine que ça aurait été très enrichissant, Mr Gold Standard !

Au Docteur Farida BENATIR, pour ton rire communicatif et les potins partagés et que nous continuerons à divulguer !

Aux Docteurs Cyrille TRUC, Mathieu PAGE, Arnaud GREGOIRE, Thomas UBERTI, Françoise CHRISTIN, Alex FAURE, Olivier MARTIN, Sophie DEBORD, Davy HAYI-SLAYMAN, Bruno THOUVEREZ.

Aux Docteurs Quôc VIET LE, François SALORD, Jean-Marc VEDRINNE, Gérard TRAMONI, Pierre-Yves ROMAN, Nicolas MALIGE, Guillaume CALLEJA et tout le reste de l'équipe anesthésique et chirurgicale du Tonkin, ma seconde maison !

Aux Docteurs Karima BENYOUB, Mathieu GAZON, Zoé SCHMITT, YOUYOU WORKINEH, Jérôme PIERRON, Christian BAUER.

Aux Docteurs Philippe PORTRAN, Rémi SCHWEIZER, Mathias JAQUET-LAGREZE (la triplète de choc !), William FORNIER (le surfeur et nos souvenirs argentins), Laure SOUBIROU (pour nos chirurgiens préférés !), Pascal CHIARI, Isabelle PAVLAKOVIC, Sabine DE LAMER, Daniel GRINBERG (la persévérance et le courage qui forcent l'admiration) et le reste de l'équipe du B16. Je suis venue trop tard. A nos futures rencontres sportives ou autour d'un verre. Au Professeur Jean-Luc FELLAHI, pour votre investissement auprès des internes et le très bon semestre passé au B16.

Aux chirurgiens avec qui j'ai pu travailler dans une bonne entente et qui m'ont aussi beaucoup appris.

Aux équipes soignantes sans lesquelles notre travail est bien peu.

A l'équipe de la réanimation du Tonkin et de P réa tout particulièrement. Pour mes premiers pas de grande que j'ai vécus avec vous !

Aux patients.

A ma famille

Mes parents,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études, dans les choix entrepris et pour l'amour dont nous n'avons jamais manqué. C'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Merci.

Ma mère,

La femme que j'admire le plus au monde, mon modèle. Merci pour tout !

Mon père,

Qui m'apprend à savourer les bonnes choses de la vie. Pour tous les bons moments passés et à venir. J'espère qu'ils seront encore nombreux.

Mes sœurs, Sophie et Noémie,

Ce que j'ai de plus cher.

Des choses que l'on ne partage avec personne d'autre. Pussions-nous rester soudées et complices malgré les épreuves de la vie ! Je vous aime et suis tellement fière de vous !

A mes grands-parents,

Et surtout papy Pierre qui aurait été très content d'être présent.

Aux autres membres de la famille, que l'on ne voit pas assez.

A mes amis, qui font de ces dernières années écoulées, les plus belles de ma vie !

A Paul et Manfred, mes piliers. Pour toutes les soirées, fous rires, discussions, voyages et étapes de la vie que nous traversons ensemble depuis 10 ans. Vous représentez tellement ...

Cécile, notre (ta) valeur ajoutée ! **Louise**, le témoin de votre amour !

Florent, que je ne vois malheureusement pas assez.

Que c'est bon à chaque fois de se retrouver ! Puissions-nous vieillir ensemble !

Aux Jean-Mi, Max, Nils, Yann, Ségo, Caro.

Mes autres piliers !! Un soutien, des choix, des rires, des larmes... Pour tout ce que nous partageons. Une belle amitié, simple et tellement précieuse.

A Anna, pour toutes ces périodes traversées et nos heures de discussion !

Cécile et Elise, à notre quatuor de choc, mes débuts à Lyon, à toutes nos « premières » que nous expérimentons ensemble depuis plus de 10 ans !

A Edouard, unique. Merci pour ton imprévisibilité, ta folie, ta fidélité depuis toutes ces années ! **Jolie Claire**, merci de t'en occuper et de le tempérer !

A Dr Dre, je suis tellement contente de t'avoir rencontrée à l'occasion de ce voyage au Brésil qui nous a permis découvrir des passions communes. On se comprend si bien ! Je suis très contente de te compter parmi mes amies et espère pouvoir « partir au planning » très prochainement avec toi !

A Victor, merci pour ta générosité, ta gentillesse, ta déconne. Je te souhaite beaucoup de bonheur en Suisse.

La guit' et Claire, la spontanéité, la simplicité qui fait du bien !

A Céline et Xavier-Jean, le couple le plus glamour de Lyon ! Merci Céline pour les semestres passés avec toi, ton écoute, les rires ou les moments de doute que nous avons partagés. Tu représentes pour moi la femme parfaite du 21^{ème} siècle. Votre amitié m'est très précieuse !

A Céline et Clément, une belle amitié naissante. Je suis très contente de bientôt témoigner de votre amour que vous me faites partager !

A Sophie Six, au duo de choc que nous formions. J'aimerais qu'on se voit plus souvent. Tu me manques.

A Alice Vignes.

A Claire, pour nos premiers pas d'interne que nous avons partagés, ces longues discussions en voiture. **Lucile, Laura, Anne Laure et Anne Laure**, la belle équipe du CHAL que nous avons formée lors de nos premiers pas d'interne ! **A Hugo et Yuni** (zum zum zum, radio tonkin !), **Xavier**, le cordon bleu, l'enthousiasme, **Mourad** (Wesh bien ou bien ?). **A Martin**, mon ptit bouchon bienveillant. **Thibaut**, le co-interne parfait. **Laeti**, super partenaire de squash ou de windsurf. **A Thomas Jouot, Bertrand, Elo, Sophie, Aurore, Camille Perrin, Pierre, Edris, Dudu, Jeff. A Maeva et Claire. A Alex et Céline. A Stance, Clém, Béné, Ouziz, Nono, Charly, Béni, Marin, Marie, Mawie Do. A ceux que je n'ai pas encore eu le temps de découvrir.**

A Pauline, la distance nous a éloignées. A toutes ces belles années au bord de la mer !

A Pierre Nicolas, la page est encore blanche. J'espère que nous pourrons y écrire une belle histoire...

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Tumeurs neuroendocrines	1
1.1.1	Définition, épidémiologie	1
1.1.2	Conséquences cliniques	1
1.1.3	Description de la prise en charge chirurgicale.....	3
1.2	Prise en charge anesthésique	4
1.2.1	Evaluation préopératoire.....	4
1.2.2	Préparation préopératoire.....	5
1.2.2.1	Prémédication	5
1.2.2.2	Octréotide	5
1.2.3	Prise en charge peropératoire	6
1.2.3.1	Equipement du patient	6
1.2.3.2	Agents de l'anesthésie	7
1.2.3.3	Prise en charge des manifestations carcinoïdes	7
1.2.4	Prise en charge postopératoire	10
2	Problématique de l'étude.....	11
2.1	Contexte de l'étude	11
2.2	Objectifs de l'étude	11
3	Matériel et méthodes.....	12
3.1	Type d'étude	12
3.2	Critères d'inclusion	12
3.3	Protocole d'octréotide périopératoire	12
3.4	Critères de non inclusion	12
3.5	Prise en charge anesthésique	12
3.6	Données recueillies.....	13
3.7	Analyse statistique	16
4	Résultats	17
4.1	Caractéristiques de la population.....	17
4.2	Prise en charge préopératoire	18
4.3	Prise en charge anesthésique peropératoire.....	18
4.4	Prise en charge chirurgicale.....	19
4.5	Description des syndromes carcinoïdes peropératoires	20
4.5.1	Fréquence de survenue et type de manifestation.....	20

4.5.2	Caractérisation des syndromes carcinoïdes	21
4.5.2.1	Etude des syndromes carcinoïdes « hypertensifs »	21
4.5.2.2	Etude des syndromes carcinoïdes « hypotensifs »	23
4.5.3	Prise en charge peropératoire des syndromes carcinoïdes.....	25
4.6	Facteurs associés à la survenue des syndromes carcinoïdes peropératoires	25
4.6.1	Facteurs associés à la survenue d'une manifestation carcinoïde peropératoire	25
4.6.2	Facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde répondant à notre proposition de définition	26
4.7	Période postopératoire.....	27
5	Discussion	28
5.1	Analyse des résultats	28
5.1.1	Facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire	28
5.1.2	Description des syndromes carcinoïdes peropératoires	31
5.1.2.1	Etude des syndromes carcinoïdes « hypertensifs »	33
5.1.2.2	Etude des syndromes carcinoïdes « hypotensifs »	34
5.1.3	Description de la prise en charge anesthésique	35
5.2	Limites de l'étude.....	38
5.3	Perspectives	40
6	Conclusions.....	41

ANNEXE 1 : Proposition d'un protocole de prise en charge des patients opérés de TNE de l'intestin grêle

Bibliographie

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Tableau 2 : Description de la prise en charge anesthésique des patients

Tableau 3 : Répartition des différents types de syndrome carcinoïde

Tableau 4 : Etude des variations de PA et FC durant les syndromes carcinoïdes « hypertensifs »

Tableau 5 : Critères ne permettant pas de classer le syndrome carcinoïde comme très probable parmi les syndromes carcinoïdes probables « hypertensifs » de l'étude

Tableau 6 : Etude des variations de PA et FC durant les syndromes carcinoïdes « hypotensifs »

Tableau 7 : Critères ne permettant pas de classer le syndrome carcinoïde comme très probable parmi les syndromes carcinoïdes probables « hypotensifs » de l'étude

Tableau 8 : Analyse univariée des facteurs associés à une manifestation carcinoïde peropératoire

Tableau 9 : Analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire répondant aux définitions proposées

Diagrammes

Diagramme 1 : Nombre de manifestations carcinoïdes par patient

Figures

Figure 1 : Variations tensionnelles non agrégées des épisodes hypertensifs

Figure 2 : Variations tensionnelles non agrégées des épisodes hypotensifs

Photos

Photo 1 : Flush cutané lors d'un syndrome carcinoïde

Photo 2 et 3 : Illustration des variations hémodynamiques lors des syndromes carcinoïdes au cours de la prise en charge chirurgicale des TNE de l'intestin grêle

Liste des abréviations

DAO : Doppler aortique oesophagien

ETT : Echographie transthoracique

FC : Fréquence cardiaque

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

IVSE : Intraveineuse à la seringue électrique

NFP : Numération formule plaquettes

PA : Pression artérielle

PetCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone de fin d'expiration

SC : Sous-cutanée

TNE : Tumeur neuroendocrine

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique

1-Introduction

1.1- Tumeurs neuroendocrines

1.1.1- Définition, épidémiologie

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares, d'évolution lente, situées majoritairement dans le tractus gastro-intestinal et pouvant sécréter des hormones et peptides vaso-actifs (1). Ces médiateurs sont la sérotonine, l'histamine, des kinines et en particulier la bradykinine, des prostaglandines, la calcitonine, la substance P, l'atrial natriuretic peptide et la chromogranine A. Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (jéjunum et iléon), anciennement dénommées tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle, représentent 25% des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. Leur incidence est en augmentation avec un taux estimé à 0,67 pour 100 000 habitants aux Etats-Unis en 2013 (2, 3). Dans 30% des cas, ces tumeurs sont multiples et dans plus de 50% des cas, elles sont métastatiques au moment du diagnostic (4, 5).

1.1.2- Conséquences cliniques

Du fait de leur croissance lente, les tumeurs neuroendocrines sont généralement asymptomatiques ou produisent des douleurs abdominales ou des syndromes sub-occlusifs. Seulement 25% des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle produisent des médiateurs capables de causer un syndrome carcinoïde, à condition qu'ils ne soient pas métabolisés par le foie à leur premier passage. Le syndrome carcinoïde peut dès lors survenir lorsqu'il existe des métastases hépatiques, un relargage important de médiateurs dépassant les capacités de métabolisation du foie ou des localisations ganglionnaires ou extra-digestives (pulmonaire, ovarienne).

Le syndrome carcinoïde se traduit par diverses manifestations qui peuvent être isolées ou associées. Celles-ci peuvent comprendre, à divers degrés de sévérité, un flush avec une érythrose prédominant au niveau de la face et du cou (85-90%)(photo 1), des symptômes cardiovasculaires (hyper ou hypotension artérielle, tachycardie, troubles du rythme cardiaque), des troubles digestifs à type le plus souvent de diarrhée (70-80%), douleurs abdominales (35%) et un bronchospasme (15%) (6-8). Parmi les patients ayant une TNE sécrétante, on estime que 10 à 20% d'entre eux présentent un syndrome carcinoïde typique (9).

A l'extrême, la libération de ces médiateurs peut entraîner une crise carcinoïde menaçant le pronostic vital à court terme et associant une instabilité hémodynamique majeure, des troubles du rythme cardiaque ou un bronchospasme sévère résistant (5).



Photo 1 : Flush cutané lors d'un syndrome carcinoïde

L'atteinte cardiaque des TNE définit la cardiopathie carcinoïde. La physiopathologie de l'atteinte cardiaque est encore mal connue. L'exposition des valves à de fortes doses de sérotonine et de kinines serait responsable d'un épaississement fibreux de l'endocarde valvulaire (10). Ces plaques fibreuses peuvent également atteindre l'appareil sous-valvulaire, notamment les cordages, les muscles papillaires ainsi que l'intima des artères et des veines (11). Des métastases myocardiques ont également été décrites.

Plus de la moitié des patients présentant un syndrome carcinoïde aurait une atteinte cardiaque carcinoïde (6, 10). Le poumon étant capable, comme le foie, de métaboliser les hormones sécrétées par la tumeur, les lésions touchent préférentiellement le cœur droit. L'insuffisance tricuspide par rétraction valvulaire est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée. Elle peut être associée à une sténose tricuspide (12). L'atteinte rétractile de la valve pulmonaire est également courante avec l'association d'une insuffisance et d'un rétrécissement pulmonaire. Il est possible d'observer des atteintes mitrales ou aortiques ainsi que des lésions des artères coronaires et de l'aorte en présence d'un foramen ovale perméable, de tumeurs broncho-pulmonaires ou de tumeurs relarguant des quantités élevées d'hormones qui dépassent les capacités de métabolisation hépatique et pulmonaire (10, 13). Un épanchement péricardique ou des atteintes des voies de conduction à l'origine de troubles de la conduction ou de troubles du rythme cardiaque peuvent également être observés (5, 7). Ces lésions peuvent être asymptomatiques à la phase initiale. A long terme, elles s'expriment par un tableau d'insuffisance cardiaque le plus souvent droite, une fibrillation auriculaire voire une insuffisance cardiaque globale.

L'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire sont peu informatifs (5). Le dosage de la chromogranine-A couplé au dosage du N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) permettraient d'identifier les patients à risque de cardiopathie carcinoïde avec une bonne sensibilité et spécificité (10, 14). L'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) est le produit de dégradation de la sérotonine. Il est éliminé par voie urinaire et son dosage est réalisé sur le recueil des urines de 24 heures. Pour certains auteurs, un taux urinaire élevé de 5-HIAA serait associé à la présence d'une cardiopathie carcinoïde et serait un marqueur de progression rapide de cette dernière (5, 11, 13–15). Le diagnostic de cardiopathie carcinoïde se fait par échographie transthoracique (ETT) et/ou transoesophagienne (ETO). Celle-ci permet d'identifier des lésions valvulaires même débutantes, une dilatation des cavités droites et d'évaluer les fonctions ventriculaires droite et gauche. Ainsi, la société européenne des tumeurs neuroendocrines (ENETS) recommande la réalisation d'une ETT annuelle de dépistage pour la surveillance des patients atteints de TNE (9). En cas d'atteinte valvulaire significative, une surveillance trimestrielle peut être nécessaire. En l'absence de traitement, la présence d'une cardiopathie carcinoïde est un facteur pronostic péjoratif avec une médiane de survie passant de 4,6 ans à 1,6 ans et une survie à 3 ans de 31% contre 68% en l'absence d'atteinte cardiaque (10, 12, 16).

Le traitement symptomatique du syndrome carcinoïde ne permet pas la régression des lésions cardiaques. La chirurgie de remplacement valvulaire reste le seul traitement curatif de la cardiopathie, offrant de bons résultats en termes de survie et de qualité de vie (11, 14). En raison de la rareté de la pathologie, il n'y a pas de recommandations concernant le meilleur moment de la prise en charge en chirurgie cardiaque. Ces patients doivent être pris en charge dans des centres de référence au sein d'une équipe multidisciplinaire.

1.1.3- Description de la prise en charge chirurgicale

Le traitement de référence des TNE de l'intestin grêle est la résection chirurgicale de la tumeur avec curage mésentérique. Le traitement chirurgical d'éventuelles métastases hépatiques se fait habituellement dans un deuxième temps. Elle peut être réalisée dans un but curatif ou palliatif afin de diminuer la masse tumorale et donc le niveau d'hormones circulantes et d'améliorer les symptômes des patients. Contrairement aux TNE pancréatiques, les experts recommandent l'exérèse de la lésion primitive dans les TNE de l'intestin grêle même au stade métastatique afin de prévenir les complications locales telles qu'une ischémie digestive, une perforation digestive ou une occlusion (17, 18).

La chirurgie de résection de TNE se fait en plusieurs étapes. Elle consiste en une laparotomie permettant une bonne exploration de la cavité abdominale et un meilleur contrôle vasculaire lors de

la dissection de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Dans un premier temps, l'ensemble de la cavité abdominale est exploré et l'intestin grêle est entièrement déroulé, examiné et palpé dans son ensemble afin de repérer les tumeurs. La palpation chirurgicale permet une meilleure détection du nombre de tumeurs que les examens d'imagerie (17). Une fois les tumeurs grêliques repérées, une échographie hépatique peropératoire est réalisée à la recherche de métastases hépatiques. Dans un second temps, la ou les résections intestinales sont effectuées, associées à un curage mésentérique jusqu'à la naissance de l'artère mésentérique supérieure. La ou les anastomoses digestives sont réalisées dans le même temps. Une cholécystectomie complémentaire est systématiquement faite pour faciliter d'éventuelles chémoembolisations hépatiques ultérieures. Sauf cas particuliers, il n'y a pas de geste d'exérèse hépatique au cours de cette prise en charge initiale.

1.2- Prise en charge anesthésique

La période périopératoire de la chirurgie de résection des TNE est une période à haut risque de survenue de syndrome carcinoïde voire de crise carcinoïde. La libération d'hormones est le plus souvent spontanée mais peut être déclenchée par de nombreux facteurs comme le stress, l'hypothermie, la douleur, l'augmentation de la pression abdominale, la manipulation de la tumeur par le chirurgien ou encore certains médicaments de l'anesthésie.

Les principales complications que doit gérer l'anesthésiste-réanimateur sont la survenue d'un syndrome carcinoïde et l'existence d'une cardiopathie carcinoïde. L'objectif va donc être d'éviter au maximum les facteurs favorisant la libération d'hormones et de préparer le patient à la chirurgie.

1.2.1- Evaluation préopératoire

La consultation d'anesthésie est un moment clé dans la prise en charge pour l'évaluation du patient. L'interrogatoire doit rechercher l'existence et la sévérité d'un syndrome carcinoïde, évaluer la capacité fonctionnelle du patient, rechercher une dyspnée ou un souffle cardiaque témoin d'une éventuelle cardiopathie carcinoïde.

L'existence de métastases hépatiques et leur éventuelle prise en charge préopératoire doivent être recherchées. En effet, la présence de métastases hépatiques ou de tumeurs d'autres localisations se drainant directement dans la veine cave doit faire craindre la survenue de complications périopératoires. L'existence d'une cardiopathie carcinoïde, son stade, son retentissement clinique et un taux élevé de 5-HIAA urinaire doivent être recherchés. En effet, ils seraient associés pour certains auteurs à la survenue de complications carcinoïdes périopératoires graves (4, 19).

Le bilan préopératoire doit comprendre une ETT devant la découverte possible d'une cardiopathie carcinoïde. Un ionogramme sanguin permet de détecter des troubles hydro-électrolytiques secondaires à des diarrhées importantes. Enfin, une dénutrition est systématiquement recherchée.

1.2.2- Préparation préopératoire

1.2.2.1- Prémédication

Le stress étant reconnu comme un facteur déclenchant de syndrome carcinoïde, une prémédication à visée anxiolytique doit être d'indication large (15). Il est classiquement recommandé d'utiliser une benzodiazépine ou un antihistaminique mais il n'existe pas d'étude concernant leur efficacité à diminuer les symptômes associés à une libération d'histamine (5). Notre centre utilise depuis quelques années un protocole d'évaluation de l'anxiété sur une échelle visuelle analogique. Il prévoit l'administration de gabapentine en cas d'anxiété supérieure ou égale à 6/10.

1.2.2.2- Octréotide

Avant l'apparition de la somatostatine en 1992, plusieurs traitements avaient été essayés dans le but d'antagoniser les effets de la sérotonine (méthysergide, ketanserine, cyproheptadine), de la bradykinine (stéroïdes, aprotinine) et de l'histamine (antihistaminique). Aucun n'a montré de réelle efficacité sur la survenue ou le traitement du syndrome carcinoïde péri-opératoire.

La somatostatine est un peptide gastro intestinal qui inhibe la production d'acide gastrique, la motilité intestinale, la sécrétion de bile, d'insuline et de glucagon, de sérotonine et de peptides intestinaux vasoactifs. Elle présente une demi-vie courte de quelques minutes nécessitant une administration continue IVSE. L'octréotide est un analogue synthétique de la somatostatine réduisant la production, le relargage et l'action des hormones gastro-pancréatiques (20). Elle présente une demi-vie plus longue, de 1h30 à 2h, lorsqu'elle est administrée sous cutanée et de 50 minutes lorsqu'elle est administrée par voie IV. Elle est actuellement devenue la thérapeutique de choix pour traiter les patients atteints d'un syndrome carcinoïde (5). L'octréotide peut donc être administrée par voie IV, IM, SC ou IVSE. Une forme LP d'octréotide (Sandostatine LAR) administrée aux patients tous les mois par voie IM, permet de contrôler 70 à 80% des symptômes et de réduire la progression tumorale par ses effets anti prolifératifs (21, 22).

Afin de diminuer la fréquence de survenue des syndromes carcinoïdes peropératoires, plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation préopératoire d'octréotide retard dans les deux semaines précédant la chirurgie éventuellement associée à des boli sous-cutanés ou IV (5, 23). Actuellement, il

n'existe pas de recommandation concernant les modalités d'administration de l'octréotide en préopératoire, chaque société savante proposant son schéma thérapeutique. En effet, la North American Neuroendocrine Tumor Society, en 2010, recommandait l'administration d'octréotide par voie sous-cutanée avant la chirurgie éventuellement associée à des boli IV ou une administration continue peropératoire en cas de chirurgie majeure (24). Les recommandations anglaises publiées en 2012 proposaient de débiter une perfusion continue de $50 \mu\text{g.h}^{-1}$ douze heures avant l'intervention et poursuivie durant 48h après l'intervention (25). Les dernières recommandations de Neuroendocrine Tumor Society en 2016 ne recommandent pas un régime d'administration préférentiel d'octréotide en périopératoire (2). Malgré une réduction des complications carcinoïdes peropératoires (19), l'administration périopératoire d'octréotide ne prévient pas toutes les complications peropératoires (23, 26). Il n'est pour le moment pas possible de conclure quant à l'efficacité et la sécurité de l'administration de fortes doses (27).

Notre protocole de préparation préopératoire chez les patients opérés d'une tumeur carcinoïde consiste en la perfusion intraveineuse continue d'octréotide débutée 24 à 48 heures avant la chirurgie, dans le but de saturer l'ensemble des récepteurs à la sérotonine avant le début de l'intervention. Nous utilisons une posologie de $40 \mu\text{g.h}^{-1}$ chez les patients asymptomatiques sans métastase hépatique et de $80 \mu\text{g.h}^{-1}$ chez les patients symptomatiques ou porteurs de métastases hépatiques ou atteints d'une cardiopathie carcinoïde.

1.2.3- Prise en charge peropératoire

1.2.3.1- Equipement du patient

L'équipement du patient comprend une surveillance de la fréquence cardiaque (FC), de la saturation artérielle en oxygène (SpO_2), de la pression artérielle non invasive (PNI), de la pression partielle en gaz carbonique de fin d'expiration (PetCO_2). Il y est associé un monitoring de la curarisation, de la température corporelle par sonde thermique, un réchauffement continu par matelas à air pulsé. Un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par index bispectral (BIS) permet de distinguer les variations hémodynamiques liées au syndrome carcinoïde de celles liées à un excès ou à un défaut de profondeur d'anesthésie. Un monitoring continu de la pression artérielle par cathéter artériel permet de détecter précocement des variations hémodynamiques (5). Il est indiqué en cas de TNE sécrétante symptomatique. Un monitoring non invasif du débit cardiaque par doppler oesophagien (DOA) ou thermodilution transpulmonaire est également recommandé afin d'optimiser le remplissage vasculaire ou de détecter une dysfonction myocardique (15). Enfin, une surveillance de la glycémie capillaire du patient est effectuée en raison de déséquilibres glycémiques possibles induits par la perfusion d'octréotide (12).

1.2.3.2- Agents de l'anesthésie

Certains médicaments anesthésiques sont suspectés de favoriser la libération de médiateurs par la tumeur et de déclencher un syndrome carcinoïde. Il s'agit de la morphine, des curares histamino-libérateurs (l'atracurium, le mivacurium), de la succinylcholine, du thiopental et des vasopresseurs (5, 10, 12).

L'induction ne présente pas de particularité mais il s'agit d'une étape à haut risque de syndrome carcinoïde. En effet, de nombreux facteurs déclenchants du syndrome carcinoïde sont présents à ce moment de l'anesthésie. Une induction en séquence rapide doit être réalisée en cas de syndrome occlusif. La succinylcholine a été suspectée d'entraîner une libération d'hormones secondairement à l'hyperpression abdominale causée par les fasciculations musculaires. Actuellement, de nombreuses publications ont remis en cause ce risque (4, 6). Le thiopental aurait des propriétés histaminolibératrices mais aucune conséquence clinique n'a été mise en évidence (6). Les morphiniques les plus utilisés dans les publications sont le fentanyl, le sufentanil et le remifentanyl et semblent tous présenter une sécurité d'emploi (5, 11, 28).

L'entretien de l'anesthésie peut faire appel aux halogénés ou aux hypnotiques par voie IV. Une attention doit être portée à la survenue d'une hypotension peropératoire par blocage sympathique pouvant elle-même déclencher un syndrome carcinoïde. Pour cette raison, les agents de courte durée d'action seront préférés. Les curares non dépolarisants et non histaminolibérateurs comme le cisatracurium, le rocuronium ou le vécuronium peuvent être utilisés sans difficulté (5). L'antagonisation des curares en fin de chirurgie doit respecter les mêmes contre-indications que pour les autres chirurgies.

1.2.3.3- Prise en charge des manifestations carcinoïdes

Le syndrome carcinoïde peut survenir à différents temps de la chirurgie : l'induction de l'anesthésie, la manipulation de la tumeur par le chirurgien, la mise en place d'agents d'anesthésie classiquement contre-indiqués. Il peut aussi être déclenché par des facteurs comme l'hypo ou l'hypertension, l'hypoxémie, l'hypercapnie ou encore l'hypothermie.

Il peut se manifester par plusieurs symptômes de sévérité variable. Les manifestations peropératoires les plus fréquentes sont des variations hémodynamiques d'apparition rapide (en général en moins de cinq minutes) sous forme d'hypo ou d'hypertension artérielle (photo 2 et 3), une tachycardie, un flush avec érythrose faciale ou un bronchospasme volontiers résistant aux bronchodilatateurs. Les diagnostics différentiels d'une manifestation du syndrome carcinoïde peuvent être multiples et rattacher une variation tensionnelle au syndrome carcinoïde peut être

difficile. En effet, une hypotension peut être liée à un défaut de remplissage vasculaire, un saignement chirurgical ou un excès d'anesthésie. A l'inverse, une hypertension peut être rattachée à une anesthésie insuffisante. Les flushs ne sont pas toujours visibles sous les champs opératoires. La rapidité d'installation des manifestations, leur association à un temps chirurgical ou anesthésique à risque et les outils de monitoring doivent permettre d'orienter le diagnostic.

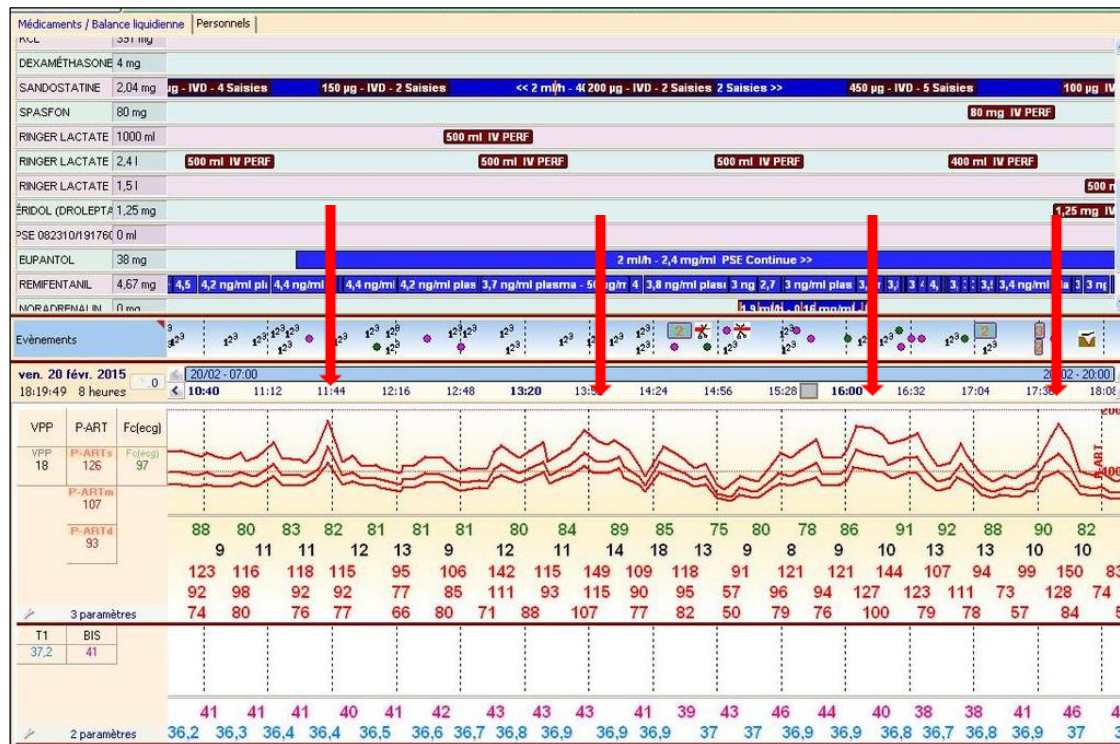


Photo 2 : Illustration des variations hémodynamiques lors des syndromes carcinoïdes au cours de la prise en charge chirurgicale des TNE de l'intestin grêle (les flèches représentent les syndromes carcinoïdes)

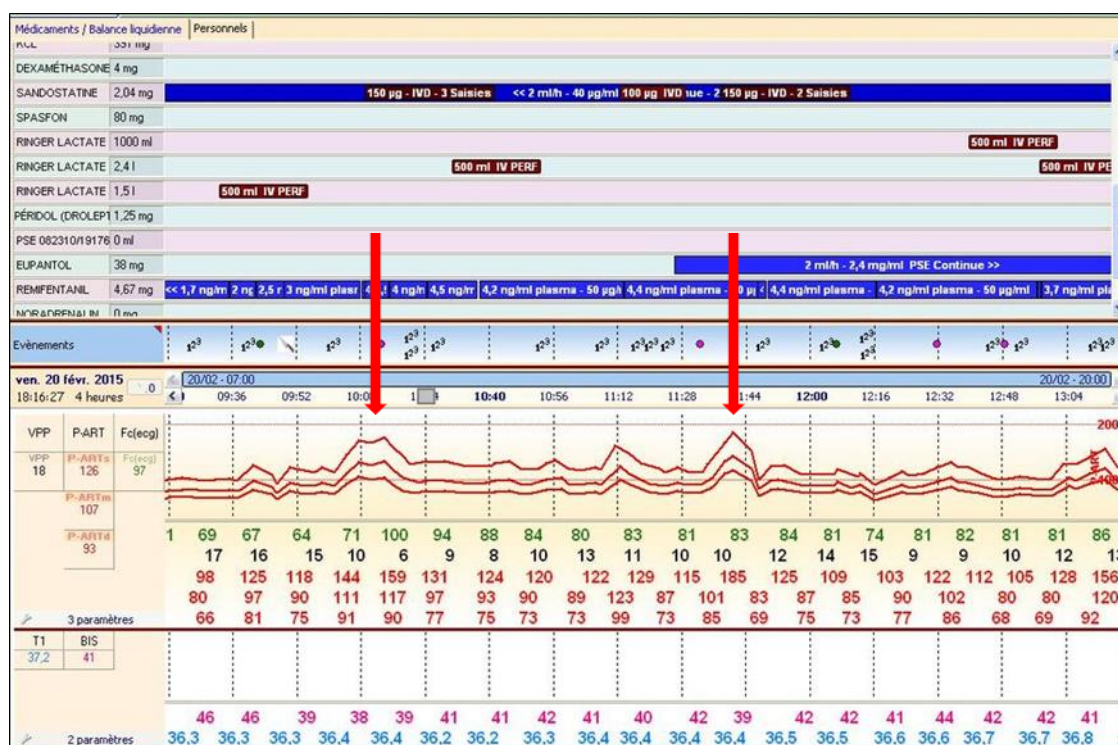


Photo 2 : Illustration des variations hémodynamiques lors des syndromes carcinoïdes au cours de la prise en charge chirurgicale des TNE de l'intestin grêle (les flèches représentent les syndromes carcinoïdes)

En cas de suspicion de syndrome carcinoïde, un traitement par bolus d'octréotide doit être initié sans délai devant l'évolution possible vers une crise carcinoïde. Les boli d'octréotide sont réalisés à la posologie de 0,5 à 2 µg.kg⁻¹.min⁻¹ par voie IV lente car une injection trop rapide peut être associée à la survenue de bradycardie ou trouble de conduction auriculoventriculaire (29). Ils peuvent être répétés en cas d'inefficacité d'un seul bolus. Le traitement d'un bronchospasme résistant aux bronchodilatateurs passe également par l'administration d'octréotide (30). L'usage de salbutamol IVSE doit rester exceptionnel en raison de la libération de catécholamines endogènes pouvant précipiter la libération d'hormones par la tumeur.

En cas de facteur déclenchant identifié du syndrome carcinoïde, il est nécessaire de l'interrompre afin de permettre la résolution des symptômes. Ainsi, une pause chirurgicale peut être nécessaire. Concernant le traitement de la crise carcinoïde, celui-ci passe également par l'interruption du facteur déclenchant associé à des boli d'octréotide. Des doses plus élevées de bolus ont été essayées mais ne semblent pas efficaces dans la résolution de la crise carcinoïde (27).

1.2.4- Prise en charge postopératoire

Le risque de syndrome carcinoïde persiste après l'intervention justifiant la prise en charge post-opératoire des patients en unité de surveillance continue. En cas de syndrome sécrétoire intense, de cardiopathie carcinoïde ou de crise carcinoïde peropératoire, une prise en charge en réanimation est préférable. L'octréotide est poursuivi durant la phase postopératoire par voie IVSE pendant quelques jours avant de suivre un schéma de décroissance et d'éventuellement prendre le relais par une forme retard LP.

La douleur étant un facteur déclenchant de syndrome carcinoïde, l'analgésie doit être multimodale avec l'association d'antalgiques de paliers 1, 2 et 3. En raison du risque d'hypotension pouvant favoriser un syndrome carcinoïde, la réalisation d'une anesthésie péri-médullaire doit être envisagée avec prudence.

2- Problématique de l'étude

2.1- Contexte de l'étude

La symptomatologie des syndromes carcinoïdes peropératoires est peu décrite. Il n'existe actuellement pas de définition des variations hémodynamiques induites par un syndrome carcinoïde, que ce soit de leur amplitude de variations ou de leur délai de survenue. Le plus souvent, celui-ci est décrit comme une association de variations tensionnelles, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, flush cutané ou bronchospasme (5, 15, 19). Seymour *et al.* soulignaient ce point dans une revue étudiant les doses d'octréotide peropératoire. Il était difficile de conclure en raison de l'hétérogénéité des manifestations regroupées sous le terme de syndrome ou crise carcinoïde d'une étude à l'autre et du manque de définition proposée (27).

Les études sont actuellement discordantes concernant les facteurs de risque de survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire. Certains agents de l'anesthésie sont encore déconseillés en raison de leur rôle supposé favorisant la survenue d'un syndrome carcinoïde. C'est le cas notamment des vasopresseurs. Malgré quelques études montrant que leur utilisation, sous couvert d'une perfusion d'octréotide, n'était pas associée à la survenue d'une crise carcinoïde peropératoire (19, 24, 31), l'utilisation des vasopresseurs reste classiquement contre-indiquée (4, 5, 11). En effet, l'administration de vasopresseurs augmenterait le relargage endogène de médiateurs notamment des kinines et pourrait avoir un effet inverse vasodilatateur (16, 17, 25). En l'absence de précharge dépendance et de facteurs anesthésiques ou chirurgicaux identifiés, il est nécessaire de prendre en charge rapidement une hypotension artérielle peropératoire par l'administration de vasopresseurs. Une étude décrivant la sécurité d'administration des vasopresseurs, sous couvert d'une administration périopératoire d'octréotide pourrait rendre caduque cette contre-indication relative d'utilisation.

2.2- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de décrire le syndrome carcinoïde peropératoire et les facteurs associés à sa survenue, notamment l'utilisation des vasopresseurs, lors d'une chirurgie de résection de TNE, sous couvert d'un protocole d'administration péri-opératoire d'octréotide.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Proposer une définition précise du syndrome carcinoïde peropératoire
- Décrire les patients opérés d'une TNE de l'intestin grêle et leur prise en charge anesthésique

3- Matériel et méthodes

3.1- Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle à l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon entre 2007 et 2015. Le projet d'étude a été soumis à l'avis du comité de protection des personnes Sud Est IV qui a autorisé la conduite du recueil de données (référence L15-192). Le traitement informatique de l'étude a été inscrit au registre de la Commission nationale de l'informatique et des libertés des Hospices Civils de Lyon sous le numéro 15-137.

3.2- Critères d'inclusion

Tous les patients pris en charge pour une résection de TNE de l'intestin grêle bénéficiant en préopératoire du protocole d'administration d'octréotide ont été inclus.

3.3- Protocole d'octréotide périopératoire

L'administration d'octréotide était débutée dès l'admission du patient en service de chirurgie, soit douze à quarante-huit heures avant la chirurgie. L'octréotide était administré par voie intraveineuse au pousse seringue électrique (IVSE). La posologie était adaptée à l'état clinique du patient : 40 $\mu\text{g.h}^{-1}$ en cas de patient asymptomatique sans métastase hépatique, 80 $\mu\text{g.h}^{-1}$ chez les patients symptomatiques ou porteurs de métastases hépatiques ou atteints de cardiopathie carcinoïde. L'octréotide était poursuivi en per et en postopératoire immédiat aux mêmes posologies.

3.4- Critères de non inclusion

- Patients mineurs
- Patients opérés de TNE d'autres localisations
- Patients ne bénéficiant pas de l'administration préopératoire d'octréotide en continu selon le protocole local.

3.5- Prise en charge anesthésique

Les patients ont tous eu une évaluation préopératoire lors d'une consultation d'anesthésie qui se déroulait au minimum quarante-huit heures avant la chirurgie. Le bilan préopératoire a comporté au minimum une numération formule plaquettes (NFP), un ionogramme sanguin ainsi qu'un bilan pré-transfusionnel. Les patients ont eu une ETT préopératoire à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde.

Lors de la visite pré-anesthésique, l'anesthésiste vérifiait la mise en place du protocole d'octréotide et d'une éventuelle prémédication.

Concernant les agents utilisés pour l'anesthésie générale, le choix a été laissé à l'anesthésiste-réanimateur en charge du patient. L'entretien de l'anesthésie était réalisé par halogénés. Le monitoring comprenait au minimum la surveillance de la FC, de la PNI, de la SpO₂, de la PetCO₂ et de la température par sonde thermique. Un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par BIS pouvait être mis en place ainsi qu'un monitoring hémodynamique par mesure continue de la pression artérielle via un cathéter artériel et/ou par un doppler œsophagien. Les patients étaient équipés d'une voie veineuse centrale (VVC) et d'un réchauffeur externe type Bair Hugger®. Durant la phase peropératoire, en cas de syndrome carcinoïde suspecté par l'anesthésiste-réanimateur, celui-ci pouvait injecter des boli d'octréotide (0,5 à 2 µg.kg⁻¹).

Les patients ont tous été pris en charge dans un service de surveillance continue en postopératoire. Lorsque le patient était porteur d'une cardiopathie carcinoïde ou selon le déroulement de l'intervention, les patients pouvaient être transférés en réanimation.

3.6- Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies anonymement sur un tableau Excel® à l'aide du dossier médical et d'anesthésie du patient.

3.6.1- Caractéristiques des patients au moment de la chirurgie

- Age
- Sexe
- Score ASA ou Physical Status Score, score mis au point par la société américaine d'anesthésie (ASA) afin de classer les patients en six catégories selon l'état de santé préopératoire
- ATCD d'asthme
- ATCD cardiovasculaires : hypertension artérielle (HTA), insuffisance cardiaque

3.6.2- Caractérisation de la TNE

- Existence d'un syndrome carcinoïde préopératoire (diarrhée, flush cutané, bronchospasme)
- Recherche d'une cardiopathie carcinoïde (son caractère symptomatique ou non, la réalisation d'une ETT préopératoire, une éventuelle chirurgie de remplacement valvulaire)
- Existence de métastases hépatiques et leur prise en charge en préopératoire
- Existence de localisations extradiigestives
- Existence d'une dénutrition (selon la définition de l'HAS)
- Taux urinaire élevé de 5-HIAA préopératoire

- Administration d'octréotide au long cours sous forme retard et préopératoire IVSE

3.6.3- Prise en charge anesthésique

- Prémédication par antihistaminique
- Médicaments utilisés pour l'anesthésie générale (hypnotiques, curares, morphiniques)
- Utilisation peropératoire de vasopresseurs (éphédrine, phényléphrine et noradrénaline)
- Remplissage vasculaire peropératoire (cristalloïdes, colloïdes, albumine), diurèse peropératoire
- Transfusion éventuelle de concentrés de globules rouges
- Valeurs extrêmes du BIS, de la température corporelle, de la PetCO₂, du débit cardiaque et la valeur maximale du VPP (variation de pression pulsée).

3.6.4- Caractérisation d'une crise carcinoïde ou d'un syndrome carcinoïde

Concernant la survenue peropératoire d'un syndrome carcinoïde, nous avons distingué trois cas de figure :

-Un syndrome carcinoïde « très probable » : correspondant à une variation rapide (< 5 minutes) de plus de 40% de la PA et/ou de la FC non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur et qui régresse de plus de 20% après l'injection de celui-ci.

-Un syndrome carcinoïde « probable » : correspondant à une variation rapide de la PA et de la FC non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical. Le syndrome carcinoïde est qualifié de probable car il ne remplit pas les critères du syndrome carcinoïde « très probable » :

- délai d'installation des variations hémodynamiques supérieur à 5 minutes
- et/ou variation hémodynamique entre 20 et 40%
- et/ou absence d'injection d'octréotide par l'anesthésiste
- et/ou absence de réversibilité de plus de 20 % après l'injection d'octréotide
- et/ou présence de facteurs confondants avec la gestion anesthésique

-Un syndrome carcinoïde « suspecté » : correspondant à toute injection d'octréotide en bolus non justifiée sur le dossier d'anesthésie par les critères de syndrome carcinoïde probable ou très probable.

La crise carcinoïde a été définie comme une manifestation d'apparition brutale imputable à un relargage de médiateurs mettant en jeu le pronostic vital à court terme : une instabilité hémodynamique majeure, des troubles du rythme ou un bronchospasme sévère résistant.

Les épisodes de syndrome carcinoïde suspecté, probable, très probable et crise carcinoïde ont été colligés. Leur survenue dans les suites d'un temps anesthésique ou chirurgical à risque a été recherchée (induction anesthésie, incision, mise en place de vasopresseurs, manipulation tumorale chirurgicale).

Afin de décrire au mieux les manifestations carcinoïdes, ont été recueillies la PA et la FC avant un syndrome carcinoïde et leur valeur pendant le syndrome carcinoïde. Les valeurs de PA retenues pour les variations hémodynamiques pouvaient concerner la pression artérielle systolique (PAS) et /ou la pression artérielle moyenne (PAM) et/ou la pression artérielle diastolique (PAD). La mesure était effectuée de façon invasive par un cathéter artériel ou de manière non invasive par un brassard le cas échéant. Le pourcentage de variation des paramètres hémodynamiques a été étudié. La survenue d'un syndrome carcinoïde ou un effet paradoxal consécutif à l'administration de vasopresseurs ont été recherchés par l'étude de la période suivant leur introduction.

3.6.5- Prise en charge d'un syndrome carcinoïde ou crise carcinoïde

- Réalisation de bolus d'octréotide, nombre de boli et dose totale d'octréotide administrés
- Réversibilité des manifestations carcinoïdes
- Effets secondaires à l'administration d'octréotide : trouble de conduction cardiaque

3.6.6- Caractérisation de la chirurgie

- Réalisation d'une résection digestive
- Réalisation d'une résection hépatique
- Nombre de tumeurs réséquées (données recueillies à l'aide du compte rendu d'analyse anatomopathologique)
- Réalisation d'un curage mésentérique
- Durée opératoire (minutes)

3.6.7- Période postopératoire

- Survenue d'un syndrome carcinoïde ou d'une crise carcinoïde en unité de surveillance continue ou en réanimation
- Décès imputable à une crise carcinoïde en périopératoire

3.7- Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc® (Version 11.2.1.0).

Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour définir les variables normales.

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne $\pm$ l'écart-type ou en médiane avec le premier et le troisième interquartile selon la distribution de la population. Les données qualitatives étaient comparées à l'aide d'un test de Chi 2 ou un test de Fisher. Les données quantitatives étaient comparées avec un test t ou un test de Mann-Whitney selon la distribution de la population. Le seuil de significativité retenu était de 0,05.

A partir de l'analyse des variations hémodynamiques des manifestations carcinoïdes, une définition d'un syndrome carcinoïde peropératoire a été proposée.

Afin de rechercher les différents facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire, les caractéristiques des patients ayant présenté une manifestation carcinoïde en peropératoire ont été comparées à celles des patients n'en ayant pas présenté. Cette analyse a été réitérée en prenant en compte les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoire répondant à notre proposition de définition.

4- Résultats

4.1- Caractéristiques de la population

Quatre-vingt-un patients ont été inclus de janvier 2007 à décembre 2015. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients (N=81)	Nombre (%)
Sexe	
Masculin	42 (52)
Age moyen (années)	59 ± 12
Score ASA	
1	6 (7)
2	59 (73)
3	16 (20)
4	0
ATCD d'asthme	5 (6)
ATCD cardiovasculaires	35 (43)
Syndrome carcinoïde préopératoire	49 (60)
Diarrhée	39 (48)
Flush	42 (52)
Bronchospasme	1 (1)
Cardiopathie carcinoïde	7 (9)
Cardiopathie symptomatique	2 (2)
Chirurgie de remplacement valvulaire préopératoire	2 (2)
Métastases hépatiques	59 (73)
Prise en charge préopératoire	7 (12)
Localisations extra-digestives	7 (9)
Dénutrition	3 (4)
Taux urinaire de 5-HIAA préopératoire élevé (données non disponibles : 17 patients)	40 (62)

Sept patients présentaient une cardiopathie carcinoïde dont deux pour lesquels celle-ci était symptomatique et avait nécessité une chirurgie de remplacement valvulaire préopératoire. Pour les autres patients, la cardiopathie, asymptomatique, avait été découverte lors de la réalisation préopératoire d'une échographie transthoracique. L'atteinte cardiaque était dominée chez tous les patients par une insuffisance tricuspidiennne, en général de grade I ou II par restriction d'un ou plusieurs feuillets valvulaires. Un seul patient avait une atteinte de la valve pulmonaire associée. Il n'y avait pas d'atteinte du cœur gauche. Pour les deux patients atteints d'une cardiopathie carcinoïde nécessitant un remplacement valvulaire, celui-ci avait été effectué un an avant la chirurgie de résection digestive. Dans les deux cas il s'agissait d'un remplacement valvulaire tricuspide par

bioprothèse et pour un patient s'y était associé un remplacement valvulaire pulmonaire par bioprothèse. Dans les deux cas, le contrôle échographique préopératoire retrouvait une fonction cardiaque normale, notamment droite et les patients étaient asymptomatiques sans séquelle.

Un traitement par octréotide LP au long cours était administré chez 44,4% des patients de l'étude.

4.2- Prise en charge préopératoire

96,3% des patients avaient eu une évaluation cardiaque par ETT à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde.

Le protocole d'administration d'octréotide était mis en place en moyenne $21,3 \pm 7,8$ heures avant la chirurgie. Les posologies étaient respectées pour 79% des patients. Elles étaient inférieures pour 11 patients (13,5%), avec un débit d'administration d'octréotide à $40 \mu\text{g.h}^{-1}$ alors que le patient présentait un syndrome carcinoïde préopératoire ou était porteur de métastases hépatiques ou d'une cardiopathie carcinoïde. Elles étaient supérieures pour six patients (7,4%) qui avaient reçu des posologies de $80 \mu\text{g.h}^{-1}$ alors qu'ils étaient asymptomatiques ou n'avaient ni cardiopathie carcinoïde, ni métastase hépatique.

Une prémédication a été administrée à 80% des patients. Il s'agissait dans 88% des cas d'un antihistaminique type Hydroxyzine.

4.3- Prise en charge anesthésique peropératoire

Les agents d'anesthésie utilisés et les paramètres de surveillance clinique peropératoires sont présentés dans le tableau 2. Plusieurs patients ont bénéficié des deux moyens de monitoring hémodynamique.

Tableau 2 : Description de la prise en charge anesthésique des patients

Prise en charge anesthésique	Nombre (%)
Hypnotique	
Etomidate	1 (1,2)
Propofol	80 (98,8)
Morphinique	
Remifentanyl	81 (100)
Ketamine (à posologie anti hyperalgique)	80 (98,8)
Curare	
Cisatracurium	81 (100)
Succinylcholine	2 (2,5)
Analgésie périopératoire	
Morphine	75 (92,6)
Lidocaïne IVSE	7 (8,6)
Monitoring hémodynamique peropératoire	
Cathéter artériel	52 (64,2)
Doppler aortique oesophagien	16 (19,7)
Monitoring profondeur anesthésique par BIS	35 (43,2)
Utilisation des vasopresseurs	
Ephédrine	71 (87,6)
Phényléphrine	28 (34,6)
Noradrénaline	11 (13,6)
Remplissage vasculaire (+/-SD, ml.kg⁻¹.h⁻¹)	
Cristalloïdes	6,6 ± 2,2
Colloïdes	0,7 ± 0,9
Albumine	0
Transfusion sanguine	2 (2,5)
Nombre de CGR transfusés (+/-SD)	2,5 ± 0,7
Diurèse peropératoire (+/-SD, ml.kg⁻¹.h⁻¹)	1,5 ± 1,1
Poursuite protocole d'octréotide peropératoire	81 (100)
Paramètres de surveillance peropératoire (+/-SD)	
Température maximale (°C)	37,0 ± 0,4
Température minimale (°C)	35,9 ± 0,5
BIS maximal	49,6 ± 12,3
BIS minimal	31,6 ± 7,7
EtCO ₂ maximal (mmHg)	36,9 ± 3,7
EtCO ₂ minimal (mmHg)	29,9 ± 3,3
Débit cardiaque maximal (DAO, L.min ⁻¹)	7,4 ± 2,1
Débit cardiaque minimal (DAO, L.min ⁻¹)	4,1 ± 1,0
VPP maximal	16 ± 6

4.4- Prise en charge chirurgicale

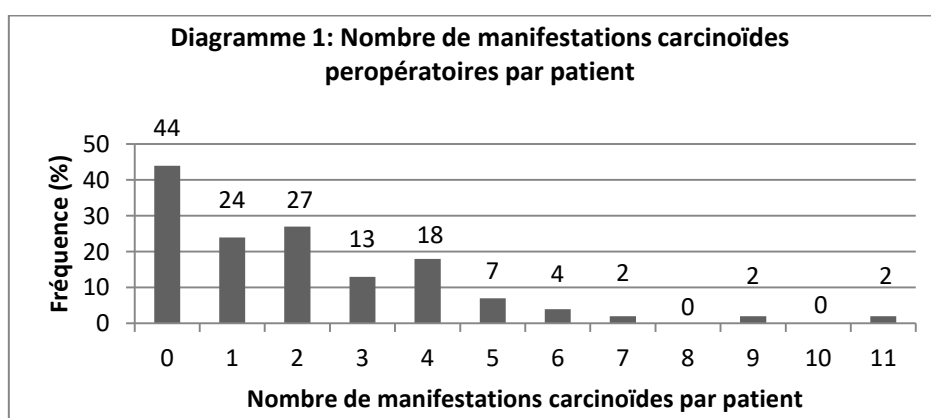
La majorité des procédures correspondait à une ou des résections digestives grêliques (97%) associées à un curage méésentérique étendu (96%). La résection grêlique pouvait être étendue à une hémicolectomie droite. Un patient n'a pas eu le geste de résection complet prévu en raison d'une difficulté d'exérèse tumorale et de non résécabilité de la tumeur. Pour deux patients, il s'agissait d'une reprise chirurgicale après une première prise en charge en centre non spécialisé. Une exérèse

digestive ou un curage mésentérique complémentaire étaient réalisés. La ou les anastomoses digestives étaient réalisées dans le même temps. Un geste complémentaire d'exérèse de métastase hépatique est habituellement réalisé dans un second temps. Seulement 15% des patients ont donc bénéficié d'une tumorectomie hépatique associée. Pour chaque patient, la lecture des analyses anatomopathologiques a permis de confirmer le diagnostic de TNE. Le nombre médian de tumeurs réséquées était de 1 [1-4]. La durée moyenne de la chirurgie était de 300 ± 92 minutes.

4.5- Description des syndromes carcinoïdes peropératoires

4.5.1- Fréquence de survenue et type de manifestation

Durant la chirurgie, quarante-cinq patients (55%) ont présenté une manifestation suspecte de syndrome carcinoïde. Au total, sur l'ensemble de ces patients, cent trente-neuf épisodes de syndrome carcinoïde ont été répertoriés. Le nombre moyen d'épisodes de manifestations carcinoïdes par patient était de 3 ± 2 . Il n'y a eu aucun épisode de crise carcinoïde peropératoire. Le diagramme ci-dessous représente la répartition du nombre de syndromes carcinoïdes par patient au sein de notre population.



Les manifestations carcinoïdes peropératoires s'exprimaient par une poussée hypertensive (91%) et/ou une hypotension (29%) et/ou un flush (7%). Il n'y a pas eu d'épisode de bronchospasme ou de trouble du rythme cardiaque. Plusieurs types de manifestation pouvaient se produire pour un même patient. Tous les épisodes relevés comme syndrome carcinoïde s'exprimaient au moins par une variation tensionnelle.

Un facteur déclenchant du syndrome carcinoïde en lien avec un temps chirurgical ou anesthésique à risque était identifié dans 76% des cas. Plusieurs facteurs déclenchants pouvaient être responsables d'une manifestation carcinoïde. Le syndrome carcinoïde survenait lors de la manipulation tumorale par le chirurgien dans 82% des cas. Cela pouvait correspondre à l'exploration

abdominale lors de la palpation de l'intestin grêle, à la manipulation de la tumeur ou des ganglions lors de l'exérèse ou encore l'échographie hépatique réalisée de manière systématique permettant alors de mettre en évidence des métastases inconnues. Un syndrome carcinoïde pouvait survenir après l'incision (18%) et après l'induction anesthésique (4%). Il n'y a pas eu de syndrome carcinoïde survenant dans les suites de l'administration d'éphédrine ou de phényléphrine. Une manifestation suspecte de syndrome carcinoïde suivant l'introduction de noradrénaline était retrouvée chez deux patients (4%).

4.5.2- Caractérisation des syndromes carcinoïdes

La distribution des différents types de syndrome carcinoïde suivant nos définitions est présentée dans le tableau 3. Un patient pouvait présenter plusieurs types de syndrome carcinoïde et plusieurs épisodes de chaque.

Tableau 3 : Répartition des différents types de syndrome carcinoïde

	Syndrome carcinoïde suspect	Syndrome carcinoïde probable	Syndrome carcinoïde très probable
Manifestations carcinoïdes (N=139)	27	67	45
Nombre de patients (N = 45)	14	35	22

4.5.2.1- Etude des syndromes carcinoïdes « hypertensifs »

Quarante et un patients ont présenté un épisode de syndrome carcinoïde avec poussée hypertensive. Au total, cent sept épisodes ont été enregistrés. La figure 1 ci-dessous représente les trajectoires tensionnelles non agrégées durant le syndrome carcinoïde. Les trajectoires tensionnelles sont présentées telles quelles, indépendamment du patient. Un patient est représenté autant de fois qu'on lui a décrit d'épisodes. Une étude des variations de la fréquence cardiaque durant les épisodes hypertensifs y est associée.

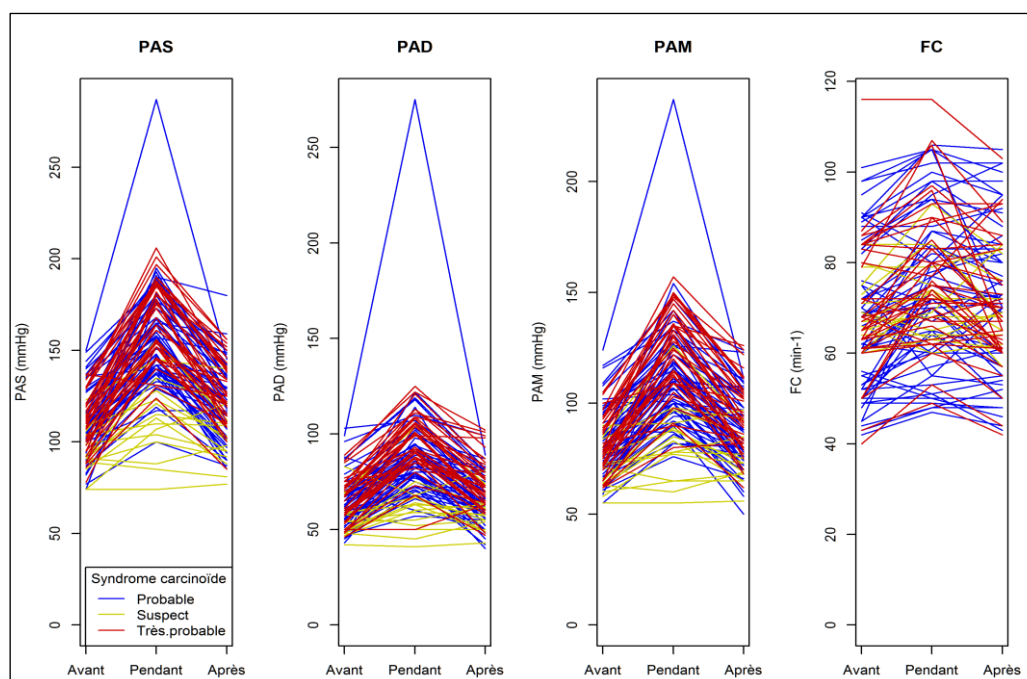


Figure 1 : Variations tensionnelles non agrégées des épisodes hypertensifs

Pour chaque type de syndrome carcinoïde, les variations tensionnelles et de fréquence cardiaque avant, pendant et après le syndrome carcinoïde sont présentées dans le tableau 4. Trente-six épisodes de syndrome carcinoïde très probable, cinquante-six épisodes de syndrome carcinoïde probable et quinze épisodes de syndrome carcinoïde suspect ont été enregistrés.

Tableau 4 : Etude des variations de PA et FC durant les syndromes carcinoïdes « hypertensifs »

Variations (%) Médiane [Q1-Q3]	Syndrome carcinoïde très probable	Syndrome carcinoïde probable	Syndrome carcinoïde suspect
PAS Avant- Pendant	52,7 [44,1-64,3]	35,5 [27,3-48,3]	17,9 [5,41-32,9]
PAS Pendant- Après	24,3 [20,6-30,2]	22,3 [14,5-30,3]	8,0 [2,2-18,7]
PAM Avant- Pendant	51,3 [44,8-63,3]	34,6 [24,5-50,9]	14,3 [3,9-33,6]
PAM Pendant- Après	30,7 [22,3-40,5]	22,8 [14,9-32,8]	2,9 [-1,3-11,8]
PAD Avant- Pendant	49,2 [38,8-58,7]	35,0 [21,8-50,0]	9,3 [-1,2-30,9]
PAD Pendant- Après	24,5 [12,6-33,7]	17,6 [8,5-24,3]	0,6 [-1,7-8,4]
FC Avant- pendant	11,5 [3,3-19,8]	10,4 [1,6-16,1]	1,4 [-2,9-8,3]
FC Pendant- Après	3,5 [0-11,6]	1,8 [-0,8-6,3]	0,0 [-1,9-6,7]

La médiane de variation de la PA durant un syndrome carcinoïde très probable était autour de 50% pour la PAS, PAM et PAD. Les variations de PA durant les syndromes carcinoïdes probables étaient de 35%. Pour les syndromes carcinoïdes probables, les différents épisodes ont été étudiés afin de relever les critères manquants pour répondre à la définition du syndrome carcinoïde très probable. Pour un même épisode, plusieurs critères pouvaient être enregistrés. Le tableau 5 illustre cette répartition.

Tableau 5 : Critères ne permettant pas de classer le syndrome carcinoïde comme très probable parmi les syndromes carcinoïdes probables « hypertensifs » de l'étude

	Nombre (%)
Variation tensionnelle < 40%	32 (57)
Délai de survenue des variations tensionnelles : 5-10 min	8 (14)
Absence d'injection de bolus d'octréotide	27 (48)
Réversibilité < 20% après injection d'octréotide	2 (4)
Facteurs confondants avec la gestion anesthésique	9 (16)

4.5.2.2- Etude des syndromes carcinoïdes « hypotensifs »

Treize patients ont présenté un syndrome carcinoïde se manifestant par une hypotension. Au total, trente-deux épisodes ont été enregistrés. La figure 2 ci-dessous représente les trajectoires tensionnelles non agrégées durant les syndromes carcinoïdes.

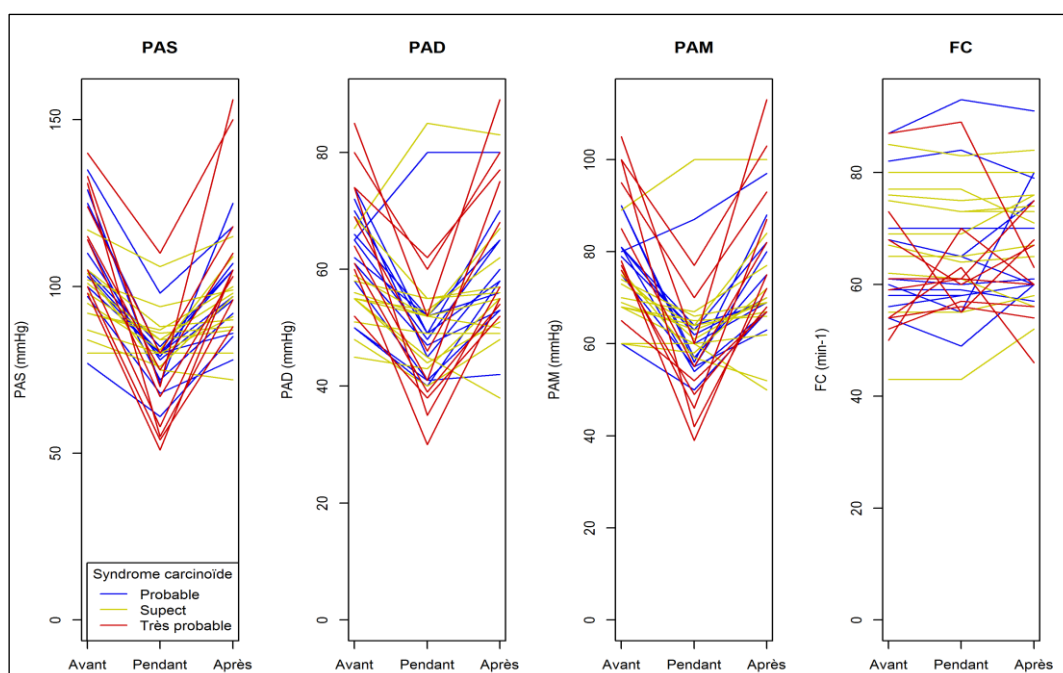


Figure 2 : Variations tensionnelles non agrégées des épisodes hypotensifs

Pour chaque type de syndrome carcinoïde, les variations tensionnelles et de FC avant, pendant et après le syndrome carcinoïde sont présentées dans le tableau 6. Neuf épisodes de syndrome carcinoïde très probable chez cinq patients, onze épisodes de syndrome carcinoïde probable chez sept patients et douze épisodes de syndrome carcinoïde suspect chez cinq patients ont été enregistrés.

Tableau 6: Etude des variations de PA et FC durant les syndromes carcinoïdes « hypotensifs »

Variations (%) Médiane [Q1-Q3]	Syndrome carcinoïde très probable	Syndrome carcinoïde probable	Syndrome carcinoïde suspect
PAS Avant- Pendant	49,4 [46,0-54,6]	28,1 [24,4-48,9]	10,5 [5,9-14,6]
PAS Pendant- Après	63,0 [47,5-81,0]	27,8 [20,8-33,3]	6,9 [2,3-15,4]
PAM Avant- Pendant	23,9 [23,0-30,4]	15,0 [9,3-18,6]	3,4 [1,8-6,1]
PAM Pendant- Après	49,1 [33,8-88,3]	24,1 [13,7-32,8]	4,6 [1,2-14,8]
PAD Avant- Pendant	15,9 [13,4-18,0]	9,2 [5,6-12,9]	2,0 [1,1-4,5]
PAD Pendant- Après	47,8 [36,8-71,2]	25,0 [10,2-34,4]	4,7 [-0,6-17,7]
FC Avant- pendant	3,4 [0,0-9,6]	0,0 [-3,0-1,2]	-0,7 [-2,4-0,0]
FC Pendant- Après	-1,8 [-14,3-11,7]	1,7 [-2,8-9,4]	0,0 [1,4-3,7]

Les variations de PA durant les syndromes carcinoïdes hypotensifs étaient plus marquées sur la PAS que sur la PAM et la PAD. Pour les syndromes carcinoïdes probables, les différents épisodes ont été étudiés afin de déterminer les raisons pour lesquelles il ne s'agissait pas de syndromes carcinoïdes très probables. Pour un même épisode, plusieurs raisons pouvaient être retenues. Le tableau 7 illustre cette répartition.

Tableau 7 : Critères ne permettant pas de classer le syndrome carcinoïde comme très probable parmi les syndromes carcinoïdes probables « hypotensifs » de l'étude

	Nombre (%)
Variation tensionnelle < 40%	8 (73)
Délai de survenue des variations tensionnelles : 5-10 min	1 (9)
Absence d'injection de bolus d'octréotide	0 (0)
Réversibilité < 20% après injection d'octréotide	0 (0)
Facteurs confondants avec la gestion anesthésique	2 (18)

4.5.3- Prise en charge peropératoire des syndromes carcinoïdes

La prise en charge des syndromes carcinoïdes peropératoires se faisait par l'administration de bolus d'octréotide. Le nombre moyen de boli administrés par patient était de 3 ± 3 et la dose médiane reçue en bolus de $1,3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ [0,6-5,2]. Il n'y a pas eu d'épisode de troubles de conduction ou d'effet secondaire consécutif à l'administration d'octréotide.

4.6- Facteurs associés à la survenue des syndromes carcinoïdes peropératoires

4.6.1- Facteurs associés à la survenue d'une manifestation carcinoïde peropératoire

Les caractéristiques des patients ayant présenté une manifestation carcinoïde ont été comparées à celles des patients n'en ayant pas présenté (tableau 8). Tous les syndromes carcinoïdes ont été pris en compte dans l'analyse sans faire de distinction entre suspect, probable et très probable. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant présenté une manifestation carcinoïde peropératoire et les patients n'en ayant pas présenté.

Tableau 8 : Analyse univariée des facteurs associés à une manifestation carcinoïde peropératoire (ND : Données manquantes)

	Absence de syndrome carcinoïde peropératoire N= 36 (%)	Présence d'au moins une manifestation carcinoïde peropératoire N=45 (%)	P
Syndrome carcinoïde préopératoire	21 (58)	28 (62)	0,90
Diarrhée	17 (47)	22 (49)	0,94
Flush cutané	17 (47)	25 (56)	0,60
Cardiopathie carcinoïde	1 (3)	6 (14)	0,12
Métastases hépatiques	23 (64)	36 (80)	0,17
Taux urinaire élevé de 5-HIAA (ND = 17)	16 (52)	24 (73)	0,14
Antihistaminique préopératoire	28 (78)	29 (64)	0,29
Vasopresseurs peropératoires			
Ephédrine	32 (89)	39 (87)	1,00
Phényléphrine	12 (33)	16 (36)	0,98
Noradrénaline	4 (11)	7 (16)	0,75
Résection hépatique	6 (17)	6 (13)	0,92

4.6.2- Facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde répondant à notre proposition de définition

L'analyse des variations hémodynamiques des différents syndromes carcinoïdes peropératoires nous fait proposer une nouvelle définition, moins restrictive, de syndrome carcinoïde peropératoire. Un syndrome carcinoïde peropératoire « hypertensif » pourrait correspondre à toute poussée hypertensive d'au moins 35%, survenant dans un délai de cinq à dix minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur et qui régresse d'au moins 20% après l'injection de celui-ci. Un syndrome carcinoïde « hypotensif » pourrait correspondre à toute diminution de la PAS d'au moins 25-30%, survenant dans un délai de cinq minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur et qui régresse de plus de 20% après l'injection de celui-ci.

L'analyse des facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire a été réitérée en ne prenant en compte que les syndromes carcinoïdes répondant à notre proposition de définition. Vingt-six patients ont présenté un syndrome carcinoïde selon notre nouvelle définition. Les caractéristiques des patients ayant présenté un syndrome carcinoïde ont été comparées à celles des patients n'en ayant pas présenté (tableau 9). Les patients qui ont présenté un syndrome carcinoïde peropératoire, selon nos propositions de définition, ont reçu significativement moins d'antihistaminiques en prémédication que les patients n'ayant pas présenté de syndrome carcinoïde peropératoire (54% vs 78 %, $p=0,05$).

Tableau 9 : Analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire répondant aux définitions proposées (ND : Données manquantes)

	Absence de syndrome carcinoïde peropératoire N=55	Présence d'au moins un syndrome carcinoïde peropératoire N=26	p
Syndrome carcinoïde préopératoire	31 (56)	18 (69)	0,39
Diarrhée	25 (45)	14 (54)	0,64
Flush cutané	26 (47)	16 (61)	0,34
Cardiopathie carcinoïde	3 (6)	4 (15)	0,21
Métastases hépatiques	37 (67)	22 (85)	0,12
Taux urinaire élevé de 5-HIAA (ND = 17)	26 (56)	14 (78)	0,15
Antihistaminique préopératoire	43 (78)	14 (54)	0,05
Vasopresseurs peropératoires			
Ephédrine	49 (89)	22 (85)	0,72
Phényléphrine	17 (31)	11 (42)	0,45
Noradrénaline	7 (13)	4 (15)	0,74
Résection hépatique	7 (13)	5 (19)	0,51

4.7- Période postopératoire

Un seul patient a présenté en postopératoire une crise carcinoïde conduisant à son décès au 4^{ème} jour. Ce patient, aux ATCD de TNE très sécrétante avec une symptomatologie préopératoire très prononcée, a présenté en postopératoire un tableau de choc cardiogénique réfractaire avec des troubles du rythme conduisant à son décès malgré les mesures de réanimation qui avaient été mises en place et l'administration d'octréotide à fortes doses.

5- Discussion

5.1- Analyse des résultats

5.1.1- Facteurs associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire

L'analyse des facteurs pouvant être associés à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les patients ayant présenté une manifestation carcinoïde peropératoire et ceux n'en ayant pas présenté.

Il n'y avait pas plus de vasopresseurs administrés chez les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoire. Sous couvert d'une administration périopératoire d'octréotide, l'administration de vasopresseurs semble sûre. Une manifestation suspecte de syndrome carcinoïde suivant l'introduction de noradrénaline était retrouvée chez deux patients de notre étude. Pour ces patients, il n'a pas été relevé d'effet paradoxal hypotenseur secondaire à la mise en place de noradrénaline. Il s'agissait dans les deux cas d'une poussée hypertensive. Pour un patient, il s'agissait d'un épisode unique peropératoire qualifié de suspect et pour l'autre patient, il s'agissait d'un épisode unique de syndrome carcinoïde peropératoire qualifié de probable. En effet, pour ce dernier, il n'y a pas eu d'injection d'octréotide réalisée et des facteurs confondants avec l'anesthésie ne permettaient pas de le qualifier de syndrome carcinoïde très probable. Lors de l'initiation d'un traitement par noradrénaline, il est fréquent d'avoir une période d'instabilité hémodynamique tant que le débit de noradrénaline n'est pas stabilisé. L'interprétation d'une poussée hypertensive dans ce contexte est donc difficile. Pour les onze patients qui ont nécessité la mise en place de noradrénaline peropératoire, il n'y a donc pas eu d'effet paradoxal suivant son introduction et pour deux patients, les manifestations présentées n'ont pas permis de conclure à un syndrome carcinoïde très probable. Les dernières études retrouvent également une sécurité d'utilisation des vasopresseurs (23, 26). Il ne semble donc pas justifié de ne pas prendre en charge, par l'administration de vasopresseurs, lorsque cela est nécessaire, une hypotension peropératoire. Nos résultats sont cependant à interpréter avec précaution en raison du faible nombre de patients concernés par l'administration de noradrénaline peropératoire.

Afin de s'affranchir des syndromes carcinoïdes éventuellement classés comme tel à tort, l'analyse a été réitérée en ne prenant en compte que les syndromes carcinoïdes répondant à notre nouvelle définition. A nouveau, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes hormis une fréquence augmentée de prémédication par antihistaminiques chez les patients n'ayant pas présenté de syndrome carcinoïde peropératoire. Parmi les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde, tous types confondus, ou seulement ceux répondant à notre

nouvelle définition, il y avait plus de patients ayant une cardiopathie carcinoïde, des métastases hépatiques ou un taux urinaire élevé de 5-HIAA mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Il paraît donc nécessaire de poursuivre une prise en charge similaire de tous les patients, quel que soit le stade de leur pathologie. Il n'est en effet pas possible de prévoir la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire. Un manque de puissance lié à un nombre de patient limité nous empêche probablement de conclure sur certains facteurs de risque potentiels de syndrome carcinoïde peropératoire : la présence d'un syndrome carcinoïde préopératoire, de métastases hépatiques, d'une cardiopathie carcinoïde et d'un taux urinaire élevé de 5-HIAA. Chez ces patients, il paraît légitime de poursuivre des doses supérieures d'octréotide en périopératoire.

La présence de métastases hépatiques a pour conséquence une métabolisation hépatique altérée des médiateurs sécrétés par la tumeur. A cela s'ajoute le fait que les métastases hépatiques sont sécrétantes. Dans notre population, la présence de métastases hépatiques était plus fréquente chez les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoire mais de façon non significative (67 % vs 85 %, $p=0,12$). Nos résultats contrastent avec ceux de Massimino *et al.* qui retrouvaient en analyse multivariée une association entre la présence de métastases hépatiques et la survenue de complications périopératoires (23). Condron *et al.* retrouvaient également cette association en analyse uni et multivariée ($OR=3,38$, $p=0,037$) (26).

La présence d'une cardiopathie carcinoïde témoigne d'une circulation fréquente et prolongée de médiateurs hormonaux ayant entraîné des lésions valvulaires. Cette atteinte est le reflet d'une pathologie sévère qui pourrait prédire un risque de survenue de complications carcinoïdes périopératoires. A cela s'ajoute le stade de la cardiopathie et son contrôle qui pourraient être des facteurs aggravants d'instabilité hémodynamique peropératoire. Kinney *et al.* retrouvaient une fréquence accrue de complications périopératoires chez les patients atteints d'une cardiopathie carcinoïde (53% vs 15%, $p=0,002$) (19). A l'inverse, Condron *et al.* ne retrouvaient pas d'association entre la présence d'une cardiopathie carcinoïde et des complications périopératoires en analyse univariée ou multivariée (26). Il y avait une fréquence supérieure de cardiopathie carcinoïde chez les patients de notre étude ayant présenté un syndrome carcinoïde mais qui n'était pas statistiquement significative (15% vs 6%, $p=0,21$). Une explication pourrait être la faible prévalence de l'atteinte cardiaque dans notre population qui est inférieure à celle retrouvée dans les différentes études. Plusieurs auteurs rapportent une prévalence pouvant aller jusqu'à 40 à plus de 50 % des patients chez ceux ayant développé un syndrome carcinoïde (5, 11–14). Trois patients de notre étude n'ont pas bénéficié de la réalisation d'une ETT préopératoire à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde. L'hypothèse d'un défaut de dépistage dans notre population est donc peu probable afin d'expliquer cette faible prévalence de cardiopathie carcinoïde. Par ailleurs, tous les patients avaient une cardiopathie soit opérée et stabilisée soit une cardiopathie asymptomatique découverte à l'ETT. Nos

résultats n'auraient donc peut-être pas été similaires en cas de cardiopathie carcinoïde mal stabilisée.

Kinney *et al.* retrouvaient un taux urinaire de 5-HIAA significativement plus élevé chez les patients ayant présenté des complications périopératoires (200 vs 78 mg/24h, $p<0,006$) (19). En chirurgie cardiaque, Weingarten *et al.* rapportaient un besoin en vasopresseurs peropératoires plus important chez les patients présentant un taux urinaire élevé de 5-HIAA (266 μ g vs 141 μ g, $p=0,03$), suggérant une instabilité hémodynamique plus importante chez ces patients (31). Un taux urinaire élevé de 5-HIAA était retrouvé chez 50% des patients de notre étude et n'était pas différent entre les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoires et ceux n'en ayant pas présenté. Ces résultats sont à interpréter avec prudence car le dosage n'était pas disponible pour 17 patients (21%). Une association avec un syndrome carcinoïde peropératoire n'a donc peut-être pas pu être mise en évidence.

La présence d'un syndrome carcinoïde préopératoire témoigne d'une libération systémique des médiateurs hormonaux sans métabolisation hépatique ou dépassant les capacités de celle-ci. Une importante partie de la population (73%) présentait une pathologie à un stade métastatique ce qui explique probablement l'importance de la prévalence du syndrome carcinoïde préopératoire. En effet, 60% des patients de l'étude présentaient un syndrome carcinoïde et 70% des patients porteurs de métastases hépatiques présentaient un syndrome carcinoïde. Ceci est supérieur aux données de la littérature qui retrouvent une prévalence de syndrome carcinoïde de 10 à 20% pouvant aller jusqu'à 30% chez les patients métastatiques (2, 5). La prévalence des syndromes carcinoïdes chez les patients présentant des métastases hépatiques pourrait donc bien être supérieure, jusqu'à 60-70%, puisque certains travaux trouvaient déjà une fréquence de syndromes carcinoïdes comparables aux nôtres (19, 23, 26).

La symptomatologie du syndrome carcinoïde préopératoire était comparable aux données des dernières études qui rapportent une prépondérance des flushs cutanés et des diarrhées dans des taux similaires entre 75 et 85% (2, 5, 13). En revanche, il n'a pas été reporté de cas de bronchospasme attribuable à une manifestation carcinoïde dans notre population.

La présence d'un syndrome carcinoïde préopératoire pourrait être un facteur de risque de présenter un syndrome carcinoïde peropératoire mais les études sont actuellement discordantes. Massimino *et al.* ne retrouvaient pas de lien entre la présence d'un syndrome carcinoïde préopératoire et la survenue de complications peropératoires (12 vs 11, $p=0,46$) (23). Plus récemment, Condron *et al.*, retrouvaient une association entre la présence d'un syndrome carcinoïde préopératoire et la survenue de complications carcinoïdes peropératoire en analyse uni et multivariée (OR=4,5, $p=0,014$) (26). Les patients de notre étude ayant présenté une manifestation carcinoïde peropératoire n'avaient pas une symptomatologie préopératoire différente de celle des

patients n'en ayant pas présenté. Ces résultats pourraient être expliqués par le protocole d'administration périopératoire d'octréotide. Les patients présentant un syndrome carcinoïde préopératoire recevaient une dose supérieure d'octréotide pouvant permettre un meilleur contrôle des symptômes et rendre le risque de syndrome carcinoïde peropératoire similaire à celui des patients asymptomatiques avant la chirurgie. Les syndromes carcinoïdes peropératoires surviennent même chez les patients asymptomatiques au préalable. Il est donc nécessaire de se préparer à la prise en charge d'un syndrome carcinoïde quelle que soit la symptomatologie du patient en préopératoire.

Nos résultats s'appliquent aux patients bénéficiant du protocole local d'octréotide. En raison de l'hétérogénéité des modalités d'administration et des définitions employées, ils nécessitent des études complémentaires afin de conclure de manière plus robuste sur les différents facteurs de risque de syndrome carcinoïde peropératoire.

5.1.2- Description des syndromes carcinoïdes peropératoires

Peu d'études permettent d'estimer la fréquence de survenue des syndromes carcinoïdes peropératoires. Kinney *et al.* retrouvaient une fréquence d'administration d'octréotide peropératoire de 38% (19). Massimino *et al.* retrouvaient 24% de complications peropératoires rattachées à un syndrome carcinoïde (23). Condrón *et al.* en 2016, rapportaient la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire chez 30% des patients (26). La fréquence de survenue des syndromes carcinoïdes de notre population semble supérieure à celle de ces études mais l'analyse des manifestations hémodynamiques révèle que certains épisodes ont probablement été qualifiés à tort de syndrome carcinoïde. Elle pourrait être surestimée dans ce travail.

La symptomatologie du syndrome carcinoïde peropératoire est différente de celle décrite par le patient lors de l'interrogatoire. Les troubles digestifs qui dominent le syndrome carcinoïde préopératoire ne sont pas présents et les flushs cutanés ne sont pas toujours remarqués sous les champs opératoires. Les manifestations hémodynamiques étaient toujours présentes car pour tous les syndromes carcinoïdes peropératoires, une variation tensionnelle était retrouvée. Les syndromes carcinoïdes s'exprimaient plus souvent par une poussée hypertensive (91%) que par une hypotension (29%). Nos résultats contrastent avec les études qui retrouvent une présentation majoritairement sur le mode hypotensif. En effet, Massimino *et al.* retrouvaient chez 19% des patients, des épisodes d'hypotension peropératoire définie comme une PAS inférieure à 80 mmHg durant dix minutes (23). Condrón *et al.* en 2016, publiaient une étude détaillant plus spécifiquement la symptomatologie des syndromes carcinoïdes peropératoires (26). Un syndrome carcinoïde était défini comme une instabilité hémodynamique, définie par une PAS supérieure à 180 mmHg ou inférieure à 80mmHg,

non imputable à d'autres facteurs (comme un saignement chirurgical ou une compression cave). Dans 76% des cas, celui-ci se manifestait par une hypotension et dans 7% des cas, il s'agissait d'une poussée hypertensive ou d'une tachycardie. Une explication pourrait être un régime d'administration périopératoire d'octréotide différent. Comme souligné plus haut, les recommandations proposent des schémas d'administrations différents à des posologies très variées. Dans le travail de Condron *et al.*, les patients recevaient en préopératoire un bolus d'octréotide de 500 µg suivi d'une perfusion IVSE de 500 µg.h⁻¹ en peropératoire (26). Cela est bien supérieur aux doses administrées dans notre protocole. Un effet dose dépendant de l'octréotide sur les différents médiateurs sécrétés par la TNE pourrait exister et expliquer des symptomatologies variables selon les posologies. Par ailleurs, la voie d'administration de l'octréotide pourrait également avoir des effets différents sur la symptomatologie présentée. En effet, les différents analogues et les différentes formulations de la somatostatine présentent des affinités différentes pour les cinq récepteurs à la somatostatine. Les TNE, selon leur différenciation, expriment également à différents niveaux ces récepteurs à la somatostatine (32, 33). Par des mécanismes d'action complexes, les molécules choisies pour le traitement au long cours, la voie d'administration choisie en périopératoire et la posologie employée pourraient entraîner des effets cellulaires et donc une symptomatologie variable.

Afin d'essayer de caractériser au mieux les syndromes carcinoïdes peropératoires, chaque manifestation suspecte d'un syndrome carcinoïde a été étudiée. Trois types de syndrome carcinoïde ont été définis : suspect, probable et très probable. Un seuil de mesure de PA ou de FC n'a pas été retenu pour la définition d'un syndrome carcinoïde mais plutôt un seuil de variation de la PA ou de la FC. En effet, sans cause anesthésique ou chirurgicale évidente, une variation de PAS de 140 mmHg à 90 mmHg en moins de cinq minutes, par exemple, doit faire évoquer un syndrome carcinoïde et initier un traitement sans délai. La notion de délai de survenue des manifestations a été intégrée dans la définition car dans notre expérience, ces manifestations hémodynamiques surviennent dans un délai relativement bref qui a été fixé à cinq minutes. Enfin, il semblait important d'intégrer la présence d'une réversibilité, au moins partielle, des manifestations carcinoïdes après injection d'octréotide. Celle-ci plaide *a posteriori* en faveur du diagnostic de syndrome carcinoïde. En effet, l'administration d'octréotide peropératoire permet une régression des troubles et prévient l'évolution du syndrome carcinoïde vers une crise carcinoïde (5, 19, 25, 27).

5.1.2.1 - Etude des syndromes carcinoïdes « hypertensifs »

L'étude des variations tensionnelles des syndromes carcinoïdes très probables permettait de mettre en évidence une augmentation médiane de la PAS, PAM et PAD de 50% durant le syndrome carcinoïde qui régressait d'au moins 20% dans les cinq minutes après l'injection d'octréotide. Les effets sur la FC étaient moindres avec une variabilité autour de 10%.

Les épisodes de syndromes carcinoïdes probables étaient tous évocateurs d'un syndrome carcinoïde peropératoire mais ne répondaient pas à tous les critères du syndrome carcinoïde très probable. La médiane de variation de la PAS, PAM et PAD durant le syndrome carcinoïde était de 35%. La médiane de réversibilité de la PAS et de la PAM était de 22,0% et de 17,6% pour la PAD. L'étude des critères manquants pour répondre à la définition de syndrome carcinoïde très probable montrait que dans plus de 50% des cas, l'épisode avait été classé probable et non très probable car la variation de la PA était de moins de 40%. Notre proposition de définition de syndrome carcinoïde très probable est donc probablement trop restrictive avec un seuil de variation tensionnelle trop élevé. Le seuil de variation de la PA pourrait donc être rediscuté avec une nouvelle définition proposant un seuil de 35%.

Pour 48% des syndromes carcinoïdes probables, il n'y avait pas eu d'injection de bolus d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur. L'origine « carcinoïde » de cette variation tensionnelle pourrait être remise en question. En effet, plusieurs facteurs peuvent expliquer une variation tensionnelle peropératoire, surtout si sa variation est moindre. Une autre explication de la réversibilité des accès hypertensifs sans injection d'octréotide pourrait être la suppression du facteur déclenchant comme l'arrêt de la manipulation tumorale ou une pause chirurgicale. Cependant, l'absence de précision supplémentaire dans le dossier d'anesthésie ne nous permettait pas d'identifier les syndromes carcinoïdes régressant, sans injection d'octréotide, après arrêt du facteur déclenchant.

Le délai de survenue des variations tensionnelles pourrait également être discuté puisque 14% des syndromes carcinoïdes probables survenaient dans un délai de cinq à dix minutes. La période d'installation des variations hémodynamiques pourrait donc être supérieure entre cinq et dix minutes. En effet, devant des manifestations hémodynamiques suggérant un syndrome carcinoïde peropératoire, l'anesthésiste va administrer de l'octréotide sans attendre afin d'éviter l'évolution vers une crise carcinoïde. Condron *et al.* préconisaient également un traitement d'une variation hémodynamique dans un délai inférieur à dix minutes (26).

Les syndromes carcinoïdes suspects étaient repérés sur le registre d'anesthésie par les boli d'octréotide réalisés et ne remplissaient aucun critère des syndromes carcinoïdes très probables et probables. La survenue d'un éventuel flush cutané motivant l'injection d'octréotide n'était pas

précisée et il n'était pas possible d'identifier le motif d'administration d'octréotide. L'étude de leurs variations hémodynamiques montrait des variations minimales, probablement physiologiques. Nous ne pouvions donc pas affirmer la correspondance avec la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire.

L'analyse des épisodes hypertensifs nous fait donc proposer une nouvelle définition, moins restrictive, du syndrome carcinoïde peropératoire hypertensif qui serait : « toute poussée hypertensive d'au moins 35%, survenant dans un délai de cinq à dix minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur et qui régresse d'au moins 20% après l'injection de celui-ci ».

5.1.2.2- Etude des syndromes carcinoïdes « hypotensifs »

L'étude des variations tensionnelles des épisodes de syndrome carcinoïde très probables montrait une variation plus importante de la PAS (médiane de 49 %) que de la PAM et PAD (médiane de 24 et 16% respectivement). Les variations de la FC étaient mineures et non significatives cliniquement. La réversibilité à l'injection d'octréotide était plus marquée avec une régression d'au moins 50% de la PAS, PAM et PAD. Les variations tensionnelles des syndromes carcinoïdes probables étaient également plus marquées sur la PAS (médiane de 28%) que sur la PAM et la PAD (médiane de 15 et 9% respectivement). Les critères manquants pour retenir le diagnostic de syndrome carcinoïde très probable étaient une variation tensionnelle inférieure à 40% dans 73% des cas. De façon identique aux syndromes carcinoïdes hypertensifs, le seuil de variation tensionnel pourrait donc être rediscuté.

Le délai de survenue de l'hypotension était supérieur à cinq minutes pour un seul patient. Il semblerait que les syndromes carcinoïdes « hypotensifs » surviennent dans un délai bref de moins de cinq minutes.

L'analyse des variations hémodynamiques nous fait proposer une nouvelle définition du syndrome carcinoïde « hypotensif », moins restrictive qui serait : « toute diminution de la PAS d'au moins 25 à 30%, survenant dans un délai de cinq minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur et qui régresse de plus de 20% après l'injection de celui-ci ».

5.1.3- Description de la prise en charge anesthésique

La population de patients adressée dans notre centre pour une chirurgie de résection de TNE de l'intestin grêle est d'un âge superposable à celui rapporté dans les différentes études. L'âge moyen rapporté au moment du diagnostic est de 60-65 ans (2, 5). Nous n'avons pas mis en évidence une prédominance de sexe avec un ratio sexe féminin : sexe masculin proche de 1. Ces caractéristiques démographiques sont superposables à celles d'une cohorte de 97 patients étudiée par Massimino *et al.* (23), celle de 119 patients de Kinney *et al.* (19) et celle de Condron *et al.* (26) qui retrouvaient un âge moyen de 59 ans ainsi que l'absence de prédominance d'un sexe. Probablement en raison du jeune âge, peu de patients ont de lourdes comorbidités puisque dans notre population, 80 % des patients avaient un score ASA de 1 ou 2 et seulement 43% des patients présentaient des ATCD cardiovasculaires comme une HTA ou une insuffisance cardiaque. Les trois patients pour lesquels aucune ETT n'a été retrouvée dans le dossier médical avaient été pris en charge avant 2013. Une meilleure connaissance des recommandations et de la cardiopathie carcinoïde au sein de l'équipe chirurgicale et anesthésique explique la réalisation systématique, depuis, d'une ETT en préopératoire.

Le stress étant connu comme facteur déclenchant de syndrome carcinoïde, il est fortement suggéré dans certaines études d'administrer une prémédication systématique par antihistaminique, bien que son bénéfice n'ait jamais été démontré (5, 15). Actuellement, l'administration systématique d'une prémédication à visée anxiolytique est remise en cause en chirurgie et, si celle-ci est nécessaire, le choix de l'hydroxyzine semble peu approprié (34). L'importante proportion de prémédication par antihistaminique s'explique par la période de l'étude. En effet, une prémédication par hydroxyzine était systématique avant 2014. Les patients de l'étude qui ont présenté un syndrome carcinoïde peropératoire, avaient reçu significativement moins d'antihistaminiques en prémédication que les patients n'ayant pas présenté de syndrome carcinoïde peropératoire. Nous ne pouvons pas conclure à un effet protecteur et préventif des antihistaminiques. En raison du faible niveau de preuve scientifique, il n'est pas licite de poursuivre une prescription systématique d'hydroxyzine en prémédication afin de prévenir un syndrome carcinoïde lié au stress et diminuer le relargage d'histamine par la tumeur.

L'objectif étant une imprégnation du patient plusieurs heures avant la chirurgie, il est important que l'administration d'octréotide soit débutée dès l'admission du patient en service de chirurgie. Le taux d'adhésion au protocole sur la période de l'étude était de 79%. Onze patients (13,5%) ont reçu une dose inférieure à celle qui était prévue. Ceci a pu influencer les résultats. Il est donc nécessaire de renforcer la diffusion du protocole aux équipes chirurgicales, anesthésiques et paramédicales.

Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie par le BIS a débuté en 2011 pour devenir systématique à partir de 2015. Il semble nécessaire pour ce type de chirurgie, à risque de variations hémodynamiques répétées, d'utiliser ce moyen de monitoring afin de détecter une inadaptation de la profondeur de l'anesthésie au cours des variations tensionnelles. Les moyennes de valeurs de BIS relevées dans l'étude montrent des chiffres plutôt bas (BIS maximal moyen : 49,6 et BIS minimal moyen : 31,6). Malgré les limites de la mesure du BIS et de ces valeurs, une attention doit être portée quant à une tendance à une profondeur d'anesthésie trop importante pouvant influencer le besoin en vasopresseurs.

Tous les patients étaient équipés d'une VVC dans un but double : une éventuelle administration de noradrénaline peropératoire et la mise en place d'une nutrition parentérale en postopératoire. En cas de possibilité de mise en place de voies veineuses de bon calibre et en l'absence de pathologie cardiovasculaire spécifique, l'ajout d'une VVC dans la perspective d'introduction peropératoire de noradrénaline pourrait être remis en cause. Depuis quelques années, l'implémentation des protocoles de réhabilitation précoce en chirurgie digestive permet une réalimentation rapide du patient. La mise en place d'une VVC pour nutrition parentérale pourrait se justifier dans un second temps en cas de complications postopératoires et d'un réseau veineux périphérique pauvre rendant impossible l'administration de nutrition parentérale par voie périphérique. L'équipement habituel systématique d'un patient par une VVC pourrait être réévalué à quelques situations spécifiques : absence de possibilité de voie veineuse périphérique de bon calibre, pathologie cardiovasculaire préexistante rendant probable la nécessité de vasopresseurs peropératoires et complications digestives postopératoires ne permettant pas la reprise d'une alimentation orale précoce. Le monitoring hémodynamique peropératoire a été réalisé par la mesure continue de la PA et/ou l'estimation du débit aortique par doppler œsophagien. Contrairement à la mise en place d'une VVC, la mesure continue de la PA devrait être d'indication systématique afin de détecter précocement les variations tensionnelles. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs significativement plus fréquents chez les patients présentant un syndrome carcinoïde peropératoire. Il est difficile de prédire la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire. Tous les syndromes carcinoïdes s'étant exprimés par une variation tensionnelle, équiper les patients d'un cathéter artériel selon le stade de la pathologie ou la présence d'un syndrome carcinoïde préopératoire semble à risque de méconnaître un syndrome carcinoïde peropératoire. Du fait de la disponibilité permanente au bloc opératoire du doppler œsophagien, celui-ci devrait être, en l'absence de contre-indication, un outil supplémentaire de monitoring hémodynamique peropératoire systématique (35, 36).

La prise en charge des syndromes carcinoïdes peropératoires se faisait par l'injection de bolus d'octréotide à des doses moindres que celles décrites dans d'autres études. En effet, Massimino *et al.* ainsi que Condron *et al.* rapportaient des boli de 250 à 500 µg (23, 26). Kinney *et al.* rapportaient des doses de 50 à 1000 µg par voie IV ou sous cutanée (19). En chirurgie cardiaque, au cours des remplacement valvulaires, des doses d'octréotide de 20 à 1000 µg ont été reportées avec une efficacité clinique (12, 31). Les recommandations anglaises de 2012 préconisaient l'administration de bolus d'octréotide de 100 à 500 µg et les recommandations nord-américaines de 2010 des boli d'au moins 250 µg (24, 25). L'étude de Seymour *et al.* lors d'une analyse sur l'efficacité de fortes doses a permis de conclure à l'efficacité de doses variant de 50 à 500 µg sans pouvoir conclure au bénéfice de doses supérieures (27). Seulement quelques patients de notre étude ont nécessité jusqu'à trois boli afin de contrôler les symptômes d'un syndrome carcinoïde suggérant alors l'efficacité de doses plus faibles. Les effets secondaires de l'octréotide utilisé en périopératoire ne sont pas comparables à ceux d'un traitement au long cours. Un déséquilibre glycémique peut survenir, nécessitant un contrôle régulier de la glycémie capillaire. Il n'y a pas eu de troubles de conduction ou du rythme cardiaque comme cela a pu être décrit par Dilger *et al.* (29). Seymour *et al.* ne retrouvaient également pas d'effet secondaire cardiaque lors de l'utilisation de plus fortes doses d'octréotide (27).

Seulement deux patients ont présenté un syndrome carcinoïde après induction anesthésique. Il s'agissait d'un syndrome carcinoïde probable dans les deux cas pour lequel aucun bolus d'octréotide n'a été réalisé par l'anesthésiste-réanimateur. Il n'a pas été possible d'identifier leur période de survenue par rapport à l'intubation orotrachéale, stimulus douloureux qui a pu déclencher un syndrome carcinoïde ou une variation tensionnelle liée à un défaut d'analgésie. Il ne semble pas y avoir eu de syndrome carcinoïde consécutif à l'induction et aux agents d'anesthésie utilisés. Cela est concordant avec les différentes études qui rapportent une sécurité d'utilisation de ces médicaments (5, 28).

Malgré une proximité avec les vaisseaux mésentériques et l'importance du geste chirurgical, il s'agit d'une chirurgie peu hémorragique puisque seulement deux patients ont nécessité une transfusion sanguine. Ces patients n'avaient pas eu de tumorectomie hépatique associée. Une hémostase soigneuse tout au long de la chirurgie explique nos résultats. Massimino *et al.* rapportaient des pertes sanguines moyennes de 430 ml chez les patients ayant présenté des complications peropératoires et de 200 ml en moyenne chez les patients qui n'en avaient pas présenté. Une transfusion était nécessaire chez 17% des patients ayant présenté des complications carcinoïdes peropératoires contre 2,7% pour le groupe sans complication (23).

A l'exception de quelques patients, toutes les chirurgies ont été réalisées par le même chirurgien. Il s'agit d'une chirurgie longue et une attention particulière doit donc être portée à la prévention des complications spécifiques liées au temps opératoire. Condron *et al.* rapportaient également une durée d'anesthésie moyenne de 318 minutes (26).

Un patient a présenté une crise carcinoïde conduisant à son décès au quatrième jour en postopératoire. Les décès imputables à une crise carcinoïde sont d'évaluation difficile. Kinney *et al.* rapportaient un taux de mortalité de 2,5% et Massimino *et al.* de 2% mais en lien avec d'autres causes (19, 23). Condron *et al.* rapportaient trois patients pour lesquels la chirurgie avait été interrompue en raison d'une crise carcinoïde réfractaire, sans qu'il soit précisé si ces patients correspondaient aux trois décès (2%) de l'étude (26). Seymour *et al.*, dans sa méta-analyse regroupant dix-huit études, ne rapportaient pas de décès imputable à une crise carcinoïde (27). La période postopératoire reste une période à risque de syndrome carcinoïde. Les patients bénéficiaient du protocole d'octréotide IVSE avant une décroissance progressive.

5.2- Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique étudiant la prise en charge anesthésique et chirurgicale des patients atteints de TNE pouvant être à l'origine d'un biais de sélection. Nos résultats ne sont ainsi pas forcément extrapolables à d'autres centres et d'autres patients atteints de la même pathologie. Cependant, il s'agit d'une pathologie rare, prise en charge uniquement dans quelques centres de référence en France. En effet, un réseau national de prise en charge spécifique des patients présentant ce type de tumeur composé de centres experts, RENATEN (Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires), a été développé sur l'ensemble du territoire français, afin de proposer le traitement le plus adapté à chaque patient et d'améliorer le pronostic de ces maladies. Il existe un réseau du même type à l'échelle européenne, l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), auquel participent deux centres en France. La seule façon de s'affranchir de ce biais aurait été de conduire une étude multicentrique sur ces deux centres en France. A notre connaissance, il s'agit de la première étude clinique, en anesthésie, s'intéressant à ce sujet en France.

Le caractère rétrospectif engendre un biais lié au recueil des données. En effet, des données pouvaient être manquantes dans certains dossiers médicaux. Il s'agissait principalement des taux urinaires de 5-HIAA. Cependant l'analyse de l'ensemble des éléments du dossier médical a permis, dans la majorité des cas, d'effectuer un recueil de données exhaustif. Les différents éléments d'analyse du dossier d'anesthésie peropératoire (variations tensionnelles lors des syndromes

carcinoïdes, recueil d'éventuels facteurs confondants avec la gestion anesthésique et facteurs déclenchant du syndrome carcinoïde peropératoire) n'étaient pas toujours notifiés de façon claire et ont pu influencer en partie les résultats.

Notre travail étudiait les patients opérés de TNE de l'intestin grêle bénéficiant du protocole local d'octréotide. Les patients pris en charge antérieurement à la mise en place de ce protocole ou dans le cadre de l'urgence n'ont pas été inclus dans l'étude. Les recommandations sur les modalités d'administration de l'octréotide périopératoire étant hétérogènes, nos résultats ne sont pas forcément extrapolables avec d'autres protocoles d'administration de l'octréotide. Néanmoins, notre protocole pourrait constituer une proposition pour d'autres centres. En effet, il semblerait qu'il soit efficace car il n'a pas été relevé de crise carcinoïde peropératoire sur l'ensemble de la période étudiée ni de syndrome carcinoïde résistant à l'administration de bolus ou encore d'effet secondaire délétère à ces posologies.

La définition utilisée afin de classer les différents syndromes carcinoïdes peropératoires n'a pas été validée antérieurement par d'autres études. Il s'agit d'une définition élaborée au sein d'une équipe médicale entraînée à la prise en charge de ces patients. Celle-ci constitue une base de réflexion qui pourrait permettre d'harmoniser les définitions employées et servir de référence pour des études ultérieures. Bijker *et al.* soulignaient l'hétérogénéité des définitions proposées dans les différentes études pour définir une hypotension artérielle peropératoire (37). L'incidence des hypotensions artérielles peropératoires pouvait varier entre 5 et 99% en fonction de la définition choisie. En effet, celle-ci est variable selon les études et dépend de nombreux critères comme la méthode de mesure de la PA (invasive ou pression non invasive avec intervalle de mesure), la PA retenue pour la définition (PAS ou PAM), le seuil tensionnel et/ou la variation tensionnelle par rapport à une valeur de référence (dont la définition peut être variable), la durée des manifestations hémodynamiques et la réponse à une éventuelle prise en charge thérapeutique. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle une définition universelle d'accès hypotensif ou hypertensif peropératoire. Une variation tensionnelle nous paraissait plus pertinente à utiliser qu'un seuil de pression artérielle. Nous n'avons pas étudié la durée des épisodes d'hypotension ou d'hypertension artérielle peropératoire. Par ailleurs, il existait une hétérogénéité des méthodes de mesure de la PA puisqu'une partie de la population n'avait pas de mesure invasive de la PA. Le caractère rétrospectif du recueil nous incite donc à la prudence quant à l'interprétation de ces données. Malgré les biais engendrés par le recueil de données, il s'agit de la première étude qui s'intéresse aux manifestations hémodynamiques des syndromes carcinoïdes et propose une définition englobant les variations tensionnelles, leur délai de survenue et la réversibilité à l'injection d'octréotide. En l'absence de définition de référence ou « gold standard », il n'a pas été possible de tester la performance diagnostique de cette définition.

Il n'a pas été réalisé de calcul du nombre de sujets nécessaire. L'objectif était d'étudier la prise en charge anesthésique et chirurgicale depuis l'implémentation du protocole d'octréotide dans le service. La présence de facteurs associés à la survenue de syndrome carcinoïde peropératoire n'a possiblement pas pu être mise en évidence en raison d'un faible nombre de patients et d'un manque de puissance.

5.3- Perspectives

Une homogénéisation de la définition d'un syndrome carcinoïde peropératoire dans la réalisation d'une étude multicentrique ou de plus forte puissance pourrait permettre d'étudier ses facteurs de risque de survenue. Il serait ainsi intéressant de valider nos définitions de syndrome carcinoïde « hypertensif » et « hypotensif » dans d'autres études.

Une étude prospective comparant différents régimes d'administration périopératoires d'octréotide pourrait nous permettre de sélectionner le protocole le plus efficace. La compréhension du mode d'action de l'octréotide en fonction de la différenciation tumorale et de la voie d'administration employée pourrait nous aider à choisir les modalités d'administration au cas par cas pour chaque patient.

Enfin, il s'agit d'une chirurgie longue par laparotomie. Dans un objectif de réhabilitation précoce et d'analgésie multimodale, il serait intéressant d'étudier la sécurité de mise en place d'une péridurale thoracique. Celle-ci est classiquement contre-indiquée en raison du blocage nerveux sympathique qu'elle induit et de la difficulté d'interprétation des variations hémodynamiques peropératoires qu'elle ajouterait. Une alternative serait d'étudier le bénéfice de la mise en place d'une péridurale thoracique avant l'induction, utilisée pour la période postopératoire et interrompue en cas de syndrome carcinoïde postopératoire menaçant.

6- Conclusions

La chirurgie de résection des TNE de l'intestin grêle est une période à haut risque de survenue de syndrome carcinoïde. La libération des médiateurs hormonaux peut être spontanée mais aussi déclenchée par plusieurs facteurs généralement présents dans la période périopératoire. Le syndrome carcinoïde peut survenir à différents temps de la chirurgie : l'induction de l'anesthésie, l'incision, la manipulation de la tumeur par le chirurgien, la mise en place d'agents d'anesthésie classiquement contre-indiqués ou être déclenché par des facteurs comme l'hypo- ou l'hypertension artérielle, l'hypoxémie, l'hypercapnie ou encore l'hypothermie. La prise en charge de ces patients nécessite une évaluation et une préparation préopératoire rigoureuse. Les études sont actuellement discordantes concernant les facteurs de risque de survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire. Certains agents de l'anesthésie sont encore classiquement déconseillés en raison de leur rôle favorisant la survenue d'un syndrome carcinoïde. C'est le cas notamment des vasopresseurs qui pourraient même avoir un effet hypotenseur paradoxal, opposé à leur action habituelle.

L'objectif de notre étude était de décrire les syndromes carcinoïdes peropératoires et les facteurs associés à leur survenue, notamment l'utilisation de vasopresseurs, lors d'une chirurgie de résection de TNE sous couvert d'un protocole d'administration périopératoire d'octréotide. Un des objectifs secondaires était de proposer, au travers de l'analyse des manifestations hémodynamiques, une définition précise des syndromes carcinoïdes peropératoires.

Nous avons donc réalisé une étude monocentrique, rétrospective de 2007 à 2015 incluant tous les patients pris en charge pour une résection de TNE de l'intestin grêle, bénéficiant d'un protocole d'octréotide périopératoire.

Sur la période étudiée, 81 patients ont été inclus. L'analyse univariée des différents facteurs de risque n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoire et ceux n'en ayant pas présenté. Un manque de puissance lié au nombre de patients pourrait expliquer l'absence de significativité de nos résultats. Notre étude semble montrer une sécurité d'utilisation des vasopresseurs qui n'ont pas engendré d'effets paradoxaux lors de leur utilisation et pour lesquels la fréquence d'administration n'était pas supérieure chez les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoire.

L'étude des variations tensionnelles de chaque syndrome carcinoïde nous fait proposer deux définitions pour les syndromes carcinoïdes peropératoires. Ainsi un syndrome carcinoïde se manifestant par une hypertension pourrait répondre à la définition de « toute poussée hypertensive d'au moins 35%, survenant dans un délai de cinq à dix minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-

réanimateur et qui régresse d'au moins 20% après l'injection de celui-ci ». Un syndrome carcinoïde se manifestant par une hypotension pourrait être « toute diminution de la PAS d'au moins 25-30%, survenant dans un délai de cinq minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide par l'anesthésiste-réanimateur et qui régresse de plus de 20% après l'injection de celui-ci ».

Il s'agit de la première étude à proposer une définition de syndrome carcinoïde peropératoire et celle-ci nécessite d'être validée lors d'études ultérieures. Nos résultats s'appliquent aux patients bénéficiant du protocole local d'octréotide. En raison de l'hétérogénéité des modalités d'administration et des définitions employées, ils nécessitent des études complémentaires afin de les valider et de conclure de manière plus robuste sur les différents facteurs de risque de syndrome carcinoïde peropératoire.

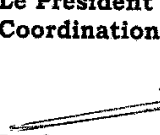
VU :
**Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est**


Professeur Gilles RODE


Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature



VU :
**Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales**


Professeur Pierre COCHAT


Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **20 OCT. 2016**

ANNEXE 1 : Proposition d'un protocole de prise en charge des patients opérés de TNE de l'intestin grêle

Consultation d'anesthésie

Interrogatoire :

- Recherche d'un syndrome carcinoïde préopératoire : flush cutané, diarrhées, douleurs abdominales, bronchospasme
- Recherche de signes cliniques évocateurs d'une cardiopathie carcinoïde
- Stade de la pathologie : présence de métastases hépatiques, éventuel traitement préopératoire, recherche de localisations extradigestives
- Recherche d'une dénutrition : perte de poids

Bilan préopératoire :

- ECG et ETT systématique
- NFP, ionogramme sanguin, bilan pré transfusionnel, $\pm$ albuminémie
- Taux urinaire de 5-HIAA

Préparation préopératoire

Prémédication : Si anxiété $\geq 6/10$

Protocole d'octréotide : Dès l'admission du patient en service de chirurgie (au moins 12h avant), débuter perfusion IVSE d'octréotide à la posologie de 40 $\mu\text{g/h}$ si patient asymptomatique et 80 $\mu\text{g/h}$ si syndrome carcinoïde préopératoire et/ou présence de métastases hépatiques et/ou présence d'une cardiopathie carcinoïde

Période peropératoire

-Poursuite du protocole d'octréotide à la même posologie. S'assurer de la disponibilité d'octréotide en salle d'intervention.

-Equiperment du patient : Monitoring PA, FC, SpO₂, EtCO₂, température centrale, BIS, TOF. Mise en place d'un cathéter artériel. Mise en place d'un moyen de monitoring hémodynamique complémentaire type Doppler oesophagien en l'absence de contre-indication.

VVC si absence de voie veineuse périphérique de bon calibre ou comorbidités cardiovasculaires rendant probable le risque d'administration de catécholamines.

Réchauffement externe par dispositif à air pulsé

Période postopératoire

-Absence de contre-indication de la morphine pour l'analgésie

-Prise en charge en unité de surveillance continue ou en réanimation 24 à 48 heures

Syndrome carcinoïde peropératoire : absence de facteur prédictif démontré

-Période à risque : incision, manipulation tumorale chirurgicale +++, échographie hépatique peropératoire

-Syndrome carcinoïde « hypertensif » : toute poussée hypertensive d'au moins 35%, survenant dans un délai de 5 à 10 minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide et qui régresse d'au moins 20% après l'injection de celui-ci

-Syndrome carcinoïde « hypotensif » : toute diminution de la PAS d'au moins 25-30%, survenant dans un délai de 5 minutes, non liée à la conduite de l'anesthésie ou à un saignement chirurgical, motivant l'administration d'octréotide et qui régresse de plus de 20% après l'injection de celui-ci

-CAT : Interruption du facteur déclenchant + bolus d'octréotide de **0,5-1 $\mu\text{g/Kg}$ IVD** $\pm$ répétés

Bibliographie

1. Oberndorfer S: Karzinoid Tumoren des Dunndarms. *Frankfurt Z Path* 1907; 1:426–432
2. Niederle B, Pape U-F, Costa F, et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasm of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103(02):125-38
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al.: One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 Jun 20; 26 (18):3063–3072
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al.: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008 Janv; 9(1):61–72
5. Mancuso K, Kaye AD, Boudreaux JP, et al.: Carcinoid syndrome and perioperative anesthetic considerations. *J Clin Anesth* 2011 Jun; 23(4):329–341
6. Botero M, Fuchs R, Paulus DA, et al.: Carcinoid heart disease: a case report and literature review. *J Clin Anesth* 2002 Feb; 14(1):57–63
7. Rupp AB, Ahmadjee A, Morshedzadeh JH, et al.: Carcinoid Syndrome-Induced Ventricular Tachycardia. *Case Rep Cardiol* 2016; 2016:9142598
8. Langer C, Piper C, Vogt J, et al.: Atrial fibrillation in carcinoid heart disease: The role of serotonin. A review of the literature. *Clin Res Cardiol* 2007 Feb; 96(2):114–118
9. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al.: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):8–19
10. Miles LF, Leong T, McCall P, et al.: Carcinoid heart disease: correlation of echocardiographic and histopathological findings. *BMJ Case Rep* 2014 Nov 14;2014
11. Patel C, Mathur M, Escarcega RO, et al.: Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J* 2014 Jun; 167(6):789–795
12. Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, et al.: Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2008 Nov; 101(5):618–626
13. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, et al.: Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008 Oct 13; 129(3):318–324
14. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, et al.: The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014 Apr 15; 173(1):29–32
15. Billard V, Cheikh M, Delaporte-Cerceau S, et al.: [Anaesthesia for endocrine tumor removal]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009 Jun; 28(6):549–563
16. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al.: Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993 Apr; 87(4):1188–1196

17. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, et al.: Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2015 Dec;22 Suppl 3:S742-9
18. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al.: Surgical Treatment of NEN of Small Bowel: A Retrospective Analysis. *World J Surg* 2016 Mar; 40(3):749–758
19. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, et al.: Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001 Sept; 87(3):447–452
20. Faggiano A, Carratù AC, Guadagno E, et al.: Somatostatin Analogues according to Ki67 index in neuroendocrine tumours: an observational retrospective-prospective analysis from real life. *Oncotarget* 2016 Feb 2;7(5):5538-47
21. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, 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* 2009 Oct 1; 27(28):4656–4663
22. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014 Jul 17; 371(3):224–233
23. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, et al.: Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol* 2013 Jun; 107(8):842–846
24. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al.: The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010 Aug; 39(6):753–766
25. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al.: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012 Jan; 61(1):6–32
26. Condrón ME, Pommier SJ, Pommier RF: Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016 Jan; 159(1):358–365
27. Seymour N, Sawh SC: Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013 May; 60(5):492–499
28. Farling PA, Durairaju AK: Remifentanyl and anaesthesia for carcinoid syndrome. *Br J Anaesth* 2004 Jun; 92(6):893–895
29. Dilger JA, Rho EH, Que FG, et al.: Octreotide-induced bradycardia and heart block during surgical resection of a carcinoid tumor. *Anesth Analg* 2004 Feb; 98(2):318–320
30. Quinlivan JK, Roberts WA: Intraoperative octreotide for refractory carcinoid-induced bronchospasm. *Anesth Analg* 1994 Feb; 78(2):400–402

31. Weingarten TN, Abel MD, Connolly HM, et al.: Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. *Anesth Analg* 2007 Nov; 105(5):1192–1199
32. Cives M, Strosberg J: The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs* 2015 May; 75(8):847–858
33. Rai U, Thrimawithana TR, Valery C, et al.: Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacol Ther* 2015 Aug; 152:98–110
34. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, et al.: Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015 Mar 3; 313(9):916–925
35. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, et al.: Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006 Sep; 93(9):1069–1076
36. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al.: Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005 Nov; 95(5):634–642
37. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, et al.: Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 2007 Aug; 107(2):213–220

Myrtille FOUCHÉ : Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle : Description et analyse du syndrome carcinoïde peropératoire et des facteurs associés à sa survenue

Résumé

Introduction

La chirurgie de résection des TNE est une période à risque de survenue de syndrome carcinoïde voire de crise carcinoïde. Les études sont discordantes concernant les facteurs de risque de survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire. Par ailleurs, il n'existe pas de définition des syndromes carcinoïdes peropératoires. L'objectif de l'étude était de décrire les syndromes carcinoïdes peropératoires et les facteurs associés à leur survenue lors d'une chirurgie de résection de TNE sous couvert d'un protocole d'administration péri-opératoire d'octréotide.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective de 2007 à 2015 incluant les patients pris en charge pour une résection de TNE de l'intestin grêle, bénéficiant d'un protocole d'octréotide périopératoire.

Résultats

Quatre-vingt-un patients ont été inclus. Quarante-cinq patients (55%) ont présenté une manifestation suspecte de syndrome carcinoïde peropératoire. L'analyse univariée des différents facteurs de risque n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les patients ayant présenté un syndrome carcinoïde peropératoire et ceux n'en ayant pas présenté. L'étude des variations tensionnelles de chaque syndrome carcinoïde nous fait proposer deux définitions des syndromes carcinoïdes peropératoires.

Discussion

Il s'agit de la première étude à proposer une définition de syndrome carcinoïde peropératoire qui nécessite d'être validée lors d'études ultérieures. Nos résultats s'appliquent aux patients bénéficiant du protocole local d'octréotide. En raison de l'hétérogénéité des modes d'administration d'octréotide et des définitions des syndromes carcinoïdes peropératoires, ils nécessitent des études complémentaires afin de les valider et de conclure sur les différents facteurs de risque de survenue des syndromes carcinoïdes peropératoires.

MOTS CLÉS : Tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle, cardiopathie carcinoïde, syndrome carcinoïde, octréotide.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Vincent PIRIOU
Membres : Monsieur le Professeur Gilles PONCET
Monsieur le Professeur Thomas WALTER
Monsieur le Docteur Thomas RIMMELÉ
Monsieur le Docteur Yves BOUFFARD

DATE DE SOUTENANCE : Le 14 novembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR : 97 Rue du président Edouard Herriot
69002 Lyon
myrtille_fouche@hotmail.com
