

Le cœur carcinoïde : L'inaperçu qui tue

Carcinoid heart disease: the unnoticed killer

Leila Abid, Rahma Kallel, Rania Hammami, Salma Charfeddine, Chadi Youssfi, Faten Triki, Dorra Abid, Samir Kammoun

Service de cardiologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines sont mal connues. Non seulement elles sont rares, mais elles sont aussi hétérogènes à cause de la grande diversité des cellules neuroendocrines dont elles dérivent. Le syndrome carcinoïde est une entité clinique liée à la sécrétion par la tumeur de médiateurs vaso-actifs. Il constitue souvent le mode de révélation de ces tumeurs. Une des complications redoutables des tumeurs neuroendocrines est le cœur carcinoïde. Il s'agit d'une atteinte grave et souvent irréversible surtout en cas de découverte tardive. La méconnaissance des signes d'appel clinique et échographique participe à la prolongation des délais diagnostiques et thérapeutiques. L'échocardiographie joue un rôle central dans la détection précoce du cœur carcinoïde. Le mode 3D pourrait être de grand apport aux phases précoces car permet de détecter les plaques carcinoïdes au niveau de l'endocarde des valves et des cavités droites. L'intérêt de l'échocardiographie réside encore dans les choix thérapeutiques et la surveillance. Les traitements anti sécrétoires comme l'octreotide ont prouvé leur efficacité sur la progression tumorale mais restent sous étudiés concernant l'efficacité sur le cœur carcinoïde. La chirurgie valvulaire serait bénéfique surtout avant la défaillance cardiaque droite. Bref, la communauté médicale en général et les cardiologues en particulier doivent être avertis des signes cliniques et échographiques du cœur carcinoïde pour raccourcir les délais au diagnostic et à la prise en charge.

Mots-clés

Tumeur neuroendocrine ;
syndrome carcinoïde ;
Cœur carcinoïde ;
insuffisance tricuspide

Summary

Patients with neuroendocrine tumors are often misdiagnosed, at least for the first stage of the disease. In fact, not only these tumors are rare but they are as heterogeneous as the neuroendocrine cells from which they are originating. Carcinoid syndrome is the clinical expression of the vasoactive substances produced by the tumor. So, it is a common clinical revelation of the disease. Carcinoid heart disease is a hazardous and irreversible complication especially in late identified cases. Thus, misdiagnosing the clinical and echocardiographic signs of this complication contribute to the long delay to the right diagnosis and treatment. Interestingly, echocardiography plays a central role in detecting carcinoid heart disease. The 3D echography may be more contributable in the beginning stage as it can identify the carcinoid plaques of fibrosis. It is also essential for discussing therapies and the follow up. Somatostatin analogs such as octreotide have been proven efficient in reducing tumor progression. This effect is not well studied in term of carcinoid heart disease. Valvular surgery when indicated is beneficial before terminal right heart failure. As a conclusion, a better acknowledgement is compulsory for all doctors and especially cardiologists to help anticipate this serious complication which is the carcinoid heart disease.

Keywords

Neuroendocrin tumor ;
carcinoid syndrome ;
carcinoid heart ;
tricuspid regurgitation ;

Correspondance

Leila Abid, service de cardiologie, Hôpital Hédi Chaker Sfax
Email : leilaabid@yahoo.fr

Les tumeurs neuroendocrines sont mal connues. Non seulement elles sont rares, mais aussi très hétérogènes à cause de la grande diversité des cellules neuroendocrines dont elles dérivent. Cependant, l'atteinte cardiaque secondaire aux médiateurs sécrétés par la tumeur est commune. Il s'agit du cœur carcinoïde, une complication redoutable des tumeurs neuroendocrines évoluées.

L'échocardiographie joue un rôle central dans le diagnostic et permet de guider la thérapeutique. Encore, l'avènement des nouvelles techniques d'imagerie comme l'échocardiographie 3D et l'IRM cardiaque a ouvert de nouveaux horizons pour une détection plus précoce de cette complication.

EPIDÉMIOLOGIE

Les tumeurs neuroendocrines sont rares, de l'ordre de 5 par 100 000 individus par an [1]. Cette incidence est remarquablement en augmentation grâce, en partie, aux avancées technologiques en Médecine qui améliorent les outils diagnostiques [1]. 90% de ces tumeurs sont de localisation gastro-intestinale. D'autres localisations ont été décrites au niveau des bronches et des gonades [2]. Certaines séries postulent que 18% des tumeurs neuroendocrines ne peuvent être localisées [3], sauf que ces rapports précèdent l'ère du PET-scan.

Le syndrome carcinoïde est observé dans 50 à 70% des patients avec tumeur neuroendocrine [3,4]. Environ la moitié de ces patients développent un cœur carcinoïde. Cette lésion constitue un tournant évolutif péjoratif de la maladie et la survie se réduit de moitié, soit 31% à 3 ans [5].

En Tunisie, on méconnaît l'incidence exacte de cette pathologie vu la grande diversité des formes anatomopathologiques de ces tumeurs. Une série tunisienne rétrospective étalée sur 11 ans a rapporté 8 cas de tumeurs neuroendocrines colorectales [6]. L'atteinte cardiaque n'a pas été rapportée dans plusieurs publications.

PATHOGÉNIE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE

La lésion élémentaire du cœur carcinoïde est un épaississement fibreux de l'endocarde sous forme de plaques désignées « les plaques carcinoïdes ». Elles sont, le plus vraisemblablement, secondaires à la stimulation de la prolifération locale de myofibroblastes et le dépôt des éléments de la matrice extracellulaire. Le médiateur incriminé selon cette hypothèse est le *Transforming Growth Factor Beta* (TGF-*Beta*) induit par les substances vaso-actives circulantes (sérotonine et les tachykinines). Curieusement, ces substances agissent surtout au niveau du cœur droit là où leurs concentrations sont plus élevées. C'est grâce aux filtres hépatiques et

pulmonaires que ces substances sont inactivées, permettant ainsi une protection relative du cœur gauche. Ceci explique donc le cas exceptionnel des tumeurs neuroendocrines bronchiques, qui sécrètent directement vers l'oreillette gauche, et donc l'atteinte cardiaque gauche est au premier plan [5].

En effet, la revue de la littérature a montré que les plaques carcinoïdes touchent essentiellement les valves cardiaques droites et l'intima de l'artère pulmonaire et des veines caves supérieure et inférieure [3,7]. L'oreillette droite peut également être touchée [8] ainsi que le sinus coronaire [9].

La fonction diastolique et systolique cardiaque droite peut être affectée par le dépôt des plaques carcinoïdes au niveau de l'endocarde des chambres cardiaques ou par les atteintes valvulaires évolutives.

Présentation clinique :

Les signes cliniques sont d'installation insidieuse avec une asthénie souvent inexplicite. Le délai moyen entre les symptômes et le diagnostic approche les deux ans [10].

Le syndrome carcinoïde constitue l'ensemble des symptômes liés à la sécrétion tumorale. Ces symptômes apparaissent le plus souvent lorsque les taux sanguins de la sérotonine et les autres médiateurs sont élevés. Ceci témoigne d'un volume tumoral important et le plus souvent de la présence de métastases hépatiques. Le syndrome carcinoïde comporte des diarrhées sécrétoires, des bronchospasmes et flushes. La sérotonine étant la plus incriminée dans cette symptomatologie sauf pour les flushes qui sont plutôt rattachés aux dérivés de tachykinines et bradykinines.

Dans les cas très avancés où la sécrétion de la sérotonine est non contrôlée, la pellagre peut se manifester. C'est l'ensemble des signes cliniques liés à un déficit en vitamine B3. En effet, son précurseur indispensable, à savoir, le tryptophane a été consommé de façon accrue par la tumeur. Elle comporte une glossite, des diarrhées, une atteinte de la peau et des phanères et une encéphalopathie [11].

Il n'est pas rare que les signes cliniques liés à l'atteinte cardiaque soient au premier plan. Un cœur carcinoïde peut se révéler par un souffle de fuite tricuspide ou des signes d'insuffisance cardiaque droite. L'atteinte cardiaque a été décrite dans les cas d'élévation des taux sanguins de sérotonines mais aussi dans les cas particuliers des tumeurs neuroendocrines bronchiques ou ovariennes dont le drainage veineux court-circuite le foie et donc peuvent être révélées d'emblée par un cœur carcinoïde [12,13].

DIAGNOSTIC ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE

L'aspect échographique du cœur carcinoïde a été décrit pour la première fois en 1981 [14]. La valve tricuspide

est la plus concernée [3] et elle constitue la première lésion révélatrice dans 20% des cas [5]. Dans de rares cas, l'atteinte de la tricuspide peut faire défaut [15]. Les plaques carciñoïdes peuvent ne pas être détectées par l'échocardiographie bidimensionnelle. Des publications récentes ont rapporté la supériorité de l'échocardiographie trans-thoracique 3D (ETT 3D) au

mode 2D dans la détection des plaques de fibrose carciñoïdes au niveau de l'endocarde des chambres cardiaques [8].

Ceci a permis d'expliquer la dysfonction diastolique associée. L'apport de l'échographie 3D réside encore dans le fait qu'elle permette une meilleure étude de tous les feuillets valvulaires des valves tricuspides

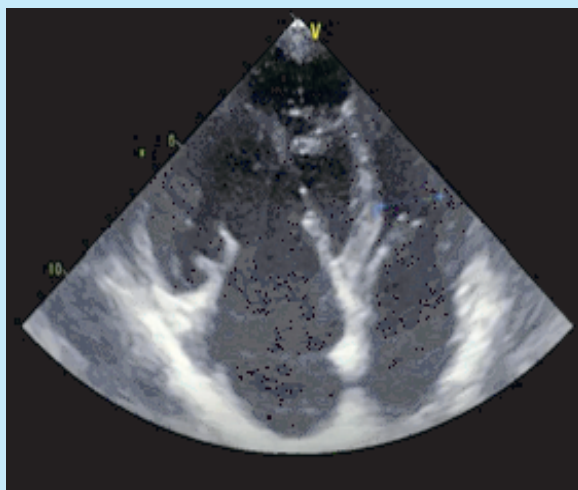


Figure 1 : Valve tricuspide figée, cavités droites très dilatées

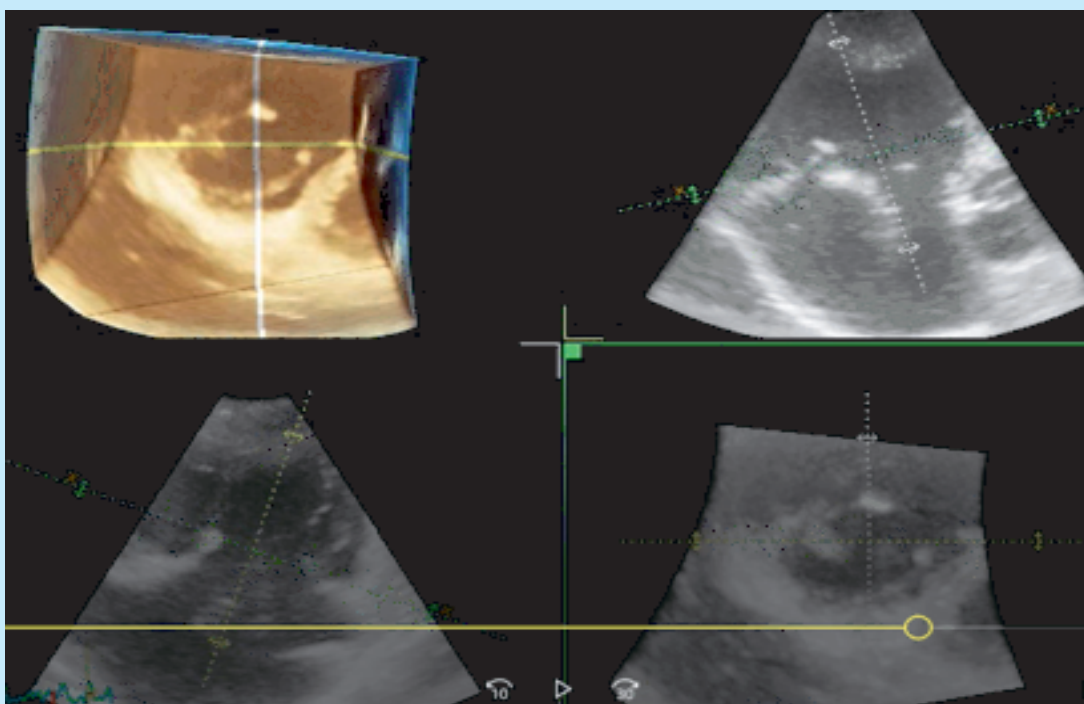


Figure 2: Vue 3D des trois feuillets de la valve tricuspide

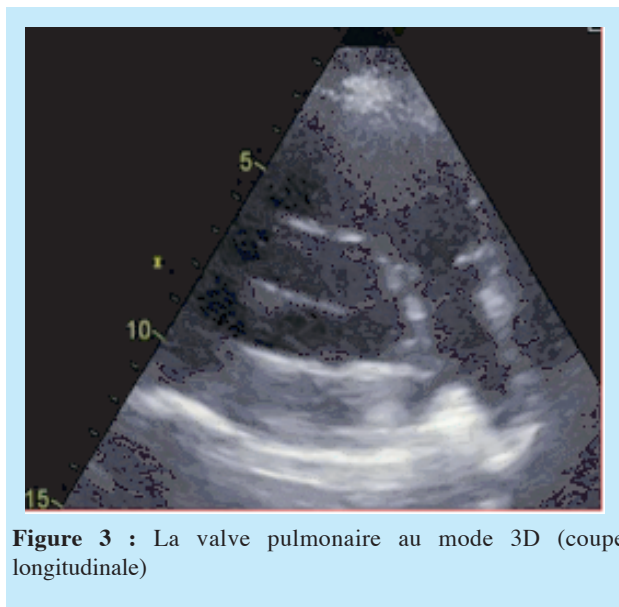


Figure 3 : La valve pulmonaire au mode 3D (coupe longitudinale)

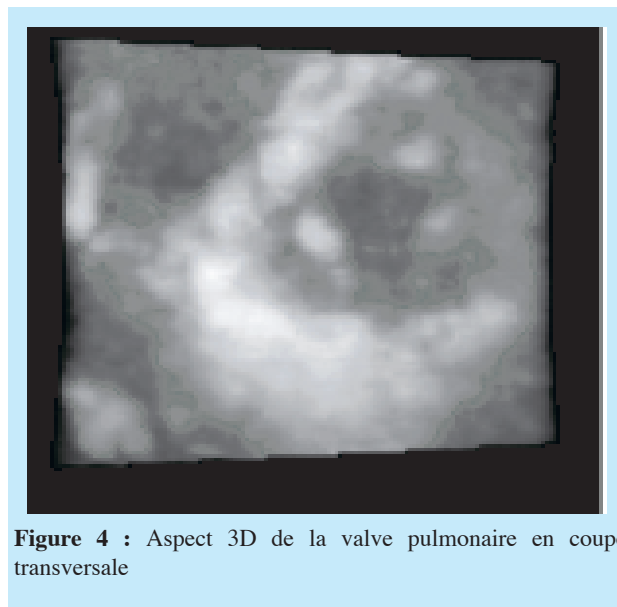


Figure 4 : Aspect 3D de la valve pulmonaire en coupe transversale

(figure 1 et 2) et pulmonaires (Figures 3 et 4) ainsi qu'un calcul plus précis de la vena contracta de la fuite tricuspide [8].

La lésion carcinoïde peut toucher aussi bien la valve que l'appareil sous valvulaire. En effet, la valve tricuspide paraît d'aspect épaissi avec une limitation nette de ses mouvements. Les cordages peuvent être raccourcis et fusionnés donnant un aspect figé à la valve en position semi-ouverte (Figure 1). Il en découle une fuite tricuspide au moins modérée à importante voire massive. Une sténose tricuspide a été aussi décrite mais plus rarement. Des gradients élevés ont été rapportés dans 25% des cas selon Moller et al [16]. L'étude du flux tricuspide en mode doppler continue montre particulièrement un flux triangulaire, dense à pic protosystolique [9]. Il est important de signaler que les calcifications valvulaires dans le cas de valvulopathie carcinoïde sont rares et constituent même un argument contre le diagnostic du cœur carcinoïde [9].

L'atteinte carcinoïde de la valve pulmonaire est souvent moins fréquente (50-69% des cas) [17]. Elle est associée dans 95 à 100% des cas à une atteinte tricuspide et elle subit les mêmes modifications. Selon les travaux de Pellikka et al, la valve pulmonaire est sténosante dans 53% des cas et fuyante dans 81 % des cas [3]. L'association sténose pulmonaire et fuite tricuspide aggrave, bien entendu, l'insuffisance cardiaque droite. Comme conséquence aux lésions valvulaires, les cavités droites peuvent être dilatées (90% des cas) et ou hypertrophiées avec un septum paradoxal décrit dans 50% des cas [3]. L'atteinte cardiaque droite joue un rôle déterminant dans l'évolution et le pronostic à moyen et long terme du patient [18].

L'atteinte du cœur gauche est beaucoup plus rare (7%

des cas) [2]. En effet, les cellules endothéliales pulmonaires ont la capacité de métaboliser la sérotonine comme les cellules hépatiques et cérébrales. L'atteinte du cœur gauche serait donc secondaire à un foramen ovale perméable, une communication inter auriculaire ou des tumeurs bronchiques dont les sécrétions détournent le filtre pulmonaire. En dehors de ces situations, des lésions cardiaques gauches ont été décrites en cas de taux très élevés de sérotonines circulantes [19]. En cas d'atteinte, il s'agit plutôt de régurgitations valvulaires.

L'échocardiographie permet également de rechercher des métastases cardiaques. Ces dernières, quoique rares, de l'ordre de 4% des localisations métastatiques [2], doivent être recherchées systématiquement. L'aspect échographique est caractéristique quand leur taille atteint un centimètre [3]. Il peut s'agir de l'unique manifestation du cœur carcinoïde [19]. Ces métastases sont homogènes et bien limitées, elles peuvent infiltrer le myocarde droit ou gauche ou même le tissu conducteur avec le risque de troubles de la conduction [3,20].

APPORT DE L'IRM CARDIAQUE

Cet examen peut apporter des renseignements précieux pour l'évaluation du cœur carcinoïde surtout pour les patients peu échogènes. L'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule droit est très fiable avec l'IRM cardiaque. Typiquement, elle montre un épaississement valvulaire et sous valvulaire en hypo-signal T1 avec rehaussement tardif après injection de gadolinium [21]. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel concerne aussi bien le

syndrome carcinoïde que l'atteinte cardiaque. Le syndrome carcinoïde avec le flush, diarrhées et bronchospasmes, n'est pas toujours de présentation typique. Il a été confondu avec les réactions allergiques surtout alimentaires [22], l'angioedème, ou les maladies intestinales comme la maladie cœliaque, le syndrome de l'intestin irritable ou le syndrome de lyse tumorale.

Le principal diagnostic différentiel du cœur carcinoïde est la valvulopathie rhumatismale qui donne des altérations morphologiques et fonctionnelles semblables. Sauf que l'atteinte cardiaque rhumatismale touche rarement le cœur droit de façon isolée. D'autres diagnostics sont à évoquer essentiellement l'endocardite infectieuse du cœur droit, la maladie d'Ebstein, les tumeurs cardiaques.

Il convient également de penser aux valvulopathies médicamenteuses, particulièrement ceux à effet sérotoninergique (fentfluramine and phentermine) et les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergotamine (bromocriptine, methysergide,..)

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'atteinte cardiaque chez les patients avec tumeurs neuroendocrines est un facteur pronostic péjoratif. Plus le stade de découverte de la maladie est avancé plus l'évolution est fâcheuse. En effet, les patients symptomatiques aux stades III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) avaient une médiane de survie de 11 mois [5]. Historiquement, les patients au stade II de la NYHA gérés exclusivement par le traitement médical avaient une survie à 2.5 ans de 10% seulement. Par ailleurs, l'amélioration des délais et de la qualité de la prise en charge a permis de gagner sur la survie, en particulier chez les patients symptomatiques et opérés avant le stade d'insuffisance cardiaque droite sévère. Selon Connolly et al, la revue rétrospective des résultats de 195 patients opérés entre 1985 et 2012, a montré que la survie à 1 an, 5 ans et 10 ans étaient de 69%, 35% et 24%, respectivement [23].

LE TRAITEMENT

Le traitement des tumeurs neuroendocrines n'est pas uniciste et doit être discuté au cas par cas en fonction de la résecabilité de la tumeur, de son potentiel évolutif et la présence ou non de métastases.

La résection du tissu tumoral sécrétant est le meilleur moyen pour contrôler la tumeur et ses sécrétions mais ce n'est pas toujours faisable. La chimiothérapie prend ainsi sa place à réduire le taux circulant des substances vasoactives. Ceci permettrait d'espérer un ralentissement de l'évolution de la cardiopathie carcinoïde [12].

Le traitement du cœur carcinoïde révèle de trois grands volets, à savoir, le traitement de l'insuffisance cardiaque droite, le traitement anti sécrétoire et le traitement interventionnel et /ou chirurgical des lésions valvulaires [5,9]. Les patients avec des taux élevés de 5-HIAA sont souvent à un stade avancé de la maladie avec atteinte cardiaque [9]. Dans cette logique, les analogues de la somatostatine ont été utilisés et ont démontré un effet sur l'amélioration des symptômes et de la survie chez les patients avec un syndrome carcinoïde [9]. Cependant les données des études restent controversées. L'octréotide est un peptide qui adhère au récepteur de la somatostatine et entraîne une diminution directe de la libération des peptides vasoactifs responsables du syndrome carcinoïde. Soixante-dix pour cent des patients ont observé une amélioration des flushes et des diarrhées avec une baisse concomitante des taux de 5-HIAA urinaire et circulant. Des études prospectives récentes comme PROMID et RADIANT-2study ont étudié l'effet de l'octréotide LAR en comparaison avec Placebo et son effet seul ou associé à l'Everolimus, respectivement. Bien que le ralentissement de la progression tumorale a été mis en évidence, la progression du cœur carcinoïde n'a pas été étudiée [24].

Le traitement de l'insuffisance cardiaque droite repose sur les règles hygiéno-diététiques (restriction hydrique, régime pauvre en sel) et les diurétiques. Mais, le principal objectif thérapeutique et de prévenir cette insuffisance cardiaque droite ou au pire la ralentir. En effet, les patients avec cœur carcinoïde meurent souvent en conséquence de leur insuffisance cardiaque droite sévère et non pas de leurs carcinomatoses [18].

Le traitement chirurgical est le traitement radical des valvulopathies liées aux tumeurs neuroendocrines. Il a été reconnu qu'il améliore les symptômes et la survie des patients [25]. Cependant, la mortalité périopératoire reste la hantise majeure. En effet, il existe un risque de bas débit cardiaque et de crise carcinoïde avec du bronchospasme, des arythmies et de la vaso-plégie avec hypotension artérielle. L'amélioration des délais diagnostic, de prise en charge périopératoire ainsi que la bonne sélection des candidats a permis de réduire la mortalité à 30 jours de 63% selon les premières séries [26] à moins de 10 voire 5% d'après des études plus récentes [23,27,28]. Le risque opératoire de la chirurgie de réduction tumorale en premier temps est considérable chez des patients non opérés du cœur. Par contre, un remplacement valvulaire initial, sous couvert d'une prévention de la crise carcinoïde, pourrait permettre secondairement une chirurgie tumorale dans de meilleures conditions [29].

Malgré ce haut risque opératoire, l'indication chirurgicale est retenue devant des signes d'insuffisance cardiaques droite réfractaires au traitement médicale en l'absence de dysfonction VD sévère. En effet, selon

Edward et al, les patients symptomatiques ou asymptomatique avec une dysfonction ventriculaire droite progressive bénéficient le plus de la chirurgie [25].

La cardiopathie carcinoïde est une des situations où l'on propose un geste chirurgical pour réparer la tricuspide de façon isolée. La plastie tricuspide reste la technique de choix pour les chirurgiens mais elle n'est pas toujours faisable. Le remplacement isolé de la valve tricuspide par une prothèse mécanique a été associé à une morbidité et une mortalité précoces. Ceci a été rattaché en grande partie à une chirurgie tardive au stade de l'insuffisance cardiaque droite sévère [30]. En réalité, il n'y a pas d'étude comparant les prothèses mécaniques par rapport aux bioprothèses dans ce contexte. Il convient plutôt d'adapter ce choix au cas par cas à l'aide d'une équipe multidisciplinaire qui évalue objectivement la survie estimée et le risque hémorragique. L'atout d'une anticoagulation courte après implantation d'une bioprothèse est supplanté par le risque de dégénérescence valvulaire. Cependant, l'atteinte carcinoïde des bioprothèses semble exceptionnelle et tardive selon des analyses rétrospectives [31]. D'autant plus la survie relativement raccourcie à cause de la malignité tumorale, encourage d'avantage ce choix thérapeutique sans qu'une surmortalité ne soit démontrée.

Bien que le traitement chirurgical des valvulopathies carcinoïdes constitue le traitement de référence, le traitement interventionnel trouve sa place en cas de haut risque opératoire. Pour les patients avec sténose pulmonaire sévère et haut risque chirurgical, la valvuloplastie percutanée au ballon peut être une solution temporaire [32]. Quant à la valvuloplastie tricuspide percutanée, elle a été proposée pour les patients non opérables dans un but palliatif. Cependant, on ne dispose pas de données suffisantes concernant la durabilité de cette thérapie, mis à part, le risque d'aggraver la fuite tricuspide.

CONCLUSION

Le cœur carcinoïde est une complication grave et irréversible des tumeurs neuroendocrines. L'échographie cardiaque joue un rôle central dans le diagnostic de ces anomalies. Vraisemblablement, La détection et la prise en charge précoces de la maladie améliorent le pronostic et la qualité de vie. De ce point de vue, le recours à l'échographie 3D, un examen très sensible et de coût raisonnable, paraît justifié pour la surveillance annuelle de ces patients. Par ailleurs, des efforts restent à faire pour mieux faire connaître la maladie à la communauté médicale et en particulier aux cardiologues.

REFERENCES

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063-72.
2. Goichot B, Grunenberger F, Trinh A, Mazzucotelli J-P, Weber J-C, Vinzio S, et al. Le cœur carcinoïde : une complication sous-estimée des tumeurs endocrines digestives. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 oct 2005;29(10):997-1000.
3. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. avr 1993;87(4):1188-96.
4. Patel C, Mathur M, Escarcega RO, Bove AA. Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J*. juin 2014;167(6):789-95.
5. Dashwood A, Rahman A, Pavicic M. Carcinoid heart disease: *Eur Heart J*. 7 sept 2015;36(34):2326-2326.
6. Lobna Ayadi, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Mohamed Abid, Rim Kallel, Abdelmajid Khabir, Saloua Makni, Mohamed Issam Beyrouti, Tahya Sellami-Boudawara (Nom). Les tumeurs endocrines colorectales. *La tunisie Medicale*. 2011;89(06):584-7.
7. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 15 févr 1997;79(4):813-29.
8. Dumaswala B, Bicer EI, Dumaswala K, Donmez C, Bhagatwala KD, Karia N, et al. Live/Real Time Three-Dimensional Transthoracic Echocardiographic Assessment of the Involvement of Cardiac Valves and Chambers in Carcinoid Disease: 3DTTE in Carcinoid Heart Disease. *Echocardiography*. mars 2012;29(3):E72-7.
9. Fox DJ. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart*. 1 oct 2004;90(10):1224-8.
10. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors Associated with Progression of Carcinoid Heart Disease. *N Engl J Med*. 13 mars 2003;348(11):1005-15.
11. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasiaka JL, Warner RRP. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol*. oct 2005;100(10):2307-14.
12. Nazeyrollas P, Cadiot G. Cardiopathie carcinoïde. *Hépatogastro*. 2006;13(2):109-16.
13. Chaowalit N, Connolly HM, Schaff HV, Webb MJ, Pellikka PA. Carcinoid heart disease associated with primary

- ovarian carcinoid tumor. *Am J Cardiol.* 15 mai 2004;93(10):1314-5.
14. Callahan JA, Wroblewski EM, Reeder GS, Edwards WD, Seward JB, Tajik AJ. Echocardiographic features of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* oct 1982;50(4):762-8.
 15. Killu AM, Newman DB, Miranda WR, Maleszewski JJ, Pellikka P, Schaff HV, et al. Carcinoid Heart Disease without Severe Tricuspid Valve Involvement. *Cardiology.* 15 déc 2015;133(4):217-22.
 16. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors Associated with Progression of Carcinoid Heart Disease. *N Engl J Med.* 13 mars 2003;348(11):1005-15.
 17. Moerman VM, Dewilde D, Hermans K. Carcinoid heart disease: typical findings on echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Acta Cardiol.* avr 2012;67(2):245-8.
 18. Connolly et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *JACC.* févr 1995;25(2):410-6.
 19. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, Rubin J, Abel MD, Pellikka PA. Surgical management of left-sided carcinoid heart disease. *Circulation.* 18 sept 2001;104(12 Suppl 1):I36-40.
 20. Shehata BM, Thomas JE, Doudenko-Rufforny I. Metastatic carcinoid to the conducting system-is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? *Arch Pathol Lab Med.* déc 2002;126(12):1538-40.
 21. Franzen D, Andree Boldt, Ute Raute-Kreinsen, Reiner Koerfer, Erland Erdmann. *Magnetic Resonance Imaging of Carcinoid Heart Disease - Franzen - 2009 - Clinical Cardiology - Wiley Online Library.* juin 2009;32(6):E92-3.
 22. Forero Molina MA, Garcia E, Gonzalez-Devia D, García-Duperly R, Vera A. A 17-year-old male with a Small Bowel Neuroendocrine Tumor: flushing differential diagnosis. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1).
 23. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, et al. Early and Late Outcomes of Surgical Treatment in Carcinoid Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 17 nov 2015;66(20):2189-96.
 24. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *ecancer medical science.* 8 août 2016 ;10:662.
 25. Edwards NC, Yuan M, Nolan O, Pawade TA, Oelofse T, Singh H, et al. Effect of Valvular Surgery in Carcinoid Heart Disease: An Observational Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2016;101(1):183-90.
 26. Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, Lowe JE, Moore JO, Bashore TM, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* mars 1995;75(7):485-8.
 27. Moller JE. Prognosis of Carcinoid Heart Disease: Analysis of 200 Cases Over Two Decades. *Circulation.* 22 nov 2005;112(21):3320-7.
 28. Mokhles P, Herwerden V, A L, Jong D, L P, Herder D, et al. Carcinoid heart disease: outcomes after surgical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 juin 2012;41(6):1278-83.
 29. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 15 févr 2003;97(4):934-59.
 30. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, Johnson JN, Connolly HM, Dearani JA. When should a mechanical tricuspid valve replacement be considered? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 août 2014;148(2):603-8.
 31. Mabvuure N, Cumberworth A, Hindocha S. In patients with carcinoid syndrome undergoing valve replacement: will a biological valve have acceptable durability? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 sept 2012;15(3):467-71.
 32. Carrilho-Ferreira P, Silva D, Almeida AG, Infante de Oliveira E, Ferreira C, Miranda L, et al. Carcinoid Heart Disease: Outcome After Balloon Pulmonary Valvuloplasty. *Can J Cardiol.* juin 2013;29(6):751.e7-751.e9.