

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2003



THESE N° 157/1

**TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DU PANCREAS**  
**ETUDE DE 33 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 7 Octobre 2003

par

**Stéphanie LOPEZ**

Née le 22 Décembre 1972 à Paris IX<sup>ème</sup>

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

|   |               |
|---|---------------|
| Madame le Professeur ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX..... | Président     |
| Monsieur le Professeur DESCOTTES.....           | Juge          |
| Monsieur le Professeur LABROUSSE.....           | Juge          |
| Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT.....      | Juge          |
| Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU.....       | Juge          |
| Monsieur le Docteur VENOT.....                  | Membre invité |

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

|  |  |
|--|--|
| <b>ACHARD</b> Jean-Michel                    | PHYSIOLOGIE  |
| <b>ADENIS</b> Jean-Paul* (C.S)               | OPHTALMOLOGIE                                      |
| <b>ALAIN</b> Jean-Luc                        | CHIRURGIE INFANTILE                                |
| <b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)            | NEPHROLOGIE  |
| <b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S) | MEDECINE INTERNE                                   |
| <b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)                | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE          |
| <b>AUBARD</b> Yves (C.S)                     | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                            |
| <b>BARTHE</b> Dominique                      | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE               |
| <b>BEDANE</b> Christophe (C.S)               | DERMATOLOGIE                                       |
| <b>BERTIN</b> Philippe                       | THERAPEUTIQUE                                      |
| <b>BESSEDE</b> Jean-Pierre                   | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE                             |
| <b>BONNAUD</b> Francois (C.S)                | PNEUMOLOGIE  |
| <b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie                | DERMATOLOGIE                                       |
| <b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)           | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION                         |
| <b>BOUTROS-TONI</b> Fernand                  | BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE            |
| <b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis                 | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE          |
| <b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)                  | RADIOTHERAPIE                                      |
| <b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)             | PSYCHIATRIE ADULTES                                |
| <b>COGNE</b> Michel (C.S)                    | IMMUNOLOGIE  |
| <b>COLOMBEAU</b> Pierre                      | UROLOGIE   |
| <b>CORNU</b> Elisabeth                       | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE          |
| <b>COURATIER</b> Philippe                    | NEUROLOGIE   |
| <b>CUBERTAFOND</b> Pierre                    | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE                    |
| <b>DANTOINE</b> Thierry                      | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT            |
| <b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)               | PARASITOLOGIE                                      |
| <b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel (C.S)       | PEDIATRIE  |
| <b>DENIS</b> Francois (C.S)                  | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE                    |
| <b>DESCOTTES</b> Bernard (C.S)               | ANATOMIE   |
| <b>DUDOGNON</b> Pierre (C.S)                 | REEDUCATION FONCTIONNELLE                          |
| <b>DUMAS</b> Jean-Philippe                   | UROLOGIE   |
| <b>DUMAS</b> Michel (SUR)                    | NEUROLOGIE   |
| <b>DUMONT</b> Daniel (C.S)                   | MEDECINE DU TRAVAIL                                |
| <b>DUPUY</b> Jean-Paul (SUR)                 | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                    |
| <b>FEISS</b> Pierre (C.S)                    | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE        |
| <b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)                  | HEMATOLOGIE  |
| <b>GAINANT</b> Alain (C.S)                   | CHIRURGIE DIGESTIVE                                |
| <b>GAROUX</b> Roger (C.S)                    | PEDOPSYCHIATRIE                                    |
| <b>GASTINNE</b> Herve (C.S)                  | REANIMATION MEDICALE                               |
| <b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> Marie-Odile        | IMMUNOLOGIE  |
| <b>LABROUSSE</b> Francois (C.S)              | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE                 |
| <b>LASKAR</b> Marc (C.S)                     | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE          |
| <b>LEGER</b> Jean-Marie (SUR)                | PSYCHIATRIE D'ADULTES                              |
| <b>LEROUX-ROBERT</b> Claude (SUR)            | NEPHROLOGIE  |
| <b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne                | PEDIATRIE  |
| <b>MABIT</b> Christian                       | ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| <b>MARQUET</b> Pierre                        | PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE                       |
| <b>MAUBON</b> Antoine (C.S)                  | RADIOLOGIE   |

**MELLONI** Boris  
**MENIER Robert** (SUR)  
**MERLE** Louis  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard (C.S)  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNEGRE** Main (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)

PNEUMOLOGIE  
 PHYSIOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES

#### **PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MEDECINE GENERALE

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ALAIN** Sophie  
**ANTONINI** Marie-Thérèse  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise

Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière  
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
 Parasitologie - mycologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des  
 Explorations fonctionnelles

**JULIA** Annie  
**LAPLAUD** Paul

Anatomie  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction  
 laboratoire d'hématologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des  
 Explorations fonctionnelles

**MOUNIER** Marcelle  
**PETIT** Barbara

Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière  
 Anatomie et cytologie pathologiques

**PLOY** Marie-Cécile  
**RONDELAUD** Daniel

Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction

**VERGNE-SALLE** Pascale  
**YARDIN** Catherine

Rhumatologie  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction

## REMERCIEMENTS

*A mes parents,  
Qui m'ont toujours accordé leur confiance  
Et soutenue pendant les moments difficiles,  
Je vous dédie ce travail,  
Vous êtes et serez à jamais dans mon cœur.*

*A mon fils Etienne,  
Chaque jour passé à tes côtés m'enchante davantage,  
Ton rire me réchauffe le cœur,  
Tu es le soleil de ma vie,  
Avec tout mon amour.*

*A mon frère Sébastien,  
Tu as toujours été présent lorsque j' ai eu besoin de toi,  
Bon petit frère,  
Sois assuré de mon amour pour toi.*

*A mes grands-parents, Juan et Carmen,  
Votre bonne humeur m'a si souvent redonné des forces ;  
Aux couleurs de l'Espagne, vous serez à jamais,  
Bailando...*

*A Nadège,  
Avec la gaieté que tu transmets,  
Je n'espérais pas mieux pour veiller sur Seb,  
Sois assurée de toute mon affection.*

*A Estelle,  
Ma fidèle amie et confidente,  
Pour tous les moments passés et à venir,  
L'avenir est devant nous.*

*A Caroline,  
Le travail et la vie ont tissé notre amitié,  
Qu'elle puisse nous aider à poursuivre notre chemin.*

*A Sandrine,  
J'ai souvent pu apprécier ta compétence et ton sens de l'amitié,  
Sois assurée de ma reconnaissance.*

*A Magali,  
Ton soutien et ton expérience m'ont aidée et appris,  
Sois assurée de ma profonde estime.*

*A notre président de thèse,*

*Madame le professeur Archambeaud,  
Professeur des Universités de Médecine interne  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service*

*Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse,  
Vous avez su nous faire découvrir et aimer l'Endocrinologie,  
Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond  
respect.*

*A nos juges,*

*Monsieur le professeur Descottes,  
Professeur des Universités en Anatomie  
Chirurgien des Hôpitaux  
Chef de Service*

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse,  
Vous nous avez enseigné la rigueur de l'anatomie et de la  
Médecine,  
Veuillez croire en notre profond respect.*

*Monsieur le professeur Labrousse,  
Professeur des Universités en Anatomie Pathologique  
Praticien Hospitalier  
Chef de Service*

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse,  
Nous vous remercions pour votre disponibilité dans  
l'enseignement de cette difficile discipline,  
Soyez assuré de notre reconnaissance.*

*Madame le professeur Teissier-Clément,  
Professeur des Universités en Endocrinologie Diabétologie Maladies  
Métaboliques  
Médecine de la Reproduction  
Praticien Hospitalier*

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse,  
Votre amour de l'Endocrinologie est pour nous un exemple,  
Veuillez croire en notre profond respect.*

*Madame le professeur Tubiana-Mathieu,  
Praticien Hospitalier  
Chef de Service*

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse,  
Nous avons apprécié votre disponibilité,  
Soyez assurée de notre sincère gratitude.*

*Monsieur le docteur Venot,  
Hépto-gastro-entérologie  
Médecine Interne  
Praticien Hospitalier*

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse,  
Votre rigueur comme votre grand cœur nous ont beaucoup  
appris,  
Veuillez croire en nos sincères remerciements.*

*Docteur Mausset , Docteur Galinat,  
Au quotidien, vous m'avez enseigné la Médecine,  
Je vous remercie très sincèrement .*

*A tout le personnel du service d'Endocrinologie*

*Aux représentants des différents services pour le prêt de leurs  
observations : Médecine Interne A, Hématologie, Oncologie,  
Chirurgie A, Chirurgie B, Anatomopathologie, Médecine Nucléaire,  
Médecine Interne Saint-Junien.*

*Aux Laboratoires Aventis, Novartis, Lifescan et Bristol-Myers Squibb.*

# PLAN

## 1<sup>ère</sup> PARTIE : GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE

### I- Introduction

### II- Généralités sur les tumeurs neuro-endocrines.

#### 1- Historique

#### 2- Epidémiologie

#### 3- Caractéristiques histo-pathologiques et mise en évidence

- a) généralités sur les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques
- b) caractérisation d'une tumeur neuro-endocrine pancréatique
  - 1. techniques classiques de mise en évidence
  - 2. immunohistochimie
  - 3. microscopie électronique

#### 4- Classification des tumeurs neuro-endocrines gastro- entéropancréatiques selon l'Organisation Mondiale de la Santé

#### 5- Oncogénétique des tumeurs neuro-endocrines avec atteinte pancréatique

- a) Néoplasie endocrine multiple de type I
- b) Maladie de von Hippel-Lindau
- c) Autres gènes de prédisposition aux tumeurs neuro-endocrines
- d) Voies de recherche clinique et physiopathologique

### III- Spectre clinique des tumeurs neuro-endocrines du pancréas

#### 1- L'insulinome

- a) physiopathologie
- b) circonstances de découverte
- c) diagnostic biologique

#### 2- Le gastrinome : syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

- a) physiopathologie
- b) circonstances de découverte
- c) diagnostic biologique

#### 3- Tumeurs non fonctionnelles

#### 4- Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques plus rares

- a) vipome ou syndrome de Verner-Morrison
- b) glucagonome
- c) somatostatine
- d) autres tumeurs

#### 5- Problèmes cliniques communs aux tumeurs neuro-endocrines du pancréas

### IV- Biologie et imagerie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas

#### 1- Bilan biologique

- a) marqueurs généraux
- b) marqueurs à la recherche d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs

#### 2- Bilan morphologique

- a) l'échographie abdominale
- b) le scanner
- c) l'IRM
- d) l'écho-endoscopie haute
- e) l'échographie per-opératoire

- f) l'octréoscan
- g) l'artériographie coelio-mésentérique et cathétérismes veineux sus-hépatiques avec tests de stimulation

## **V- Traitements loco-régionaux des tumeurs neuro-endocrines du pancréas**

### **1- Traitement des formes localisées**

### **2- Traitement des formes métastatiques**

- a) chirurgie
- b) chimioembolisation artérielle hépatique
- c) radiothérapie et hyperfréquence
- d) indications thérapeutiques

## **VI- Biothérapie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas**

### **1- Les analogues de la somatostatine**

- a) effet antisécrétoire et symptomatique
- b) effet antitumoral

### **2- L'Interféron**

- a) interféron seul
- b) interféron et chimiothérapie
- c) interféron et analogues de la somatostatine

## **VII- Chimiothérapie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas**

## **VIII- Stratégies thérapeutiques des tumeurs neuro-endocrines du pancréas**

## **2<sup>ème</sup> PARTIE : ETUDE PERSONNELLE**

### **I- Introduction**

### **II- Présentation**

### **III- Objectifs de l'étude**

### **IV- Recueil des données**

### **V- Analyse des résultats**

#### **1- Age et circonstances cliniques de découverte, localisation tumorale**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

#### **2- Implication de l'hormonologie dans le diagnostic**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

#### **3- Implication de l'imagerie dans le diagnostic**

- a) l'échographie abdominale
- b) le scanner abdominal
- c) l'octréoscan



- d) l'écho-endoscopie haute
- e) l'artériographie coelio-mésentérique
- f) l'IRM
- g) le Pet-scan

**4- Relation entre les caractéristiques histopathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**5- Implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**6- Les différents traitements des TNE pancréatiques**

- a) traitements symptomatiques de l'hypersécrétion hormonale
- b) la chirurgie
- c) la chimiothérapie
- d) la chimio-embolisation
- e) la radiothérapie

**7- Devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**8- Bilan à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale**

- a) recherche d'une sécrétion hormonale associée
- b) bilan génétique

## **VI - Discussion**

**1- Age et circonstances cliniques de découverte, localisation tumorale**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**2- Implication de l'hormonologie dans le diagnostic**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**3- Implication de l'imagerie dans le diagnostic**

- a) l'échographie abdominale
- b) le scanner abdominal
- c) l'octréoscan

- d) l'écho-endoscopie haute
- e) l'artériographie coelio-mésentérique
- f) l'IRM
- g) le Pet-scan

**4- Relation entre les caractéristiques histo-pathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**5- Implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs

**6- Les différents traitements des TNE pancréatiques**

- a) traitements symptomatiques de l'hypersécrétion tumorale
- b) la chirurgie
- c) la chimiothérapie
- d) la chimio-embolisation
- e) la radiothérapie

**7- Surveillance et devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique**

- a) les insulinomes
- b) les TNE non fonctionnelles
- c) autres tumeurs
- d) surveillance spécifique

**8- Bilan à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale**

- a) recherche d'une sécrétion associée
- b) bilan génétique

**VII- Conclusion**

**Iconographies**

**Bibliographie**

**Table des matières**

**Serment d'Hippocrate**

## I INTRODUCTION

Un peu moins d'un siècle après leur individualisation, la définition des tumeurs neuro-endocrines (TNE) reste floue pour de nombreux cliniciens, probablement en raison de la multiplicité des termes utilisés pour définir ces tumeurs : « apudomes », tumeurs carcinoïdes ou tumeurs dérivées de la crête neurale.

Ces différentes appellations ont mis en évidence des caractéristiques biologiques, pronostiques ou embryologiques, alors que d'autres insistent sur la localisation de la tumeur primitive ou sur une sécrétion dominante comme pour les insulinomes ou les gastrinomes.

Cette errance terminologique s'explique par la dispersion de ces tumeurs dans l'organisme et leurs multiples facettes notamment sécrétoires.

La définition actuelle des TNE est phénotypique, basée essentiellement sur la reconnaissance en immunohistochimie de marqueurs des granules de sécrétion des cellules endocrines, la chromogranine A et la synaptophysine qui sont des marqueurs spécifiques de ces tumeurs.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans la classification 2000 utilise le terme de « tumeur endocrine », à la place de « tumeur neuro-endocrine », nous conserverons cette dernière appellation dans cet exposé.

Les TNE ont des caractéristiques communes telles leur capacité de sécrétion hormonale, la place prise par l'imagerie fonctionnelle dans leur bilan morphologique, leur possible association au sein de syndromes héréditaires de prédisposition aux tumeurs et enfin de facteurs pronostiques communs.

Le bilan d'une TNE comporte trois étapes :

- la recherche de sécrétions hormonales
- le bilan d'extension morphologique
- la recherche d'un syndrome de prédisposition héréditaires aux tumeurs

Le profil des sécrétions hormonales est relativement spécifique, mais pas de façon absolue, d'un site de sécrétion. La recherche d'une tumeur primitive est ainsi orientée par la sécrétion peptidique.

Le bilan morphologique est adapté au siège de la tumeur primitive lorsque celui-ci est connu, mais à l'inverse, ses résultats peuvent orienter la recherche d'une tumeur primitive jusque-là

inconnue (l'extension extra-hépatique d'une TNE amène à discuter une origine autre que digestive)

La recherche d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs a de multiples conséquences parmi lesquelles la recherche de tumeurs associées et le déclenchement éventuel d'un bilan familial.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de TNE relève d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Elle a 2 objectifs principaux : le contrôle des sécrétions hormonales (traitement médical) lorsqu'elles existent et le contrôle de la masse tumorale.

La stratégie de prise en charge de la masse tumorale devra naviguer entre une prise en charge loco-régionale (chirurgie, radiothérapie, chimio-embolisation) et systémique (chimiothérapie), nécessitant la connaissance des facteurs pronostiques tumoraux.

Cette revue s'intéressera plus particulièrement aux TNE de la sphère digestive et notamment aux TNE pancréatiques. Au travers de 33 cas, nous verrons quelles sont les particularités cliniques de ces tumeurs, comment en faire un diagnostic exhaustif et un traitement adapté et enfin nous discuterons du bilan familial et génétique qu'elles sont susceptibles d'engendrer.

## **II GENERALITES SUR LES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES**

### **1- Historique**

En 1870, **Heidenhaim** a décrit une population de cellules chromaffines dans l'intestin grêle et suggéré que le tube digestif pourrait avoir une fonction endocrine.

En 1914, **P.Masson** a montré que certaines de ces cellules étaient argentaffines.

La mise en évidence de cellules argentaffines et (ou) argyrophiles dans d'autres organes comme la thyroïde, le thymus, l'appareil respiratoire, a conduit **Feyrter** à décrire un « système des cellules claires » appelé également système endocrine diffus [1]

**Pearse** a montré que ces cellules claires avaient des propriétés chimiques particulières (captation de précurseurs d'amines et décarboxylation), et les a ainsi regroupées dans un ensemble appelé système APUD pour *amine precursor uptake and subsequent decarboxylation* [2].

### **2- Epidémiologie**

Les TNE représentent 1% de l'ensemble des tumeurs et leur prévalence est estimée à 1/100000 habitants par an [3]. Plusieurs séries autopsiques rapportent des chiffres de prévalence de l'ordre de quelques pourcents [4].

Ces tumeurs naissent des cellules entérochromaffines (cellules de Kutchitzky) ou des cellules des îlots pancréatiques [1]. Elles surviennent aux alentours de la cinquième ou de la sixième décennie, autant chez l'homme que chez la femme, en moyenne 10 ans avant l'âge moyen des tumeurs d'organes.

Les localisations les plus fréquentes concernent le tractus gastro-intestinal (73,7%) puis les poumons (25,1%). Au sein du tractus gastro-intestinal, les localisations iléales (15%), de l'appendice (19%) et du rectum (11%) sont les plus retrouvées, la fréquence des localisations pancréatiques est de 6%.

### **3- Caractéristiques histo-pathologiques des TNE et mise en évidence**

#### **a) généralités sur les TNE**

Les cellules neuro-endocrines peuvent former :

- des organes ou des parties d'organes (hypothalamus, antéhypophyse, médullosurrénale, parathyroïde)
  - des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe (pancréas endocrine)
  - un réseau de cellule dispersées à l'intérieur d'un organe (thyroïde, tube digestif, poumon, thymus, appareil urinaire ou génital)
- Il existe une très grande variété de cellules neuro-endocrines comme dans le tractus gastro-intestinal, plus de 20 types cellulaires différents ont été reconnus sur leurs propriétés sécrétoires [5], ( tableau n°1).

| Siège  | Principales sécrétions   |
|--|--|
| Antéhypophyse                                    | PRL, GH, ACTH, FSH, LH, TSH  |
| Thyroïde   | Calcitonine, somatostatine, CGRP   |
| Parathyroïde                                     | Parathormone   |
| Thymus   | Calcitonine?   |
| Poumon   | Bombésine, calcitonine, somatostatine, leu-enképhaline   |
| Pancréas   | Insuline, PP, somatostatine  |
| Tube digestif                                    | Sérotonine, ACTH, enképhalines, gastrine, somatostatine, cholécystokinine, VIP, PP, motiline, entéroglucagon, neurotensine |
| Peau, prostate, ovaire, col utérin, autres sites | Somatostatine, ACTH, enképhalines, calcitonine, CGRP   |
| Médullosurrénale et paraganglions                | Amines vasopressives, somatostatine, enképhalines, calcitonine, NPY, neurotensine  |

Tableau n°1 :Siège et principaux produits de sécrétion des cellules neuro-endocrines.

- PRL : prolactine  
 GH : growth hormone  
 ACTH: adrenocorticotrophic hormone  
 FSH: follicle-stimulating hormone  
 LH: luteinizing hormone  
 TSH: thyroid-stimulating hormone  
 CGRP: calcitonin gene-related peptide  
 PP: pancreatic polypeptide

VIP: vasoactive intestinal peptide

NPY: neuropeptide Y

Les TNE peuvent être scindées en deux groupes selon leur origine embryologique.

Les TNE qui dérivent de l'endoderme sont les TNE gastro-entéropancréatiques (TNE GEP) alors que les TNE qui dérivent du neuro-ectoderme comprennent les cancers médullaires de la thyroïde ou les phéochromocytomes.

Les TNE GEP constituent un ensemble de tumeurs dispersées dans l'ensemble de l'organisme, qui peuvent être classées en 3 catégories selon une classification anatomique ou embryologique [6], (figure n°1) :

- les tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur ou *foregut* : il s'agit des TNE oesophagiennes, gastriques, pancréatiques, duodénales, jéjunales hautes, mais aussi trachéo-bronchiques.
- les tumeurs développées à partir de l'intestin moyen ou *midgut* : il s'agit des tumeurs jéjunales basses, iléales, appendiculaires et caecales.
- les tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur ou *hindgut* : il s'agit des tumeurs coliques, rectales et pelviennes.

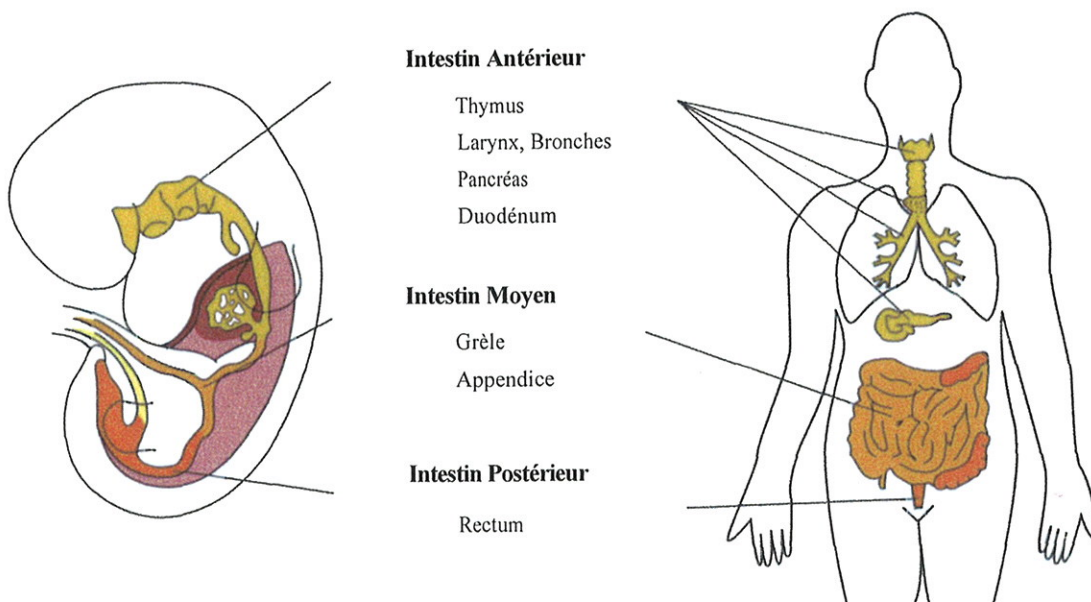


Figure n°1 : Origine embryologique et principaux sièges des tumeurs neuro-endocrines.

## b) caractérisation d'une TNE pancréatique

### 1. Techniques classiques de mise en évidence

Elles ont été utilisées très largement pour caractériser les cellules neuro-endocrines qui sont rarement visibles avec les colorations usuelles, lorsqu'elles sont isolées. L'argentaffinité, mise en évidence par la réaction de **Fontana-Masson**, caractérise la capacité d'une cellule à réduire les ions argent. Elle est liée à la présence de **sérotonine**.

L'argyrophilie, mise en évidence par la réaction de **Grimelius** en particulier, caractérise la capacité à fixer les ions argent préalablement réduits. Cette réaction, beaucoup plus sensible que la réaction d'argentaffinité, est liée à la présence de **chromogranines**.

### 2. Immunohistochimie

C'est actuellement la technique la plus couramment utilisée pour mettre en évidence les cellules neuro-endocrines normales ou pathologiques, et pour en caractériser les sécrétions.

On distingue les marqueurs neuro-endocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de TNE, et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion ( peptides et amines biogènes)

- Cytokératine KL1 : sa présence affirme l'**origine épithéliale** pancréatique de la tumeur
- marqueurs neuro-endocrines généraux : leur spécificité est variable.

-marqueurs cytosoliques : ils sont représentés essentiellement par la **neuron specific enolase (NSE)**, qui est le plus ancien des marqueurs neuro-endocrines. La positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en granules neuro-sécrétoires. **C'est un marqueur qui manque de spécificité** ; de nombreuses cellules et tumeurs non neuro-endocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, des isomères de la NSE étant présents dans divers types de cellules normales et tumorales.

-marqueurs associés aux petites vésicules : la **synaptophysine** est une glycoprotéine membranaire de 38 kDa présente dans les vésicules pré-synaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuro-endocrines normales et néoplasiques. Son



expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuro-endocrines. Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion.

**-anticorps anti-chromogranines A et B: ce sont des marqueurs très spécifiques** des cellules neuro-endocrines normales et tumorales. Toutefois, le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées.

-protéines membranaires : **la N-CAM** (*neural cell adhesion molecule*), reconnue par les anticorps anti-CD 56, est une molécule d'adhérence présente sur la plupart des cellules neuro-endocrines normales et exprimée par la plupart des TNE. Elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs, d'où un manque important de spécificité. C'est un marqueur très sensible des TNE peu différenciées, mais une positivité avec l'anticorps anti-CD 56 ne doit pas être interprétée en dehors du contexte morphologique et du reste du phénotype de la tumeur.

En pratique, les cellules neuro-endocrines normales ou hyperplasiques sont mises en évidence grâce à **des anticorps anti-chromogranines**. L'identification d'une TNE impose l'utilisation de plusieurs marqueurs généraux : des anticorps anti-chromogranines A et B doivent être employés ; ils seront associés de préférence à un anticorps anti-synaptophysine et un anticorps anti-N-CAM (CD56). Ces 3 catégories d'anticorps sont utilisables sur des coupes fixées avec divers fixateurs, incluses dans la paraffine, après traitement par la chaleur [7]. La NSE est utilisée en seconde intention.

➤ marqueurs des produits de sécrétion spécifiques

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuro-endocrines normales et par les TNE peuvent être détectés par immunohistochimie. Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs, les TNE pouvant synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones.

De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides ; il existe le plus souvent une sécrétion prédominante qui n'est pas toujours symptomatique.

L'immunohistochimie permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique. Les plus fréquentes de ces sécrétions sont la production d'ACTH (*adreno-*

*corticotrophic hormone*), de GH-RH (*growth hormone-releasing hormone*) ou de calcitonine par des tumeurs pancréatiques ou pulmonaires.

➤ marqueur de prolifération tumorale :

L'anticorps ki-67 est actuellement le plus utilisé. Une étude récente concernant des TNE pancréatiques, a montré un taux de survie significativement plus bas pour les malades dont la tumeur présentait plus de 5% de cellules marquées avec l'anticorps ki-67 [8].

### 3. Microscopie électronique

C'est la méthode de référence pour caractériser les cellules neuro-endocrines . Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuro-endocrine par la mise en évidence de **granules sécrétoires** : ceux-ci ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect varie en fonction du type cellulaire. Les cellules neuro-endocrines contiennent également des petites vésicules claires, analogues aux vésicules synaptiques des neurones.

### 4- **Classification des TNE gastro-entéropancréatiques selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)**

Les TNE GEP bénéficient depuis l'an 2000 d'une classification revue par l'OMS [9] . Elle distingue 5 catégories utilisant la taille de la tumeur, la sécrétion prédominante, la présence d'images d'invasions vasculaires et le stade anatomopathologique (tableau n°2). Elle distingue alors des tumeurs de pronostic favorable, des tumeurs de pronostic intermédiaire et des tumeurs de pronostic défavorable.

Cette classification fait suite à de nombreuses autres notamment celle de Travis [10] puis celle de Capella [1]. Ainsi, le terme de carcinoïde ne devrait plus être employé ; les carcinoïdes typiques correspondent actuellement aux TNE de bas grade et les carcinoïdes atypiques aux TNE de pronostic intermédiaire.

|   |
|---|
| <p><b><u>Tumeur neuro-endocrine (TNE) de bas grade</u></b></p> <p>-taille &lt; 2 cm, bien limitée, moins de 2 mitoses/2mm<sup>2</sup></p> <p>-pas d'invasion vasculaire</p> <p>-pour les TNE du tube digestif : pas d'atteinte de la musculuse (ou de la séreuse pour l'appendice)</p> <p>-pas de métastase</p> |
| <p><b><u>TNE de pronostic intermédiaire</u></b></p> <p>-taille &gt; 2 cm, plus de 2 mitoses/2mm<sup>2</sup></p> <p>-pour les TNE du tube digestif : infiltration de la musculuse (ou de la séreuse pour l'appendice)</p> <p>-toute TNE de bas grade avec invasion vasculaire microscopique</p>                  |
| <p><b><u>Carcinome neuro-endocrine (CNE) bien différencié</u></b></p> <p>-toute TNE de bas grade avec invasion locale macroscopique et (ou) métastases</p>  |
| <p><b><u>CNE de haut grade</u></b></p> <p>-CNE à petites cellules</p> <p>-CNE à grandes cellules</p>  |
| <p><b><u>Tumeur mixte endocrine-exocrine</u></b></p> <p>-TNE composite</p> <p>-TNE combinée</p> <p>-TNE amphicrine</p>  |

Tableau n°2 : **Classification des TNE, d'après l'OMS 2000.**

**A propos des tumeurs mixtes exocrines-endocrines :**

Elles sont caractérisées par la présence, en proportions variables, de cellules à différenciation endocrine et de cellules épithéliales non endocrines, voire de cellules présentant la double différenciation (cellules amphicrines).

- *Tumeurs composites et combinées* : ce sont des tumeurs rares associant deux types cellulaires distincts en proportion comparable, l'un d'eux étant neuro-endocrine. Ces 2 composantes peuvent être étroitement intriquées (tumeur combinée) ou occuper des zones différentes au sein d'une même tumeur (tumeur composite). La composante neuro-endocrine peut aussi apparaître secondairement au cours de l'évolution (adénocarcinomes prostatiques). Les métastases de ces tumeurs peuvent être mixtes ou

bien faite de l'une des composantes de la tumeur, en principe la plus agressive qui en fait alors le pronostic.

- *Tumeurs amphicrines* : elles sont définies comme des tumeurs dont les cellules ont une double différenciation glandulaire et endocrine. Ces tumeurs sont classiquement très rares, mais leur fréquence est peut-être sous-estimée par un diagnostic difficile. En effet, elles peuvent prendre l'aspect d'un adénocarcinome et c'est l'immunohistochimie qui permet de faire le diagnostic de la double différenciation tumorale. Le pronostic est difficile à établir en raison du petit nombre de cas publiés. Elles sont surtout décrites dans le tube digestif, mais peuvent s'observer dans d'autres organes comme la prostate.

### **Quelques particularités :**

En l'absence de tumeur, certains syndromes (NEM) sont provoqués par des **microadénomes** multiples. Ce sont des nodules bien limités de 0,3 à 5 mm, parfois 1 cm, dont les cellules plus volumineuses que celles de l'îlot normal, ont toutes la même activité sécrétoire.

**L'hyperplasie** est une prolifération d'îlots pouvant être à l'origine d'un syndrome fonctionnel ; elle accompagne fréquemment les tumeurs ou les micropolyadénomatoses.

La classification actuelle des TNE rend compte de la diversité de ces tumeurs et de leur complexité.

Le potentiel évolutif de ces tumeurs reste un problème, leur rareté rend nécessaire des études multicentriques qui permettront de valider cette classification histo-pronostic.

## **5- Oncogénétique des tumeurs neuro-endocrines avec atteinte pancréatique**

La génétique des TNE avec atteinte pancréatique s'intègre principalement dans le contexte de **syndromes héréditaires de prédisposition aux tumeurs des glandes endocrines**, dénommées **polyendocrinopathies**.

La survenue de TNE à localisation digestive et en particulier pancréatique s'intègre dans un minimum de 4 syndromes génétiques se caractérisant essentiellement par une atteinte du système neuro-endocrine glandulaire ou diffus.

Ce sont dans tous les cas des maladies mono- ou paucigéniques à transmission autosomique dominante se caractérisant par une forte pénétrance à l'âge adulte, généralement supérieure à 80% au delà de la 5<sup>e</sup> décennie. Ces maladies sont associées à des anomalies structurales ou fonctionnelles de gènes.

#### a) Néoplasie endocrine multiple de type I (NEM I)

La NEM I, ou syndrome de Wermer prédispose au développement de lésions [11]:

- des glandes parathyroïdes (adénomes ou tumeurs) dans 90 à 100%
- du pancréas endocrine dans 40 à 70% (gastrinomes surtout)
- de l'anté-hypophyse dans 20 à 40%
- de la corticosurrénale dans 20 à 40%
- de la peau dans 10 à 30%
- du tissu neuro-endocrine diffus dans 5 à 10%
- du thymus dans 5%
- des bronches dans 5%
- du système nerveux central ou périphérique dans 1 à 2%

Le diagnostic de NEM I doit être évoqué devant toute histoire familiale d'hyperparathyroïdie primaire et/ou d'associations d'une ou de plusieurs de ces atteintes tumorales.

Les atteintes mineures du syndrome concernent la peau dans 10 à 30% (angiofibromes, lentiginoses, naevus), et dans moins de 5% des cas le système nerveux central, le contingent mélanocytaire cutané et/ou choroïdien, et de rares tumeurs viscérales telles que les léiomyomes.

L'évolution clinique est conditionnée par les complications de l'hypersecretion hormonale (gastrinome, insulinome, glucagonome, acromégalie, prolactinome) et la malignité potentielle des tumeurs à localisation duodéno-pancréatique, thymique et surrénalienne.

Le gène majeur de prédisposition à la NEM I a été découvert en 1997. Il est situé sur le chromosome 11q13 et code une protéine dénommée *ménine* à travers une séquence de 10 exons dont 9 codants. Le transcrit majeur de ce gène, d'une taille de 2,8 kilobases, est retrouvé dans tous les tissus de l'organisme mais il pourrait exister plusieurs isoformes de la

protéine identifiée dans les parathyroïdes, le thymus et le pancréas, trois organes cibles majeurs du syndrome.

La ménine est une protéine essentiellement nucléaire, capable d'un trafic cytoplasmique en fonction des phases du cycle cellulaire. Son expression est maximale dans les cellules quiescentes où elle pourrait jouer son rôle de gène suppresseur, régulateur négatif de la prolifération cellulaire.

Les fonctions de la ménine restent imprécises et les données récentes suggèrent une interaction avec plusieurs facteurs de régulation de la transcription comme les protéines JunD, Smad-3, NFkappaB et nm23 [12].

Les études sur le gène NEM I et son produit protéique ont permis d'identifier un des facteurs essentiels de la genèse tumorale au sein des tissus endocrines, dont le substratum physiologique semble impliquer la dérégulation de l'expression de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire.

Les mutations hétérozygotes du gène NEM I sont retrouvées chez plus de 90% des patients présentant au moins deux des atteintes principales de la maladie. Elles entraînent dans 70% des cas une inactivation d'un allèle du gène par mutation non-sens ponctuelle ou induite par un décalage du cadre de lecture, le plus souvent par délétion de quelques bases (modèle de gène suppresseur avec perte d'hétérozygotie).

Près de 30% des mutations sont de type faux-sens et conduisent à la substitution d'un acide aminé. Les mutations non-sens engendrent la production d'une protéine de taille anormalement réduite, qui semble systématiquement dégradée par les systèmes de régulation du catabolisme protéique intra-cellulaire.

**Au total**, les mutations de la ménine observées chez les patients NEM I sont dispersées sur l'ensemble de la séquence codante (introns et exons) et **il n'existe pas de corrélations génotype-phénotype** [12]. L'identification d'une mutation précise ne permet en aucun cas de prédire la nature et la chronologie des lésions observées chez un patient et ses apparenté(e)s. Le phénomène d'**anticipation** reflète le problème de la pénétrance du gène, caractérisé par la survenue d'atteintes de plus en plus précoces au sein d'une même famille.

L'étude génétique du locus de la NEM I représente une étape importante du diagnostic syndromique devant une prédisposition familiale aux tumeurs. L'absence de mutation retrouvée du gène NEM I chez un sujet qui présenterait certaines des atteintes cardinales de ce syndrome de prédisposition aux tumeurs, n'exclut pas formellement le diagnostic ; en effet, **il existe des familles atteintes sans mutations** ( car non retrouvées qui nécessiteraient un

séquençage complet du gène), [13]. Une étude de consensus quant-à la pratique du dépistage génétique de la NEM I est actuellement en cours.

La fréquence estimée de la NEM I est de 1/40 000. Dans les formes atypiques associant une ou deux de ces atteintes, le taux de mutations identifiées dans le locus NEM I varie de 10 à 30 %. Dans les situations a priori sporadiques, les estimations actuelles suggèrent que 5 à 7% des patients de moins de 50 ans exprimant une atteinte parathyroïdienne ou pancréatique isolée présentent bien une mutation constitutionnelle du gène NEM I, induisant le diagnostic syndromique de NEM I avec ses conséquences en terme de suivi, à l'échelon individuel et familial.

Ces résultats sont issus d'études en cours dans le réseau d'études sur la NEM I et les pathologies associées en France (GET, Groupe des tumeurs endocrines ).

#### **b) Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)**

Elle prédispose à l'apparition de TNE pancréatiques et de phéochromocytomes, bien que ces deux types de tumeurs endocriniennes ne soient pas les lésions les plus fréquentes de la maladie . Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, sa fréquence est estimée à 1/40000 . Les lésions cardinales de la maladie associent des tumeurs hautement vascularisées (hémangiomes du cervelet et de la rétine), des tumeurs rénales à cellules claires, le phéochromocytome (souvent bilatéral), des tumeurs endocrines du pancréas (souvent associées à des proliférations cellulo-kystiques), des tumeurs épithéliales de l'oreille interne. Le gène majeur de prédisposition à la maladie découvert en 1993 (gène suppresseur de tumeur), situé sur le chromosome n° 3, est constitué de 3 exons et code une protéine aux interactions multiples et complexes dans la cellule au niveau de la régulation de l'élongation transcriptionnelle, de l'expression des gènes induits par l'hypoxie, du catabolisme des protéines, de la synthèse de la matrice extracellulaire, et de la production des facteurs d'angiogénèse [12].

Les mutations hétérozygotes identifiées chez les patients atteints de VHL, sont dispersées dans le gène et sont de tout type. Il existe une certaine corrélation entre quelques mutations de type faux-sens et le risque de survenue de phéochromocytome [14].

La taille réduite de la séquence du gène permet d'envisager un diagnostic assez rapide du syndrome devant une évocation clinique pathognomonique.

### **c) Autres gènes de prédispositions aux tumeurs neuro-endocrines**

Les mutations de gènes associés à des syndromes complexes de prédisposition aux tumeurs comme les phacomatoses, neurofibromatose de Recklinghausen (NF1) et sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) prédisposent au développement de phéochromocytomes (NF1) et de tumeurs endocrines duodénales ou pancréatiques, fréquemment de type somatostatinomes (NF1 et STB).

Il s'agit dans les deux cas de gènes régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire impliqués dans l'inactivation des voies de signalisation associées aux petites protéines G [12].

Ces deux syndromes se caractérisent par des lésions cardinales complexes et non endocrines, telles que les neurofibromes et les gliomes des voies optiques (NF1), les tumeurs rénales et les « tuber » cérébraux pour STB.

La recherche de mutations sur le gène NF1 et les 2 gènes associés à STB (*TSC1* et *TSC2*) reste complexe du fait de la grande taille de ces gènes et la fréquence des néo-mutations.

Elle ne peut être envisagée en pratique courante devant une tumeur neuro-endocrine isolée ou familiale sans autres critères pathognomoniques de diagnostic.

### **d) Voies de recherche clinique et physiopathologique**

Elles concernent l'identification des marqueurs de progression tumorale permettant d'évaluer à un stade précoce le potentiel d'évolution maligne des tumeurs endocrines les plus péjoratives, notamment pancréatiques et surrénaliennes.

Les données restent à ce jour complexes, impliquant à la fois des pertes de gènes, la dérégulation des facteurs de croissance comme l'IGF II (*Insulin Growth Factor*), le VEGF et de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, les anomalies d'expression de molécules d'adhésion comme CD44 et les E-cadhérines, l'activation ou la suppression d'oncogènes.



### **III- SPECTRE CLINIQUE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DU PANCREAS**

Les TNE pancréatiques, bien que rares, sont plus fréquemment diagnostiquées, en raison de la diffusion actuelle de l'imagerie médicale. Leur reconnaissance clinique est essentielle, car elle aboutit à un diagnostic plus précoce.

Trois types sont de loin les plus fréquents : l'insulinome, le gastrinome, les tumeurs non fonctionnelles.

#### **1- L'insulinome**

Il survient en règle chez l'adulte de 40 à 60 ans, avec une répartition égale dans les deux sexes. Son incidence varie entre 1 et 4 cas par million d'habitants et par an dans les pays occidentaux. L'insulinome est la TNE pancréatique la plus fréquente.

##### **a) physiopathologie**

L'insulinome représente une prolifération tumorale de cellules B des îlots de Langerhans pouvant sécréter de l'insuline mature et de la pro-insuline. L'anomalie principale de ces cellules consiste en une perte de régulation au niveau de la chaîne de synthèse, à l'origine d'une concentration plasmatique inadaptée d'insuline. D'autres sécrétions hormonales peuvent être observées au sein de l'insulinome, alors souvent malin : sécrétion d'ACTH, d'HCG (Human Chorionic Gonadotrophin), gastrine, glucagon, indépendamment de toute adénomatose polyendocrinienne.

##### **b) circonstances de découverte**

La classique **triade de Whipple** comporte :

- des manifestations neuro-psychiatriques, cardiovasculaires déclenchées par l'omission d'un repas, une période de jeûne ou un exercice physique intense ;
- l'amélioration immédiate des symptômes après l'ingestion de glucose ;
- glycémie veineuse inférieure à 0,5 g/L (<2,7 mmol/l)

La diversité des symptômes est résumée dans le tableau 1, son analyse montre la fréquence élevée des manifestations neuro-psychiatriques.

La symptomatologie peut se répéter à l'identique ou être polymorphe, son absence de spécificité fréquente explique un délai de diagnostic parfois tardif.

L'examen clinique est souvent normal.

| Symptômes                       | Pourcentage des cas |
|---------------------------------|---------------------|
| Coma                            | 58                  |
| Etat confusionnel               | 54                  |
| Asthénie                        | 41                  |
| Coma profond                    | 40                  |
| Episode de sueurs               | 36                  |
| Episode de semi-coma ou stupeur | 35                  |
| Impression de tête vide         | 30                  |
| Troubles visuels                | 30                  |
| Amnésie                         | 28                  |
| Convulsions                     | 24                  |
| Agitation                       | 20                  |
| Céphalées                       | 20                  |
| Tremblements                    | 18                  |
| Faim intense                    | 14                  |
| Signe de Babinski               | 13                  |
| Paresthésies                    | 13                  |
| Irritabilité                    | 11                  |
| Hémiplégie transitoire          | 10                  |
| Douleurs abdominales            | 8                   |
| Palpitations                    | 3                   |

Tableau 1- *Signes fonctionnels et cliniques de l'insulinome : série de 193 patients*  
(d'après Crain et Thorn)

### c) diagnostic biologique

#### **-index de Turner**

Il étudie le rapport insulinémie/glycémie, réalisé lors d'un malaise hypoglycémique avant resucrage, au cours d'un cycle de dosage nycthéral, ou lors d'une épreuve de jeûne.

$$\text{Turner} = 100 \times \text{Insulinémie } (\mu\text{U/ml}) / \text{Glycémie-30 } (\text{mg/100ml}) : \text{N} < 50$$

**Turner > 150 : hypoglycémie organique certaine**

Ces dosages peuvent être couplés à celui du peptide C sérique. C'est le produit de clivage de la pro-insuline dans les granules de sécrétion, il constitue un bon indice de la production exagérée de la pro-insuline. Il permet de faire le diagnostic différentiel entre une hypoglycémie organique et une hypoglycémie factice par administration d'insuline exogène.

#### **-pro-insuline**

Ce précurseur de l'insuline est anormalement élevé dans les insulinomes, il apporte donc des éléments en faveur d'un hyperinsulinisme tumoral lorsque son dosage est élevé. Peu de laboratoires savent le doser.

#### **-l'épreuve de jeûne (ou régime de Conn):**

##### ➤ **Modalités de réalisation**

Malade hospitalisé en milieu hospitalier, sous stricte surveillance par personnel entraîné  
Jeûne total après régime hypocalorique (-700 calories/jour) et hypoglucidique (-50g de glucides /jour) pendant 3 jours.

Arrêt de l'épreuve à l'apparition de manifestations cliniques d'hypoglycémie ou après 3 jours avec exercice musculaire de fin d'épreuve.

Sont réalisés toutes les 4 heures et lors d'un malaise avant tout resucrage : glycémie capillaire et veineuse, dosage de l'insulinémie et du peptide C.

##### ➤ **Interprétation**

Elle est basée sur l'index de Turner.

#### **-l'hypoglycémie insulinaire**

Elle recherche une absence de freinage du peptide C témoignant de l'autonomie de l'insulinosécrétion endogène.

La réalisation conjointe de l'épreuve de jeûne et de l'hypoglycémie insulémique est rarement nécessaire pour affirmer le diagnostic d'hypoglycémie organique.

## **2- Le gastrinome : syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)**

Son incidence actuelle en France serait de un cas /million d'habitants/an.

Le SZE concernerait environ 0,05 à 0,1% des patients atteints d'ulcère duodénal.

Il survient à tout âge avec un maximum de fréquence dans la 5<sup>e</sup> décennie [15].

L'atteinte est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (2 hommes pour 1 femme).

Dans 10 à 25% des cas, le SZE est associé à un syndrome de NEM 1.

Le gastrinome représente environ 20% de toutes les tumeurs digestives hormonosécrétantes.

### **a) physiopathologie**

Le SZE est secondaire à une **production non régulée de gastrine** par des cellules tumorales de type endocrine, réunies au sein d'un processus néoplasique ectopique (tumeur de type paracrine). Cette sécrétion échappe à la régulation du pH au niveau de l'antrum gastrique, mais répond assez souvent à des stimuli tels que la sécrétine et à des inhibiteurs physiologiques comme le calcium ou la somatostatine.

Il n'y a pas de relation entre la taille du processus tumoral et l'intensité de l'hypergastrinémie.

L'hypersecretion ectopique de gastrine engendre :

- une hypersecretion acide d'ions HCl, à l'origine d'érosions et d'ulcérations des muqueuses gastriques et jéjunales.
- une hyperplasie gastrique traduite par la présence de replis gastriques épais observés radiologiquement ou endoscopiquement (effet trophique de la gastrine).
- une libération pancréatique de sécrétine ayant pour conséquence une augmentation des débits hydriques pancréatiques et duodénaux à l'origine de diarrhée.
- une diminution de l'activité enzymatique du pancréas par acidité à l'origine d'une diarrhée de malabsorption notamment lipidique.

### **b) Circonstances de découverte**

L'hypersecretion tumorale de gastrine est directement à l'origine des symptômes du SZE.

Les signes cliniques majoritairement présents sont la **maladie ulcéreuse** et la **diarrhée**.

Les lésions ulcérées peuvent siéger sur l'ensemble du tractus digestif haut ; il peut s'agir d'une oesophagite sévère (souvent circonférentielle et sténosante), d'ulcères gastriques, bulbaires ou post- bulbaires, siégeant volontiers au delà du *genu superius* et sur le jéjunum, de grande valeur diagnostique. Plus rarement aujourd'hui, il s'agit d'ulcères post-opératoires.

L'absence d'infection gastrique par l'*Helicobacter pylori* est très évocatrice.

Une diarrhée chronique est présente dans les 2 tiers des cas, avec les caractéristiques suivantes :

- volumogénique, conséquence directe de l'hypersécrétion digestive haute (gastrique et biliopancréatique par hyperacidité gastrique)
- grasseuse par maldigestion et malabsorption (acidité, jéjunite, accélération du transit)
- très sensible aux inhibiteurs de la pompe à protons.

Les signes cliniques présents chez les malades atteints de SZE sont indiqués dans le tableau n°2.

Le gastrinome est de toutes les TNE pancréatiques, celle qui s'associe le plus souvent à une NEM 1 (25 % des cas). La recherche d'une hyperparathyroïdie, d'un adénome hypophysaire et de tumeurs surrenaliennes doit être systématique [12]. Il faut insister sur la grande fréquence des localisations duodénales en cas de NEM 1, supérieure à celle des localisations pancréatiques [16].

|   | Ellison et<br>Wilson<br>1964 | Cameron<br>et<br>Hoffman<br>1974 | Regan et<br>Malagelada<br>1978 | Stage et<br>Staldil<br>1979 | Mignon et<br>al<br>1986 | Jensen et<br>Garner<br>1991 |
|---|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Nombre de cas   | 260                          | 26                               | 40                             | 34                          | 144                     | 165                         |
| NEM 1, %  | 21                           | 18                               | 23                             | 24                          | 24                      | 18                          |
| Durée des<br>symptômes avant<br>le diagnostic<br>(années) | 1-4                          | 5,8                              | 6,5                            | 6,1                         | —                       | 6,4                         |
| Symptômes<br>initiaux, %                                  |                              |                                  |                                |                             |                         |                             |
| -douleur<br>abdominale                                    | 93                           | 73                               | 98                             | 85                          | 26                      | 24                          |
| Douleur et<br>diarrhée                                    | 30                           | 19                               | 28                             | 56                          | 49                      | 55                          |
| -diarrhée isolée  | 7                            | 27                               | 2                              | 9                           | 15                      | 18                          |
| -dysphagie<br>/pyrosis                                    | 0                            | 0                                | 0                              | 0                           | —                       | 31                          |
| -âge moyen au<br>diagnostic(années)                       | —                            | 50                               | 50                             | 50                          | 47                      | 45                          |
| -sexe (% hommes)  | 60                           | 50                               | 60                             | 60                          | 68                      | 58                          |

Tableau n°2 : *Caractéristiques cliniques des malades porteurs d'un SZE d'après plusieurs séries publiées – d'après Jensen*

### c) diagnostic biologique

#### -recherche d'une hypersécrétion gastrique acide :

Elle se fait par sur des prélèvements obtenus par tubage gastrique. On mesure le débit acide basal (DAB) ainsi que la concentration acide (après arrêt de tout traitement antisécrétoire depuis au moins 24 heures).

Les résultats sont évocateurs si **DAB > à 15mmol/h et/ou concentration acide > à 100mmol/l.**

**-dosage de la gastrine sérique : méthode de diagnostic la plus simple**

Il est réalisé par méthode radio-immunologique. Le taux basal de gastrine peut être augmenté dans certaines circonstances pathologiques, comme l'insuffisance rénale chronique, la maladie de Biermer, la résection étendue du grêle.

Une hypersécrétion gastrique acide associée à une gastrinémie basale supérieure à 10 fois la normale, rend le diagnostic de SZE très probable.

Lorsque la gastrinémie basale est augmentée de façon moins importante, avec association à un **DAB > 15mmol/heure et/ou à une concentration acide basale > 100mmol/l**, il convient de demander un test de provocation à la sécrétine. Ce test de provocation sera également demandé en cas de gastrectomie partielle, si le **DAB > 5mmol/h et/ou si la concentration acide est > à 70mmol/l.**

**-le test dynamique à la sécrétine :**

Il apporte les meilleurs arguments pour faire le diagnostic de gastrinome, mais il est peu réalisé en pratique. Physiologiquement, la sécrétine entraîne une inhibition de la sécrétion acide.

➤ **Modalités de réalisation :**

Perfusion de 3 unités/kg/heure de sécrétine

➤ **Interprétation :**

Sécrétion gastrique effondrée et/ou taux sérique de gastrine abaissé : gastrinome exclu  
**DAB > 18mmol/heure et/ou gastrinémie > 250pg/ml après stimulation : SZE confirmé**  
(libération paradoxale de la gastrine et augmentation de la sécrétion acide)

### **3- Tumeurs non fonctionnelles du pancréas**

Par définition, elles ne se traduisent par aucun symptôme lié à l'hypersécrétion hormonale. Elles peuvent synthétiser des hormones ou peptides sans effet biologique (chromogranine A, *neurone specific enolase*), des peptides divers pouvant être libérés en très faible quantité (gastrine, somatostatine, insuline, VIP...).

Les deux sexes seraient également touchés. L'âge médian du diagnostic est de 50 à 60 ans. Les tumeurs non fonctionnelles ont une **incidence au moins égale à celle des insulinomes.**

Les circonstances du diagnostic sont variées et le plus souvent, ces tumeurs sont découvertes par **un syndrome tumoral** (métastases hépatiques). D'autres fois, c'est de façon fortuite qu'est découverte la tumeur qui correspond alors à un incidentalome pancréatique.

En raison de l'absence de symptomatologie clinique hormonale, ces tumeurs sont souvent découvertes à un stade tardif tumoral. Le syndrome de masse tumoral est souvent palpé par le malade lui-même, ou bien il existe des symptômes en rapport avec l'infiltration ou la compression tumorale des organes adjacents. Le type de symptôme dépend alors de la localisation de la tumeur. Le plus fréquent est la douleur, présente dans 70% des cas, suivi par une altération de l'état général et un ictère [17]. Une pancréatite aiguë obstructive peut être révélatrice.

Ces symptômes n'ont aucun caractère spécifique ; leur fréquence dépend du caractère malin ou non de la tumeur.

Comparées à l'adénocarcinome pancréatique, les TNE non fonctionnelles sont cliniquement beaucoup moins agressives. C'est ainsi que **le diagnostic doit être évoqué devant un malade peu symptomatique et une altération modérée de l'état général, contrastant avec une extension tumorale importante, notamment hépatique** [18]. Le diagnostic formel est établi par l'anatomopathologie.

#### **4- Tumeurs neuro-endocrines plus rares**

##### **a) Vipome ou syndrome de Verner-Morrison**

Il est aussi dénommé choléra pancréatique ou WDHA syndrome pour *watery diarrhea hypokaliemia achlorhydria* et représente 4% des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques.

Il constitue un modèle de diarrhée sécrétoire, directement due à la malabsorption et (ou) à la sécrétion hydroélectrolytique induite par le *vasoactive intestinal peptide* (VIP) dans l'intestin grêle. La diarrhée chronique est constante, hydrique, souvent de volume supérieure à 5 litres par jour. Elle s'accompagne de signes généraux sévères (amaigrissement, déshydratation), de vomissements et de douleurs abdominales. Des flushs, des parésies ou paralysies secondaires



à l'hypokaliémie sont présents chez un quart des malades. Le diagnostic est conforté par des dosages sériques de VIP souvent très élevés, supérieurs à 50 pmol/L.

### **b) Glucagonome**

Il ne représente pas plus de 1% de l'ensemble des TNE digestives. Son incidence annuelle en Europe est estimée à un cas pour 20 millions d'habitants et par an. L'âge de survenue varie de 19 à 84 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans, il n'y a pas de sex-ratio.

Il associe une atteinte cutané-muqueuse et générale à diverses atteintes biologiques .

➤ **Atteinte cutané-muqueuse : elle constitue l'érythème nécrolytique migrateur**

Les lésions siègent au niveau des plis inguinaux, des cuisses, du périnée des fesses, de l'extrémité des membres, au niveau des zones de frottement. Elles touchent également les muqueuses se manifestant par des conjonctivites, des stomatites, des glossites, des éruptions ano-génitales. Leur évolution est capricieuse tant par leurs localisations que par leur récurrence, justifiant parfaitement le terme de « migrateur ».

Les lésions élémentaires sont de 2 types :

- papules érythémateuses desquamantes pouvant prendre un aspect eczémateux ou psoriasiforme.
- des vésicules apparaissant sur les zones érythémateuses.

Chaque lésion évolue pendant une quinzaine de jours, le risque de surinfection est important .

➤ **Atteinte générale et biologique :**

- perte de poids : elle est pratiquement constante et liée à l'hypercatabolisme induit par le glucagon.
- autres signes généraux : thromboses veineuses, diarrhées, troubles neuro-psychiatriques.
- l'intolérance au glucose : l'hyperglucagonémie stimule de façon excessive la production hépatique de glucose ; elle n'aboutit que très rarement au diabète car contrebalancée par un hyperinsulinisme réactionnel .
- l'anémie : normochrome, normocytaire, d'étiologie mal déterminée.
- l'hypoaminoacidémie : elle est secondaire à la captation hépatocytaire des acides aminés engendrée par l'hyperglucagonémie.
- l'hypoalbuminémie
- l'hypocholestérolémie

- l'hyperglucagonémie : elle confirme le diagnostic. Les taux de glucagon sont très élevés, souvent supérieurs à 1000pg/ml. Il peut exister des faux positifs avec des taux plasmatiques cependant plus bas (< 500pg/ml) : insuffisances rénale et hépatique sévères, syndrome de malabsorption, diabète mal contrôlé, syndrome de Cushing, agressions organiques importantes (infection, chirurgie, brûlure), hyperglucagonémie familiale.

### c) Somatostatine

Il s'agit d'une tumeur exceptionnelle, peu de cas ont été décrits dans la littérature. Le diagnostic se fait souvent *a posteriori* sur analyse des pièces opératoires. Les signes cliniques liés à l'hypersécrétion sont banals : asthénie, anorexie, diarrhée graisseuse, diabète, lithiases vésiculaires. Le diagnostic peut être posé devant la découverte d'un syndrome tumoral car il s'agit souvent d'une tumeur de grande taille.

### d) Autres tumeurs

Certaines tumeurs pancréatiques très rares peuvent sécréter de l'ACTH (adrenocorticotrophine), du GRF (Growth releasing factor), de la calcitonine.

D'autres tumeurs pancréatiques peuvent sécréter de la sérotonine à l'origine d'un syndrome carcinoïde [19] qui associe : flushs de la face, diarrhée souvent associée aux flushs, douleurs abdominales, instabilité tensionnelle, bronchospasme, cardiopathie droite.

## 5- Problèmes cliniques communs aux tumeurs neuro-endocrines du pancréas

Quelle que soit la tumeur, l'appartenance au syndrome de NEMI doit toujours être recherchée : atteintes d'autres glandes endocrines, antécédents familiaux.

La définition de malignité n'est pas celle habituellement rencontrée dans les autres types tumoraux car les critères cytologiques peuvent rester rassurants même dans des métastases. Sur une série de 82 malades [20] porteurs d'une TNE duodéno-pancréatique, le pronostic tumoral a été étudié : les facteurs péjoratifs retrouvaient la faible différenciation tumorale, les métastases hépatiques, l'absence de résection complète de la tumeur primitive. Les métastases ganglionnaires n'étaient pas liées à un pronostic péjoratif.

#### IV- BIOLOGIE ET IMAGERIE DES TNE PANCREATIQUES

##### 1- Bilan biologique

En dehors de l'activité hormonale spécifique des TNE pancréatiques (cf III Spectre clinique des TNE pancréatiques) , 2 types de marqueurs biologiques des TNE pancréatiques peuvent être distingués :

a) marqueurs généraux :

- la *neuron specific enolase* (NSE) : enzyme cytoplasmique impliquée dans les glycolyses ; c'est un marqueur indépendant des granules de sécrétion **peu spécifique**
- la **chromogranine A (CgA)** : glycoprotéine de structure des granules de sécrétion impliquée dans la maturation des peptides intragranulaires ; c'est également une pré-hormone cosécétrée avec les hormones intragranulaires

Les données actuelles montrent une meilleure sensibilité (de 60 à 80%) et une meilleure spécificité des dosages sériques de la CgA par rapport à ceux de la NSE dans la majorité des TNE [21]. Dans les tumeurs bien différenciées, les dosages sériques de CgA sont corrélés au volume tumoral, contrairement à ceux de la NSE [22]. Enfin lors du suivi, **la CgA est liée à l'évolution tumorale et apparaît comme un facteur pronostique indépendant de survie des TNE.**

La CgA semble être le seul marqueur général à doser systématiquement dans toute TNE notamment pancréatique. Cependant, il peut exister des taux élevés de CgA en dehors des TNE, comme dans des maladies inflammatoires du tube digestif (Crohn, recto-colite hémorragique), des pathologies pancréatiques non neuro-endocrines ou avec certaines thérapeutiques.

Le dosage de la NSE peut être réservé aux tumeurs peu différenciées où les marqueurs biologiques classiques sont négatifs.

La CgA est un marqueur dont le dosage dépend de l'activité sécrétoire des tumeurs mais aussi du volume tumoral et son interprétation devra tenir compte de ces 2 paramètres. Elle est le marqueur biologique le plus sensible des TNE dérivées de l'intestin antérieur et donc pancréatiques à l'exception des insulinomes.

- b) marqueurs à la recherche d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs

La recherche d'une néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM I) ou d'une maladie de von Hippel-Lindau (VHL) se discute en cas de tumeur pancréatique bien différenciée et d'histoire familiale éventuellement associée.

Ainsi, en cas de tumeur pancréatique, **la recherche d'une hyperparathyroïdie, lésion cardinale la plus fréquente de la NEM I, doit être systématique** (dosages du calcium ionisé et de la parathormone). De même, **la recherche d'un phéochromocytome est impérative dans le cadre d'une maladie du VHL et avant toute exploration invasive ou chirurgicale en cas de tumeur surrénalienne associée.**

## 2- Bilan morphologique

- a) l'échographie abdominale

Elle correspond souvent à l'examen de première intention en raison de son faible coût et de son caractère non invasif. Elle montre typiquement une masse hypoéchogène bien limitée. Son intérêt est restreint en raison de sa faible résolution et de la possibilité d'interpositions gazeuses.

- b) le scanner

Le scanner hélicoïdal permet l'acquisition de coupes fines (3 à 5 mm) multiphasiques, obtenues à différents temps de l'injection vasculaire. Sa sensibilité est de 73 à 82% dans la détection des tumeurs pancréatiques [23]. L'aspect typique est celui d'une tumeur bien limitée iso- ou hypodense avant l'injection de produit de contraste, et hyperdense en phase artérielle, avec persistance d'une hyperdensité atténuée en phase veineuse. D'autres formes plus rares sont rencontrées, de type fibreux, avec un aspect spontanément hypo- ou isodense, parfois calcifiées, prenant le contraste progressivement en phase tardive.

Les métastases notamment hépatiques, sont le plus souvent hypervascularisées avec prise de contraste intense au temps artériel. Elles peuvent aussi apparaître hypovascularisées, pseudokystiques ou pseudo-angiomateuses et (ou) fibreuses.

- c) l'IRM

Sa pratique se développe dans le bilan des TNE pancréatiques. Sa sensibilité est estimée de 78 à 85% [24]. L'aspect tumoral est bien limité en hyposignal T1, présentant lors de l'injection,

soit une prise de contraste précoce à la phase artérielle dans les formes hypervascularisées, soit retardée et progressive dans les formes fibreuses. En pondération T2, la tumeur est le plus souvent en hypersignal mais en hyposignal dans 30% des cas. Les séquences en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse et les séquences tardives avec injection du produit de contraste sont les plus sensibles. L'intérêt de l'IRM par rapport au scanner dans la détection des métastases reste peu étudié.

d) l'écho-endoscopie haute (EE)

Sa place est essentielle pour le diagnostic des TNE pancréatiques, **elle est l'examen le plus performant pour le diagnostic de localisation de ces tumeurs qui sont parfois de petite taille comme l'insulinome.** L'ensemble des données de la littérature montre que dans ce cas, l'EE est supérieure aux autres techniques conventionnelles [25]. Par ailleurs, le développement de la biopsie guidée sous EE permet de confirmer cytologiquement le diagnostic porté par l'image écho-endoscopique [26]. La sensibilité de l'EE pour le diagnostic d'insulinome est de 93% et de 75% pour le gastrinome.

e) l'échographie per-opératoire

C'est un examen important dans l'exploration des TNE pancréatiques. Elle permet, grâce à l'utilisation de sondes de hautes fréquence (7,5 à 10 MHz), de retrouver des tumeurs de 3mm .

f) l'octréoscan

Il s'agit de l'examen non invasif le plus sensible dans la détection des gastrinomes avec une sensibilité de l'ordre de 80%, de 30 à 90% pour les gastrinomes primitifs duodénaux ou pancréatiques, et de 30 à 96% en cas de tumeur de moins d'1cm ou de plus de 2 cm. L'octréoscan est un examen indispensable de première intention pour le gastrinome [27]. La sensibilité de détection de l'octréoscan pour l'insulinome est de l'ordre de 50% et de 73 à 100% pour l'ensemble des autres TNE du pancréas, fonctionnelles ou pas. Sa sensibilité dans le bilan d'extension tumoral est variable d'une étude à l'autre.

g) l'artériographie coelio-mésentérique et les cathétérismes veineux sus-hépatiques avec test de stimulation

En raison de leur caractère invasif, leur indication est réservée aux tumeurs pancréatiques multiples éventuellement associées à une NEM1, en permettant d'établir la correspondance entre des anomalies morphologiques multiples et leurs caractéristiques sécrétoires.

## V- TRAITEMENTS LOCO-REGIONAUX DES TNE DU PANCREAS

### 1- Traitement des formes localisées

**Il est chirurgical.** La taille tumorale reste un facteur pronostique essentiel.

Dans le pancréas, seul l'insulinome est presque toujours bénin et son traitement privilégie la résection la plus limitée possible. Pour les autres TNE pancréatiques, sécrétantes ou pas, l'exérèse chirurgicale doit toujours être discutée, éventuellement après chimiothérapie inductrice. La médiane de survie des formes réséquées est de 6,8 ans alors qu'elle est de 4,7 ans sans chirurgie [28].

### 2- Traitement des formes métastatiques

#### a) la chirurgie

En cas de métastases limitées à un lobe, un geste curatif doit être réalisé éventuellement avec radiofréquence percutanée préalable.

Le plus souvent, les métastases sont multiples, bilatérales et non résécables en totalité. Une chirurgie de réduction doit alors être envisagée. Elle s'adresse tout d'abord à la tumeur primitive. La chirurgie de réduction tumorale des métastases hépatiques n'est justifiée que si on retire au moins 80 à 90% de la masse [29]. En fait, en cas d'inefficacité ou d'échappement aux analogues de la somatostatine, le contrôle des signes cliniques relève actuellement plus volontiers de la chimio-embolisation. Les résultats de la transplantation hépatique pour métastases de TNE sont actuellement décevants et son indication reste très limitée.

#### b) chimio-embolisation artérielle hépatique

Elle est considérée actuellement comme **le traitement palliatif le plus efficace des métastases hépatiques des TNE en général** [30]. Elle se pratique généralement par séries de 2 ou 3 cures espacées de 2 à 4 mois, répétées en cas d'échappement clinique et (ou) morphologique. L'agressivité du traitement est modulable cure par cure. Une cure intra-artérielle complète associe l'injection d'une émulsion de médicament (souvent de la doxorubicine) dans du lipiodol. Le lipiodol est une huile opaque aux rayons X qui, injectée par voie artérielle, gagne préférentiellement les régions tumorales. Le mélange chimiothérapie-lipiodol traverse la paroi des vaisseaux tumoraux et se répand dans la tumeur

où il peut persister pendant des années, marquant ainsi les lésions pour les examens tomodynamométriques de surveillance. La chimio-embolisation est indiquée pour contrôler un syndrome clinique sécrétoire quand les analogues de la somatostatine se révèlent inefficaces ou dans les formes à évolution d'emblée rapide. Dans l'expérience parisienne concernant des TNE digestives, une réponse clinique complète ou partielle a été obtenue au total dans 86% des cas avec une durée de réponse moyenne de 16 mois. Une réponse morphologique a été obtenue dans 86% des formes évolutives pour une durée moyenne de 18 mois. Les meilleurs résultats cliniques sont obtenus quand la tumeur initiale n'est pas pancréatique. Un envahissement hépatique de moins de 30% permet d'espérer une meilleure réponse morphologique [31].

c) Radiothérapie et hyperfréquence

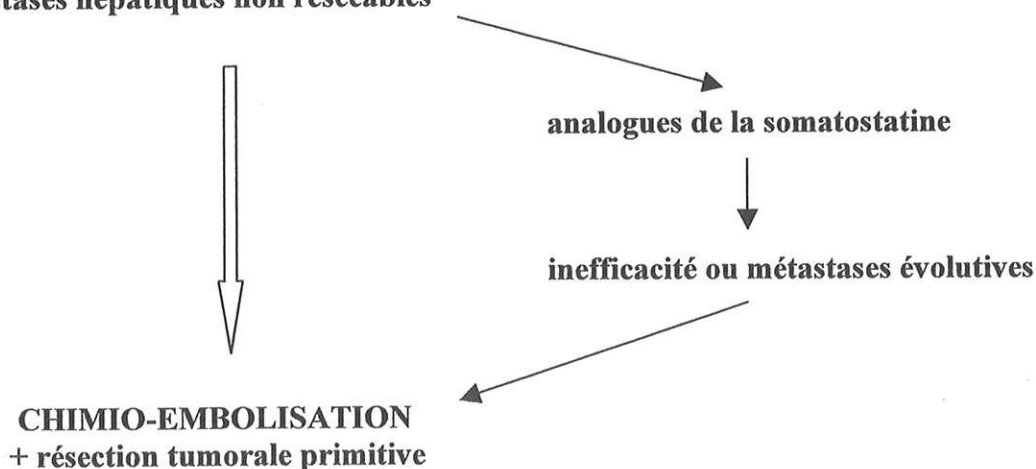
Ce sont des traitements adjuvants à la chimiothérapie et la chimio-embolisation. Elles sont utilisées en cas de progression tumorale et métastatique. Il existe peu de données quant-à l'hyperfréquence et les TNE pancréatiques

d) Indications thérapeutiques

**Tumeur pancréatique localisée non métastatique** → **chirurgie seule**

**Tumeur pancréatique bien différenciée métastatique : 2 situations**

- **métastases hépatiques non résécables**



- **métastases hépatiques résécables à + de 80%** → **exérèse**

## **VI- BIOThERAPIE DES TNE DU PANCREAS**

### **1- Les analogues de la somatostatine (ASMS)**

Ces molécules (octréotide, lanréotide) ont été mises au point pour obtenir une durée d'action plus longue et pour augmenter les effets inhibiteurs hormonaux spécifiques sur les organes cibles. Les analogues de la somatostatine sont utilisés pour leur effet antisécrétoire spécifique et leur effet antitumoral.

#### a) effet antisécrétoire et symptomatique

##### - insulinome

Plusieurs cas d'insulinomes traités par octréotide ont été rapportés [32]. Ce traitement est très utile à court terme en particulier pour préparer les patients à la chirurgie. Le plus souvent, l'insulinémie s'abaisse et la glycémie remonte mais exceptionnellement, l'hypoglycémie peut s'aggraver (inhibition de la sécrétion de glucagon). Ce traitement est souvent utilisé en seconde intention après échec du diazoxide. A long terme, lorsque la chirurgie est impossible, un tiers des patients environ échappe au traitement [32].

##### - gastrinome

Les ASMS arrivent en deuxième intention dans le traitement du gastrinome, après les inhibiteurs de la pompe à protons. Plus de 50 patients ont été traités par des doses d'octréotide allant de 100 à 1500µg/j sur une courte durée. Une bonne réponse clinique avec contrôle de l'hypersécrétion gastrique, des douleurs et de la diarrhée a été obtenue dans près de 90% des cas. Une efficacité biologique a également été constatée [33]. Les analogues retard ont les mêmes bénéfices et sont plus facilement utilisables au long cours [34].

##### - vipome

L'effet bénéfique du traitement par ASMS est spectaculaire : la diarrhée disparaît en moins de 24 heures chez 85% des patients et cet effet persiste au long cours avec la poursuite du traitement dans près de la moitié des cas [35]. La concentration plasmatique du VIP s'abaisse dans la majorité des cas et se normalise une fois sur trois. Le lanréotide-retard a permis d'obtenir un effet thérapeutique au long cours [34].



#### - glucagonome

Une quarantaine de patients présentant un glucagonome traité par octréotide ont été rapportés. 2 à 3 injections quotidiennes de cette molécule permettent d'améliorer les lésions cutanées dans 2 cas sur 3, la glucagonémie est abaissée le plus souvent mais rarement normalisée. Les effets sont souvent transitoires (4 à 6 mois) obligeant à augmenter les doses. Les analogues-retard de la somatostatine ont des effets similaires.

#### b) effet antitumoral

Quelques cas de diminution du volume des métastases de TNE lors du traitement par octréotide ont été décrits. Plusieurs études ont évalué l'effet antitumoral de l'octréotide sous-cutané [36]. En résumé, toutes TNE confondues, les résultats du traitement par octréotide sont décevants puisqu'une rémission partielle n'est observée que dans 0 à 4,4% des cas, une stabilisation dans 33 à 50% des cas et une progression malgré le traitement dans 43 à 50% des cas. L'effet antitumoral de la forme retard n'apparaît pas meilleur.

## 2- L'interféron

#### a) interféron seul

L'interféron a un effet antisécrétoire indiscutable avec une réduction de moitié des sécrétions anormales observées chez 42% des patients [37]. Ces résultats ne sont pas très différents de ce qui peut être observé lors de l'utilisation des ASMS. La toxicité de l'interféron avec des doses allant de 3 à 5 millions d'unités injectées de 3 à 5 fois par semaine n'est pas négligeable. Certaines publications remettent en question l'efficacité de l'interféron [38].

#### b) interféron et chimiothérapie

Un essai randomisé ancien a comparé l'interféron seul (12 patients) à l'association interféron + streptozotocine et adriamycine (11 patients). La dose d'interféron était de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois. Le pourcentage de patients stabilisés était sensiblement identique dans les 2 groupes [39]. Dans 2 essais ultérieurs, l'association 5-fluorouracile (5FU) et interféron a été testée. Une réponse objective a été observée dans

chaque sous-type tumoral, soit un pourcentage de réponses objectives de 7 et 14% respectivement [40]. La tolérance du traitement était nettement inférieure à celle de l'interféron et l'intérêt de cette combinaison semble donc modeste. Des résultats similaires en termes de mauvaise tolérance et d'inefficacité ont été rapportés dans l'étude la plus récente [41]. Il n'existe donc à ce jour aucun bénéfice démontré d'une association interféron + chimiothérapie.

c) interféron et analogues de la somatostatine

L'adjonction d'interféron afin de contrôler un syndrome carcinoïde résistant aux analogues de la somatostatine a été évaluée. Le contrôle des symptômes a été noté chez 56% des patients, une réponse biologique chez 77%, alors qu'aucune réponse morphologique n'a été observée [42]. Une autre équipe s'est intéressée à l'effet antitumoral de cette association : 21 patients ont été traités alors qu'ils présentaient une progression tumorale de leur maladie, dont 16 lors du traitement par octréotide. Une réponse complète et 13 stabilisations ont été observées, suggérant une certaine efficacité antitumorale de cette association. Les patients sans progression tumorale ont eu une survie plus longue [43]. Ces 2 études qui ont ajouté secondairement l'interféron à l'octréotide n'apportent pas d'argument décisif en faveur d'un effet synergique de l'association, qui ne doit donc pas être utilisée en routine.

## VII- CHIMIOThERAPIE DES TNE DU PANCREAS

La chimiothérapie des TNE pancréatiques doit être indiquée dans le cadre d'une approche **multidisciplinaire**, et uniquement chez les patients qui ont des **maladies réfractaires et progressives**. Les indications de la chimiothérapie doivent être mises en balance avec celle des biothérapies et de l'embolisation artérielle hépatique.

Le tableau suivant regroupe les séries publiées avec un nombre de malades supérieur ou égal à 10 et randomisées. Les résultats sont exprimés en terme de réponse objective (selon critères OMS) et en terme de survie médiane (en mois) depuis le début du traitement.

| Auteurs               | Broder<br>1973<br>[45] | Moertel<br>1994<br>[47] | Moertel<br>1980<br>randomisé<br>[46] |             | Moertel<br>1992<br>randomisé<br>[49] |             |              | Moertel1991<br>[48] | Bukowski<br>1992<br>[50] | Eriksson<br>1980<br>non randomisé<br>[51] |              |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|--------------|---------------------|--------------------------|---|--------------|
| Nombre Patients       | 48                     | 29                      | 42                                   | 42          | 33                                   | 34          | 38           | 14                  | 44                       | 19  | 25           |
| Fonctionnelles        | 39                     | 22                      | 15                                   | 13          | 15                                   | 15          | 18           | 10                  | 25                       | 18  | 20           |
| Non Fonctionnelles    | 9                      | 7                       | 27                                   | 29          | 18                                   | 19          | 20           | 4                   | 19                       | 1   | 5            |
| Médicaments           | STZ                    | DOXO /DTIC<br>5FU/STZ   | STZ                                  | STZ/<br>5FU | CZT                                  | STZ/<br>5FU | DOXO/<br>STZ | EP                  | CZT/5FU                  | STZ/<br>5FU                               | STZ/<br>DOXO |
| <b>Réponses</b>       |                        |                         |                                      |             |                                      |             |              |                     |                          |   |              |
| Réponse Complète      | 30%                    | 4%                      | 12%                                  | 33%         | 6%                                   | 4%          | 14%          | 0                   | 0                        | —   | —            |
| Réponse Partielle     | 7%                     | 73%                     | 24%                                  | 30%         | 24%                                  | 41%         | 55%          | 2                   | 14                       | —   | —            |
| Réponse Objective     | 37%                    | 77%                     | 36%                                  | 63%         | 30%                                  | 45%         | 69%          | 14%                 | 32%                      | 58%                                       | 36%          |
| Survie médiane (mois) | 14                     | 36                      | 16,4                                 | 26          | 18                                   | 18          | 26           | 15                  | 25                       | —   | —            |

Tableau n° 1: **Tumeurs insulaires du pancréas.**

STZ : streptozotocine ; DTIC : dacarbazine ; 5-FU : 5 fluorouracile ; DOXO : doxorubicine (= adriamycine) ; CZT : chlorozotocine ; EP : étoposide + cisplatine.

### **Médicaments actifs en monochimiothérapie :**

Le médicament le plus largement utilisé est la streptozotocine dans environ 150 cas de tumeurs insulaires du pancréas : le taux de réponses objectives est de 40 à 60% [44]. Avec une dose de l'ordre de 1 à 3 g/m<sup>2</sup> par cycle, on observe :

- 10% de toxicités rénales majeures (nécrose tubulaire)
- 50% de protéinuries
- 22% d'hypoglycémies
- 100% de vomissements
- peu de toxicités hématologiques significatives

La chlorozotocine a un profil toxique du même ordre : 30% de toxicités rénales dont 8% d'hémodialyse, elle n'est plus utilisée.

Aucun autre médicament n'a réellement été testé en monochimiothérapie dans les TNE pancréatiques.

### **Association de médicaments :**

Dans le tableau n° 1, on observe :

- la majorité des tumeurs sont fonctionnelles
- la survie médiane est de l'ordre de 18 mois ( 14 à 36 mois)
- le taux de réponses objectives tout protocole confondu est de 50%
- le taux de réponses complètes est toujours inférieur à 10% sauf dans 2 études anciennes (Broder 73 et Moertel 80) où l'on peut supposer que les méthodes d'évaluation et la rigueur des critères n'étaient pas optimales.

On remarque que l'étude de Moertel *et al*(1994 ), [47] a associé l'embolisation de métastases hépatiques prédominantes avec la chimiothérapie ( ce qui peut expliquer le taux très élevé de réponses et la survie médiane de 36 mois)

L'association étoposide et cisplatine n'a aucune activité en cas de tumeurs différenciées [48]. Il semble que les meilleurs taux de réponse et les plus longues survies soient obtenues avec l'association doxorubicine et streptozotocine. Un gain de 50% de médiane de survie est observé.

### Protocoles standard actuels de chimiothérapie

#### Protocole 5-FU et streptozotocine

5-FU, 400mg/m<sup>2</sup>/j et streptozotocine 500mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 j toutes les semaines.

Surveillance : numération-formule-sanguine, créatinine hebdomadaire, clairance de la créatinine et protéinurie à chaque cycle.

#### Protocole doxorubicine et streptozotocine

Doxorubicine, 60mg/m<sup>2</sup> le 1<sup>er</sup> j, et streptozotocine 500mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 j toutes les 6 semaines.

Surveillance : numération-formule-sanguine, créatinine hebdomadaire, clairance de la créatinine et protéinurie à chaque cycle.

#### Protocole étoposide et cyclophosphamide

Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 j, cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> le 1<sup>er</sup> j avec hyperhydratation de 4L/m<sup>2</sup> le même jour. Un cycle tous les 21j.

Surveillance : numération-formule-sanguine et fonction rénale.

Tableau n°2 : Protocoles standard actuels de chimiothérapie

### Indications de la chimiothérapie

**La présence de métastases dans les TNE pancréatiques représente le facteur pronostique essentiel** : lorsque les métastases se développent secondairement, 60 à 70% des patients sont vivants à 10 ans ; lorsqu'elles sont découvertes lors du diagnostic, la médiane de survie est de 5 ans [52]. La majorité des tumeurs sont fonctionnelles et symptomatiques. La chimiothérapie diminue significativement les sécrétions hormonales dans environ la moitié des cas [45]. Les études (tableau n°1) peuvent suggérer un impact positif sur la survie. Compte tenu de la toxicité de la chimiothérapie, il paraît raisonnable de **réserver la chimiothérapie aux formes symptomatiques réfractaires et progressives.**

## VIII- STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES TNE DU PANCREAS

La stratégie de traitement des TNE en général, et des TNE du pancréas en particulier est difficile et doit prendre en compte:

- contrôle des sécrétions hormonales et contrôle tumoral
- tumeurs à évolutivité variable rendant complexe l'indication de traitements agressifs dont la morbidité et la mortalité sont importantes
- évolutivité variable mal appréciée par les facteurs pronostiques
- analyse difficile en raison de la rareté de ces tumeurs
- qualité de vie des patients soumis aux différents traitements jamais évaluée.

En ce qui concerne les TNE pancréatiques, on peut estimer que 60 à 70% des gastrinomes, plus de 90% des insulinomes, 10 à 20 des tumeurs non fonctionnelles et 10 à 40% des vipomes et glucagonomes sont accessibles à une résection chirurgicale complète [53]. **La chirurgie a donc une place de choix dans le traitement curatif des TNE pancréatiques localisées ( figure n°1).**

Les tumeurs bien différenciées du pancréas sont particulièrement chimiosensibles et l'association doxorubicine-streptozotocine peut donner jusqu'à 60% de réponses objectives. En cas de réponse à la chimiothérapie, la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive doit être discutée (figure n°2). En cas de progression, la chimio-embolisation est alors recommandée si la maladie prédomine au niveau du foie. Les résultats de la chimio-embolisation dans cette indication sont satisfaisants avec environ 60% de réponse fonctionnelle et environ 40% de réponse morphologique. Les analogues de la somatostatine et l'interféron sont réservés aux tumeurs faiblement évolutives.

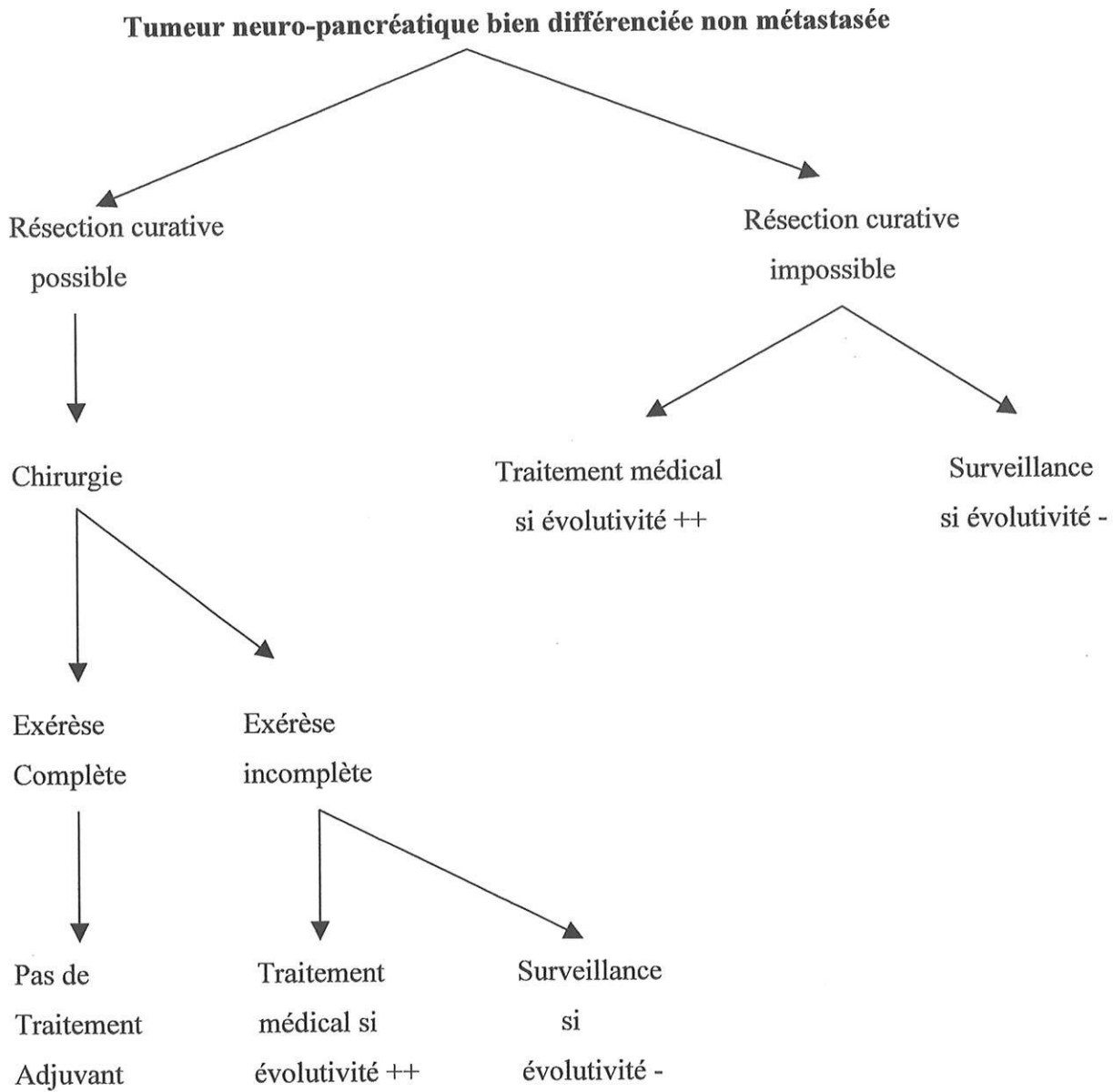


Figure n°1 : *Place de la chirurgie dans le traitement des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques non métastasées.*

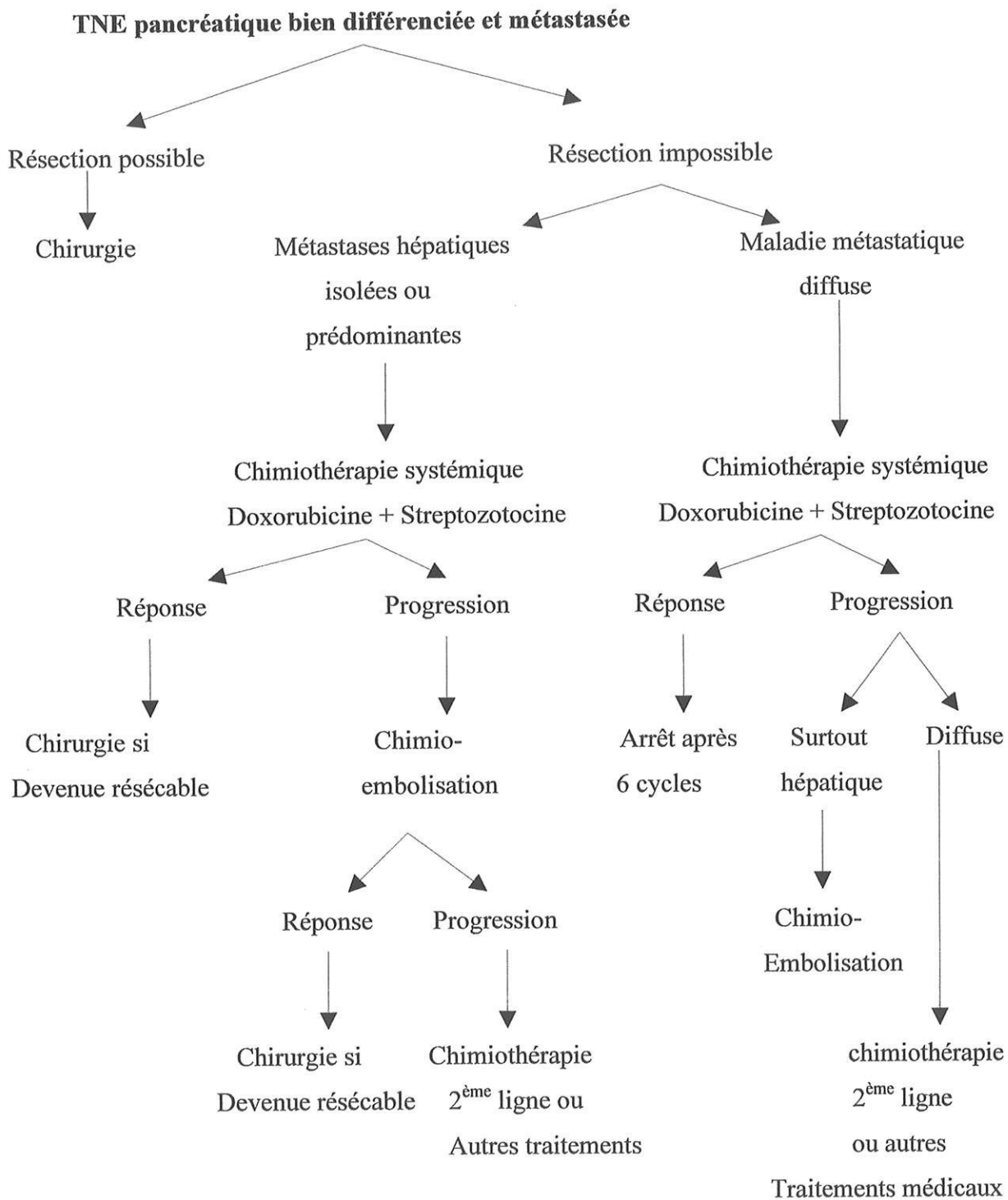


Figure n°2 : *Tumeur neuro-endocriné pancréatique bien différenciée et métastasée.*



## **Place de la chirurgie de réduction tumorale des métastases**

Les TNE pancréatiques sont un exemple de pathologie néoplasique pour lequel la résection même incomplète des métastases peut avoir un intérêt potentiel. La résection des métastases les plus volumineuses peut avoir un effet anti-sécrétoire en diminuant le volume tumoral. De même, la chirurgie de réduction tumorale pourrait avoir un bénéfice en termes de survie, que l'exérèse des lésions ait été complète ou non [54]. Il n'existe cependant pas d'argument de certitude issu d'une étude randomisée.

## **Place de la transplantation hépatique dans les TNE métastasées au foie**

Une revue récente des publications a recensé 103 patients (dont 48 TNE pancréatiques et 43 TNE du tube digestif) dont la maladie métastatique hépatique a été traitée par transplantation. La survie à 2 ans et à 5 ans a été de 60% et 47%, mais la survie sans récurrence n'a été que de 24% [55]. Les résultats des interventions dites de *cluster* associant exérèse large des lésions primitives surtout pancréatiques et transplantations hépatiques sont décevants. La transplantation hépatique n'aurait donc un intérêt que dans les TNE du tube digestif et chez les jeunes patients, sachant que de nombreux patients seront exclus en raison de métastases ganglionnaires ou péritonéales inextirpables.

## **TNE du pancréas et néoplasie endocrine multiple de type I**

**La recherche d'une NEM de type I est indispensable devant la découverte d'une TNE pancréatique** et en particulier la recherche d'une hyperparathyroïdie qui peut précéder le diagnostic de TNE pancréatique. Les insulinomes des NEMI peuvent être guéris après exérèse complète. Les gastrinomes dépistés au stade macroscopique ne sont pas souvent guéris par la chirurgie et la prévention du risque métastatique n'est pas prouvée. Seuls les gestes chirurgicaux à hautes morbidité et mortalité sont susceptibles d'augmenter les chances de guérison.

## **Place de la radiothérapie externe dans le traitement des TNE pancréatiques**

La radiothérapie externe peut avoir une place dans le traitement des TNE pancréatiques localement avancées et ayant répondu à un traitement systémique, mais sans que la réponse soit suffisante pour en permettre la résection. En cas de TNE bien différenciée et métastasée, la radiothérapie pourrait être utilisée en complément de la chimio-embolisation des métastases hépatiques s'il existe une tendance progressive à la fois locale et hépatique. La stabilisation est le résultat le plus souvent observé.

## **2<sup>ème</sup> PARTIE : ETUDE PERSONNELLE**

### **I- Introduction**

Les TNE pancréatiques sont caractérisées d'une part par leur rareté, d'autre part par leur diversité et leur variabilité d'expression clinique qui en font toute la difficulté diagnostic.

Au-delà de ces particularités, ces tumeurs peuvent s'intégrer dans des syndromes de prédisposition aux tumeurs qui peuvent avoir de multiples conséquences, parmi lesquelles la recherche de tumeurs associées, leur prévention et le déclenchement éventuel d'un bilan familial.

### **II- Présentation**

Il s'agit d'une étude rétrospective rapportant les cas de TNE pancréatiques diagnostiquées au CHU de LIMOGES . Le recensement des patients a été effectué de la façon suivante :

- recherche des cas connus du service de Médecine Interne B-Endocrinologie antérieurs à 1990 ou dont le diagnostic de TNE pancréatique est évident mais dont la preuve histologique n'a pu être obtenue.
- recherche des dossiers du C.H.U. par le service d'anatomopathologie depuis 1990
- 4 observations diagnostiquées à l'hôpital de St Junien

L'étude comporte 33 cas de TNE pancréatiques.

### **III- Objectifs de l'étude**

Les objectifs de l'étude sont les suivants :

- mise en évidence du mode de découverte clinique de la tumeur en fonction de sa sécrétion ou de son caractère non fonctionnel
- implication de l'hormonologie dans le diagnostic

- implication de l'imagerie dans le diagnostic
- relation entre les caractéristiques histo-pathologiques tumorales et le stade carcinologique du patient
- implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic
- analyse des modalités thérapeutiques
- devenir des patients à moyen ou long terme
- bilans à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale

#### **IV- Recueil des données**

Les 33 TNE pancréatiques se répartissent de la façon suivante :

- 12 insulinomes
- 17 tumeurs non fonctionnelles
- 2 gastrinomes
- 1 glucagonome
- 1 vipome

Un recueil ciblé des données a été effectué pour chaque patient et exposé ci-après.

La plupart des observations datant d'avant la classification anatomopathologique OMS de 2000 et les lames n'ayant pas été relues, les résultats anatomopathologiques ont été reclassés avec les nouveaux critères OMS et exprimés sous forme de pronostic favorable, intermédiaire ou défavorable.

R : réalisé

NR : non réalisé

TDM : tomodensitométrie

EE : écho-endoscopie haute

Ac : anticorps

PN : pronostic

## INSULINOMES (N° 1 à 12)

### PATIENT N° 1 : Chantal B

Provenance : Médecin traitant , Endocrinologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOMES MULTIPLES NON METASTASES**

Age et date au moment du diagnostic : 32 ans, 1990

Circonstances cliniques de découverte : comitialité

Moyens du diagnostic :

-biologie : épreuve de jeûne

-imagerie : TDM +, artériographie coeliaque et mésentérique -

-chirurgie : pancréatectomie corporéo-caudale avec dosages per-opératoire de la glycémie et de l'insulinémie.

Anatomopathologie : 2 nodules centimétriques limités, architecture cordonale, PN favorable

Immunohistochimie : + à l'insuline ; pas d'autres sécrétions associées

Traitement complémentaire : diazoxide en pré-opératoire

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à un an puis perdue de vue

### PATIENT N°2 : Marie D

Provenance : Endocrinologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0 -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 66 ans, 1999

Circonstances cliniques de découverte : malaises à distance des repas, cédant au resucrage

Moyens du diagnostic :

-biologie : cycle : glycémie, insulinémie, peptide C

-imagerie : échographie-, TDM-, Echoendoscopie +, biopsies hépatiques/ TDM et par coelioscopie-

-chirurgie : duodéno pancréatectomie céphalique

Anatomopathologie : tumeur de 1cm bien limitée , - 2 mitoses par 10 champs, pas d'embol : PN favorable

Immunohistochimie : Ac anti-NSE, anti-synaptophysine, anti-insuline +

Traitement complémentaire : diazoxide en pré-opératoire

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à 2 ans puis perdue de vue

### PATIENT N°3 : Louise G

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle: 0 -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 82 ans, 1998

Circonstances cliniques de découverte : coma aréactif

Moyens du diagnostic :

-biologie : cycle : glycémie, insulinémie, peptide C ; épreuve de jeûne

-imagerie : TDM et octréoscan -, EE +

-chirurgie : exérèse tumorale avec dosages per-opératoire de la glycémie et de l'insulinémie

Anatomopathologie : nodule bien limité de 2cm, mitoses peu nombreuses :PN favorable

Immunohistochimie :+ Ac anti-insuline, anti-KL1, NSE, synaptophysine, chromogranine  
légèrement + pour le glucagon, - pour la somatostatine

Traitement complémentaire : analogues de la somatostatine en pré-opératoire

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdue de vue

**PATIENT N°4 : Simone S**

Provenance : Neurologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0 -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOMES MULTIPLES NON METASTASES**

Age et date au moment du diagnostic : 74 ans, 1997

Circonstances cliniques de découverte : Comitialité

Moyens du diagnostic :

-biologie : cycle: glycémie, insulinémie, peptide C

-imagerie : échographie-, EE+, octréoscan non contributif, TDM -

-chirurgie :duodéno pancréatectomie céphalique de sécurité avec dosages insulinémie

Anatomopathologie : 2 nodules : 1 et 1,5cm, aspect de tumeur endocrine : PN favorable

Immunohistochimie : + pour l'insuline, - pour sérotonine, glucagon, ACTH, somatostatine

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à 4 ans, non revue depuis 2001

**PATIENT N°5 : Paulette B**

Provenance : Endocrinologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0 -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 64 ans, 2002

Circonstances cliniques de découverte : malaises cédant au resucrage

Moyens du diagnostic :-biologie :cycle: glycémie, insulinémie, peptide C

-imagerie : échographie-, TDM +, octréoscan -

-chirurgie :pancréatectomie caudale avec préservation splénique

Anatomopathologie : tumeur neuro-endocrine bien différenciée de 1,3cm :PN favorable

Immunohistochimie : +Ac anti-chromogranine, anti-synaptophysine, anti-insuline, anti-NCam

-Ac anti-glucagon, anti-sérotonine, anti-somatostatine

Ac anti-Ki67 :< 2% de cellules tumorales positives

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à un an

### PATIENT N°6 : Solange G

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 55 ans, 1998

Circonstances cliniques de découverte : phosphènes, céphalées, paresthésies cédant au resucrage.

Moyens du diagnostic :

jeûne -biologie : hyperglycémie provoquée par voie orale sur 5 heures puis épreuve de

-imagerie : échographie -, TDM -, octréoscan -, EE+, échographie per-opératoire+

-chirurgie : duodéno pancréatectomie céphalique

Anatomopathologie : carcinome neuro-endocrine de la tête du pancréas de 1,7cm, pas d'embols, activité mitotique faible : PN favorable

Immunohistochimie : +Ac anti-KL1, anti-chromogranine, anti-synaptophysine, anti-insuline

Traitement complémentaire : diazoxide en pré-opératoire

Recherche autre atteint endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à 3 ans, non revue depuis 2001

### PATIENT N°7 : Michèle B

Provenance : Service de neurologie

ATCD d'endocrinopathie -personnelle: 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME NON LOCALISE**

Age et date au moment du diagnostic : 57 ans, 2002

Circonstances cliniques de découverte : troubles aigus de la mémoire entrant dans le cadre d'une encéphalite limbique paranéoplasique.

Moyens du diagnostic : -biologie : cycle: glycémie, insulinémie, peptide C

-imagerie : échographie-, TDM-, EE-, octréoscan-, Pet-scan-

-chirurgie : NR car pas de localisation, état neurologique précaire,

ATCD de chirurgie abdominale

Anatomopathologie : NR

Immunohistochimie : NR

Traitement complémentaire : analogues de la somatostatine, diazoxide, surveillance

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdue de vue, déménagement



### PATIENT N°8 : Roger L

Provenance : Endocrinologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME AVEC METASTASES HEPATIQUES , PAS DE PREUVES HISTOLOGIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 63 ans, 2002

Circonstances cliniques de découverte : comportement agressif cédant au resucrage

Moyens du diagnostic :

-biologie : épreuve de jeûne, pro-insuline

-imagerie : échographie+, TDM+, IRM+, octréoscan+, biopsies hépatiques sous

TDM-

-chirurgie : NR car insuffisance respiratoire restrictive

Anatomopathologie : absence de cellules tumorales sur les biopsies hépatiques : PN défavorable car métastases

Immunohistochimie : NR

Traitement complémentaire : diazoxide, analogues de la somatostatine puis chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R,-

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial :NR

Evolution : favorable à un an

### PATIENT N°9 : Jacques M

Provenance : Neurologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle: 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 47 ans, 2002

Circonstances cliniques de découverte : malaises à répétition et absences d'allures fronto-temporales.

Moyens du diagnostic :-biologie :cycle: glycémie, insulémie, peptide C, épreuve de jeûne

-imagerie : échographie -,TDM-, EE+ , échographie per-opérateur +

-chirurgie :duodéno pancréatectomie céphalique

Anatomopathologie :TNE de PN intermédiaire de 2cm, atteinte du parenchyme avoisinant, index mitotique :2 mitoses par 10 champs.

Immunohistochimie :+ Ac anti-insuline, anti-synaptophysine, anti-chromogranine, anti-NCAM , - Ac anti-glucagon, anti-sérotonine, anti-somatostatine, anti-gastrine, anti-calcitonine

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Traitement complémentaire : aucun

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à un an

**PATIENT N°10 : Sylvie B**

Provenance : Neurologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : goître

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 31 ans, 1996

Circonstances cliniques de découverte : épisodes confusionnels aigus

Moyens du diagnostic :

-biologie : cycle: glycémie, insulinémie, peptide C

-imagerie : TDM -, octréoscan-, artériographie-, EE+

-chirurgie : duodéno-pancréatectomie céphalique avec échographie per-opératoire et dosages per et post-opératoire de l'insulinémie et de la glycémie.

Anatomopathologie : nodule bien limité de 1,2cm au stroma de type endocrinoïde : PN favorable

Immunohistochimie : Ac anti-NSE, anti-chromogranine, anti-KL1, anti-insuline +.

Traitement complémentaire : somatostatine puis diazoxide en pré-opératoire

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à un an, non revue depuis 1997

**PATIENT N°11 : Iréna L**

Provenance : Endocrinologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle: 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **INSULINOME UNIQUE NON METASTASE**

Age et date au moment du diagnostic : 35 ans, 1985

Circonstances cliniques de découverte : épisodes confusionnels régressifs après resucrage

Moyens du diagnostic :

-biologie : cycle: glycémie, insulinémie, peptide C

-imagerie : TDM+

-chirurgie : énucléation tumorale après échographie per-opératoire, dosages per et post-opératoires de la glycémie et de l'insulinémie.

Anatomopathologie : nodule lobulé de 1,5cm mal limité à l'architecture endocrine, pas d'embols : PN favorable.

Immunohistochimie : Ac anti-insuline +, Ac anti-gastrine, anti-somatostatine, anti-glucagon-.

Traitement complémentaire : diazoxide en pré-opératoire

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdue de vue, déménagement

**PATIENT N°12 : Laurence G**

Provenance : Gynécologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : ovaires polykystiques -familiale :0

Type de TNE pancréatique : **HYPERPLASIE DES ILOTS DE LANGERHANS**

Age et date au moment du diagnostic : 22 ans, 1995

Circonstances cliniques de découverte : bilan d'hyperandrogénie avec sueurs

Moyens du diagnostic :

-biologie :cycle:glycémie, insulinémie, peptide C, élévation sérotonine + 5HIAA

-imagerie : TDM -, octréoscan+

-chirurgie : spléno pancréatectomie gauche

Anatomopathologie : hyperplasie non nodulaire des îlots de Langerhans :PN favorable

Immunohistochimie : Ac anti-chromogranine, anti-insuline, anti-glucagon,  
anti-somatostatine+

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, hyperandrogénie, élévation de la sérotonine

Recherche génétique de NEM ou VHL : MENIN - Dépistage familial :NR

Evolution : favorable à 6 ans mais doute sur syndrome carcinoïde, non revue depuis 2001

# TUMEURS NEURO-ENDOCRINES NON FONCTIONNELLES (N°13 à 29)

## PATIENT N°13 : Jeanine D

Provenance : Gastro-entérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle: nodule thyroïdien -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 64 ans, 1996

Circonstances cliniques de découverte : douleurs de l'hypochondre droit

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal -

-imagerie :TDM+, octréoscan +

-chirurgie : spléno-pancréatectomie gauche avec biopsies hépatiques et une exérèse tumorale

Anatomopathologie : carcinome neuro-endocrine bien différencié de 2,5cm avec embols tumoraux ; métastases hépatiques neuro-endocrines : PN défavorable

Immunohistochimie :

- nodule pancréatique : Ac anti-KL1, anti-NSE, anti-chromogranine +

Ac anti-synaptophysine, anti-insuline, anti-glucagon, anti-somatostatine, anti-sérotonine, anti-calcitonine, anti-gastrine, anti-GH-

- Métastase hépatique :Ac anti-KL1, anti-NSE +

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à 3 ans, non revue depuis 1999

**PATIENT N°14 : Joseph M**

Provenance : Hématologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0 -familiale : 0  
Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE NON METASTASEE**

Age et date au moment du diagnostic : 56 ans, 1991

Circonstances cliniques de découverte : bilan d'une polyglobulie

Moyens du diagnostic :

- biologie : cycle: glycémie, insulinémie, peptide C
- imagerie : TDM +
- chirurgie : tumorectomie

Anatomopathologie : tumeur endocrine bien limitée de 3cm, pas de mitoses observées : PN intermédiaire

Immunohistochimie : Ac anti-insuline, anti-chromogranine, anti-ACTH, anti-TSH, anti-glucagon, anti-sérotonine-

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : NR

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdu de vue

**PATIENT N°15 : Pierre H**

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle: 0 -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASES GANGLIONNAIRES**

Age et date au moment du diagnostic : 72 ans, 2000

Circonstances cliniques de découverte : amaigrissement, diabète, cholestase biologique

Moyens du diagnostic :

- biologie : pas de bilan endocrinien
- imagerie : TDM+
- chirurgie : duodéno-pancréatectomie céphalique

Anatomopathologie : carcinome neuro-endocrine de 2cm, sans embol, 4 métastases ganglionnaires sans rupture capsulaire : PN intermédiaire ?

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-NSE, anti-chromogranine, anti-synaptophysine+  
Ac anti-gastrine, anti-glucagon, anti-somatostatine, anti-insuline-

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : NR

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdu de vue

**PATIENT N°16 : Marie-claude T**

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASE HEPATIQUE**

Age au et date moment du diagnostic : 56 ans, 2000

Circonstances cliniques de découverte : douleurs abdominales intenses de type solaire

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal -

-imagerie : TDM+, octréoscan+, artériographie : thrombose mésentérico-porte

-chirurgie : NR car tumeur inextirpable, biopsies pancréatique et hépatique, splanchnectomie droite et vagotomie

Anatomopathologie : biopsies pancréatique et hépatique en faveur d'un carcinome neuro-endocrine différencié :PN défavorable

Immunohistochimie sur biopsies hépatique et pancréatiques:

Ac anti-KL1, anti-chromogranine, anti-synaptophysine, anti-NSE+

Ac anti-LCA , Ac anti protéine 100-

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, hyperprolactinémie, pas d'IRM

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : progression tumorale, suivie jusqu'en 2003

**PATIENT N°17 : Mireille R**

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE NON METASTASEE**

Age et date au moment du diagnostic : 30 ans, 2001

Circonstances cliniques de découverte : douleurs de l'hypochondre droit

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal négatif

-imagerie : échographie +, TDM +

-chirurgie : pancréatectomie corporéo-caudale

Anatomopathologie : TNE de bas grade de malignité, bien différenciée et limitée, de 2,5cm : PN intermédiaire

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-NSE, anti-chromogranine , anti-synaptophysine, anti-Leu 7, anti-N-CAM, anti-alpha-1-anti-chymotrypsine, anti-ACE+

Ac anti-insuline, anti-vimentine, anti-somatostatine, anti-glucagon, anti-gastrine, anti-calcitonine-

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : MENIN en cours

Dépistage familial : NR

Evolution : suivi irrégulier, bilan d'une masse hépatique en juillet 2003

### PATIENT N°18 : Jacques L

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale :0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASES HEPATIQUES ET PULMONAIRES PROBABLES**

Age et date au moment du diagnostic : 42 ans, 1999

Circonstances cliniques de découverte : bilan d'anémie

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal – sauf élévation de la somatostatine

-imagerie : Pet-scan+ (aire digestive), octréoscan+( aire digestive et thoracique)

-chirurgie : duodéno pancréatectomie céphalique après chimiothérapie d'induction,

biopsie hépatique

Anatomopathologie : carcinome neuro-endocrine de 4x5x3cm, infiltrant musculuse et muqueuse duodénale ; 3 adénopathies envahies dont 2 avec rupture vasculaire : PN intermédiaire à défavorable

Immunohistochimie :

Pancréas :Ac anti-KL1, anti-CK7, anti-NSE, anti-synaptophysine, anti-somatostatine,anti-gastrine+ ; Ac anti-CK 20, anti-glucagon, anti-insuline- ; Ki67 :5%

Biopsie hépatique : Ac anti-chromogranine+

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : stable jusqu'en 2001, non revu depuis

### PATIENT N°19 : Marie-Madeleine M

Provenance : Chirurgien viscéral

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : - intolérance au glucose

-familiale : 0

- goître nodulaire

- nodule surrénalien

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE NON METASTASEE**

Age et date au moment du diagnostic : 60 ans, 2002

Circonstances cliniques de découverte : hémopéritoine par rupture d'anévrisme de l'artère splénique

Moyens du diagnostic :

-biologie : réalisée en post-opératoire, bilan hormonal -

-imagerie :TDM non contributif, octréoscan -

-chirurgie : spléno pancréatectomie gauche en urgence

Anatomopathologie : TNE de la poche de l'anévrisme de 1,5cm sans envahissement vasculaire évident : PN favorable ; fibro-thécome ovarien

Immunohistochimie : Ac anti-chromogranine , anti-synaptophysine, anti-N-CAM+

Ac anti-KL1,anti-insuline, anti-gastrine, anti-glucagon,anti-somatostatine, anti-calcitonine -

Traitement complémentaire : aucun

Recherche d'une autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : les 2 recherches en cours

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable jusqu'en 2003

**PATIENT N°20 : Jean M**

Provenance : Gastroentérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE NON METASTASEE**

Age et date au moment du diagnostic : 59 ans, 1990

Circonstances cliniques de découverte : ictère rétionnel par sténose du bas cholédoque

Moyens du diagnostic :

-biologie : pas de bilan hormonal

-imagerie : TDM+

-chirurgie : biopsies tumorales mais pas d'extraction, double dérivation biliaire et digestive

Anatomopathologie : plusieurs foyers tumoraux avec prolifération peu différenciée : PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-NSE +; Ac anti-chromogranine anti-somatostatine, anti-gastrine, anti-VIP -

Traitement complémentaire : aucun car décès rapide

Recherche autre atteinte endocrinienne : NR

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : décès en post-opératoire

**PATIENT N°21 : Jean T**

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC PROBABLES METASTASES MEDIASTINALES**

Age et date au moment du diagnostic : 51 ans, 1990

Circonstances cliniques de découverte : douleurs abdominales transfixiantes

Moyens du diagnostic :

-biologie : pas de bilan hormonal

-imagerie : TDM+

-chirurgie : biopsies pancréatiques

Anatomopathologie : carcinome indifférencié à petites cellules : PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-NSE + ; Ac anti-chromogranine -

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : NR

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : défavorable à moins d'un an, perdu de vue



### PATIENT N°22 : Flavien L

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : DID (cousine)

Coliques néphrétiques (sœur)

Type de TNE pancréatique : **TNE MULTIPLES NON FONCTIONNELLES AVEC METASTASES HEPATIQUES CONFIRMES ULTERIEUREMENT**

Age et date au moment du diagnostic : 26 ans, 1999

Circonstances cliniques de découverte : bilan d'un diabète insulino-dépendant d'apparition brutale

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal complet -

-imagerie : TDM +, octréoscan +, EE +, Pet-scan -

-chirurgie : résection corporéo-céphalique

Anatomopathologie : 1 TNE kystique < 2cm, bien différenciée, non angio-invasive : PN favorable ; 1 TNE kystique, différenciée avec embols tumoraux : PN intermédiaire

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-chromogranine, anti-synaptophysine+

Ac anti-insuline, anti-glucagon, anti-gastrine, anti-somatostatine -

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, hyperparathyroïdie

Recherche génétique de NEM ou VHL : + NEM 1

Dépistage familial : + NEM 1,

sœur atteinte d'une hyperparathyroïdie

Evolution : défavorable à 2 ans, suivi depuis dans un autre centre

### PATIENT N°23 : Anne-Marie D

Provenance : Gastro-entérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 50 ans, 1999

Circonstances cliniques de découverte : ictère et altération de l'état général

Moyens du diagnostic :

-biologie : pas de bilan hormonal

-imagerie : échographie +, TDM +

-chirurgie : dérivation biliaire cholédoco-duodénale avec biopsies pancréatiques et hépatiques.

Anatomopathologie :-pancréas : TNE bien différenciée

-métastase hépatique : métastase d'un carcinome neuro-endocrine : PN

défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-chromogranine et anti-synaptophysine + sur les 2 biopsies

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : NR

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à 3 ans, non revue depuis 2002

**PATIENT N°24 : Jean C**

Provenance : Gastro-entérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 67 ans, 1998

Circonstances cliniques de découverte : douleurs de l'hypochondre gauche avec diarrhées

Moyens du diagnostic :

-biologie : pas de bilan hormonal

-imagerie : échographie +, TDM +, Octréoscan +, artériographie coelio-mésentérique -

-chirurgie : biopsies tumorales puis pancréatectomie corporéo-caudale et métastasectomie hépatique après chimiothérapie et radiothérapie premières

Anatomopathologie : biopsies : TNE de PN défavorable

Exérèse : volumineux carcinome neuro-endocrine peu différencié pancréatique avec métastase hépatique : PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-KL1, anti-chromogranine, anti-synaptophysine +. Ac anti-somatostatine et anti-insuline -, quelques cellules + avec Ac anti-glucagon

Traitement complémentaire : radiothérapie et chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : NR

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdu de vue, déménagement

**PATIENT N°25 : Véronique Q**

Provenance : Pédiatre

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : phéochromocytome bilatéral récidivant -familiale : 0

tumeur du glomus, angiomes réiniens

hémangioblastomes médullaire et du cervelet

Type de TNE pancréatique : **MULTIPLES TNE NON FONCTIONNELLES NON METASTASEES, DANS LE CADRE D'UNE MALADIE DE VHL**

Age et date au moment du diagnostic : 27 ans, 1997

Circonstances cliniques de découverte : découverte radiologique dans le bilan de récive d'un phéochromocytome

Moyens du diagnostic :

-biologie : pas d'hypersécrétion hormonale sauf d'origine surrénalienne

-imagerie : TDM +

-chirurgie : duodéno-pancréatectomie céphalique

Anatomopathologie : multiples TNE avec critères de malignité : limites irrégulières, atypies cellulaires, noyaux de grande taille, embols néoplasiques : PN intermédiaire

Immunohistochimie : positivité légère et diffuse des Ac anti-insuline, somatostatine, glucagon, Ac anti- KL1 et chromogranine très positifs; Ac anti-gastrine et sérotonine -

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : diagnostic de VHL déjà connu

Recherche génétique de NEM ou VHL : VHL + chez Véronique

Dépistage familial : VHL - chez les parents et la fille

Evolution : favorable à 5 ans pour la TNE, progression autres lésions du VHL

**PATIENT N°26 : Jean-Pierre V**

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC METASTASES HEPATIQUES ULTERIEURES**

Age et date au moment du diagnostic : 47 ans, 1990

Circonstances cliniques de découverte : découverte fortuite au cours d'un bilan de dysurie

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal post-opératoire -

-imagerie : échographie et TDM +

-chirurgie : spléno-pancréatectomie

Anatomopathologie : aspect de carcinoïde malin de forme trabéculaire : PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-NSE et anti-VIP ++, Ac anti-somatostatine et anti-chromogranine +

Traitement complémentaire : métastasectomie hépatique, chimiothérapie

Recherche autre atteinte hormonale : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : métastases hépatiques à 12 ans

**PATIENT N°27 : Michel C**

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE AVEC ENVAHISSEMENT GASTRIQUE, COLIQUE, SPLENIQUE ET RENAL GAUCHE**

Age et date au moment du diagnostic : 61 ans, 1993

Circonstances cliniques de découverte : altération de l'état général, douleurs abdominales

Moyens du diagnostic :

-biologie : bilan hormonal non réalisé

-imagerie : échographie et TDM +

-chirurgie : gastrectomie, splénectomie, néphrectomie et colectomie segmentaire angulaire gauche

Anatomopathologie : tumeur carcinoïde maligne de la queue du pancréas avec envahissement gastrique, colique sur l'ensemble de leur paroi ; envahissement de la rate et du rein gauche au niveau de leur hile : PN défavorable.

Immunohistochimie : Ac anti-KL1 ++, anti-NSE , anti-chromogranine , anti-gastrine +

Ac anti-LEU 7, anti-LCA, anti-sérotonine, anti-somatostatine, anti-glucagon et anti-insuline -.

Traitement complémentaire : chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable à 1 an puis perdu de vue

### PATIENT N°28 : Alain C

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0 -familiale :0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE NON METASTASEE**

Age et date au moment du diagnostic : 47 ans, 1995

Circonstances cliniques de découverte : malaise avec sueurs cédant au resucrage

Moyens du diagnostic :

- biologie : bilan hormonal -, hyperglycémie provoquée par voie orale : hyperinsulinisme réactionnel, pas d'hypoglycémie organique
- imagerie : échographie +, TDM +, artériographie +
- chirurgie : pancréatectomie corporeale

Anatomopathologie : Tumeur endocrine pancréatique, rares mitoses, pas d'embol vasculaire : PN favorable

Immunohistochimie : Ac anti-glucagon, anti-KL1-, anti- insuline non réalisés  
Ac anti-NSE +

Traitement complémentaire : aucun

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : perdu de vue

### PATIENT N° 29: Maurice G

Provenance : Médecin traitant

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0 -familiale :0

Type de TNE pancréatique : **TNE NON FONCTIONNELLE NON METASTASEE**

Age et date au moment du diagnostic : 52 ans, 1993

Circonstances cliniques de découverte : hémopéritoine

Moyens du diagnostic :

- biologie : bilan hormonal – en post-opératoire
- imagerie : échographie +, TDM +
- chirurgie : spléno-pancréatectomie gauche en urgence

Anatomopathologie : Tumeur endocrine du pancréas, infiltration du tissu cellulo-adipeux peri-pancréatique : PN intermédiaire à défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-chromogranine +, Ac anti-EMA -

Traitement complémentaire : exérèse chirurgicale pour récurrence tumorale

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : récurrence locale en 1996 : réintervention, suivi favorable jusqu'en 2001

## GASTRINOMES ( N°30-31 )

### PATIENT N°30 : Paulette P

Provenance : Gastro-entérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **GASTRINOME AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 73 ans, 2002

Circonstances cliniques de découverte : oesophagite stade II, gastropathie en mosaïque , multiples ulcères bulbaires et duodénaux.

Moyens du diagnostic :

-biologie : hypergastrinémie >1000pg/ml

-imagerie : fibroscopie gastro-duodénale +, TDM +, ponction sous TDM -

-chirurgie : métastasectomie hépatique et biopsies pancréatiques

Anatomopathologie :

-biopsie pancréatique : infiltration par un carcinome neuro-endocrine bien différencié

-métastase hépatique : localisation d'un carcinome neuro-endocrine bien différencié

PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-gastrine ++

Ac anti-somatostatine, anti-insuline et anti-glucagon -

Traitement complémentaire : inhibiteurs de la pompe à protons, chimiothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R , -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : défavorable à un an, progression tumorale

### PATIENT N°31 : Marcel M

Provenance : Gastro-entérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **GASTRINOME AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 60 ans, 1986

Circonstances cliniques de découverte : multiples ulcères oesophagiens, bulbaires et duodénaux découverts dans un bilan de diarrhées.

Moyens du diagnostic :

-biologie : hypergastrinémie >700pg/ml

-imagerie : fibroscopie gastro-duodénale +, échographie +, TDM +

-chirurgie : pancréatectomie corporéo-caudale et métastasectomies hépatiques, gastrectomie et plastie colique.

Anatomopathologie : tumeur d'aspect endocrinoïde à cellules dystrophiques et peu mitotiques. Ensemble limité par une pseudo-capsule fibreuse. Métastases hépatiques d'une tumeur neuro-endocrine du pancréas : PN défavorable

Immunohistochimie : non retrouvée

Traitement complémentaire : inhibiteurs de la pompe à protons, chimiothérapie puis corticothérapie

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : favorable pendant 16 ans puis métastases hépatiques et décès rapide

## VIPOME (N°32)

### PATIENT N°32 : Jean L

Provenance : Gastro-entérologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : Diabète insulino-dépendant                      -familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **VIPOME AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 70 ans, 1989

Circonstances cliniques de découverte : altération de l'état général avec diarrhées hydriques profuses

Moyens du diagnostic :

- biologie : dosage sérique du VIP élevé
- imagerie : échographie et TDM +
- chirurgie : spléno-pancréatectomie caudale

Anatomopathologie : carcinome endocrine >2cm avec métastases ganglionnaires, invasion vasculaire microscopique: PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-VIP ++, anti-insuline, anti-gastrine, anti-sérotonine +  
Ac calcitonine, anti-glucagon –

Traitement complémentaire : analogues de la somatostatine, chimiothérapie , chimioembolisation

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : récurrence à 3 ans, décès à 5 ans

## GLUCAGONOME (N°33)

### PATIENT N°33 : Marie-Hélène B

Provenance : Dermatologue

ATCD d'endocrinopathie -personnelle : 0

-familiale : 0

Type de TNE pancréatique : **GLUCAGONOME AVEC METASTASES HEPATIQUES**

Age et date au moment du diagnostic : 28 ans, 1985

Circonstances cliniques de découverte : érythème nécrolytique migrateur avec hyperglycémie

Moyens du diagnostic :

-biologie : hyperglucagonémie >2000pg/ml

-imagerie : TDM +

-chirurgie : duodéno-pancréatectomie et métastasectomies hépatiques

Anatomopathologie : adénocarcinome trabéculaire de 5cm : PN défavorable

Immunohistochimie : Ac anti-glucagon ++, anti-somatostatine +

Ac anti-NSE, anti-ACTH, anti-sérotonine, anti-gastrine, anti-insuline –

Traitement complémentaire : perfusion d'acides-aminés et analogues de la somatostatine pré-opératoire

Recherche autre atteinte endocrinienne : R, -

Recherche génétique de NEM ou VHL : NR

Dépistage familial : NR

Evolution : décès à un an.



## V- Analyse des résultats

### 1- Age et circonstances cliniques de découverte, localisation tumorale

#### a) les insulinomes

##### ➤ âge et circonstances cliniques de découverte

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 52 ans avec un écart allant de 22 à 82 ans.

Les manifestations neuro-psychiatriques sont au premier plan de la séméiologie clinique :

- comitialité : 2/12
- syndrome confusionnel aigu : 2/12
- coma aréactif : 1/12
- syndrome frontal : 1/12
- agressivité : 1/12
- troubles aigus de la mémoire dans le cadre d'une encéphalite limbique : 1/12

Les manifestations adrénergiques :

- sensation de malaise cédant au resucrage : 2/12
- sueurs : 1/12

##### ➤ localisation tumorale

Elle se situe :

- dans la queue du pancréas 4 fois sur 12
- dans la tête du pancréas 5 fois sur 12

Elle est étendue à la presque totalité du pancréas 1 fois sur 12.

Elle n'est pas déterminée 1 fois sur 12.

L'insulinome est multiple 1 fois sur 12

Il existe des métastases :

- au moment du diagnostic une fois sur 12
- dans le suivi thérapeutique 0 fois sur 12

b) les TNE non fonctionnelles

➤ âge et circonstances cliniques de découverte

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 50,5 ans avec un écart allant de 26 à 72 ans.

Leur diagnostic est souvent tardif au stade métastatique devant un syndrome tumoral compressif et algique, ou bien leur découverte est fortuite et ce sont alors de véritables incidentalomes pancréatiques :

- douleurs abdominales : 6/17
- cholestase ou ictère rétionnel : 3/17
- incidentalome : 3/17
- hémopéritoine par rupture d'anévrisme de l'artère splénique : 2/17
- bilan de diabète insulino-dépendant : 1/17
- bilan de malaises avec sueurs : 1/17
- altération de l'état général : 1/17

➤ localisation tumorale

Elle se situe :

- dans la queue du pancréas 7 fois sur 17
- dans la tête du pancréas 6 fois sur 17
- dans le corps du pancréas 2 fois sur 17
- dans la queue et la tête du pancréas 1 fois sur 17
- dans l'ensemble du pancréas en raison de tumeurs multiples 1 fois sur 17

Il existe des métastases :

- au moment du diagnostic 7 fois sur 17
- dans le suivi thérapeutique 2 fois sur 17

c) autres tumeurs

Elles sont au nombre de 4 : 2 gastrinomes, 1 glucagonome, 1 vipome.

Le diagnostic est fait entre autre devant le syndrome clinique typique :

- érythème nécrolytique migrateur pour le glucagonome chez une patiente de 28 ans. La tumeur est située dans la tête du pancréas, il existe des métastases hépatiques au moment du diagnostic.
- choléra pancréatique pour le vipome chez un patient de 70 ans . La tumeur est située dans la queue du pancréas, il existe des métastases hépatiques au moment du diagnostic.
- ulcères multiples gastro-duodénaux typiques chez une patiente de 73 ans et un patient de 60 ans présentant une diarrhée au long cours. La tumeur est située dans les 2 cas dans la région corporéo-caudale du pancréas, il existe des métastases hépatiques au moment du diagnostic chez les deux patients.

## 2- Implication de l'hormonologie dans le diagnostic

Les dosages hormonaux sont guidés par la présentation clinique

### a) les insulinomes

Des dosages couplés de la glycémie de l'insulinémie et du peptide C sont réalisés, l'index de Turner est un critère diagnostique formel si supérieur à 150.

8 fois sur 12, le diagnostic positif est fait par les dosages sur un simple cycle.

3 fois sur 12, le diagnostic est fait par l'épreuve de jeûne.

3 fois sur 12, des dosages d'insulinémie sont réalisés en per et post-opératoire afin de vérifier l'éradication tumorale complète.

La moyenne des index de Turner est de 121 avec des écarts allant de 70 à 170.

### b) les TNE non fonctionnelles

Leur diagnostic positif post-chirurgical et leur absence de symptomatologie endocrinienne ne favorisent pas un bilan hormonal exhaustif.

8 fois sur 17, aucun bilan hormonal pré ou post-opératoire n'a été réalisé, aucun de ces patients n'a vu d'endocrinologue.

6 fois sur 17, un bilan hormonal post-opératoire a été réalisé :

- 5 fois sur 6, bilan négatif
- 1 fois sur 6, élévation asymptomatique de la somatostatine

2 fois sur 17, un bilan hormonal pré-opératoire a été réalisé : négatif chez une patiente suivie pour maladie de von Hippel-Lindau, négatif chez un patient suspect d'hypoglycémies.

c) autres tumeurs

- hypergastrinémie en base  $> 1000$  et  $700\text{pg/ml}$  ( $N < 120$ ), pour les 2 gastrinomes
- hyperglucagonémie à  $2000\text{pg/ml}$  ( $N < 350$ ) pour le glucagonome
- élévation du VIP à  $1,38\text{ng/ml}$  ( $N < 0,25$ ) pour le vipome

### 3- Implication de l'imagerie dans le diagnostic

Les examens d'imagerie à visée diagnostic les plus couramment pratiqués sont l'échographie et le scanner abdominal, l'octréoscan, l'écho-endoscopie haute et l'artériographie plus rarement.

Les examens d'imagerie de surveillance sont très couramment le scanner abdominal, moins fréquemment l'octréoscan et le Pet-scan.

a) l'échographie abdominale

Très couramment utilisée, son résultat n'est pas toujours retrouvé dans les dossiers car réalisée dans le bilan externe et/ou supplantée par le scanner abdominal.

Sur 33 observations, 16 échographies ont été retrouvées en pré-opératoire :

- 11 fois/16 le syndrome tumoral pancréatique et/ou les métastases hépatiques sont diagnostiqués en concordance avec le scanner abdominal, à noter un faux-positif de métastases hépatiques correspondant à une polykystose hépatique.

- 5 fois/16 l'échographie est négative en concordance avec le scanner 4 fois/5. La lésion passée inaperçue mesure 12mm et est située dans la queue du pancréas.

3 échographies ont été réalisées en per-opératoire, la lésion a été détectée 3 fois/3.

b) le scanner abdominal

C'est l'examen d'imagerie le plus fréquemment pratiqué dans le diagnostic de TNE pancréatique, soit 31fois/33. A 2 reprises, le scanner n'était pas mentionné dans l'observation. 22 fois/31, le scanner détecte un syndrome de masse pancréatique et/ou des métastases hépatiques.

9 fois/31, aucun syndrome tumoral n'est détecté :

- 8 fois/9 , il s'agit d'un insulinome, soient 8 insulinomes/12 non localisés au scanner.
- 1 fois/9, le scanner est réalisé en post-opératoire d'un hémopéritoine.

3 fois/33, des biopsies hépatiques et/ou pancréatiques sont réalisées sous scanner dans les cas de diagnostics incertains.

c) l'octréoscan

Il est le 3<sup>ème</sup> examen d'imagerie réalisé par argument de fréquence, soit 13 fois/33.

10 fois/13, il est réalisé dans le bilan diagnostique et 2 fois/13 dans la surveillance et une fois dans les 2.

Il est pratiqué 7 fois pour le diagnostic d'insulinome :

- 5 fois/7, il est négatif
- 2 fois/7, il est positif

Il est pratiqué dans le bilan des TNE non fonctionnelles:

- 4 fois dans le diagnostic où il est positif
- 2 fois dans leur surveillance mais sans référence pré-opératoire : un positif et un négatif
- 1 fois dans le diagnostic : positif, et dans la surveillance : négatif

d) l'écho-endoscopie haute

Elle est réalisée dans 8 cas, dont 7 fois pour la localisation d'un insulinome.

6 fois/7, elle fait le diagnostic positif de l'insulinome à scanner négatif.

1 fois/7, elle est négative ainsi que les autres examens (patient n°7)

Elle est réalisée 1 fois dans le diagnostic positif de tumeurs pancréatiques multiples comme examen de référence et de surveillance (NEM I, patient n°22).

e) l'artériographie coelio-mésentérique

Elle est réalisée 5 fois/33 la plupart du temps pour d'anciennes observations (1993, 1995, 1998, 2000):

- 2 fois/5 dans le bilan d'insulinome
- 2 fois/5 dans le bilan de tumeur non fonctionnelles
- 1 fois/5 dans le bilan de nésidioblastome

Elle montre une thrombose mésentérico-porte dans un cas de volumineuse tumeur non-fonctionnelle avec métastases hépatiques et un syndrome de masse polylobé, hypervascularisé dans un cas de nésidioblastome .

3 fois/5, elle n'est pas contributive.

f) l'IRM

Elle est réalisée une fois dans le cadre d'un volumineux insulinome avec indication chirurgicale difficile.

g) le Pet-scan

Il est réalisé 3 fois/33 :

- 2 fois pour surveillance avec suspicion de récurrence : il est négatif une fois (octréoscan+), il est positif une fois dans l'aire digestive (octréoscan + aire digestive et thoracique)

- 1 fois dans le bilan étiologique d'un insulinome non localisé par les autres examens.

#### 4- Relation entre les caractéristiques histo-pathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient

##### a) les insulinomes

Sur les 12 diagnostics d'insulinome, 2 n'ont pas été prouvés histologiquement - 1 cas non localisé, 1 cas avec biopsies pancréatiques non contributives (patient n°7 et 8) -, 1 cas était une hyperplasie non nodulaire (patient n° 12).

Au total sur les 10 pièces d'anatomopathologie, les caractéristiques suivantes peuvent être distinguées :

- taille tumorale < 2cm 8 fois/10, taille = à 2cm 2 fois/10, les lésions sont bien limitées sauf deux dont une envahit le parenchyme voisin (celle de 2cm).
- l'index mitotique quand il est cité est < 2 mitoses/champs et égal à 2 mitoses/champs dans le cas de la tumeur de 2cm.
- absence d'invasion vasculaire
- absence de métastases
- architecture endocrinoïde

Les insulinomes peuvent donc être considérés comme de pronostic favorable le plus souvent et intermédiaire plus rarement selon la classification de l'OMS.

##### b) les TNE non fonctionnelles

Sur les 17 tumeurs non fonctionnelles, 2 n'ont bénéficié que d'une histologie sur biopsies.

7 tumeurs sur 17 sont diagnostiquées au stade de métastases, hépatiques ou ganglionnaires ou médiastinales dans un cas.

Différents critères peuvent être retenus sur ces tumeurs métastasées :

- la taille tumorale : toujours > 2cm

- présence d'embols tumoraux
- présence d'infiltrations des tissus avoisinant
- présence de cellules indifférenciées

En ce qui concerne les tumeurs non métastasées, soit 10/17 :

- la taille tumorale est > 2cm 4 fois/10
- présence de cellules bien différenciées
- présence de critères de malignité : embols tumoraux, limites irrégulières et atypies cellulaires même sur tumeurs de petite taille < 2cm.

Les TNE non fonctionnelles sont donc de pronostic intermédiaire ou défavorable selon l'OMS.

c) autres tumeurs

Les 2 **gastrinomes** présentent des métastases au moment du diagnostic avec pourtant certains critères histologiques de bénignité :

- carcinome neuro-endocrine bien différencié sur biopsies
- tumeur limitée d'aspect endocrinoïde à cellules peu mitotiques mais dystrophiques

Le **vipome** et le **glucagonome** sont diagnostiqués au stade de métastases avec des critères de malignité notamment la taille tumorale > 2cm dans les 2 cas.

## 5- Implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic

Les TNE sont caractérisées sur le plan immunohistochimique, par 2 classes de marqueurs neuro-endocrines :

- marqueurs généraux des TNE dont les plus fréquemment utilisés sont les Ac anti-NSE, anti-KL1, anti-synaptophysine , anti-chromogranine et anti-N-CAM.
- marqueurs des produits de sécrétions spécifiques.

a) les insulinomes



- marqueurs généraux : 2 à 4 marqueurs sont utilisés en moyenne pour chaque tumeur, le plus fréquemment recherché est l'Ac anti-chromogranine. Ces marqueurs sont toujours positifs dans notre série d'insulinome.
- marqueurs de sécrétions spécifiques : les Ac anti-insuline toujours recherchés sont positifs 10 fois sur 10. Les Ac anti-glucagon sont positifs 2 fois et l'Ac anti-somatostatine une fois sans symptomatologie clinique. Quelques autres sécrétions sont recherchées (ACTH, somatostatine, gastrine, somatostatine) et négatives.

b) les TNE non fonctionnelles

- marqueurs généraux : au moins 3 marqueurs sont utilisés pour chaque tumeur. L'Ac anti-chromogranine est toujours le plus recherché positif 11 fois/15.  
L'Ac anti-KL1 : + 12 fois/13  
L'Ac anti-NSE : + 11 fois/11  
L'Ac anti-synaptophysine : + 8 fois/9  
L'Ac anti-N-CAM : + 2 fois/2  
Pour chaque tumeur, au moins 2 marqueurs généraux sont positifs.  
Trois cas d'Ac anti-chromogranine négatifs correspondent à des tumeurs dédifférenciées
- marqueurs de sécrétions spécifiques : 4 à 6 marqueurs en moyenne sont recherchés par tumeur dont les plus fréquents sont les Ac anti-somatostatine (11 fois/15), Ac anti-glucagon et anti-insuline (10 fois/15), Ac anti-gastrine (9 fois/15). Chacun de ces marqueurs est au moins une fois positif sans symptomatologie clinique témoignant donc d'une éventuelle sécrétion tumorale latente.  
Les dosages sériques correspondant n'ont que rarement été réalisés en pré-opératoire sauf dans un cas de TNE classée non fonctionnelle avec positivité tumorale des Ac anti-somatostatine et élévation sérique de la somatostatine (patient n°18).

c) autres tumeurs

Les marqueurs de sécrétion sont en rapport avec la sécrétion prédominante :

- Ac anti-gastrine positifs dans les gastrinomes
- Ac anti-glucagon positifs dans le glucagonome
- Ac anti-VIP positifs dans le vipome

## 6- Les différents traitements des TNE pancréatiques

a) traitements symptomatiques de l'hypersécrétion hormonale

- le diazoxide (Proglycem®) :

Il a été utilisé à 8 reprises pour son action hyperglycémiant dans le traitement pré-opératoire des insulinomes. Il a permis la restauration d'une glycémie normale 5fois/8. Les effets secondaires ayant conduit à l'arrêt du diazoxide, outre son inefficacité (1 fois/8) sont la neutropénie, les troubles digestifs et l'allergie cutanée.

- les analogues de la somatostatine (Sandostatine® dans notre étude) :

Ils ont été utilisés en injections sous-cutanées quotidiennes :

- dans 4 cas d'insulinomes, seuls à une reprise et efficaces, 3 fois en relais du diazoxide et inefficaces.
- dans le cas du vipome en post-opératoire avec efficacité transitoire sur la diarrhée.
- dans le cas du glucagonome en pré-opératoire avec efficacité immédiate sur les lésions cutanées.

- les inhibiteurs de la pompe à protons (Mopral®) :

Ils ont été utilisés avec efficacité clinique dans les 2 cas de gastrinomes.

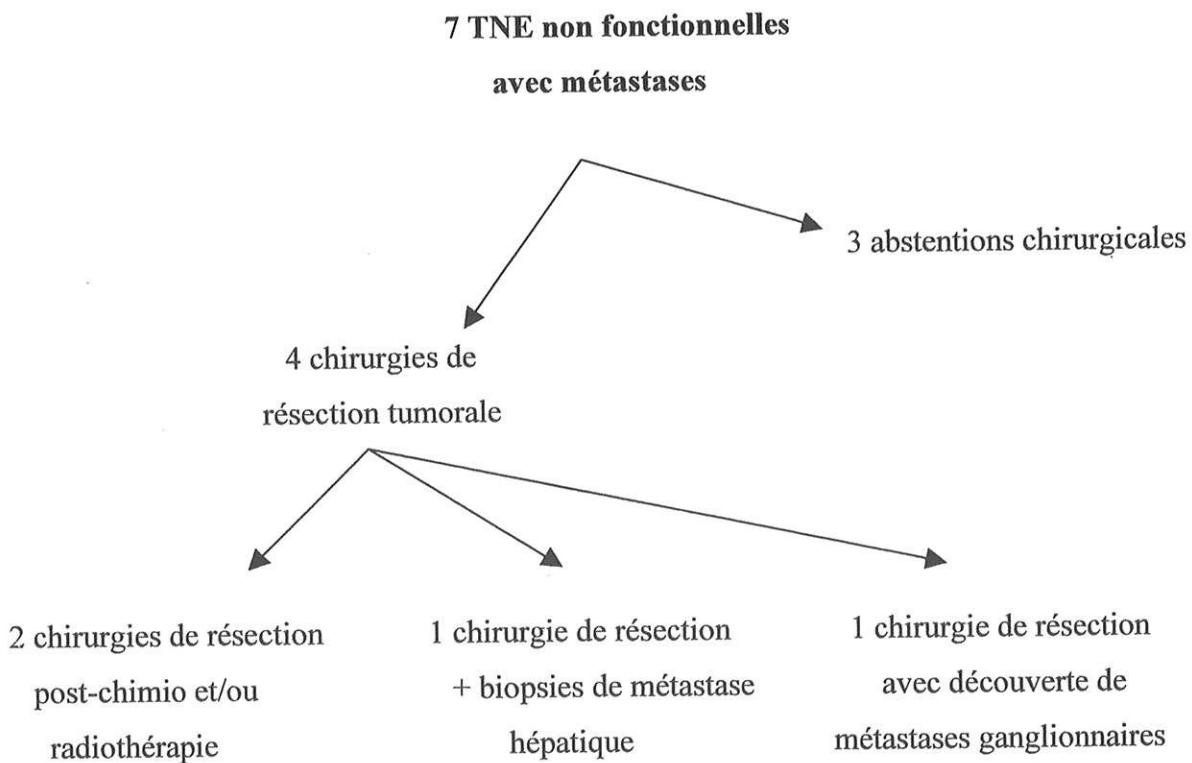
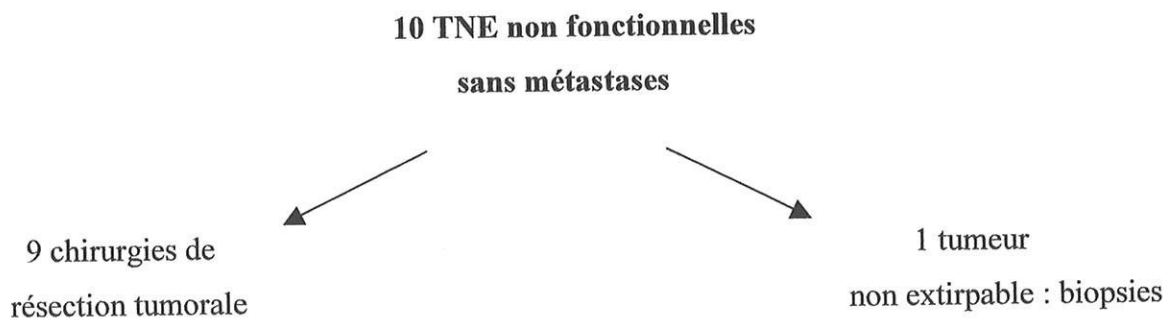
b) La chirurgie

- Les insulinomes :

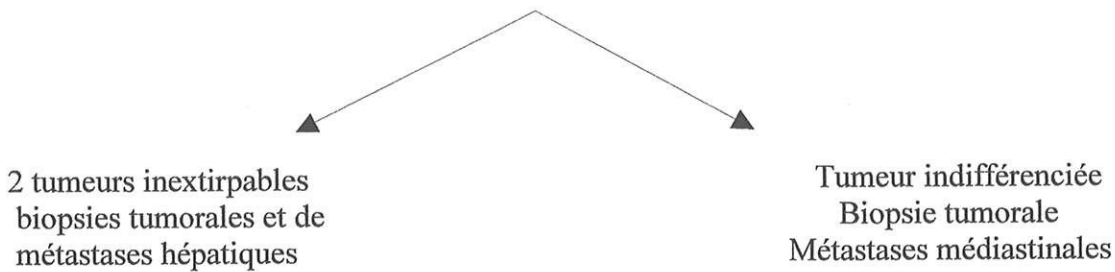
L'exérèse tumorale est réalisée dans nos 10 cas d'insulinomes localisés et sans contre-indications opératoires. Des dosages per-opératoires de la glycémie et de l'insulinémie sont réalisés dans 5 cas permettant d'affirmer l'exérèse tumorale complète devant leur normalité.

- Les TNE non fonctionnelles :

On distingue les TNE sans métastases et les TNE avec métastases au moment du diagnostic dont les prises en charge diffèrent:



### 3 TNE métastasées avec abstention chirurgicale



- autres tumeurs :

En ce qui concerne les 2 gastrinomes diagnostiqués au stade de métastases hépatiques :

- un a bénéficié d'une chirurgie de résection tumorale avec métastasectomie hépatique simultanée mais incomplète.
- un a bénéficié d'une métastasectomie hépatique incomplète et d'une biopsie pancréatique, une chirurgie curative étant contre-indiquée par une altération massive de l'état général.

Le vipome diagnostiqué au stade de métastases hépatiques multiples et diffuses a bénéficié d'une résection tumorale uniquement

Le glucagonome a bénéficié d'une chirurgie curatrice avec exérèse tumorale pancréatique et métastasectomie complète

c) la chimiothérapie

Dans notre série, la chimiothérapie a été réalisée quand la chirurgie n'a pu être curatrice, quand il existait des métastases au moment du diagnostic tumoral ou à leur apparition dans le suivi évolutif.

➤ Les insulinomes

Un insulinome est métastasé au moment du diagnostic, la tumeur est volumineuse et le patient est inopérable (n°8) : il reçoit doxorubicine + streptozotocine, 4 cures au moment du recueil des données. Après 2 cures, on note une normalisation des glycémies.

➤ Les TNE non fonctionnelles

9/17 TNE non fonctionnelles ont bénéficié d'une chimiothérapie :

- 2 chimiothérapies pré-opératoires pour réduction du volume tumoral suivies de chimiothérapies post-opératoires
- 4 chimiothérapies post-chirurgicales (tumeurs métastasées d'emblée ou ultérieurement)
- 3 chimiothérapies sans chirurgie, toutes réalisées après biopsies tumorales ou de métastases hépatiques

Différents protocoles ont été utilisés :

- doxorubicine + streptozotocine
- cisplatine + VP16
- 5FU + streptozotocine

L'évolution clinique est jugée satisfaisante dans plus de la moitié des cas, une régression ou une stabilisation des lésions tumorales est obtenue.

➤ Autres tumeurs

Les 2 gastrinomes ont bénéficié d'une chimiothérapie :

- dans un cas après métastasectomie hépatique et biopsie pancréatique : streptozotocine + adriamycine mais progression tumorale majeure
- dans un cas après chirurgie non curatrice et présence de multiples métastases hépatiques : 5FU + streptozotocine mais insuffisance rénale iatrogène (injection accidentelle de fortes doses de streptozotocine), stabilisation des lésions hépatiques.

Le vipome a bénéficié d'une chimiothérapie post-opératoire devant la présence de multiples métastases hépatiques : 5FU + streptozotocine entraînant une amélioration transitoire.

d) la chimio-embolisation

Elle a été pratiquée dans un cas de notre étude, celui du vipome avec métastases hépatiques. L'indication du traitement était une symptomatologie clinique progressivement aggravée par l'hypersécrétion métastatique de VIP : diarrhées hydriques majeures avec déshydratation. Le patient a bénéficié de 2 cures de chimio-embolisation à l'hôpital Villejuif avec amélioration clinique immédiate mais temporaire.

e) la radiothérapie

Elle a été réalisée chez un patient (n° 24) de façon conjointe à la chimiothérapie pré-opératoire, à visée réductrice d'une volumineuse tumeur avec métastases hépatiques. Une biopsie tumorale préalable avait retrouvé un carcinome neuro-endocrine peu différencié.

## 7- Surveillance et devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique

a) les insulinomes

4 patients ont été perdu de vue.

2 patients diagnostiqués très récemment ne peuvent pas être évalués quant-à leur suivi.

Le suivi peut être évalué sur 6 patients, il est de 33 mois en moyenne avec des écarts allant de 12 à 60 mois. Le pronostic anatomopathologique selon l'OMS était très majoritairement favorable.

A 12 mois, les 6 patients sont asymptomatiques avec une glycémie normale.

La surveillance a été spécifique dans 4 cas :

- dosage de la chromogranine A et de la NSE : résultats normaux (patient n°4)
- dosage du CA 19-9 normal, élévation de l'ACE, réalisation d'un Pet-scan : négatif (patient n°6)
- chromogranine A normale, 5HIAA + sérotonine non normalisées, octréoscan devenu négatif en post-opératoire (patient n°12)
- cas de l'insulinome métastasé traité par chimiothérapie (patient n°8) : normalisation glycémique, diminution sans normalisation de la chromogranine A, diminution des fixations tumorales et métastatiques à l'octréoscan.

b) les TNE non fonctionnelles

Le suivi n'a pu être évalué chez 6 patients :

- 5 ont été perdus de vue : 3 opérés d'une tumeur non métastasée et sans chimiothérapie, 1 suivi dans une autre région, 1 ayant bénéficié d'une chimiothérapie jugée inefficace
- 1 est décédé en post-opératoire

Le suivi a été évalué chez 11 patients dont 7 ont bénéficié d'une chimiothérapie.

Le patient n°29 a présenté une récurrence locale. Il s'agissait probablement d'une récurrence secondaire à une exérèse initiale incomplète car réalisée dans l'urgence d'un hémopéritoine. La récurrence a été diagnostiquée par scanner abdominal. Le patient est considéré en rémission après un recul de 96 mois.

Le recul moyen sur ces 11 patients est le suivant :

- 51 mois avec un écart allant de 12 à 144 mois pour les 7 patients ayant eu une chimiothérapie
- 64 mois avec un écart allant de 12 à 96 mois pour les 4 patients non traités par chimiothérapie

Pour les patients ayant eu de la chimiothérapie, on ne déplore aucun décès au maximum du suivi de chaque patient. Le pronostic tumoral selon l'OMS était défavorable.

4 patients/7 sont jugés en rémission ou en stabilisation après chimiothérapie avec les reculs suivants :

- 72 mois (patient n°13 : carcinome bien différencié de 2,5cm, métastases hépatiques)
- 24 mois (patient n°18 : carcinome infiltrant, envahissement ganglionnaire, métastases hépatiques et pulmonaires)
- 36 mois (patient n°23 : carcinome bien différencié, métastases hépatiques)
- 12 mois (patient n°27 : tumeur carcinoïde maligne, envahissement local)

3 patients/7 sont jugés en progression tumorale avec les reculs suivants :

- 36 mois (patient n°16 : carcinome neuro-endocrine différencié mais pas de chirurgie, métastases hépatiques)
- 36 mois (patient n°22 : TNE multiples dans le cadre d'une NEM1)
- 144 mois (patient n°26 : carcinoïde malin, métastases hépatiques apparues à 144 mois)

Pour les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie, on ne déplore aucun décès au maximum du suivi de chaque patient ; le pronostic tumoral selon l'OMS était majoritairement intermédiaire:

- 2 patients sont jugés en rémission après des reculs respectifs de 12 mois (patient n°19), de 60 mois (patient n°25) et de 96 mois (patient n°29)
- 1 patient est en cours d'évaluation devant l'apparition d'une lésion hépatique douteuse après 24mois de suivi (patient n°17)

Les différents examens utilisés pour le suivi ont été :

- l'imagerie : scanner abdominal le plus souvent permettant une évaluation assez précise du volume tumoral, l'octréoscan surtout quand il est positif au diagnostic, l'écho-endoscopie haute pour le suivi des tumeurs multiples, rarement le Pet-scan.
- la biologie : la chromogranine A est le marqueur le plus utilisé de façon récente dans notre série pour le suivi des TNE non fonctionnelles. Elle s'élève de façon anormale chez 2 patients jugés en progression tumorale (patient n° 16 et 22), elle est normale chez un patient jugé en rémission (patient n°19). D'autres marqueurs tumoraux sont utilisés comme le CA19-9 et la NSE.

#### c) autres tumeurs

Pour les 2 gastrinomes au pronostic tumoral défavorable selon l'OMS:

- 1 est considéré en progression tumorale avec abstention thérapeutique actuelle (patient n°30). Le recul est inférieur à 12 mois.
- 1 a été considéré comme stable pendant 216 mois avec un décès survenu à terme par progression tumorale (patient n°31). L'hypothèse émise concernant la longévité de ce malade avait été l'administration accidentelle d'une très forte dose de chimiothérapie.



Le vipome : pronostic tumoral selon l'OMS défavorable : la survie a été de 60 mois.

Le glucagonome pronostic tumoral selon l'OMS défavorable: patiente décédée à un an

## 8- Bilan à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale

### a) Recherche d'une sécrétion associée

Elle n'est pas toujours réalisée de façon exhaustive en particulier lorsqu'il n'y a pas eu d'avis endocrinien, notamment dans les TNE non fonctionnelles ( 6 cas).

Pour les 27 autres tumeurs, un bilan est réalisé à la recherche d'une sécrétion hormonale associée :

- sécrétion digestive : gastrine, insuline, VIP, glucagon, polypeptide P, 5HIAA, somatostatine
- sécrétion hypophysaire : FSH, LH, prolactine, GH, IGF1, ACTH, TSH, sous-unité  $\alpha$
- hyperparathyroïdie : parathormone, calcémie
- phéochromocytome : dérivés méthoxylés plasmatiques et urinaires.

L'imagerie notamment hypophysaire, parathyroïdienne ou surrénalienne n'est réalisée qu'en cas de suspicion clinique ou biologique.

Dans notre série, 2 cas d'endocrinopathies associées à une TNE pancréatique ont été découverts :

- patient n°22 atteint d'une hyperparathyroïdie primaire entrant dans le cadre d'une NEM1
- patient n°25 atteint de phéochromocytomes bilatéraux récidivants entrant dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau

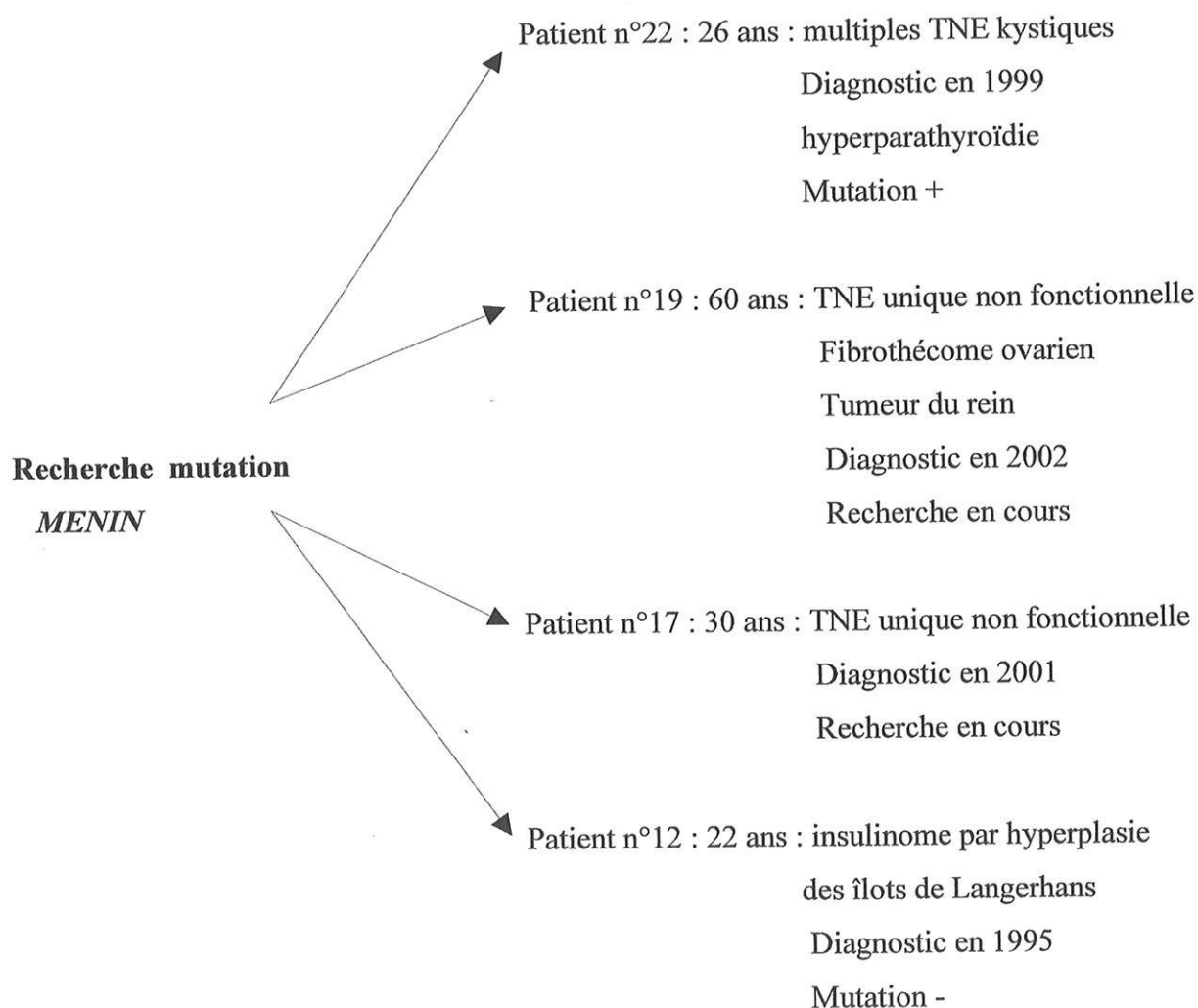
### b) Bilan génétique

La recherche spécifique d'une mutation génétique n'est que rarement entreprise pour plusieurs raisons :

- découverte assez récente de la mutation génétique à l'origine de la NEM1 (*MENIN*) en 1997 et celle un peu plus ancienne à l'origine de la maladie de Von Hippel-Lindau en 1993

- la rareté des syndromes de prédisposition aux tumeurs et la difficulté de recherche génétique engendrent un dépistage qui doit être ciblé en fonction de plusieurs critères notamment l'âge

Dans notre série, la recherche d'une mutation génétique a été demandée dans 5 cas :



Pour le patient n°22, la recherche génétique avait été initialement négative. La progression des techniques de PCR-séquençage a ultérieurement confirmé la mutation du gène *MENIN* (Professeur Calender, Lyon 2002). Il s'agit d'une mutation de type faux-sens référencée G 156 C (exon 3). Un dépistage familial a été pratiqué, la sœur du patient n°22 atteinte d'une hyperparathyroïdie, est également porteuse de la même mutation du gène *MENIN*, la prédisposition familiale est donc confirmée.

**Recherche mutation  
von Hippel-Lindau**

Patient n°19 : TNE unique non fonctionnelle

Fibrothécome ovarien

Tumeur du rein

Diagnostic en 2002

Recherche en cours

Patient n°25 : TNE multiples non fonctionnelles

Phéochromocytomes récidivants

Tumeur du glomus carotidien

Angiomes rétiniens

Hémangioblastomes médullaire/cervelet

Mutation +

Pour le patient n°25, la mutation du gène de la maladie de Von Hippel-Lindau a été confirmée au bout de 2 ans. Il s'agit d'une mutation au codon 157 déjà décrite en association avec un risque particulier de phéochromocytome (Professeur Richard, hôpital Necker, 1997). Cette mutation n'a pas été retrouvée dans la famille du patient n°25 (recherche négative chez la mère, tante et grand-mère maternelle et chez la fille du patient). Il s'agissait probablement d'une néo-mutation isolée. Le père du patient n°25 n'a pas été dépisté.

## VI- DISCUSSION

Les résultats de l'étude personnelle seront repris et comparés aux données retrouvées dans la littérature.

### 1- **Age et circonstances cliniques de découverte, localisation tumorale**

#### a) les insulinomes

La moyenne d'âge dans l'étude est de 52 ans ce qui est conforme aux données générales (pic de fréquence entre 40 et 60 ans) par contre le sex-ratio est de 10 femmes pour 2 hommes soit 83% de femmes alors que la plupart des études donnent un sex-ratio de 1 ou parfois une très légère prédominance féminine (jusqu'à 60%) [56] mais ces résultats sont représentatifs d'un petit échantillon.

Le diagnostic clinique est étayé par des manifestations neuro-psychiatriques variées dans 66% des cas, ce qui est habituellement décrit [19].

La localisation des insulinomes est en accord avec les données générales soit une topographie tumorale légèrement préférentielle pour la tête du pancréas : 41% et 33% dans la queue. L'insulinome est unique dans 83% des cas pour 85 à 90% dans la littérature.

#### b) les TNE non fonctionnelles

La moyenne d'âge dans l'étude est de 50,5 ans contre 55 dans la littérature ; le sex-ratio est de 12 hommes pour 5 femmes alors qu'il semble être de 1 à 3 femmes pour un homme en général.

Les circonstances cliniques de découverte sont liées au syndrome tumoral 12 fois/17 soit 70% des cas avec une prédominance pour les douleurs abdominales, l'état général du patient est relativement bien conservé. Dans 2 cas, le tableau est celui d'un hémopéritoine aigu ; ces données sont retrouvées dans la littérature [57] et s'expliquent par la taille tumorale importante et l'absence de signes cliniques en rapport avec une sécrétion hormonale. Dans 4 cas/17 soit 23% des cas, il s'agit d'une découverte fortuite : dans un cas, cette découverte a lieu dans un bilan de diabète d'apparition brutale (association fortuite d'un diabète type I et d'une TNE pancréatique non fonctionnelle), dans un autre cas, c'est une symptomatologie atypique d'hypoglycémie qui incite l'imagerie.

La localisation est caudale dans 40% des cas et céphalique dans 33% (50% habituellement) ; elle est unique dans 94% (+ 80% habituellement), [57].

c) autres tumeurs

Le glucagonome, le vipome et les 2 gastrinomes ont des circonstances cliniques de découverte habituelles en rapport avec l'hypersécrétion hormonale ; ces tumeurs sont toutes métastasées au moment du diagnostic, ce qui est fréquent en raison de leur malignité relative.

**Au total, en ce qui concerne l'âge et les circonstances cliniques de découverte, on peut retenir que :**

- **les TNE pancréatiques surviennent plus fréquemment au cours de la 5<sup>ème</sup> décennie**
- **l'insulinome se manifeste le plus souvent par des symptômes neuro-psychiatriques**
- **les TNE non fonctionnelles sont souvent révélées par un syndrome tumoral.**

## **2- Implication de l'hormonologie dans le diagnostic**

a) les insulinomes

L'affirmation de l'hypoglycémie organique par hyperinsulinisme endogène n'est pas très difficile à obtenir. Dans l'étude, le diagnostic est posé 8 fois/12 soit dans 65% des cas par des simples dosages simultanés de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C ; le recours à l'épreuve de jeûne n'étant nécessaire que 4 fois/12 . Le freinage par hypoglycémie insulinique n'est pas utilisé dans cette étude. Dans la littérature, ce test plus discriminant est utilisé dans des cas où le diagnostic est plus difficile [58].

La moyenne des index de Turner est de 121 soit nettement au-dessus du seuil de l'anormalité de 50 mais au-dessous de seuil de 150 qui affirme l'hyperinsulinisme organique. L'index de Turner élevé oriente fortement le diagnostic positif. A noter que dans le cas du patient porteur de l'hyperplasie non nodulaire, l'index de Turner était de 50 puis 70.

Les dosages per et post-opératoire de l'insulinémie permettent dans les 3 cas où ils sont pratiqués d'affirmer l'éradication tumorale complète : effondrement de l'insulinémie de 20 $\mu$ U/ML à un taux <1,1 $\mu$ U/ML.

b) les TNE non fonctionnelles

Elles ne bénéficient pas d'un bilan hormonal pré-opératoire en raison de leur absence de symptomatologie . Pourtant, l'élévation asymptomatique en post-opératoire de la somatostatine laisse à penser que peut-être certaines tumeurs ont été classées à défaut en tumeurs non fonctionnelles car pré-symptomatiques.

c) autres tumeurs

Des dosages statiques de la gastrine, du glucagon et du VIP ont été suffisants pour conforter les diagnostics de gastrinome, de glucagonome et de vipome. Le test de stimulation à la sécrétine n'a pas été pratiqué dans les cas de gastrinome.

**Au total, concernant l'implication de l'hormonologie dans le diagnostic, on peut retenir que :**

- **le recours à des tests dynamiques n'a pas été nécessaire pour affirmer les hypersécrétions hormonales et qu'ils doivent être réservés aux situations où le diagnostic positif est difficile.**
- **Les tumeurs non fonctionnelles au premier abord mériteraient un bilan endocrinien pré-opératoire à minima : on peut proposer un dosage en base de l'insulinémie, de la gastrine, du glucagon, de la somatostatine et du VIP.**

### **3- Implication de l'imagerie dans le diagnostic**

a) l'échographie abdominale

Dans l'étude, son résultat a été retrouvé dans la moitié des cas ; ce résultat est en concordance avec le scanner 15 fois/16 soit dans 93% des cas, cependant, son intérêt diagnostique reste limité car l'échographie est toujours supplantée par le scanner.

b) le scanner abdominal

Il est l'examen initial le plus souvent pratiqué dans l'étude. Les résultats montrent :

- toutes lésions confondues, il détecte un syndrome de masse pancréatique et/ou des métastases hépatiques dans 70% des cas.
- sur 30% de lésions non détectées, il s'agit d'un insulinome dans 88% des cas.
- l'insulinome n'est pas localisé par le scanner dans 66% des cas et sa sensibilité est donc faible de 33%, ceci est directement lié à la taille de la tumeur, le pouvoir de résolution restant limité à 1,5-2cm.. Ces résultats sont conformes à ceux retrouvés dans la littérature puisque la plupart des séries donnent des chiffres aux alentours de 40% [27].
- toutes les autres lésions tumorales ont été détectées au scanner
- d'après de récents résultats de l'équipe de radiologie de l'hôpital Cochin, de nouvelles techniques de scanner dans la détection des TNE pancréatiques viendraient optimiser leurs résultats : le scanner spiralé et le scanner hélicoïdal multicoupes auraient des sensibilités proches de 90%, ces techniques ne résoudre pas le problème de la difficulté de détection des tumeurs infra-centimétriques [59].

#### c) l'octréoscan

Il est réalisé 13 fois/33 soit dans 40% des cas de l'ensemble de nos tumeurs mais bon nombre d'entre-elles n'ont pu en bénéficier en raison de leur ancienneté. Ses résultats sont les suivants :

- il est **négatif** dans 70% des cas pour le diagnostic de **l'insulinome** ; sa sensibilité dans cette pathologie est évaluée à 50% d'après les différentes études [60]. **L'octréoscan n'est donc pas un examen de 1<sup>ère</sup> intention dans cette pathologie**, l'hypothèse évoquée est celle de récepteurs tumoraux à la somatostatine différents des récepteurs SSTR2 [61]. Cet examen peut être réservé en **2<sup>ème</sup> intention en cas d'échoendoscopie négative** ou dans le bilan d'une éventuelle récidive.
- il est **positif** dans les 4 cas de diagnostic de **tumeurs non fonctionnelles avec métastases**. Il confirme dans ces cas-là la nature neuro-endocrine des tumeurs et la présence de métastases, **modifie ainsi la prise en charge et le pronostic de ces incidentalomes pancréatiques** (pronostic nettement plus mauvais des adénocarcinomes pancréatiques). Khayat conseille la réalisation

de cet examen dès la suspicion de TNE pancréatique notamment après biopsie pancréatique [60].

- il n'a pas été réalisé dans les autres lésions neuro-endocrines de notre étude en raison de leur ancienneté pour le **vipome** et le **glucagonome**, pourtant dans ces indications, l'octéoscan présente une **bonne sensibilité (88 à 100%)**, [62]. Il aurait pu être réalisé dans le cas du gastrinome le plus récent (lésion pancréatique + images de métastases hépatiques + fibroscopie gastro-duodénale caractéristique) en authentifiant par sa fixation la nature neuro-endocrine des lésions. Peut-être aurait-on pu se passer de l'histologie par biopsie pancréatique et hépatique ? Toutes les études montrent que l'octéoscan constitue **l'examen le plus sensible (80%) dans le bilan d'un gastrinome** [63], non seulement pour sa **localisation initiale** mais aussi pour son **bilan d'extension**.
- l'octéoscan permet **un examen corps entier pré-thérapeutique**, il peut être utile dans la surveillance après chirurgie curatrice pour vérifier la disparition complète de la fixation. **La meilleure indication en termes de surveillance est la suspicion d'une récurrence**. De même, lorsqu'une NEM est suspectée devant une TNE pancréatique, l'octéoscan peut fixer la région hypophysaire et/ou surrénalienne de façon anormale [60].
- une des **limites** de cet examen, hormis son **coût**, est la possibilité de **faux positifs** par artéfacts digestifs, rénaux ou spléniques, par une inflammation chronique ou aiguë, des antécédents de radiothérapie pulmonaire, d'autres pathologies tumorales ou la réalisation trop précoce par rapport à une chirurgie d'exérèse ( au moins un mois de délai), [60]. **Le manque de précision anatomique** représente également une limite de cet examen, celui-ci peut être nettement amélioré par fusion avec le scanner [59].
- L'avenir de cette technique réside dans la thérapeutique par marqueur de la somatostatine émetteur de rayons  $\beta$  [64].

d) l'écho-endoscopie haute

Dans notre étude, elle permet de faire le diagnostic positif de l'insulinome à scanner négatif 6fois/7 soit dans 85% des cas. **Elle est l'examen de référence à réaliser pour l'insulinome non localisé par les techniques d'imagerie conventionnelles**. Elle permet de dresser un bilan locorégional à la recherche d'adénopathies péri-pancréatiques peu fréquentes. Sa



sensibilité est évaluée à 80-90% selon les études [63]. Que faire en cas d'échoendoscopie négative dans la recherche d'un insulinome ? Il faut remettre en question le diagnostic puis penser à des causes rares de localisations extra-pancréatiques. Enfin, il peut s'agir d'un insulinome de très petite taille car la sensibilité de l'échoendoscopie est strictement proportionnelle à la taille tumorale avec un pouvoir de résolution évalué entre 0,5 et 1cm [65]. Dans notre étude, l'échoendoscopie a été réalisée une fois pour dresser une cartographie pancréatique dans le cas d'une NEM avec multiples petites tumeurs non sécrétantes, permettant ainsi un suivi évolutif.

Nos deux cas de gastrinomes n'ont bénéficié d'échoendoscopie car ils étaient déjà localisés par l'imagerie conventionnelle, pourtant cette méthode présente **une sensibilité évaluée à 80% pour la localisation du gastrinome pancréatique et son extension loco-régionale** (sensibilité moins bonne pour les gastrinomes duodénaux) [66]. **L'échoendoscopie couplée à l'octréoscan présentent une sensibilité de 90% pour la localisation et l'extension du gastrinome** [60].

En ce qui concerne les tumeurs non fonctionnelles, les images écho-endoscopiques ont une faible spécificité dans la littérature mais c'est par le biais de la **biopsie guidée** que l'échoendoscopie peut avoir un impact important sur la décision thérapeutique et c'est aujourd'hui la **meilleure technique pour obtenir l'histologie d'une masse pancréatique avec une sensibilité de 85%** [67].

#### e) l'artériographie coelio-mésentérique

Elle est peu utilisée dans notre étude et en général car supplantée par des méthodes de diagnostic plus fiables et moins invasives.

#### f) l'IRM

Elle est très peu utilisée dans notre étude, une fois dans un cas de volumineux insulinome avec indication chirurgicale difficile. Pourtant, la pratique croissante de cet examen dans les TNE pancréatiques semble lui conférer un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de ces tumeurs. **Les séquences en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse et les séquences tardives avec injection du produit de contraste sont les plus sensibles.**

Elles permettent l'accentuation du contraste entre un pancréas normal intense et un signal tumoral plus faible en intensité [68]. Le problème restant est celui des lésions millimétriques et de sa spécificité par rapport au scanner encore mal définie.

g) le Pet-scan

Cet examen de dernière génération a pu être réalisé chez 3 patients :

- il est négatif dans le cas d'un insulinome non localisé et probablement de très petite taille
- il est négatif une fois dans la surveillance d'une TNE non fonctionnelle avec survenue de métastases hépatiques fixantes à l'octréoscan, tumeur initiale de pronostic intermédiaire
- il est positif une fois avec fixation digestive dans la surveillance d'une TNE non fonctionnelle alors que l'octréoscan fixe dans l'aire digestive et thoracique ; tumeur initiale de pronostic défavorable

Il semble donc que le Pet-scan soit moins sensible que l'octréoscan pour la détection des métastases et que la sensibilité du Pet-scan augmente avec le caractère indifférencié de la tumeur. Bien sur, des études plus approfondies restent à réaliser pour définir la place réelle de cet examen.

**Au total, en ce qui concerne l'implication de l'imagerie dans le diagnostic des TNE pancréatiques, on peut retenir aux vues de la littérature et de notre étude que:**

- **le scanner reste l'examen de première intention dans le bilan de localisation d'une TNE pancréatique suivie en deuxième intention par l'échoendoscopie haute pour les insulinomes et gastrinomes**
- **l'octréoscan occupe une place de choix : pour affirmer la nature neuro-endocrine tumorale et pour le bilan de localisation et d'extension du gastrinome et des autres TNE pancréatiques différenciées, hormis l'insulinome. Son rôle dans la surveillance n'est certainement pas à négliger par rapport aux techniques d'imagerie conventionnelles**
- **des méthodes plus récentes telles que l'IRM ou le Pet-scan sont en cours d'évaluation**

#### 4- Relation entre les caractéristiques histo-pathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient.

##### a) les insulinomes

Dans l'étude, sur les 10 diagnostics d'insulinomes prouvés histologiquement et de façon similaire aux données générales selon la classification de l'OMS 2000, **ces tumeurs sont d'un pronostic favorable** car :

- taille tumorale inférieure à 2cm dans 80% des cas et égale à 2cm dans 20% (critère pronostic important)
- tumeurs bien différenciées sans métastases au moment de la chirurgie

Un insulinome est malin (tumeur maligne de bas grade) dès le diagnostic car de grande taille > 3cm, avec métastases hépatiques ce qui corrobore la **corrélation entre la taille tumorale et son pouvoir métastatique**.

Un insulinome n'est pas localisé car probablement de toute petite taille < 0,5mm ? Il n'y a **pas de corrélation entre la taille tumorale et l'intensité des symptômes** [56].

Un insulinome est constitué d'une hyperplasie non nodulaire.

##### b) les TNE non fonctionnelles

Dans l'étude comme dans la littérature et selon les critères de l'OMS, **les TNE non fonctionnelles sont de pronostic intermédiaire ou défavorable** car :

- taille tumorale > 2cm dans 75% des cas
- présence de métastases au moment du diagnostic dans près de 50% des cas
- présence de critères de malignité même dans les tumeurs non métastasées évoquant la survenue d'une dissémination métastatique ultérieure.

##### c) autres tumeurs

**Les 2 gastrinomes sont d'un pronostic défavorable**, 60% de malignité en général [69] car :

- métastasés au moment du diagnostic
- de taille > 2cm, souvent de plus petite taille dans les séries
- la localisation pancréatique aggrave le pronostic

Le diagnostic histologique de malignité est difficile, les deux gastrinomes ne présentaient pas forcément de critères de malignité : tumeur bien limitée, bien différenciée.

**Le vipome et le glucagonome sont d'un pronostic défavorable car :**

- métastasés au moment du diagnostic
- taille tumorale > 2cm

Les taux de malignité habituels de 60% pour le vipome et de 90% pour le glucagonome [56].

**Au total dans notre série, en ce qui concerne les caractéristiques histo-pathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient, on retient que :**

- les insulinoïmes sont le plus souvent de pronostic favorable et de petite taille
- les TNE non fonctionnelles sont la moitié du temps de pronostic intermédiaire ou défavorable, de grande taille avec métastases au moment du diagnostic dans 50% des cas
- les gastrinomes, vipome et glucagonome sont de pronostic défavorable, de grande taille et métastasés au moment du diagnostic dans 100% des cas.
- Le diagnostic histologique de bénignité ou de malignité reste difficile et doit être apprécié avec l'ensemble du bilan d'extension.

## **5- Implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic**

Cette technique joue actuellement, dans notre étude et en général, un rôle central dans la caractérisation des TNE. En ce qui concerne les marqueurs généraux des TNE, la recherche d'un immunomarquage positif pour au moins deux des trois marqueurs suivants : chromogranine A, synaptophysine et NSE permet de poser le diagnostic de TNE [4]. Ce sont les plus utilisés dans notre étude avec l'anticorps anti-N-CAM.

a) les insulinomes

- marqueurs généraux : la chromogranine A, la synaptophysine et la NSE sont toujours positifs quand recherchés, ce qui confirme la nature neuro-endocrine et la bonne différenciation de ces tumeurs
- marqueurs de sécrétions : ils sont ciblés sur la recherche des Ac anti-insuline qui sont toujours positifs dans notre série. Plus rarement d'autres Ac sont recherchés et parfois positifs.

b) les TNE non fonctionnelles

- marqueurs généraux : leur positivité authentifie le diagnostic de TNE. La négativité de la chromogranine A est liée 3 fois/4 à une dédifférenciation tumorale.
- marqueurs de sécrétions : ils sont largement recherchés dans cette catégorie de tumeur et très souvent négatifs attestant du caractère tumoral non fonctionnel. A noter que le patient n°18 présentait un immunomarquage positif pour la somatostatine et un taux sérique de somatostatine supérieur à la normale. Il a été classé dans les TNE non fonctionnelles car asymptomatique alors qu'il s'agissait peut-être d'un somatostatinoïde pré-clinique.

c) autres tumeurs

Elles ne présentent aucune particularité sauf la positivité en immunomarquage des Ac correspondant à leur sécrétions.

**Au total, en ce qui concerne l'implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic, on retient de notre étude que :**

- **le caractère neuro-endocrine est toujours confirmé par les marqueurs généraux notamment la chromogranine A et la NSE**

- la négativité de la chromogranine A semble être liée au caractère dédifférencié de la tumeur, ceci semble confirmé dans la littérature [70].
- l'immunohistochimie peut aider à redresser un diagnostic en cas de sécrétion pré-clinique( patient n° 18).

## 6- Les différents traitements des TNE pancréatiques

### a) traitements symptomatiques de l'hypersécrétion hormonale

- le diazoxide (Proglycem®) :

C'est le traitement symptomatique de première intention dans notre étude pour l'insulinome, avant la chirurgie, ceci en raison de sa facilité d'administration (per os) et de son coût. Il est efficace 5 fois/8 soit dans 62% des cas mais les effets secondaires (cliniques et biologiques) ne sont pas rares et présents 2 fois/8 soit dans 25% des cas.

- les analogues de la somatostatine

Ils ont été utilisés dans notre étude sous la forme de Sandostatine® en injections pluri-quotidiennes, dans les formes symptomatiques avec une efficacité très variable d'une pathologie à l'autre :

- inefficaces pour les insulinomes insensibles au diazoxide (3 cas)
- efficaces transitoirement sur la diarrhée du vipome avec métastases hépatiques
- efficaces en pré-opératoire sur les lésions cutanées du glucagonome

Dans la littérature, la notion d'une efficacité globale sur les symptômes de l'hypersécrétion hormonale est décrite (vipome et glucagonome surtout), [71] mais cette efficacité reste transitoire (quelques mois). En ce qui concerne l'insulinome, l'efficacité anti-sécrétoire des analogues de la somatostatine semble un peu moins important avec des réponses symptomatiques et biochimiques dans 50% des cas ( plus faible expression des récepteurs de la somatostatine de sous-type 2), [72]. Les analogues de la somatostatine ont également une très bonne réponse clinique et biologique dans les gastrinomes [73], mais ils ne sont pas

utilisés en première intention dans cette pathologie en raison de l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons moins coûteux.

**L'effet antitumoral** des analogues de la somatostatine n'a pas été testé dans notre étude en raison du faible nombre de cas. Dans toutes les études, les taux de réponses objectives vraies restent faibles de 5% environ et sont retrouvés essentiellement chez les malades lentement progressifs avec une tumeur peu agressive histologiquement. **La stabilisation tumorale et métastatique** est l'effet le plus communément obtenu [72].

En ce qui concerne **les analogues retard de la somatostatine**, leur rôle antisécrétoire et antitumoral semble identique à celui des analogues simples. Une étude comparative a testé l'intérêt du lanréotide *versus* octréotide en termes de contrôle sécrétoire. Il n'y avait pas de différence majeure entre les deux produits [74]. Un analogue retard de l'octréotide a été proposé (Sandostatine® LP) en une injection mensuelle, son efficacité semble identique à celle du lanréotide mais sa fréquence d'injection peut améliorer le confort et l'observance du patient.

- les inhibiteurs de la pompe à protons

Ils restent **le traitement antisécrétoire de première intention des gastrinomes** dans notre étude et dans la littérature [75] avec une efficacité clinique et biologique satisfaisante, même en cas de métastases.

#### b) la chirurgie

Dans notre étude, elle est le traitement de première intention :

- des tumeurs localisées sans métastases où la résection curatrice est possible : insulinomes et TNE non fonctionnelles
- des tumeurs localisées avec métastases hépatiques où la résection peut être :
  - curative : exérèse tumorale du glucagonome et métastasectomie complète
  - palliative : résection tumorale et/ou métastasectomie incomplète pour les autres tumeurs à visée symptomatique et pour réduction du volume tumoral

Elle est le traitement de deuxième intention de certaines TNE avec métastases où elle intervient après chimiothérapie et/ou radiothérapie de réduction tumorale.

Dans la littérature comme dans notre étude, **la chirurgie occupe une place de choix dans le traitement des TNE pancréatiques bien différenciées avec ou sans métastases**. Elle élève la médiane de survie à 6,8 ans au lieu de 4,7 ans [28]. **Elle doit toujours être discutée éventuellement après chimiothérapie et/ou radiothérapie inductrice**. En ce qui concerne les métastases hépatiques, les données récentes invitent à une chirurgie de résection la plus agressive possible si elle retire au moins 80% des métastases [29] ; elle doit aussi retirer la tumeur primitive.

L'utilisation d'une sonde de détection peropératoire après injection d'octréotide marqué permettrait de réaliser une résection chirurgicale complète des reliquats ou des récidives. Son indication n'est pas clairement établie dans la pathologie endocrinienne pancréatique [76].

Les résultats de la transplantation hépatique sont globalement décevants.

#### c) la chimiothérapie

Dans notre étude, la chimiothérapie a été réalisée dans le cadre d'une approche **multidisciplinaire**, dans les cas de **maladies réfractaires et progressives**, lorsque la chirurgie n'a pu être curatrice. Dans tous les cas, elle a été réalisée après preuve histologique : chirurgie ou biopsie. Elle a permis en seconde intention après réduction du volume tumoral (chimiothérapie et radiothérapie), la réalisation d'une chirurgie d'exérèse.

Les protocoles les plus fréquemment utilisés sont : 5FU + streptozotocine pour les tumeurs les plus anciennes et doxorubicine + streptozotocine pour les tumeurs les plus récentes. Ces protocoles s'intéressent à des tumeurs bien différenciées. En cas d'échec ( progression tumorale ou stabilisation), le protocole cisplatine + VP16 est utilisé en 2<sup>ème</sup> ligne, souvent dans les cas de tumeurs moins bien différenciées.

Dans plus de la moitié des cas, à 6 mois de recul et toutes lésions confondues, on obtient une régression ou une stabilisation des lésions tumorales, mais aussi un effet anti-sécrétoire (cas de l'insulinome et du vipome).

Ces données sont tout à fait conformes à celles retrouvées dans la littérature et **l'association doxorubicine + streptozotocine peut être considérée comme la chimiothérapie de référence des TNE différenciées du pancréas** [72].

#### d) la chimio-embolisation

Elle a été rarement pratiquée dans notre étude en raison du faible échantillon et de sa pratique assez récente par rapport à certaines de nos observations.



Elle a été réalisée dans le cas du vipome avec métastases hépatiques symptomatiques, l'amélioration clinique a été immédiate mais temporaire.

Elle pourrait être proposée chez le patient porteur d'un insulinoïde métastasé et inopérable (n°8), en cas d'échec de la chimiothérapie. Cette technique a été pratiquée dans un cas similaire, avec régression des hypoglycémies pendant 4 mois [77].

**Elle est considérée comme un traitement palliatif très efficace sur la symptomatologie hormonale des métastases hépatiques ; c'est un traitement à mettre en balance avec les analogues de la somatostatine. Elle peut être proposée pour les métastases hépatiques à croissance rapide**

e) la radiothérapie

Dans notre étude, elle a été réalisée dans un cas sur des métastases hépatiques volumineuses, de façon conjointe à la chimiothérapie ; l'effet obtenu a été une réduction du volume des métastases.

De façon générale, elle représente un **traitement adjuvant à la chimiothérapie ou à la chimio-embolisation.**

**Au total, en ce qui concerne les différents traitements des TNE pancréatiques, dans notre étude et en général, on peut retenir que :**

- **la chirurgie est le traitement de choix des TNE pancréatiques différenciées, en première intention en cas de tumeur résécable avec ou sans métastases, en deuxième intention après une chimiothérapie et/ou radiothérapie initiales pour une tumeur avec métastases**
- **la chimiothérapie, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire, est réservée aux formes réfractaires et progressives**
- **la chimio-embolisation des métastases hépatiques est un traitement de choix pour les formes symptomatiques, au même titre que les analogues de la somatostatine**
- **la stratégie thérapeutique dépend de la vitesse d'évolution tumorale.**

## 7- Surveillance et devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique

Cette analyse est envisagée en dehors du contexte de néoplasie endocrinienne multiple qui est plus spécifique.

### a) les insulinomes

Le recul moyen sur les 6 patients suivis et tous opérés avec une exérèse jugée curatrice est de 33 mois ; aucun patient n'est décédé, tous sont asymptomatiques, sans signe de récurrence. 11 insulinomes/12 dans notre série soit 90% étaient de bon pronostic, ce qui explique les 4 perdus de vue. **Ceci confirme, comme dans la littérature, que l'insulinome est une tumeur de bon ou très bon pronostic.**

Le recul actuel que nous avons pour l'insulinome malin est de 1 an, le patient est jugé stable et asymptomatique.

### b) les TNE non fonctionnelles

Le suivi a été évalué chez 11 patients/17 soit 65% des cas :

- 11 patients/11 soit **100% sont en vie à un an, quelque soit le statut tumoral.**
- sur les 4 patients jugés en rémission après chimiothérapie (4/7 soit 57%), 1/4 est en rémission avec un recul d'1 an, 2/3 sont en rémission avec un recul de 2 ans, 1/4 est en rémission avec un recul de 6 ans. Le pronostic histologique initial était défavorable.
- sur les 3 patients jugés en progression tumorale après chimiothérapie, 1/3 est vivant à un an, 2/3 sont vivants à 3 ans, 1/3 est vivant à 12 ans (récurrence à 12 ans). Le pronostic histologique initial était défavorable.
- sur les 3 patients n'ayant pas eu de chimiothérapie, le recul le plus long est de 8 ans. Le pronostic histologique initial était intermédiaire.

Dans notre série rétrospective, l'absence de recul suffisant pour la totalité des patients ne permet pas d'évaluer correctement le suivi des patients. Il semble que pour les TNE non fonctionnelles, la survie puisse être supérieure à 5 ans pour les tumeurs non métastasées d'un pronostic intermédiaire, et au moins supérieure à un an pour les tumeurs métastasées d'un pronostic défavorable, avec des récurrences pouvant être très tardives jusqu'à 12 ans..

Dans la littérature, la médiane de survie des TNE non fonctionnelles du pancréas est de 4 à 8 ans [60].

#### c) autres tumeurs

Parmi les 2 gastrinomes tous deux métastasés au moment du diagnostic, un a bénéficié d'une survie exceptionnelle de 18 ans (longévitité secondaire à l'administration accidentelle d'une très forte dose de streptozotocine ?), l'autre est en progression tumorale malgré de la chimiothérapie. Il est donc difficile de tirer des conclusions quant-au pronostic de cette maladie dans notre série. Dans la littérature, les gastrinomes sont malins dans + de 60% des cas. Une étude prospective sur 185 patients atteints de gastrinome a retrouvé 30% de survie à 10 ans chez les patients diagnostiqués au stade de métastases hépatiques contre 83% de survie à 15 ans chez les patients sans métastases au diagnostic [78].

Le pronostic des vipome et glucagonome est réservé, la survie globale de ces pathologies n'est pas précisée dans la littérature compte-tenu de leur rareté.

#### d) surveillance spécifique

##### - **imagerie**

Dans notre série, l'octréoscan a représenté une surveillance spécifique et utile : confirmation d'une progression métastatique par de nouvelles hyperfixations, diminution des foyers d'hyperfixations après chimiothérapie (iconographie patient n°8).

L'octréoscan trouve son intérêt dans les TNE pancréatiques résécables notamment en pré-opératoire car il dresse une cartographie tumorale. Il constitue ainsi un bon examen de surveillance, à moyen et à long terme surtout s'il était positif en pré-opératoire. Un délai minimum de un mois doit être respecté après la chirurgie.

##### - **biologie**

La chromogranine A est le marqueur tumoral le plus régulièrement utilisé dans notre étude. Elle semble liée à la progression tumorale (s'élève dans ce cas) et au volume tumoral (très élevée dans le cas du volumineux insulino-métastatique, diminue après la chimiothérapie sans se normaliser). Les données de la littérature confirment que la chromogranine A est bien liée au volume et au caractère sécrétoire des TNE pancréatiques, insulino-exclu et des TNE en général [79]. Une étude belge de 43 TNE pancréatiques a montré un taux de chromogranine A anormalement élevé dans 100% des gastrinomes, 69% des tumeurs non fonctionnelles, seulement 10% des insulino-mes [80]. Sa sensibilité est de 60 à 80%, bien

meilleure que celle de la NSE. **La chromogranine A est donc le seul marqueur des TNE à doser de façon systématique.**

**Au total, en ce qui concerne la surveillance et le devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique, on peut retenir que :**

- dans notre série, une étude prospective aurait été nécessaire pour évaluer correctement le devenir des patients. Cependant, comme dans la littérature, notre série semble confirmer le bon pronostic des insulinomes, le pronostic intermédiaire ou défavorable des gastrinomes, vipome et glucagonome, le pronostic variable des TNE non fonctionnelles sans mortalité foudroyante.
- l'octréoscan, à l'origine d'une cartographie tumorale, peut être un bon examen de surveillance thérapeutique, à condition qu'il soit pratiqué en pré-opératoire comme référence.
- La chromogranine A est le marqueur de référence des TNE en général et pancréatiques en particulier, sauf de l'insulinome; elle est le reflet du caractère sécrétoire de la tumeur et de son volume. Sa grande sensibilité est utilisée utile pour le suivi évolutif des TNE pancréatiques.

## **8- Bilan à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale**

### **a) recherche d'une sécrétion associée**

Dans notre étude, ce sont les TNE non fonctionnelles qui sont les moins bien explorées.

**Hors, une TNE pancréatique, qu'elle soit sécrétante ou pas, doit toujours entraîner au minimum:**

- la recherche d'une NEM 1 : hyperparathyroïdie, sécrétion hypophysaire, sécrétion digestive (la fréquence de la NEM dans les gastrinomes est de 10 à 40%) et carcinoïde thymobronchique surtout chez les hommes (< 5% mais redoutable).
- la recherche d'un phéochromocytome dans le cadre d'un VHL

## - un dosage de chromogranine A

Dans notre série, 2 cas de sécrétions associées à une TNE pancréatique ont été retrouvés : hyperparathyroïdie et phéochromocytome, entrant pour l'un dans le cadre d'une NEM et pour l'autre d'un VHL.

La fréquence de la NEM1 en cas de TNE pancréatique varie de 5 à 25%, et celle du VHL est estimée à 10% [81]. **Le bilan à la recherche d'un de ces 2 syndromes de prédisposition doit être entrepris au moment de la découverte de la TNE pancréatique. S'il est négatif, il doit être répété dans le temps**, car les autres lésions cardinales peuvent apparaître ultérieurement. La fréquence de ces bilans ne fait pas encore l'objet d'un consensus bien déterminé et la surveillance est guidée par l'âge et le bilan génétique éventuel.

### b) bilan génétique

Dans notre étude, la recherche du gène de la NEM1, la *menin*, a été réalisée à 5 reprises, **4 fois chez de jeunes patients de moins de 30 ans se présentant avec une TNE pancréatique**, une fois chez une patiente de 60 ans avec atteinte pancréatique et ovarienne (atypique). Le résultat est de une mutation positive chez le patient n°22 de 26 ans, atteint également d'hyperparathyroïdie, 2 recherches sont toujours en cours, une est négative. Le dépistage positif du patient n°22 a engendré un bilan familial avec présence de la même mutation chez sa sœur atteinte d'hyperparathyroïdie. Ceci aura pour conséquence une surveillance anticipée de l'apparition d'autres lésions et leur traitement.

Dans notre cas de VHL, l'absence de mutation du gène dans la famille évoque une néo-mutation chez la patiente n°25.

### **Quand faut-il pratiquer un dépistage génétique devant une TNE pancréatique?**

La réponse à cette question ne fait pas encore l'objet d'un consensus précis, mais celui-ci est à l'étude.

**En ce qui concerne la NEM1**, la présence d'au moins 2 des atteintes cardinales du syndrome, ou d'une histoire familiale doit mener jusqu'au dépistage génétique. En cas d'atteinte pancréatique isolée, la réponse est moins tranchée : la présence d'un gastrinome (lésion

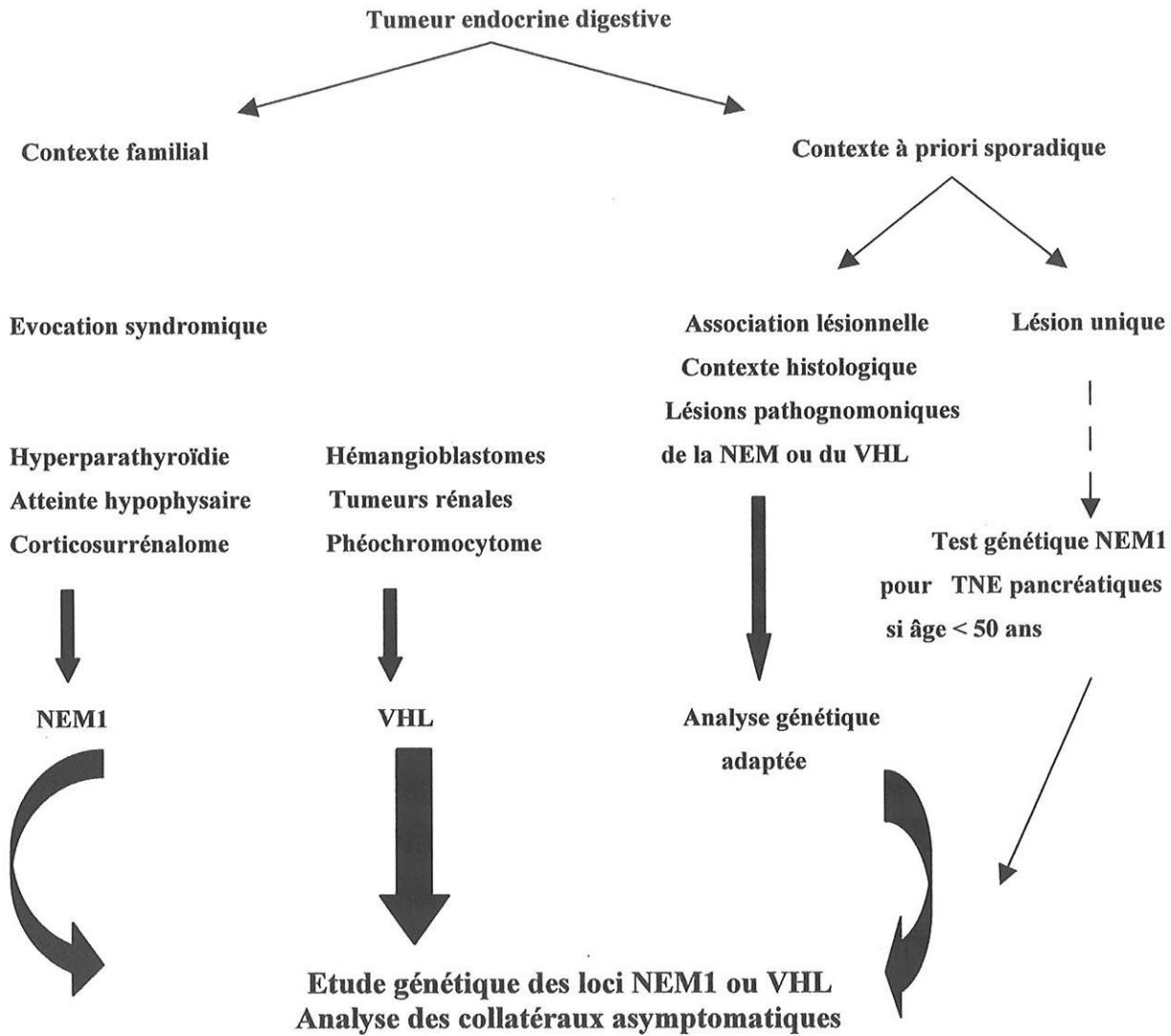
pancréatique la plus fréquente de la NEM1) chez un patient de moins de 50 ans peut inciter au diagnostic génétique. Une étude prospective lyonnaise a été menée par le Pr Calender, étudiant la prévalence de la mutation du gène *menin* dans les cas de TNE pancréatiques et les hyperparathyroïdies apparemment sporadiques chez des patients de respectivement moins de 50 ans et de 60 ans. **La fréquence de la mutation est de 8% dans les hyperparathyroïdies et de 5% dans les TNE pancréatiques apparemment sporadiques, ce qui n'est pas négligeable. Cependant, l'absence de mutation n'est pas un critère fiable à 100% de l'absence de NEM [13].** En effet, les mutations étant dispersées sur toute la séquence codante du gène, il faudrait faire un séquençage complet du gène pour toutes les dépister, ceci n'est pas réalisable en pratique. Dans notre étude, chez le patient n°22, la recherche de mutation était initialement négative, puis positive par de nouveaux séquençages. **Ceci incite à poursuivre la surveillance de nos patients, sur le plan clinique, biologique et de l'imagerie. Il existe des familles sans mutation.** D'autre part, le problème de la pénétrance du gène est capital ; il est à l'origine de la survenue d'atteintes tumorales de plus en plus précoces dans la famille à partir d'un très jeune âge : **on parle du phénomène d'anticipation**, dans ces cas de figure, la surveillance des patients doit être très stricte.

**En ce qui concerne la maladie de VHL**, son pronostic sévère notamment sur le plan neurologique et le séquençage facile de son gène, nous incitent à accéder plus couramment au dépistage. La progression tumorale de cette maladie est peu connue dans la littérature.

Il ne semble pas y avoir de voie physiopathologique commune entre les gènes de prédisposition aux tumeurs, même si plusieurs syndromes associent des atteintes organiques communes ; c'est ainsi que l'on assiste à l'apparition de nouvelles entités syndromiques :

- Hyperparathyroïdie + tumeur ostéoclastique de la mandibule + atteinte testiculaire
- Mutation de la parafibromine prédisposant à des cancers thyroïdiens.

En pratique, on peut proposer la conduite à tenir suivante :



Principales situations cliniques devant induire la réalisation d'un test génétique

## VII- CONCLUSION

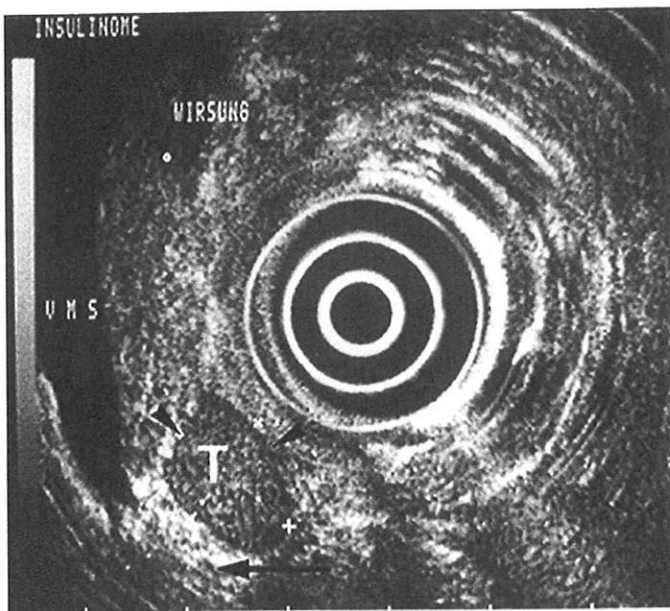
Les tumeurs neuro-endocrines du pancréas restent une entité rare en termes d'expression clinique. La découverte d'une tumeur neuro-endocrine du pancréas ne se limite pas à son simple traitement ; elle doit déboucher sur la recherche d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs que sont, d'une part la néoplasie endocrinienne de type 1 caractérisée le plus souvent par une hyperparathyroïdie et des adénomes hypophysaires, et d'autre part la maladie de von Hippel-Lindau caractérisée par des phéochromocytomes bilatéraux récidivants et des hémangioblastomes du système nerveux central au pronostic redoutable. Ces deux maladies génétiques, à transmission autosomique dominante, se caractérisent par une forte pénétrance à l'âge adulte qui implique une surveillance préventive de l'apparition de nouvelles tumeurs chez les patients atteints ou avec une forte suspicion, ainsi que de leurs familles.

Dans notre étude regroupant 33 cas de tumeurs neuro-endocrines, nous avons vu la variabilité d'expression clinique de ces tumeurs, ainsi que leurs moyens de diagnostic de plus en plus performants, en citant l'échoendoscopie haute, l'octréoscan, et d'autres encore en évaluation : IRM, scanner hélicoïdal. Les traitements de ces tumeurs sont également en pleine évolution avec les analogues retard de la somatostatine, la chimio-embolisation pour lutter contre les hypersécrétions hormonales qui prennent parfois un caractère d'urgence . La chirurgie reste le traitement potentiellement le plus performant en termes de survie, pouvant même être réalisée après une chimiothérapie initiale. Les facteurs pronostic essentiels à retenir sont la taille tumorale, sa différenciation et la présence de métastases .

Cette revue illustre bien la nécessité, pour une prise en charge optimale de ces tumeurs, d'une collaboration au sein d'une équipe multidisciplinaire.



# ICONOGRAPHIES



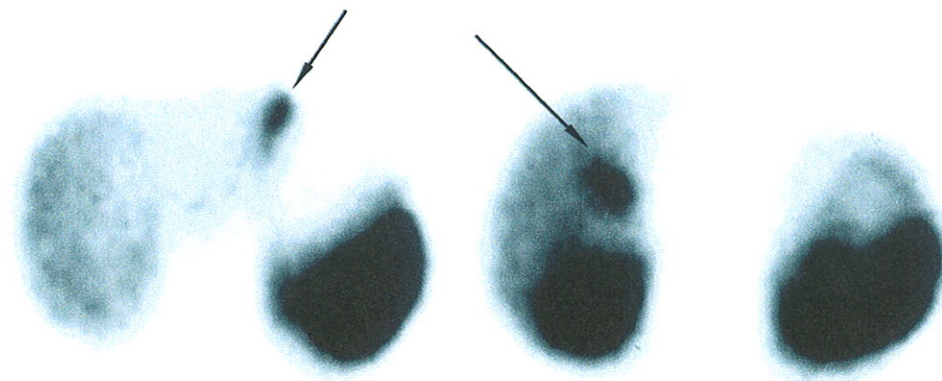
Echo-endoscopie :

Insulinome de 12mm  
Tumeur échogène à  
renforcement postérieur



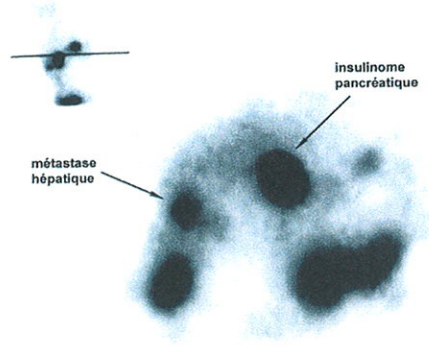
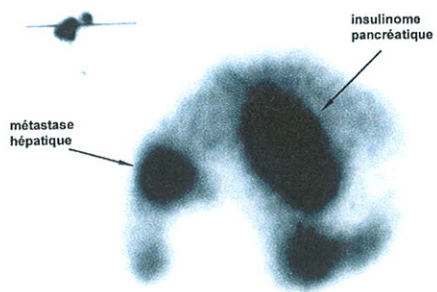
Echo-endoscopie :

Gastrinomes multiples  
Plus petite lésion : 4mm

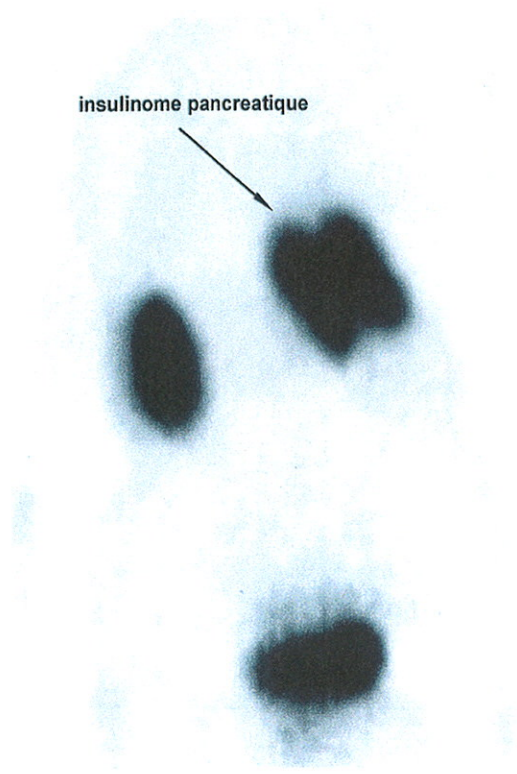


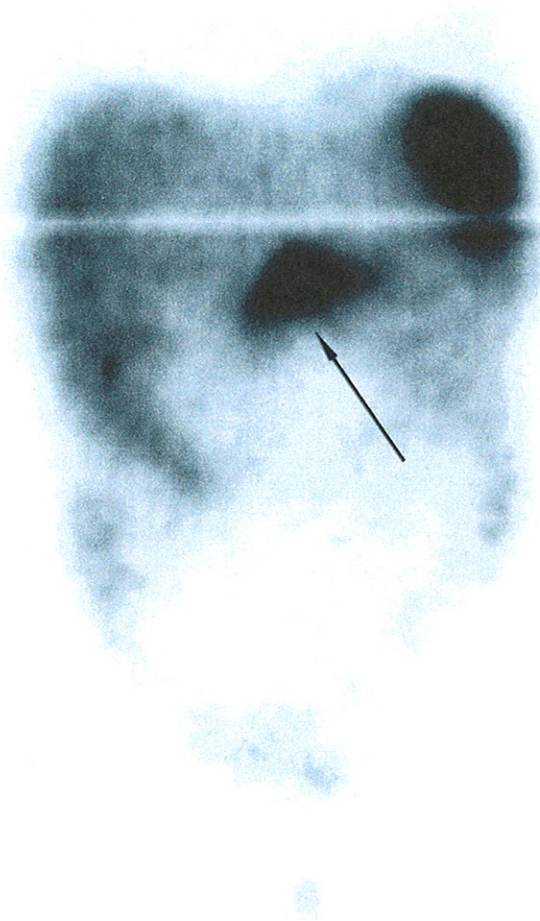
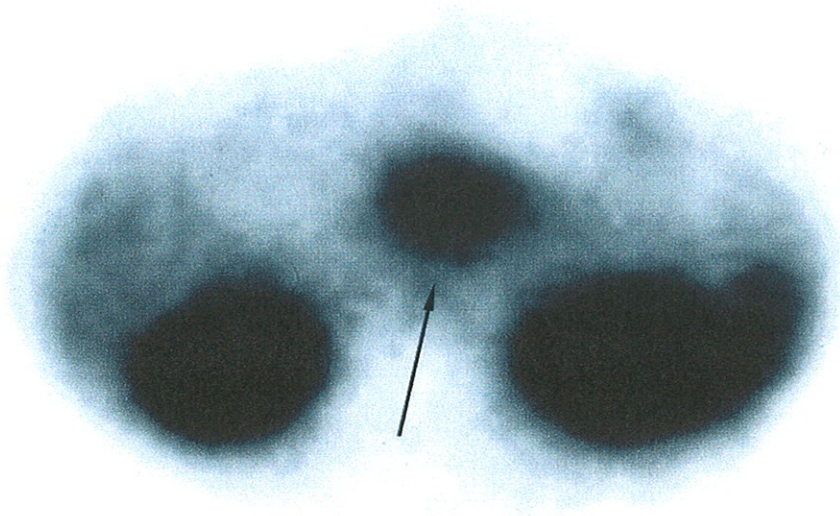
Octréoscan patient n°22

Métastases hépatiques :  
Coupe frontale ci-contre  
Coupes transverses ci-dessus

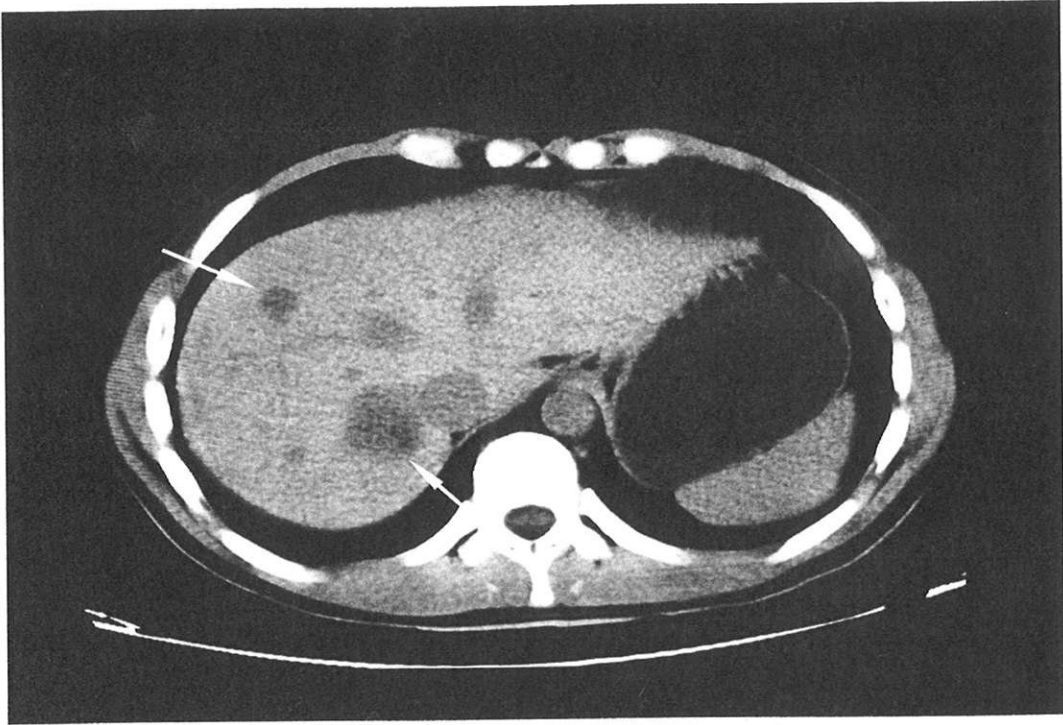


Octreoscan patient n°8  
Avant chimiothérapie à gauche  
Après chimiothérapie à droite

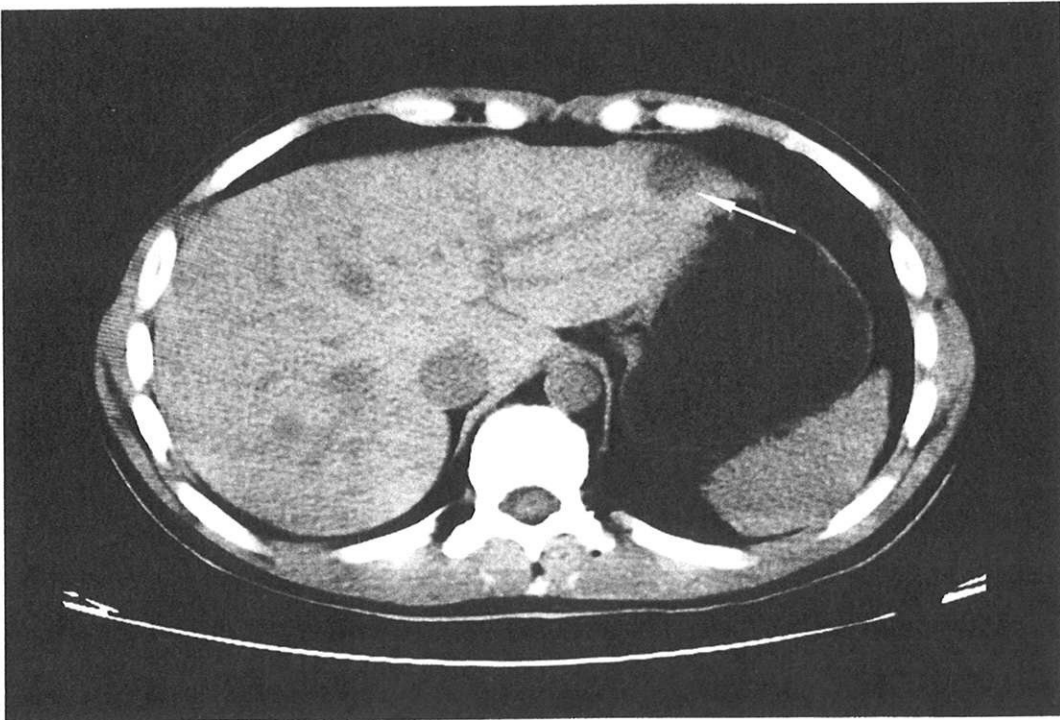


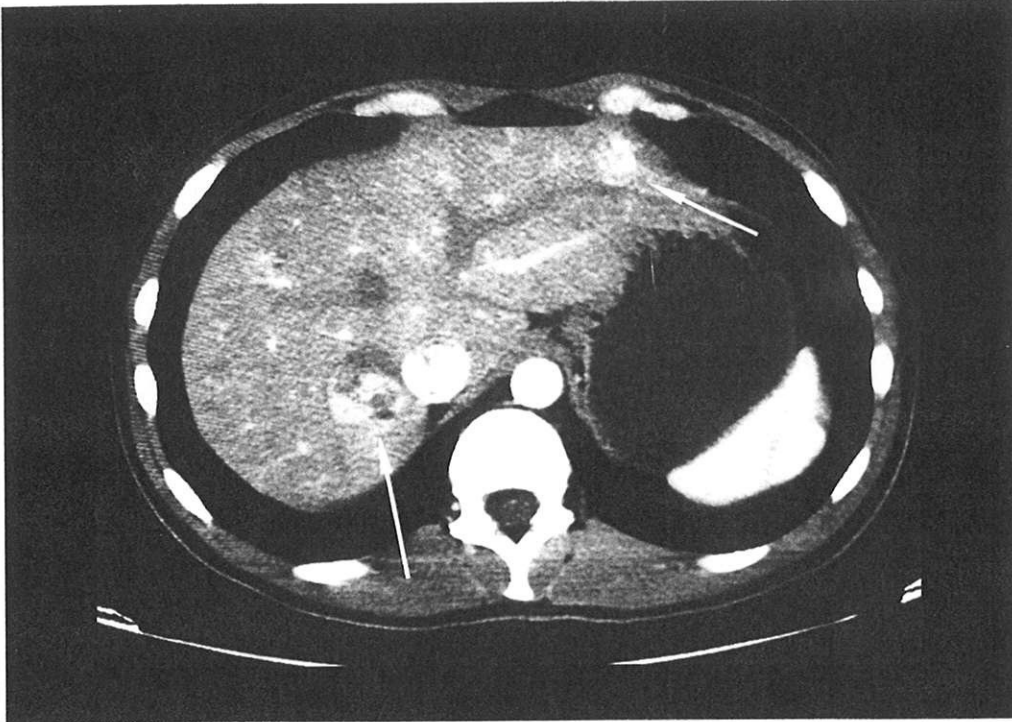


Octréoscan patiente n°16  
Tumeur pancréatique  
Coupe frontale ci-contre  
Coupe transverse ci-dessus

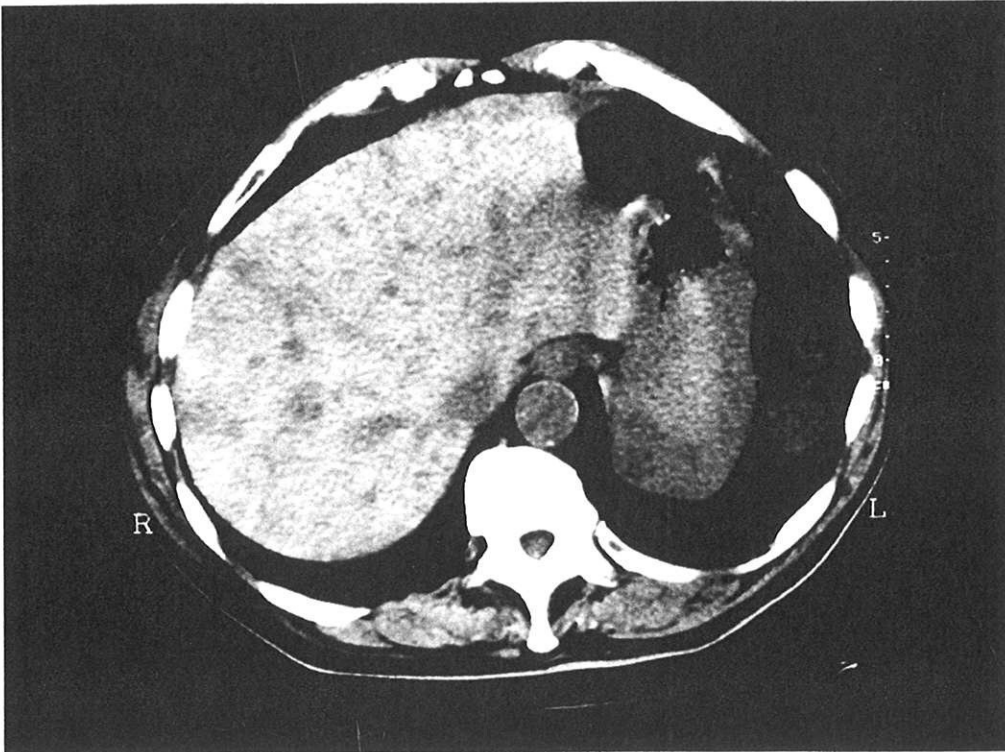


TDM sans injection, patient n°22 :  
Métastases hépatiques hypodenses bien limitées





TDM injecté patient n°22:  
prise de contraste hétérogène des métastases



TDM sans injection patient n° 32 :  
foie polymétastatique avant chimio-embolisation

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Capella C., Heitz P.U., Höffler H. *et al.*  
Revised classification of neuro-endocrine tumours of the lung, pancreas and gut.  
Virchows Arch 1995; 425:547-60
- 2- Pearse AGE.  
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.  
J Histochem Cytochem 1969; 17:303-13.
- 3- Modlin I.M., Sandor A.  
An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors.  
Cancer 1997; 79:813-829.
- 4- Baudin E., Ducreux M., Sabourin J.C. *et al.*  
Les tumeurs neuro-endocrines gastro-entéropancréatiques.  
Médecine Thérapeutique Endocrinologie, 1999 ; vol 1, n°2,165-74.
- 5- Saint-André J.P., Valo I., Guyétant S.  
Définition et caractérisation histologique des tumeurs neuro-endocrines.  
La revue du praticien 2002 ; 52 : 6-11.
- 6- Williams E.D., Sandler M.  
The classification of carcinoid tumours.  
Lancet 1963;i:238-9.
- 7- Saint-André J.P., Valo I.P., Guyétant S.  
Immunohistochimie des tumeurs neuro-endocrines.  
Ann Pathol 2000 ; 20 :S129-S131.
- 8-Terris B., Ruzniewski P.  
Marqueurs pronostics des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques.  
Hépatogastro. 2000 ;7,6,427-432.
- 9- Solcia E., Klöppel G., Sobin L.H.  
Histological typing of endocrine tumors.  
WHO International Histological Classification of Tumors.  
Springer, 2000.
- 10-Travis W.D., et al. 1991.  
Neuro-endocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuro-endocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases.  
Am J Surg Pathol 15:529-553.
- 11- Metz D.C.  
Multiple Endocrine Neoplasia type I  
Semin Gastrointest Dis 1995;6:56-66.



- 12- Calender A.  
Tumeurs neuro-endocrines  
La revue du praticien 2002 ;52, 3 :12-17.
- 13- RENCONTRE D'ENDOCRINOLOGIE (2003; Paris).- Génétique des tumeurs endocrines du pancréas-actualités et applications cliniques par A. Calender.
- 14- Neumann H.P., Bender G.U.  
Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease.  
J Intern Med 1998;243:541-5
- 15- Mignon M., Cadiot G.  
Natural history of gastrinoma: lessons from the past.  
Ital.J. Gastroenterol. Hepatol. 1999,Oct, 31 Suppl2: S98-103.
- 16- Jensen R.T.  
Gastrinoma as a model for prolonged hypergastrinemia in the human.  
In:Walsh JH (ed.).Gastrin. New York: Raven Press, 1993:373-93.
- 17- Phan G.Q., Yeo C.J., Hruban R.H.*et al.*  
Surgical experience with pancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients.  
J Gastrointest Surg 1998;2 :472-82.
- 18- Jensen R.T.  
Natural history of digestive endocrine tumors.  
In:Mignon M, Colombel JF.  
Recent advances in the pathophysiology and management of inflammatory bowel disease and digestive endocrine tumors.  
Montrouge: John Libbey Eurotext, 1999: 192-219.
- 19- Ruzniewski P., O'Toole D.  
Spectre clinique des tumeurs neuro-endocrines digestives.  
La Revue du Praticien 2002,52,18-23.
- 20- Madeira I., Terris B., Voss M. *et al.*  
Prognostic factors in patients with endocrine tumors of the duodenopancreatic area.  
Gut 1998,43 : 422-7.
- 21-Baudin E., De Gorce F.  
Aspects méthodologiques et intérêt clinique du dosage de la chromogranine A.  
Med Science 2001 ;17 :438-47.
- 22- Baudin E., Gigliotti A., Ducreux M.*et al.*  
Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours.  
Br J Cancer 1998;78:1102-7.
- 23- Ichikawa T., Peterson M.S., Federle M.P. *et al.*  
Islet cell tumor of the pancreas:biphasic CT versus M.imaging in tumor detection.  
Radiology 2000; 216: 163-71.

- 24- Thoeni R.F., Mueller-Lisse U.G., Chan R. *et al.*  
Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of M.I. imaging sequences for optimal sensitivity.  
Radiology 2000; 214: 483-90.
- 25- Palazzo L., Roseau G., Gayet B. *et al.*  
Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and the staging of pancreatic neuroendocrine tumors. Results of a prospectiv study with comparison to ultrasonography and CT scan.  
Endoscopy, 1993; 25, 143-50.
- 26- Voss M., Hammel P., Molas G. *et al.*  
Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic masses.  
Gut 2000, 46:244-9.
- 27- Chiti A., Fanti S., Savelli G. *et al.*  
Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors.  
Eur J Nucl Med 1998; 25: 1396-403.
- 28- Evans D.B., Skibber J.M., Lee J.E. *et al.*  
Non functioning islet cell carcinoma of the pancreas.  
Surgery 1993; 114:1175-82.
- 29- Grazi G.L., Cescon M., Pierangeli F. *et al.*  
Highly aggressive policy of hepatic resections for neuroendocrine liver metastases.  
Hepatogastroenterology 2000;47:481-6.
- 30-Ruszniewski P., Rougier P., Roche A. *et al.*  
Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors  
Cancer 1993; 71: 2624-30.
- 31- Roche A., Lasser P.  
Traitement loco-régionaux des tumeurs neuro-endocrines.  
La revue du praticien 2002 ; 52, 3 : 30-34.
- 32-Von Eyben F.E., Grodum E., Gjessing H.J. *et al.*  
Metabolic remission with octreotide in patients with insulinoma.  
J Intern Med 1994; 235:245-8.
- 33- Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T.  
Use of long-acting somatostatin analogue SMS in patients with pancreatic islet cell tumors.  
Dig Dis Sci 1989; 34: 285-91.
- 34- Wymenga A.N., Eriksson B., Salmela P.I. *et al.*  
Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms.  
J Clin Oncol 1999; 17:1111.

- 35- Santangelo W.C., O'Dorisio T.M., Kim J.G. *et al*  
Pancreatic cholera syndrome : effect of a synthetic somatostatin analog on intestinal water and ion transport.  
Ann Intern Med 1985; 103:363-7.
- 36- Arnold R., Neuhaus C., Benning R. *et al*.  
Somatostatin analog sandostatin and inhibition of tumor growth in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors.  
World J Surg 1993; 17: 511-9.
- 37- Faiss S., Scherübl H., Riecken E.O. *et al*.  
Interferon-alpha *versus* somatostatin or the combination of both in metastatic neuroendocrine gut and pancreatic tumours.  
Digestion 1996; 57:84-5.
- 38- Valimaki M., Jarvinen H., Salmela P. *et al*.  
Is the treatment of metastatic carcinoid tumor with interferon not as successful as suggested ?  
Cancer 1991; 67:547-9.
- 39- Janson E.T., Ronnblom L., Ahlstrom H. *et al*.  
Treatment with alpha-interferon *versus* alpha-interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial.  
Ann Oncol 1992;3:635-8.
- 40- Saltz L., Kemeny N., Schwartz G. *et al*.  
A phase II trial of alpha-interferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors.  
Cancer 1994; 74: 958-61.
- 41- Hugues M.J., Kerr D.J., Cassidy J. *et al*.  
A pilot study of combination therapy with interferon-alpha-2 and 5-fluorouracil in metastatic carcinoid and malignant endocrine pancreatic tumours.  
Ann Oncol 1996;7: 208-10.
- 42- Tiensuu Janson E.M., Alstom H., Anderson T. *et al*.  
Octreotide and interferon alpha: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours.  
Eur J Cancer 1992 ; 10 :1647-50.
- 43- Frank M., Klose K.J., Wied M. *et al*.  
Combination therapy with octreotide and alpha-interferon : effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors.  
Am J Gastroenterol 1999;94:1381-7.
- 44- Jensen R.T., Domerty G.M.  
Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome.  
Cancer, principles and practice of oncology; 6<sup>th</sup> edition.  
Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1813-39.

- 45- Broder L.E., Carter S.K.  
Pancreatic islet cell carcinoma :II.results of therapy with streptozotocin in 52 patients .  
Ann Intern Med 1973, 79: 108-18.
- 46- Moertel C.G., Hanley J.A., Johnson L.A.  
Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma.  
N Engl J Med 1980;303: 1189-94.
- 47- Moertel C.G., Johnson C.M., McKusick M.A. *et al.*  
The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinoma.  
Ann Intern Med 1994; 120:302-9.
- 48- Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J. *et al.*  
Treatment of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms.  
Cancer 1991;68:227-32.
- 49- Moertel C.G., Leffopoulos M., Lipsitz S. *et al*  
Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.  
N Engl J Med 1992; 326: 519-23.
- 50- Bukowski R.M., Tangen C., Lee R. *et al.*  
Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest oncology group study.  
J Clin Oncol 1992; 12:1914-8.
- 51- Eriksson B., Skogseid B., Lundqvist G.  
Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors.  
Cancer 1990; 65: 1883-90.
- 52- Alexander H.R., Jensen R.T.  
Pancreatic endocrine tumors.  
Cancer, principles and practice of oncology; 6<sup>th</sup> edition.  
Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1788-813.
- 53- Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. *et al.*  
Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome.  
N Engl J Med 1999; 341: 635-44.
- 54- Que F.G., Nagorney D.M., Batts K.P. *et al.*  
Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas.  
Am J Surg 1995;169: 36-42.
- 55- Lenhert T.  
Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients.  
Transplantation 1998;66:1307-12.

- 56- Assan R., Eberentz-Lhomme C.  
Tumeurs bêtalangerhansiennes insulinosécrétantes.  
Encycl. Med. Chir. Foie-Pancréas, 1985,5,7-107-A130.
- 57- Peis J.L., Berger N.  
Tumeurs non fonctionnelles du pancréas endocrine  
Encycl. Med. Chir. Hépatologie, 1995, 7-107-A62.
- 58- Grimaldi A., Bosquet F., Doumith R.  
Les hypoglycémies en dehors du diabète. In : Les diabètes. Comprendre pour traiter.  
Paris :Techniques et documentations Lavoisier, 1993,470-484.
- 59- RENCONTRE D'ENDOCRINOLOGIE (2003 ; Paris)-Tumeurs endocrines du pancréas-  
Les grandes pathologies de l'imagerie par X. Bertagna.
- 60- Khayat E. -Tumeurs neuro-endocrines digestives et médecine nucléaire.- Paris : Editions  
Médicales Internationales, 2001.- 284 p.
- 61- Scherubl H., Bader M., Fett U. *et al.*  
Somatostatin receptor imaging neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.  
Gastroenterology 1993, 105 (6): 1705-1709.
- 62- Pauwels S., Leners N., Fiasse R. *et al.*  
Localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with 111 indium-pentatetreotide  
scintigraphy.  
Seminars in oncology 1994, oct, 21:15-20.
- 63- Zimmer T., Ziegler K., Bader M. *et al.*  
Localization of neuroendocrine tumors of the upper gastrointestinal tract.  
Gut, 1994, 35:471-475.
- 64- Hocker M., Wiedenmann B.  
Therapeutic and diagnostic implications of the somatostatin system in gastroenteropancreatic  
neuroendocrine tumour disease.  
Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:139-42.
- 65- Ruzniewski P., Amoyal P., Amoyal G. *et al.*  
Endocrine tumors of the pancreatic area: localization by endoscopic ultrasonography.  
Gastrointest. Res., 1995,23:258-267.
- 66- Muller M.F., Meyenberger C., Bertschinger P. *et al.*  
Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT and MR imaging.  
Radiology, 1994, 190: 745-51.
- 67- Giovannini M., Monges G., Bernardini B. *et al.*  
Impact thérapeutique de la ponction guidée sous écho-endoscopie (EE) des tumeurs solides du  
pancréas. Résultats d'une étude prospective chez 174 patients.  
Gastroentérol Clin Biol, 1999, 23, A 130.

- 68- Owen N.J., Peppercorn D.P., Monson J.P. *et al.*  
MRI of pancreatic neuroendocrine tumours.  
British Journal of Radiology 2001, 74,968-973.
- 69- Cadiot G., Jais P., Mignon M.  
Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. From symptoms to biological evidence.  
Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999,31 Suppl 2: S147-52.
- 70- Saint-André J.P., Dupré F., Chenue F.  
Histopathologie des tumeurs neuro-endocrines.  
Annales d'endocrinologie, 1997, 58, 101-111.
- 71- Maton P.N.  
Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumors.  
World J Surg 1993; 17: 504-10.
- 72- Ducreux M., Baudin E., Boige V. *et al.*  
Traitement médical des métastases hépatiques de tumeurs neuro-endocrines digestives et pancréatiques.  
Hépatogastro 2000 ; n°6 ; vol 7,443-46.
- 73- Wood S.M., Kraenzlin M.E. Adrian T.  
Treatment of patients with pancreatic endocrine tumours using a new long-acting somatostatin analogue symptomatic and peptide responses.  
Gut 1985; 26: 438-44.
- 74- O'Toole D., Ducreux M., Bommelaer G. *et al.*  
Treatment of carcinoid syndrome : a prospective crossover evaluation of lanreotide *versus* octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance.  
Cancer 2000;15:770-6.
- 75- Metz D.C., Pisegna J.R., Fishbeyn V.A. *et al.*  
Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome.  
World J Surg 1993; 17:468.
- 76- Sledzianowski J.F., Suc B., Muscarini F. *et al.*  
Exérèse radioguidée d'une adénopathie résiduelle métastatique d'une tumeur neuroendocrine antérieurement réséquée.  
Ann Chir 2001 ; 126 : 448-51.
- 77- Schutt M., Lorch H., Kruger S. *et al.*  
Recurrent hypoglycemia caused by malignant insulinoma: chemoembolization as a therapeutic option.  
Med Klin.2001,15;96 (10): 632-6.
- 78- Weber H.C., Venzon D.J., Lin J. *et al.*  
Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study.  
Gastroenterology 1995;108:1637.

79- Granberg D., Stridsberg M., Seensalu R. *et al.*

Plasma Chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type I  
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2712-2717

80- Nobels FR *et al.*

Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones.

J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2622-2628.

81- Baudin E. *et al.*

Screening for multiple endocrine neoplasia type I and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors.

J Clin Endocrinol Metab 1999, 84:69-75.

# TABLE DES MATIERES

## 1<sup>ère</sup> PARTIE : GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I- Introduction .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>II- Généralités sur les tumeurs neuro-endocrines.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>1- Historique.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2- Epidémiologie .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>3- Caractéristiques histo-pathologiques et mise en évidence.....</b>  | <b>13</b> |
| a) généralités sur les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques.....   | 13        |
| b) caractérisation d'une tumeur neuro-endocrine pancréatique.....  | 16        |
| 1. techniques classiques de mise en évidence.....  | 16        |
| 2. immunohistochimie.....  | 16        |
| 3. microscopie électronique .....  | 18        |
| <b>4- Classification des tumeurs neuro-endocrines gastro- entéropancréatiques selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....</b> | <b>18</b> |
| <b>5- Oncogénétique des tumeurs neuro-endocrines avec atteinte pancréatique..</b>  | <b>20</b> |
| a) Néoplasie endocrine multiple de type I .....  | 20        |
| b) Maladie de von Hippel-Lindau .....  | 23        |
| c) Autres gènes de prédisposition aux tumeurs neuro-endocrines.....  | 24        |
| d) Voies de recherche clinique et physiopathologique.....  | 24        |
| <b>III- Spectre clinique des tumeurs neuro-endocrines du pancréas.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>1- L'insulinome.....</b>  | <b>25</b> |
| a) physiopathologie.....   | 25        |
| b) circonstances de découverte.....  | 25        |
| c) diagnostic biologique.....  | 27        |
| <b>2- Le gastrinome : syndrome de Zollinger-Ellison (SZE).....</b>   | <b>28</b> |
| a) physiopathologie.....   | 28        |
| b) circonstances de découverte.....  | 28        |
| c) diagnostic biologique .....   | 30        |
| <b>3- Tumeurs non fonctionnelles.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>4- Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques plus rares.....</b>   | <b>32</b> |
| a) vipome ou syndrome de Verner-Morrison.....  | 32        |
| b) glucagonome.....  | 33        |
| c) somatostatine.....  | 34        |
| d) autres tumeurs .....  | 34        |
| <b>5- Problèmes cliniques communs aux tumeurs neuro-endocrines du pancréas</b>   | <b>34</b> |
| <b>IV- Biologie et imagerie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>1- Bilan biologique.....</b>  | <b>35</b> |
| a) marqueurs généraux.....   | 35        |
| b) marqueurs à la recherche d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs.....   | 35        |
| <b>2- Bilan morphologique.....</b>   | <b>36</b> |
| a) l'échographie abdominale.....   | 36        |
| b) le scanner.....   | 36        |
| c) l'IRM.....  | 36        |



|  |           |
|--|-----------|
| d) l'écho-endoscopie haute.....  | 37        |
| e) l'échographie per-opératoire.....   | 37        |
| f) l'octréoscan.....   | 37        |
| g) l'artériographie coelio-mésentérique et cathétérismes veineux sus-hépatiques avec tests de stimulation..... | 37        |
| <b>V- Traitements loco-régionaux des tumeurs neuro-endocrines du pancréas.....</b>                             | <b>38</b> |
| <b>1- Traitement des formes localisées.....</b>  | <b>38</b> |
| <b>2- Traitement des formes métastatiques.....</b>   | <b>38</b> |
| a) chirurgie.....  | 38        |
| b) chimioembolisation artérielle hépatique.....  | 38        |
| c) radiothérapie et hyperfréquence.....  | 39        |
| d) indications thérapeutiques.....   | 39        |
| <b>VI- Biothérapie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas.....</b>   | <b>40</b> |
| <b>1- Les analogues de la somatostatine.....</b>   | <b>40</b> |
| a) effet antisécrétoire et symptomatique.....  | 40        |
| b) effet antitumoral.....  | 41        |
| <b>2- L'Interféron.....</b>  | <b>41</b> |
| a) interféron seul.....  | 41        |
| b) interféron et chimiothérapie.....   | 41        |
| c) interféron et analogues de la somatostatine.....  | 42        |
| <b>VII- Chimiothérapie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas.....</b>                                       | <b>43</b> |
| <b>VIII- Stratégies thérapeutiques des tumeurs neuro-endocrines du pancréas .....</b>                          | <b>46</b> |
| <br>   |           |
| <b>2<sup>ème</sup> PARTIE : ETUDE PERSONNELLE</b>  |           |
| <b>I- Introduction.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>II- Présentation.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>III- Objectifs de l'étude.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>IV- Recueil des données.....</b>  | <b>52</b> |
| <b>V- Analyse des résultats.....</b>   | <b>73</b> |
| <b>1- Age et circonstances cliniques de découverte, localisation tumorale.....</b>                             | <b>73</b> |
| a) les insulinomes.....  | 73        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....   | 74        |
| c) autres tumeurs.....   | 74        |
| <b>2- Implication de l'hormonologie dans le diagnostic.....</b>  | <b>75</b> |
| a) les insulinomes.....  | 75        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....   | 75        |
| c) autres tumeurs.....   | 76        |
| <b>3- Implication de l'imagerie dans le diagnostic.....</b>  | <b>76</b> |
| a) l'échographie abdominale.....   | 77        |
| b) le scanner abdominal.....   | 77        |

|   |           |
|---|-----------|
| c) l'octréoscan.....  | 77        |
| d) l'écho-endoscopie haute.....   | 77        |
| e) l'artériographie coelio-mésentérique.....  | 78        |
| f) l'IRM.....   | 78        |
| g) le Pet-scan.....   | 78        |
| <b>4- Relation entre les caractéristiques histopathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient.....</b>  | <b>79</b> |
| a) les insulinomes.....   | 79        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 79        |
| c) autres tumeurs.....  | 80        |
| <b>5- Implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic.....</b>  | <b>80</b> |
| a) les insulinomes.....   | 80        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 81        |
| c) autres tumeurs.....  | 82        |
| <b>6- Les différents traitements des TNE pancréatiques.....</b>   | <b>82</b> |
| a) traitements symptomatiques de l'hypersécrétion hormonale.....  | 82        |
| b) la chirurgie.....  | 83        |
| c) la chimiothérapie.....   | 84        |
| d) la chimio-embolisation.....  | 86        |
| e) la radiothérapie.....  | 86        |
| <b>7- Devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique.....</b>   | <b>86</b> |
| a) les insulinomes.....   | 86        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 87        |
| c) autres tumeurs.....  | 88        |
| <b>8- Bilan à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale.....</b>  | <b>89</b> |
| a) recherche d'une sécrétion hormonale associée.....  | 89        |
| b) bilan génétique.....   | 89        |
| <br>  |           |
| <b>VI – Discussion.....</b>   | <b>92</b> |
| <b>1- Age et circonstances cliniques de découverte, localisation tumorale....</b>                                       | <b>92</b> |
| a) les insulinomes.....   | 92        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 92        |
| c) autres tumeurs.....  | 93        |
| <b>2- Implication de l'hormonologie dans le diagnostic.....</b>   | <b>93</b> |
| a) les insulinomes.....   | 93        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 94        |
| c) autres tumeurs.....  | 94        |
| <b>3- Implication de l'imagerie dans le diagnostic.....</b>   | <b>94</b> |
| a) l'échographie abdominale.....  | 94        |
| b) le scanner abdominal.....  | 94        |
| c) l'octréoscan.....  | 95        |
| d) l'écho-endoscopie haute.....   | 96        |
| e) l'artériographie coelio-mésentérique.....  | 97        |
| f) l'IRM.....   | 97        |
| g) le Pet-scan.....   | 98        |
| <b>4- Relation entre les caractéristiques histo-pathologiques tumorales et le statut carcinologique du patient.....</b> | <b>99</b> |
| a) les insulinomes.....   | 99        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 99        |

|   |            |
|---|------------|
| c) autres tumeurs.....  | 99         |
| <b>5- Implication de l'immunohistochimie dans le diagnostic.....</b>                | <b>100</b> |
| a) les insulinomes.....   | 100        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 101        |
| c) autres tumeurs.....  | 101        |
| <b>6- Les différents traitements des TNE pancréatiques.....</b>                     | <b>102</b> |
| a) traitements symptomatiques de l'hypersécrétion tumorale.....                     | 102        |
| b) la chirurgie.....  | 103        |
| c) la chimiothérapie.....   | 104        |
| d) la chimio-embolisation.....  | 104        |
| e) la radiothérapie.....  | 105        |
| <b>7- Surveillance et devenir des patients porteurs d'une TNE pancréatique.....</b> | <b>106</b> |
| a) les insulinomes.....   | 106        |
| b) les TNE non fonctionnelles.....  | 106        |
| c) autres tumeurs.....  | 107        |
| d) surveillance spécifique.....   | 107        |
| <b>8- Bilan à la recherche d'un syndrome de prédisposition tumorale.....</b>        | <b>108</b> |
| a) recherche d'une sécrétion associée.....  | 108        |
| b) bilan génétique.....   | 109        |
| <b>VII- Conclusion.....</b>   | <b>112</b> |
| <b>Iconographies.....</b>   | <b>113</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>   | <b>120</b> |
| <b>Table des matières.....</b>  | <b>128</b> |
| <b>Serment d'Hippocrate.....</b>  | <b>132</b> |

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine .**

**Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.**

**Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.**

**Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.**

**Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.**

BON A IMPRIMER N° 157

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **RESUME :**

Les tumeurs neuro-endocrines du pancréas sont d'une rareté relative. Leur découverte a un double impact:

- le traitement de la tumeur potentiellement maligne et de sa sécrétion
- la recherche d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs : la néoplasie endocrinienne de type I, la maladie de von Hippel-Lindau. Ces deux maladies génétiques, à transmission autosomique dominante, impliquent une surveillance tumorale préventive des sujets et de leurs familles.

A partir de 33 cas de tumeurs pancréatiques, sont analysées la variabilité clinique et pronostique, l'amélioration des possibilités diagnostiques : immunohistochimie, échocendoscopie haute, octréoscan. Si les traitements symptomatiques sont en pleine évolution : analogues retard de la somatostatine, chimio-embolisation, la chirurgie reste le traitement le plus performant en terme de survie. Les facteurs pronostiques essentiels sont la taille tumorale, la différenciation et la présence de métastases .

Ces tumeurs nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

## **TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :**

### **PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS : STUDY OF 33 CASES AND LITERATURE REVIEW.**

Pancreatic neuroendocrine tumours are of a relative rarity. Their discovery presents a double impact:

- the treatment of the potentially malign tumor and its secretion
- the search of a syndrome of predisposition to tumours: multiple endocrine neoplasia type I, von Hippel-Lindau disease. These two genetic diseases of dominant autosomic transmission, imply a preventive tumoral control of the subjects and their families.

From 33 cases of pancreatic tumours, their clinical and pronostical variability is analysed, as well as the improvement of the diagnostical means: immunohistochemistry, endoscopic ultrasonography, somatostatin receptor scintigraphy. If the symptomatic treatments are in full evolution: long-acting somatostatin analogues, chemo-embolization; surgery remains the most performing treatment in terms of survival. The essential pronostical factors are the tumour size, the differenciation and the presence of metastases.

Pancreatic neuroendocrine tumours must be taken care of in a multidisciplinary group.

**DISCIPLINE:** THESE MEDECINE, LIMOGES 2003.

**MOTS-CLES :** Tumeur neuro-endocrine du pancréas, Néoplasie endocrinienne multiple type I, Maladie de von Hippel-Lindau, Transmission autosomique dominante, Facteurs pronostiques, Chirurgie, Comité multidisciplinaire.

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

FACULTE DE MEDECINE  
2, rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX