



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude des performances du Scanner et de l'IRM dans la détection des insulinomes

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2018 à 18 heures

Au Pôle Formation

Par Thibaut LAURENT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Monsieur le Professeur François PATTOU

Monsieur le Docteur Mustapha AZAHAF

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Mustapha AZAHAF

Avertissement

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

TNE : Tumeurs Neuro Endocrines

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

IMC : Indice de Masse Corporel

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TEP : Tomographie par Emission de Positons

GLP1 : Glucagon Like Peptide de type 1

DOPA : L3-4-dihydroxyphénylalanine

ASVS : Arterial Simulation Venous Sampling

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

IM : Index Mitotique

IP : Index de Prolifération

G1 : Grade 1

G2 : Grade 2

G3 : Grade 3

TNM : Tumor Nodes Metastasis

UICC : Union for International Cancer Control

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

TABLE DES MATIERES :

RESUME	1
CONTEXTE SCIENTIFIQUE	2
I. EPIDEMIOLOGIE	3
II. ANATOMIE	4
III. PHYSIOPATHOLOGIE	7
IV. CLINIQUE	9
V. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	11
A. CLINIQUE	11
B. BIOLOGIE	13
VI. IMAGERIE	15
A. RADIOLOGIE	15
1. Echographie abdominale	15
2. Scanner	15
3. IRM	17
B. ECHOENDOSCOPIE	20
C. MEDECINE NUCLEAIRE	23
1. Scintigraphie aux radioanalogues de la somatostatine	23
2. TEP au 18F-FDOPA	24
3. Scintigraphie aux radioanalogues du GLP1	26
D. ASVS	28
VII. PRISE EN CHARGE	30
A. NON CHIRURGICALE	30
1. Prise en charge pré opératoire	30
2. Traitement au long cours	31
a. Analogues de la somatostatine	31

b. Alcoolisation	32
c. Everolimus	32
d. Chimiothérapie et inhibiteur de la tyrosine kinase	33
B. CHIRURGICALE	33
VIII. ANATOMOPATHOLOGIE	39
ETUDE SCIENTIFIQUE	43
I. INTRODUCTION	44
II. MATERIELS ET METHODES.....	45
A. PATIENTS	45
B. PROTOCOLE	45
C. ANALYSE	46
D. QUALITE	46
E. ANATOMOPATHOLOGIE	47
F. STATISTIQUES	47
III. RESULTATS	48
IV. DISCUSSION	52
A. COMMENTAIRE DES RESULTATS	52
1. Scanner + IRM	52
2. IRM	53
3. Scanner	53
B. CONCORDANCE AVEC LA LITTERATURE	54
1. Caractéristiques générales	54
2. IRM	54
3. Scanner	55
4. Scanner + IRM	56
5. Comparaison avec les autres examens	56

a. Echoendoscopie	56
b. Médecine nucléaire	57
6. Anatomopathologie	57
C. LIMITES	57
D. PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE	58
V. CONCLUSION	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Répartition des tumeurs neuroendocrines	3
Figure 2. Anatomie du pancréas	6
Figure 3. Mécanismes d'action de l'insuline	8
Figure 4. Arbre diagnostique étiologique devant une hypoglycémie	13
Figure 5. Etude Scanographique d'un insulinome du corps du pancréas	17
Figure 6. Etude multiparamétrique IRM d'un insulinome de la queue du pancréas	20
Figure 7. Insulinome de la tête du pancréas en échoendoscopie	22
Figure 8. Insulinome de la tête du pancréas fixant en Scintigraphie aux radioanalogues de la somatostatine	24
Figure 9. Insulinome de la queue du pancréas fixant en TEP à la 18F-FDopa	26
Figure 10. Insulinome extra pancréatique diagnostiqué en Scintigraphie au GLP-1	27
Figure 11. Vue laparoscopique d'un insulinome exophytique de la tête du pancréas accessible à une énucléation	35
Figure 12. Vue laparoscopique de l'isthme pancréatique au cours d'une pancréatectomie centrale laparoscopique	36
Figure 13. Gestes à réaliser selon la localisation des insulinomes	38
Figure 14. Répartition des insulinomes	48
Tableau 1 : Symptômes liés à l'hypoglycémie	10
Tableau 2 : Sensibilité des différents groupes	49
Tableau 3 : Différences entre les groupes	49
Tableau 4 : Kappa inter observateur des différents groupes	50
Tableau 5 : Caractéristiques scanographiques des insulinomes	50

Tableau 6 : Caractéristiques IRM des insulinomes	51
Tableau 7 : Comparaison des sensibilités en Scanner avec la littérature	54
Tableau 8 : Comparaison des sensibilités en IRM avec la littérature	55

RESUME

Introduction Le but de cette étude est de comparer la performance de localisation du couple Scanner/IRM versus Scanner ou IRM seul dans la détection des insulinomes.

Matériels et Méthodes 26 patients avec 32 insulinomes traités par chirurgie au CHRU de Lille entre 2008 et 2017 ont été rétrospectivement inclus. Ces patients avaient tous un bilan d'imagerie préopératoire comprenant un Scanner et une IRM.

Deux radiologues M.H. et M.A. de respectivement 4 et 6 ans d'expérience ont lu séparément les données anonymisées des Scanners et des IRM à deux semaines d'intervalle. Puis, 6 mois après, ils ont lu les données de ces examens couplés.

Un 3^e radiologue, O.E. de 25 ans d'expérience a relu les cas divergents.

L'examen de référence pour le diagnostic des insulinomes était l'étude sur pièce opératoire.

Les sensibilités pour les différents groupes ont été évaluées par le test du Khi deux des cas concordants des deux premiers lecteurs et des lectures du 3^e lecteur pour les cas divergents. Les concordances inter observateurs étaient évaluées par le kappa.

Résultats La sensibilité des groupes Scanner, IRM et Scanner/IRM étaient respectivement de 69%, 91% et 94% et le groupe Scanner/IRM était statistiquement significativement plus sensible que le groupe Scanner ($p=0,03$).

Les kappa inter observateurs étaient respectivement de 0,73 pour le scanner, 0,89 pour l'IRM et 0,69 pour le groupe Scanner/IRM.

La meilleure phase en scanner pour détecter les insulinomes était la phase artérielle qui détectait 20 sur 32 insulinomes. Les meilleures séquences IRM étaient la pondération T1 sans injection (29/32) et la pondération T2 spin écho (28/32).

Conclusion La meilleure sensibilité du groupe Scanner/IRM et le fait que plusieurs lésions n'ont été visualisées qu'en Scanner ou en IRM contribuent à pratiquer la réalisation de ces examens de façon systématique dans l'exploration d'une hypoglycémie organique évocatrice de la présence d'un insulinome.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

I. EPIDEMIOLOGIE

Les insulinomes sont des tumeurs très rares (4 cas par millions d'habitants) (1) faisant parties des tumeurs neuroendocrines (TNE). Les tumeurs neuroendocrines sont capables de sécréter des hormones et sont disposées par ordre de fréquence dans le poumon, l'intestin grêle, l'appendice, l'estomac, le rectum et le pancréas (2).

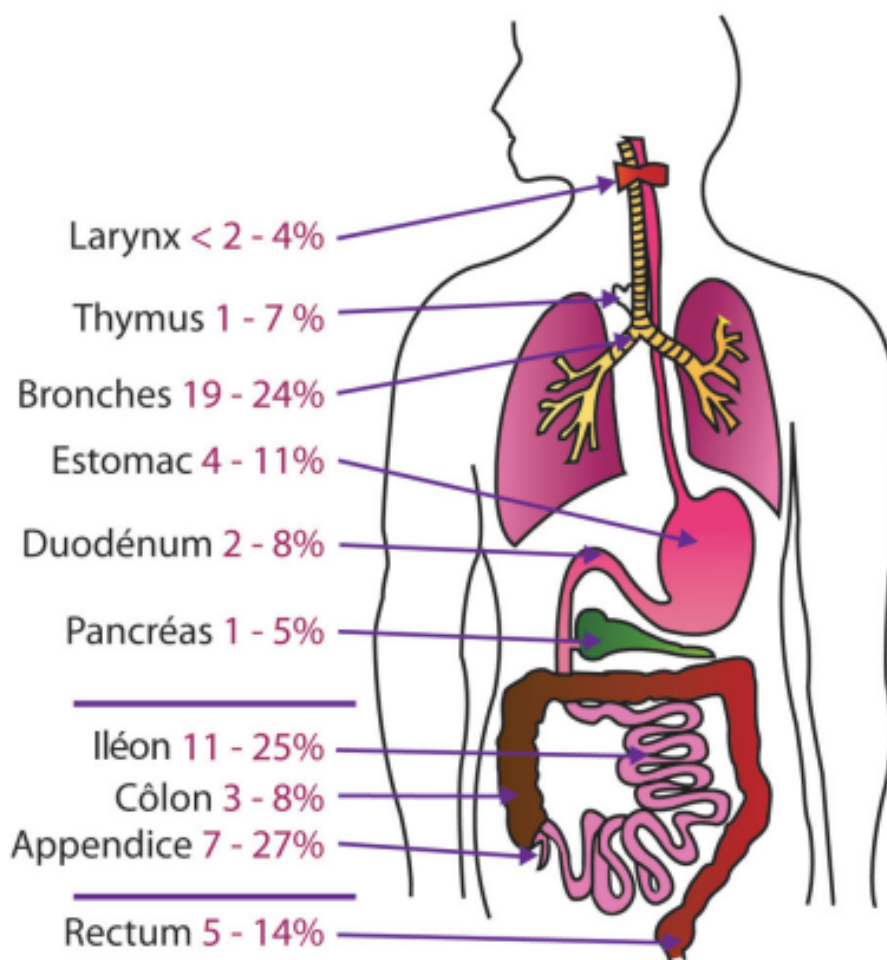


FIGURE 1. REPARTITION DES TUMEURS NEUROENDOCRINES²

Les insulinomes sont intra pancréatiques dans 98% des cas et extra pancréatiques dans les 2% restants (pancréas aberrant, duodénum, hile de la rate) (3).

La fréquence de ces tumeurs neuroendocrines pancréatiques est plus élevée, à hauteur de 40%, que celle des gastrinomes (20%), glucagonomes, somatostatines, VIPomes et les tumeurs sécrétant du cortisol.

Elles touchent plus souvent le sexe féminin (60%) et peuvent survenir à tout âge avec

une fréquence maximale entre 40 et 60 ans (40%) (4).

La plupart du temps sporadiques, celles-ci peuvent toutefois être héréditaires dans le cadre de syndromes génétiques de prédisposition appelés « NEM1 » associant 3 lésions sur 5 parmi lesquelles : l'hyperparathyroïdie primaire, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques ou duodénales, les tumeurs corticosurréaliennes, les tumeurs hypophysaires ou encore, les tumeurs des bronches ou du thymus (5)(6)(7)(8)(9).

Ces lésions sont d'évolution dite lentement progressive et restent la plupart du temps bénignes (10% de lésions malignes), symptomatiques ou non en fonction de leur caractère fonctionnel sécrétant (3).

II. ANATOMIE

Le pancréas est un organe plein profond rétropéritonéal disposé devant les vaisseaux mésentériques sur un grand axe oblique vers la gauche (10), le haut et l'arrière se projetant en regard de T12 à L3. Il présente des contours lobulés et est d'une couleur jaune pâle, cet organe est fragile et souvent friable. Son poids est compris entre 60 et 125 grammes (11), sa taille entre 12 à 15 cm de largeur, son épaisseur entre 1 et 3 cm et sa hauteur entre 4 et 8 cm, il est plus épais au niveau de la tête pour s'effiler jusque la queue, au contact du hile splénique (11).

On le divise classiquement en 4 parties :

- La tête située en dehors de la veine mésentérique supérieure, en dedans du deuxième duodénum et au dessus du troisième duodénum. Elle se poursuit par le crochet (ou uncus) situé en avant de la veine cave inférieure et de l'aorte et en arrière des veine et artère mésentériques.

- L'isthme, situé entre une ligne oblique joignant le bord externe de la veine mésentérique supérieure à l'artère gastro duodénale et sa parallèle passant par le bord interne de la veine mésentérique supérieure.
- Le corps, du bord externe de l'isthme au croisement de l'artère splénique avec le bord supérieur du pancréas
- La queue, qui se poursuit jusqu'au hile splénique.

Deux canaux permettent d'excréter le liquide pancréatique utile à la digestion des aliments dans le duodénum : les canaux de Wirsung et de Santorini, s'abouchant respectivement dans les papilles duodénales majeures et mineures.

Ils peuvent être intéressés par des variantes anatomiques, certaines à risque de pancréatite aiguë (pancréas divisum complet ou incomplet (12)(13)) ou d'occlusion digestive (pancréas annulaire (14)).

Le pancréas présente des rapports étroits avec de multiples structures nobles:

- les vaisseaux (aorte, veine cave inférieure, vaisseaux mésentériques et spléniques)
- le système digestif (cadre duodéal, estomac)
- les voies biliaires (voie biliaire principale)
- les organes de voisinage (rate, foie, vésicule biliaire)

De part ces différents aspects anatomiques et la fragilité de l'organe, la chirurgie du pancréas est considérée comme étant difficile et à risque.

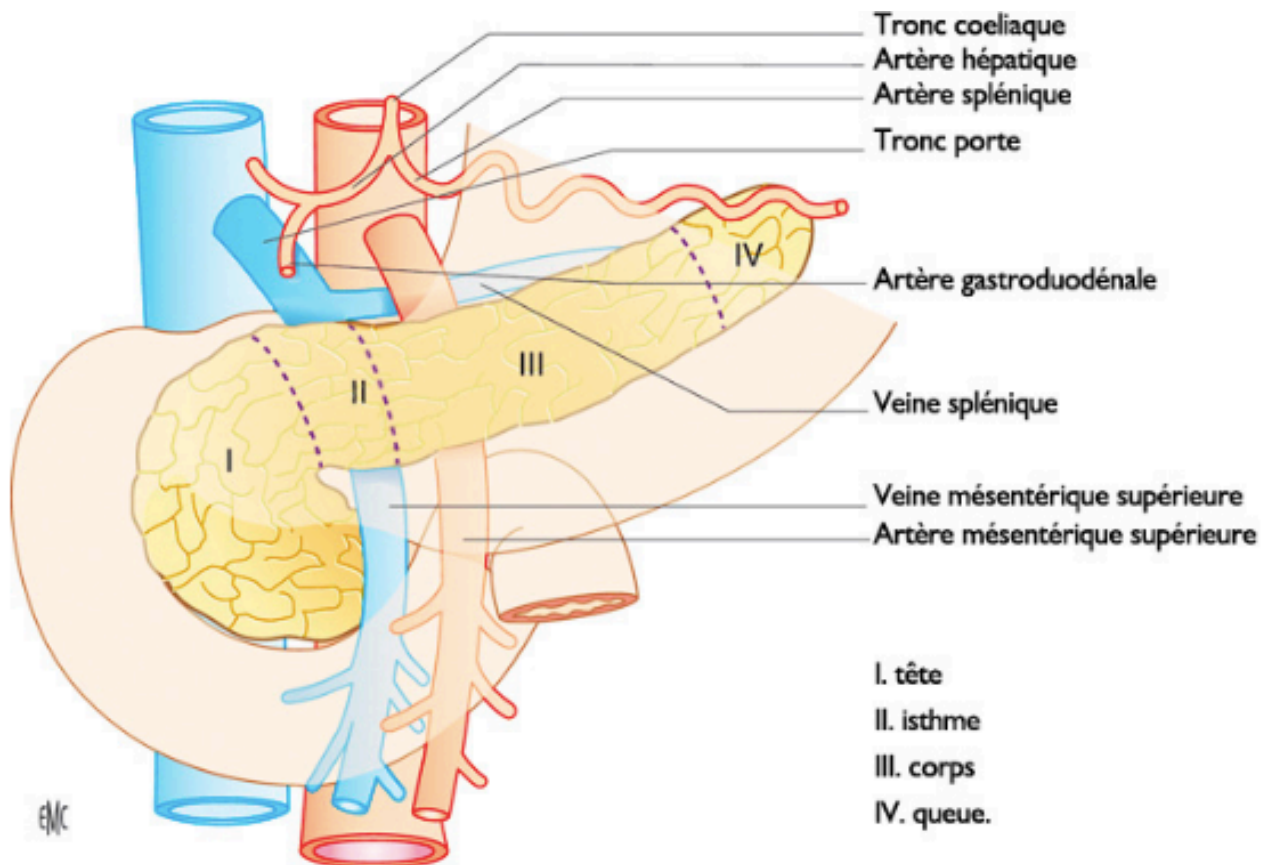


FIGURE 2. ANATOMIE DU PANCREAS (11)
 Tiré de l'article radioanatomie du pancréas de EM Consult

Plusieurs artères vascularisent le pancréas :

- La portion céphalique par les arcades duodéno-pancréatiques (les supérieures naissant de l'artère gastro duodénale et les inférieures de l'artère mésentérique supérieure)
- La portion corporeo caudale par des branches de l'artère splénique

Le retour veineux se fait par la veine splénique qui forme avec la veine mésentérique supérieure le confluent spléno-mésaraïque puis le tronc porte.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Le pancréas est un organe à double fonction :

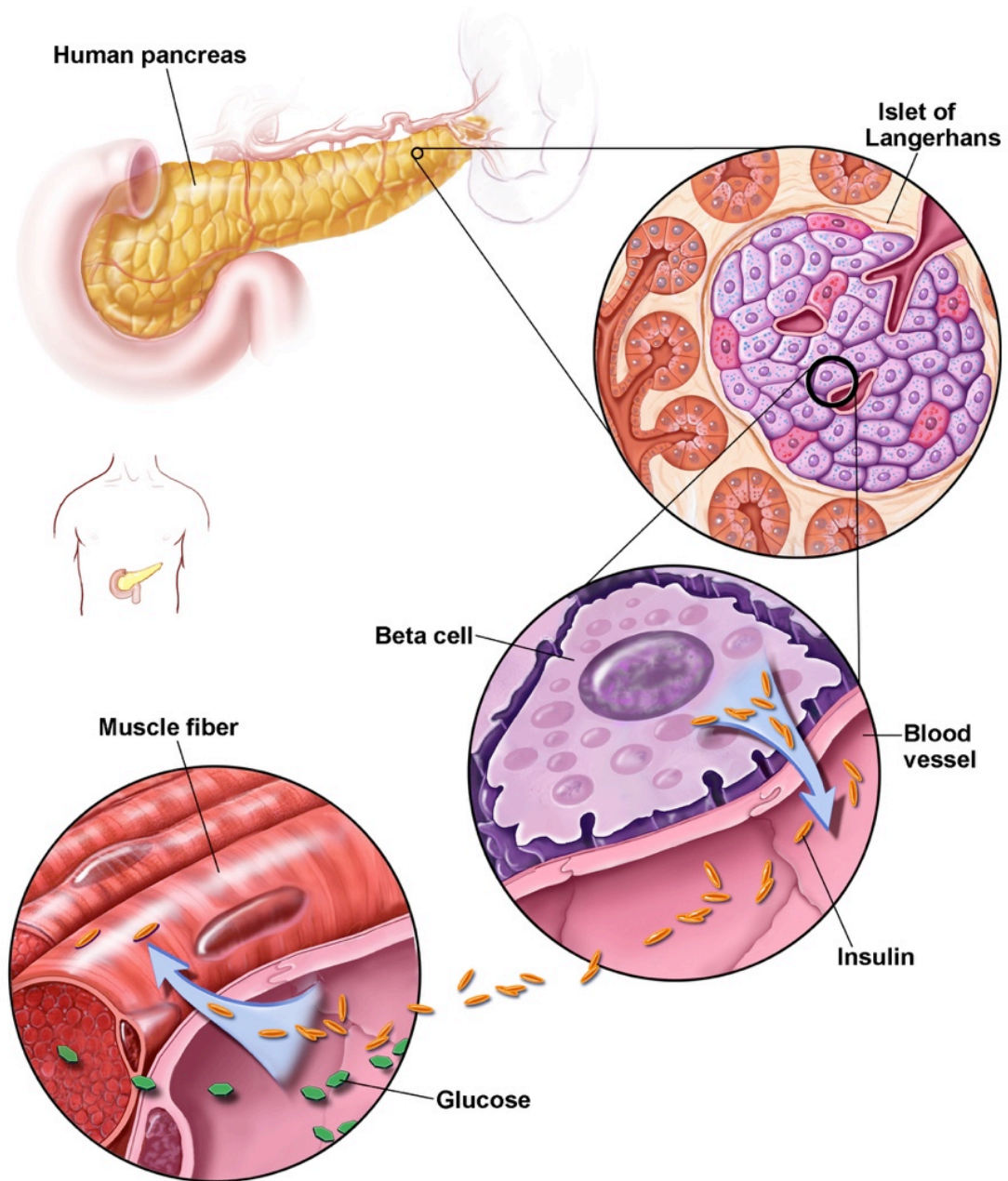
- Exocrine à 99 %, avec les acinis sécrétant les enzymes pancréatiques déversées par deux canaux collecteurs dans le système digestif et ce, afin de permettre la digestion en association avec la bile.
- Endocrine à 1% au moyen des îlots de Langerhans lesquels secrètent différents types d'hormones et régulent le métabolisme comme l'insuline (cellules Beta), le glucagon (cellules Alpha), la somatostatine (cellules Delta), le polypeptide pancréatique (cellules F) ou la ghréline (cellules Epsilon).

L'insuline et le Glucagon sont les acteurs majeurs de la régulation glycémique de l'organisme en la maintenant entre 0,6 et 1,0 g/L à jeun et entre 1,2 et 1,3 g/L après les repas (15).

Une augmentation de la glycémie entraîne une sécrétion d'insuline responsable de l'absorption par les cellules (musculaires, hépatiques...) du glucose sanguin et de la correction de l'hyperglycémie.

Le glucagon exerce quant à lui, l'effet inverse : les cellules libèrent le glucose dans le sang et corrigent l'hypoglycémie.

Les insulinomes dérivent des cellules Béta de Langerhans (16) et peuvent sécréter de l'insuline par les précurseurs, sans moyen de contrôle par l'organisme et de façon totalement autonome, ce mécanisme étant à l'origine de nombreux symptômes liés à l'hypoglycémie.



© 2001 Terese Winslow (assisted by Lydia Kibiuk)

FIGURE 3. MECANISMES D'ACTION DE L'INSULINE (17)

IV. CLINIQUE

La sécrétion incontrôlée d'insuline par ces tumeurs est donc responsable d'une hypoglycémie marquée pouvant se manifester par divers symptômes non spécifiques.

On les regroupe en deux types principaux :

- les symptômes neuroglycopeniques (par carence en glucose du système nerveux central : glycémie < 0,5g/L) :

- faim brutale
- troubles visuels
- confusion
- troubles de concentration, fatigue, troubles de l'élocution, symptômes psychiatriques francs
- troubles moteurs, hyperactivité, troubles de la coordination des mouvements, tremblements, hémiparésie, diplopie, paralysie faciale etc.
- convulsions

- les symptômes neurovégétatifs (liés à l'action adrénergique) :

- anxiété, tremblements, sensation de chaleur
- nausées
- sueurs, pâleurs

Ces symptômes peuvent aller jusqu'au coma, la mesure de la glycémie étant alors impérative. Celui-ci peut alors être de profondeur variable souvent agité associé à des sueurs profuses, une hypothermie et des signes d'irritation pyramidale.

Signes de réaction adrénérurgique	Signes de neuroglycopénie
Sudations	Céphalées
Tremblements	Irritabilité
Anxiété	Asthénie extrême
Pâleur	Etat confusionnel
Palpitations	Troubles du comportement
Tachycardie	Paresthésies
Vue trouble	Hémiplégie transitoire
Accès hypertensifs	Syndrome pyramidal
	Comitialité
	Coma

Tableau 1 : Symptômes liés à l'hypoglycémie⁴

Les insulinomes entraînent des hypoglycémies organiques caractérisées par la triade de Whipple associant :

- symptômes d'hypoglycémie
- glycémie basse durant les épisodes (<0,5 g/L) (18)
- régression des symptômes après ingestion ou injection de glucose (19)

Cependant Kimberly.A et al. ont décrit dans une étude rétrospective que 6% des patients sur 237 porteurs d'insulinomes sécrétants n'avaient que des hypoglycémies post prandiales (20). Ces lésions peuvent même être non sécrétantes et donc n'entraîner aucun symptôme durant de longues périodes.

Ils peuvent finir par devenir symptomatiques, principalement en rapport avec la taille de la lésion par compression des organes de voisinage. Enfin, ils peuvent se révéler, notamment dans les rares cas où ils présentent un caractère malin par des métastases.

V. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

A. INTERROGATOIRE ET CLINIQUE

Dans l'hypothèse d'une suspicion clinique d'hypoglycémie organique, il convient de diriger un interrogatoire et un examen clinique afin d'éliminer les causes d'hypoglycémie secondaire.

En effet, certains médicaments peuvent entraîner une hypoglycémie tels que les suflamides, le repaglinide et l'insuline, principalement utilisés chez les patients diabétiques, des cas d'intoxications volontaires (21) ont toutefois été répertoriés chez certains patients travaillant dans un milieu médical et dont les conditions d'accès s'en trouvent ainsi facilitées. D'autres médicaments ont été incriminés dans la survenue d'hypoglycémies sans preuve établie néanmoins, à l'instar de certains antibiotiques, de la chloroquine et du lithium (22). Les défaillances d'organe ont également été citées dans le développement d'hypoglycémies comme les insuffisances rénale (23) (dialysée), hépatique (hépatites fulminantes (24)), corticosurrénalienne (par insuffisance corticotrope), antéhypophysaire (par insuffisance somatotrope et corticotrope) et le sepsis sévère (25) (par défaillance d'organe). De façon incidente, des hypoglycémies peuvent survenir suite à des chirurgies de l'obésité et notamment les bypass gastriques, plus souvent associés (26)(27)(28).

Enfin, à titre plus accessoire, l'alcool par inhibition de la néoglucogénèse peut être pourvoyeur d'hypoglycémies (29).

L'hypoglycémie doit être confirmée au mieux par une prise sang ou à défaut par glycémie capillaire.

Par suite, après avoir éliminé ces différentes causes d'hypoglycémies et en fonction des signes cliniques, plusieurs tableaux sont possibles :

- Hypoglycémie organique évidente (dans les insulinomes par exemple)

Les signes neuroglycopéniques et neurovégétatifs sont très marqués et surviennent en période de jeûne. Les symptômes disparaissent après prise de glucose et la glycémie est souvent inférieure à 0,5 g/L.

- Hypoglycémie fonctionnelle

Les signes cliniques sont moins francs, ceux-ci surviennent après le repas et la glycémie n'est pas toujours inférieure à 0,5g/L

- Survenue de symptômes avec hypoglycémie incertaine

En conséquence, pour le premier tableau, une période d'observation à l'hôpital est recommandée car il s'agit de patients sujets à de nombreuses hypoglycémies brutales et sévères, les prélèvements biologiques pourront ainsi être réalisés durant l'un de ces épisodes.

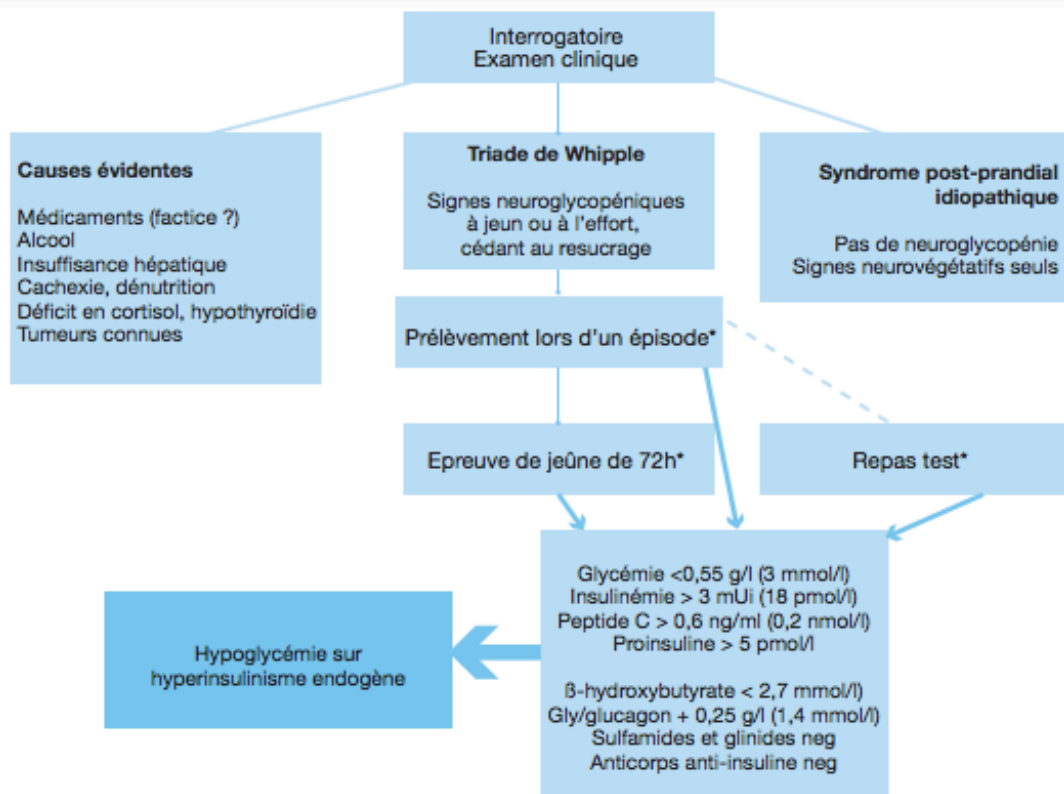
Dans le deuxième cas, la réalisation d'un repas test avec mesure de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C est indiqué toutes les 30 minutes afin de prouver l'hypoglycémie post prandiale et d'évaluer son origine grâce à la mesure du peptide C et de l'insulinémie.

Enfin, dans le troisième cas, et dans les deux premiers si les périodes de test restent non contributives, une épreuve de jeûne à l'hôpital est recommandée (pouvant aller jusque 72 heures).

Au cours de cette période seront réalisées des mesures de glycémie capillaire toutes les deux heures, glycémie veineuse toutes les 6 heures en cas de glycémie capillaire inférieure à 0,60 g/L et notamment, en cas de symptômes.

Si la glycémie veineuse confirme une glycémie inférieure à 0,6 g/L seront dosés : l'insulinémie, le Peptide C, la pro insulinémie et le B hydroxybutyrate.

B. BIOLOGIE



Symptômes	Glucose 0,55 g/l	Insuline 3 μU/ml	Peptide C 0.6 ng/ml	Proinsuline 5 pmol.l	β-OH-but 2,7 mmol.l	Glycémie/ glucagon 0,25 g/l	Sulfamide Glinide	Anticorps anti-insul	Diagnostic
-	<	<	<	<	>	<	-	-	Normal
+	<	>	<	<	<	>	-	-	Injection insuline
+	<	>	>	>	<	>	-	-	Insulinome NIPHS
+	<	>	>	>	<	>	+	-	Médic hypogly
+	<	>	>	>	<	>	-	+	Ac anti- insuline
+	<	<	<	<	<	>	-	-	IGF

FIGURE 4. ARBRE DIAGNOSTIQUE ETIOLOGIQUE DEVANT UNE HYPOGLYCEMIE(30)

Le résultat du bilan biologique est évocateur d’insulinome lorsque s’associent une hypoglycémie<0,5g/L, une insulinémie >3mUI/L et un peptide C>0,6 ng/mL.

On retrouvera une augmentation de la proinsulinémie (>5pmol.L) et une diminution du Bhydroxybutyrate (<2,7 mmol/L) si ceux ci ont été dosés.

Chez un patient présentant une triade de Whipple et un profil biologique d’hypoglycémie organique, il existe une forte suspicion d’insulinome sécrétant, nécessitant un bilan

d'imagerie en vue de le localiser.

En pareil cas de suspicion forte, une recherche de néoplasie endocrinienne multiple est nécessaire avec notamment le dosage de la calcémie (évocatrice d'hyperparathyroïdie primaire) et la recherche clinique d'hypopituitarisme.

L'un des diagnostics différentiels de l'insulinome se révélant par une hypoglycémie organique est la nésidioblastose, plus souvent décrite chez le sujet jeune. Cependant, celle-ci pourrait s'expliquer par la prolifération anormale de cellules Béta de Langerhans dans l'ensemble de la glande pancréatique(31). Cette étiologie est très rare avec 100 cas décrits depuis 1975(32)(33)(34). Les cas les plus graves sont traités par résection partielle pancréatique comprenant, le plus souvent, un rétablissement dans les suites opératoires (32). Cette étiologie est évoquée dans les cas d'hypoglycémie organique à bilan d'imagerie négatif.

A. RADIOLOGIE

1. Echographie abdominale

L'échographie doit être réalisée au mieux chez une personne à jeun, afin d'optimiser l'étude de la glande pancréatique sans interposition aérienne susceptible d'être contenue dans le système digestif. Rarement diagnostiqués en échographie abdominale, les insulinomes apparaissent hypoéchogènes bien limités, difficilement individualisables en raison de l'exploration souvent incomplète et délicate de la glande pancréatique en échographie. Ils peuvent également être hyperéchogènes voir isoéchogènes notamment dans les pancréas faiblement graisseux (sujets jeunes par exemple). La sensibilité de l'échographie abdominale transcutanée dans les différentes études est alors de 9 à 63% (35) (36) (37).

2. Scanner

La sensibilité de détection des insulinomes en scanner a augmenté avec l'amélioration des techniques scanographiques (scanner séquentiel, monobarette puis multibarette).

Lina Menassa-Moussa et al. ont d'ailleurs fait état de l'amélioration de la performance du scanner dans la détection d'insulinomes chez un patient pour qui le scanner séquentiel ne détectait pas de lésion, alors que parallèlement, une lésion était visualisée en scanner monobarette et cinq lésions l'étaient en scanner multibarette (38).

Par comparaison à l'IRM, le scanner bénéficie d'une meilleure résolution spatiale permettant d'effectuer des études en coupes millimétriques et de détecter des insulinomes de petite taille. De plus, cela permet l'évaluation de la proximité de la lésion avec le canal de Wirsung orientant le choix du geste chirurgical.

Le protocole d'acquisition classique en scanner est déterminé par la réalisation de trois spirales, la première sans injection puis de deux spirales après injection. La première au

temps artériel (30 à 45 secondes après le début de l'injection), la seconde au temps veineux (90 secondes après injection).

Le produit de contraste injecté doit avoir une concentration de 350 mg d'iode par Litre. La dose est adaptée au poids du patient (1,5 à 2 mL/Kg). L'injection est réalisée à l'aide d'une seringue automatique au débit de 3 à 5 cc/s.

L'injection de produit de contraste iodé est contre indiquée chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance $<30\text{mL}/\text{min}$. Des effets indésirables mineurs à majeurs peuvent apparaître, pouvant aller de façon très rare jusqu'au choc anaphylactique et au décès du patient. Une ingestion d'eau peut être proposée pour améliorer le contraste entre le système digestif et le pancréas.

Par ailleurs, d'autres études ont évalué les performances de détection de nouvelles techniques d'acquisition comme l'imagerie dite « de perfusion » qui permet d'étudier en temps réel la distribution de produit de contraste dans les vaisseaux et les tissus. Elle consiste en la réalisation de multiples spirales centrées sur la zone d'intérêt avant, pendant et après injection. Certains ont ainsi montré que le scanner de perfusion était plus performant que le protocole d'acquisition classique pour détecter les insulinomes au détriment d'une irradiation plus importante (39).

Les lésions apparaissent la plupart du temps arrondie, isodenses sans injection et hypervasculaires au temps artériel. Lorsque la lésion présente une composante fibreuse, le rehaussement est plus lent et celle ci est davantage visible sur les phases portales ou même tardives. Elles peuvent par ailleurs présenter des calcifications ou un centre nécrotique pour les plus volumineuses.

Enfin, dans les rares cas d'insulinomes malins, le scanner évalue la présence de lésions secondaires. La sensibilité est estimée de 30% (37) pour les plus anciennes études à

78% (40) pour les plus récentes (41).

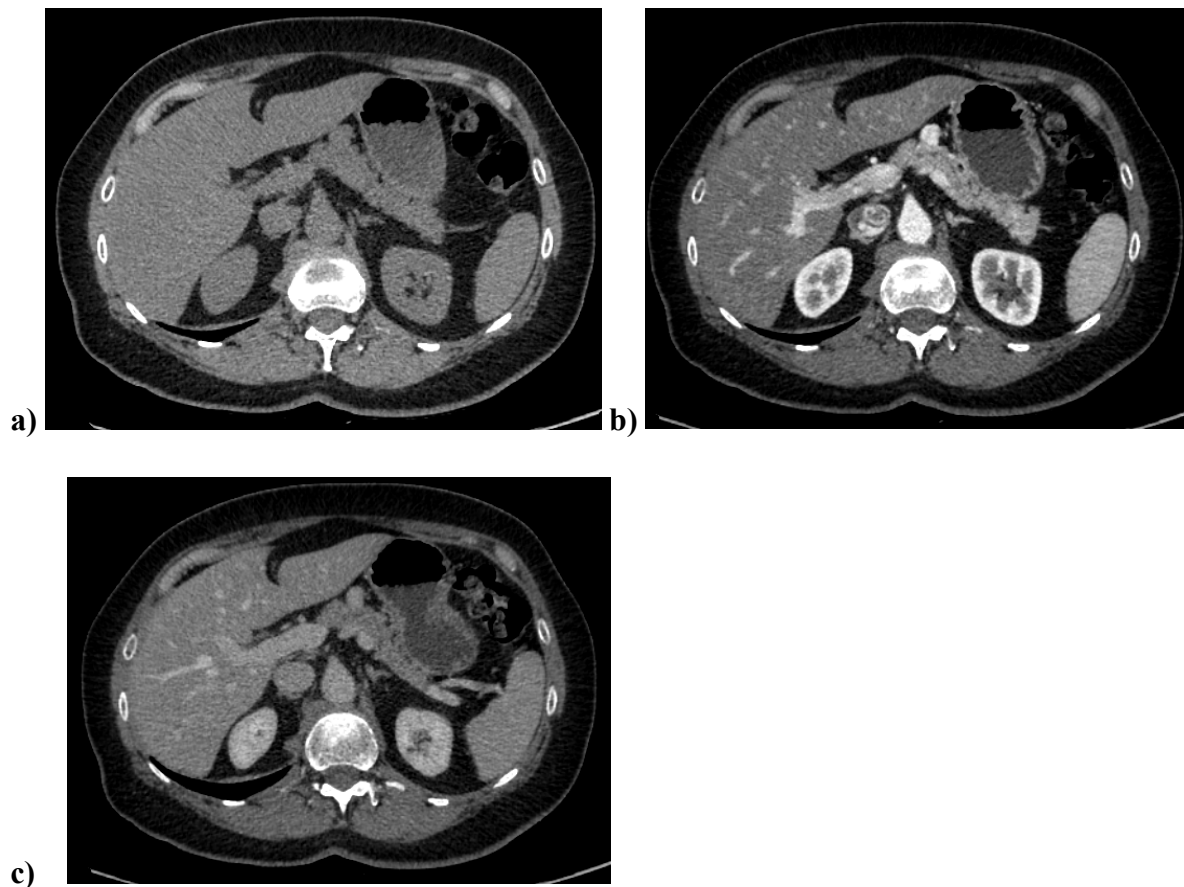


FIGURE 5. ETUDE SCANOGRAPHIQUE D'UN INSULINOME DU CORPS DU PANCREAS

- a) sans injection
- b) après injection au temps artériel
- c) après injection au temps portal

3. IRM

Comme le scanner, l'IRM n'a cessé de s'améliorer en bénéficiant d'évolutions technologiques permettant l'apparition de nouvelles séquences. Sa meilleure résolution en contraste lui permet d'étudier d'autres paramètres que le rehaussement lésionnel.

Ces séquences apportent des renseignements sur le type de la lésion (nécrotique, tissulaire, mixte) avec les séquences morphologiques pondérées T1 et T2, d'avoir une idée de la cellularité avec l'imagerie de diffusion, d'imager le réseau vasculaire et la distribution du produit de contraste avec les séquences de perfusion et d'établir une image tridimensionnelle des canaux pancréatiques grâce aux séquences de

cholangiographie.

Néanmoins, la réalisation de séquences d'IRM adaptées est un compromis constant entre :

- la résolution spatiale qui n'est jamais isotropique
- le bruit qui est inversement proportionnel à la résolution spatiale
- le temps d'acquisition qui est inversement proportionnel à la résolution spatiale
- à la respiration du patient dont la durée de l'apnée détermine la durée maximale d'une séquence en apnée et dont la fréquence influence la durée des acquisitions réalisées avec trigger respiratoire ou en écho navigation

Le protocole d'acquisition comporte classiquement des séquences axiales de diffusion à b100 et b800, pondérées en T2 spin écho et écho de gradient, pondérées en T1 écho de gradient ultra rapide sans et avec saturation de la graisse réalisées avant, pendant et après injection de Gadolinium et des séquences de cholangiographie réalisées en axiale, coronale, sagittale et tridimensionnel.

Le produit de contraste injecté par voie veineuse est à base de Gadolinium dont la concentration est de 0,5 mmol/L et le volume d'injection est compris entre 10 et 20 mL.

Cette injection est contre indiquée chez les patients insuffisants rénaux sévères dialysés en raison du risque de survenue de fibrose néphrogénique systémique (42).

Comme les produits de contraste iodés, les produits de contraste gadolinés peuvent présenter des effets indésirables mineurs à majeurs en général moins fréquents (43). Il a été décrit depuis quelques années une accumulation de ceux-ci dans les noyaux gris centraux, sans conséquence clinique démontrée (44). S'agissant des recommandations internationales, il est préconisé d'éviter l'utilisation de l'injection autant que possible et le cas échéant, d'évaluer au préalable le rapport bénéfices/risques (45).

En tout état de cause, les séquences injectées ne sont pas les meilleures séquences en vue de leur détection, de ce point de vue, l'injection pourrait donc être évitée.

Classiquement, les insulinomes sont arrondis, de petite taille et présentent un hyposignal T1 et un hypersignal T2 en raison du caractère fibreux de la lésion. En diffusion, ils apparaissent en hypersignal b800 avec une augmentation du coefficient apparent de diffusion en rapport avec une cellularité élevée. Les plus volumineux présentent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques. Les meilleures séquences pour le diagnostic et la localisation des lésions sont l'hyposignal en séquence pondérée T1 (46) (47) et la diffusion (48).

Ces dernières années, la sensibilité de l'IRM dans la détection des insulinomes n'a cessé d'augmenter évoluant ainsi de 30% pour les plus anciennes (49) à 94-95% pour les plus récentes (48).

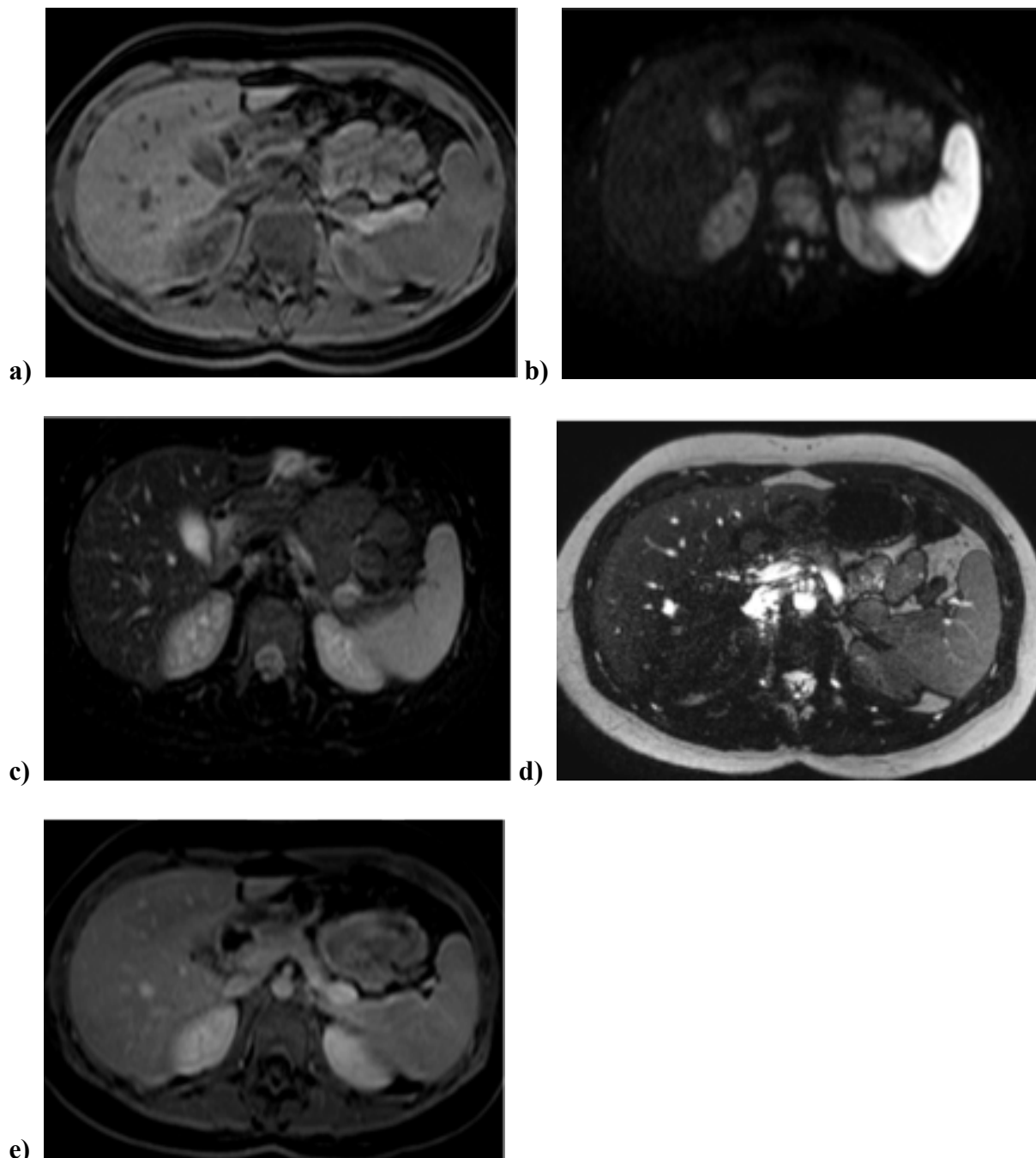


FIGURE 6. ETUDE MULTIPARAMETRIQUE IRM D'UN INSULINOME DE LA QUEUE DU PANCREAS

- a) pondération T1 sans injection
- b) Diffusion
- c) pondération T2 spin écho
- d) pondération T2 écho de gradient
- e) Image axiale en pondération T1 après injection

B. ECHOENDOSCOPIE

L'échoendoscopie est l'examen de référence dans la détection des insulinomes bien que l'exploration de la glande pancréatique soit parfois incomplète. Toutes les

études, de toutes modalités d'imagerie confondues, ont quasiment toujours montré la supériorité de l'échoendoscopie dans le diagnostic des insulinomes (50).

Cette échographie couplée à l'endoscopie, est un examen accessible mais invasif qui, lorsqu'elle est réalisée par un praticien avisé, lui confère une grande sensibilité de détection et de localisation. Son approche dynamique lui donne une excellente résolution spatiale, cet atout décisif permet d'étudier au plus proche les rapports de la lésion avec le canal de Wirsung et les organes avoisinants. Elle offre également la possibilité de détecter d'éventuelles adénopathies de voisinage (bien que rares dans le cas des insulinomes).

Cependant, dans certains cas, notamment en présence de localisations caudales (51), l'échoendoscopie ne permet pas d'établir le diagnostic. L'une des raisons le plus souvent évoquée reste néanmoins le manque d'expérience de l'opérateur (52).

Dans cette situation, les lésions caudales peuvent alors être diagnostiquées grâce à d'autres examens tels que le scanner ou l'IRM, qui tendent avec l'optimisation des machines à se rapprocher de la sensibilité de l'échoendoscopie.

Cet examen est réalisé le plus souvent sous anesthésie générale ou sous sédation, à jeun pour permettre la vacuité du tube digestif et de s'affranchir des artéfacts liés au contenu alimentaire. Les complications sont rares sauf en cas de prélèvements.

A l'image, les lésions présentent les mêmes caractéristiques qu'en échographie abdominale transcutanée à savoir qu'elles apparaissent arrondies, hypoéchogènes parfois avec une hétérogénéité de la structure interne.

Les prélèvements lorsqu'ils sont effectués permettent de faire le diagnostic dans 80% des cas (53), particulièrement utiles lorsque la tumeur n'est pas sécrétante et donc asymptomatique.

Kann et al. ont montré que la non visualisation des insulinomes en échocendoscopie était associée au faible IMC, au jeune âge et au sexe féminin (55). Pour les mêmes raisons que l'échographie abdominale, la glande pancréatique est souvent hypoéchogène chez les patients jeunes (sans involution graisseuse du pancréas), ce qui explique l'aspect isoéchogène des insulinomes dans ce cas et le diagnostic plus difficile. La sensibilité de cet examen dans cette indication est évaluée entre 57% (51) et 100% (50) selon les études.

Cette technique ne permet par ailleurs qu'une étude locorégionale des insulinomes et doit s'accompagner d'un examen en coupes afin de détecter les éventuelles lésions secondaires à distance.

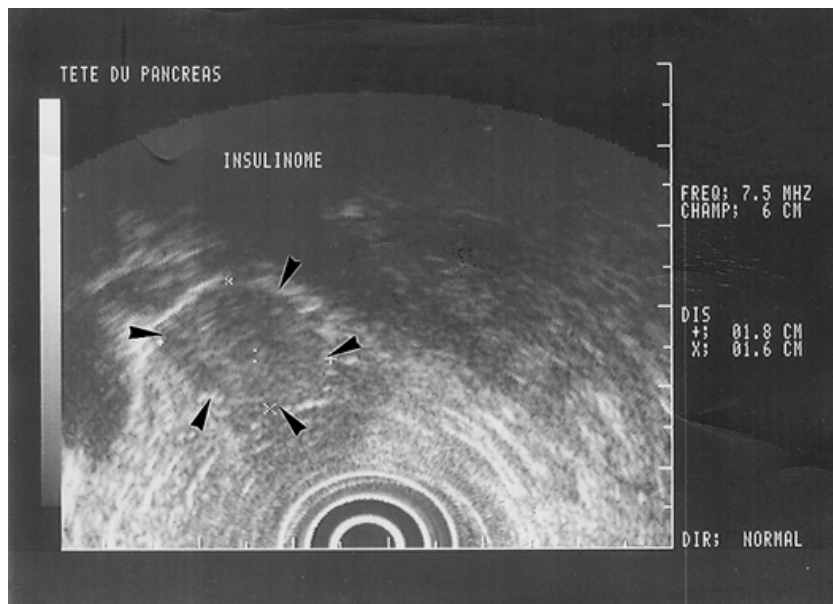


FIGURE 7. INSULINOME DE LA TETE DU PANCREAS EN ECHOENDOSCOPIE (56)

Tiré de « devant une hypoglycémie organique chez l'adulte non diabétique » Vol 1,num 2, octobre 1999 Auteur : Hartemann-Heurtier et al (cliché :G.Amouyal)

C. MEDECINE NUCLEAIRE

1. Scintigraphie aux radioanalogues de la somatostatine

Bien que sa sensibilité dans la détection des insulinomes soit relativement faible (40 à 68% (56) (57)), la scintigraphie à octréotide marqué est utilisée pour la détection de tumeurs neuroendocrines. Cette technique utilise le radiomarquage par l'indium 111 d'analogues de synthèse de la somatostatine et en particulier l'octréotide utilisé pour ses effets thérapeutiques (Sandostatine®), pour former le pentétréotide-¹¹¹In (OctreoScan®). Celui-ci est injecté et se fixe sur les récepteurs à la somatostatine présents à la surface des cellules tumorales. Parmi les 5 sous-types de récepteurs existants, l'octréotide a le plus d'affinité pour le sous-type 2. Lorsque ces molécules marquées sont fixées à la surface des cellules tumorales, des gammas caméras permettent la détection de la fixation. Une acquisition scanographique et une fusion d'image sont alors réalisées en vue d'une localisation plus précise.

Toutefois et contrairement aux autres tumeurs neuroendocrines (58) (59) (60) les insulinomes présentent une expression limitée de ces récepteurs, ce qui explique en partie sa faible sensibilité. Elle ne serait donc pas compensée par l'utilisation de ces mêmes analogues de la somatostatine en Tomographie par Emission de Position (TEP), radiomarqués au gallium 68

C'est la raison pour laquelle cet examen a donc été peu à peu abandonné dans la recherche d'insulinomes au profit de techniques plus sensibles telles que la TEP à la F-Dopa et la scintigraphie aux analogues du GLP1. Elle conserve cependant une place primordiale, notamment dans la détection des autres tumeurs neuroendocrines telles que les gastrinomes.

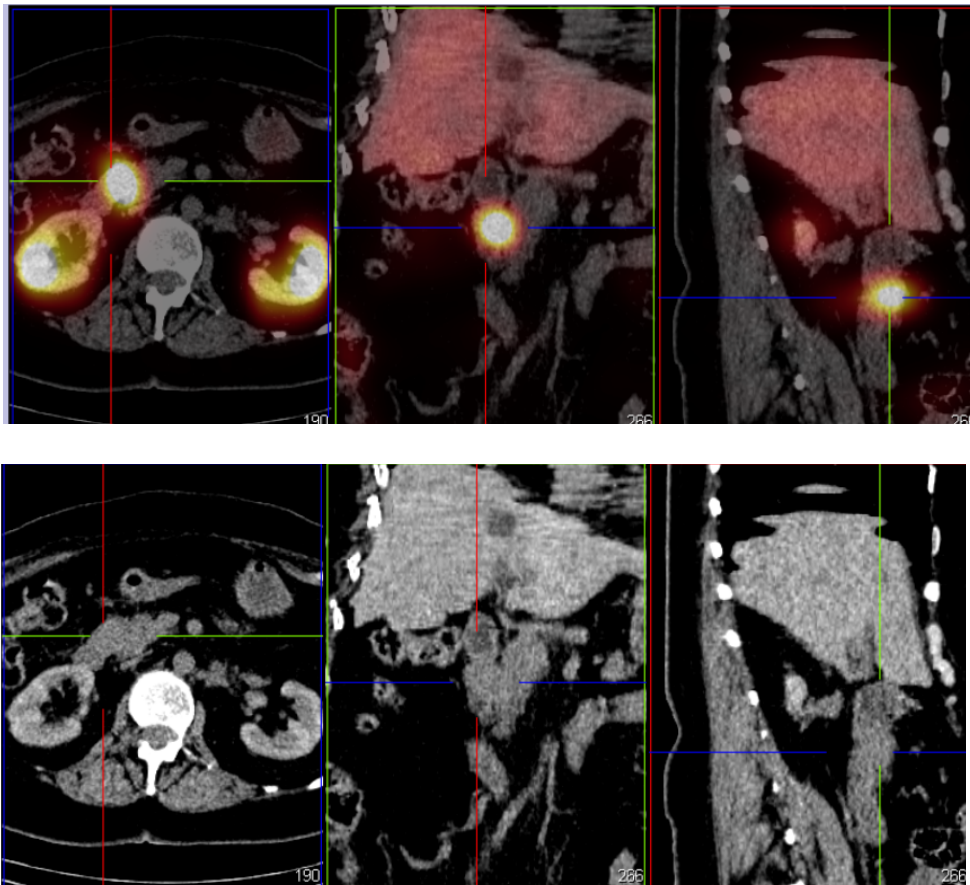


FIGURE 8. INSULINOME DE LA TETE DU PANCREAS FIXANT EN SCINTIGRAPHIE AUX RADIOANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

2. TEP à la 18F-FDOPA

La TEP 18F-FDOPA est un examen de médecine nucléaire qui repose sur les propriétés biologiques de la molécule radioactive. Elle nécessite le marquage d'une molécule de L3-4-dihydroxyphénylalanine (DOPA), analogue d'acide aminé au Fluor 18. La DOPA est un précurseur de la formation de dopamine, laquelle est précurseur de la formation de noradrénaline.

Le principe de fonctionnement de cet examen réside dans la capacité de la tumeur à stocker, accumuler et décarboxyler les précurseurs des amines biogènes (61). Cette captation de DOPA marquée par la tumeur va permettre de la détecter grâce aux acquisitions TEP dont les images seront fusionnées au scanner.

Dans le cas précis des insulinomes, les premières études ont été peu concluantes en raison de la fixation physiologique du DOPA dans le pancréas entraînant des difficultés à déceler les lésions (62). Cette limite n'est pas constatée chez le nouveau né, chez lequel, en raison de l'immaturation de la glande, on observe une absence de captation pancréatique physiologique, ce qui permet de différencier les formes d'hypersinulisme focal ou diffus (63).

L'utilisation d'une prémédication a permis d'augmenter le signal Tumeur/Bruit en réduisant la captation physiologique du DOPA par le pancréas (64). Ce médicament est le carbidopa. Utilisé en pratique courante dans la maladie de Parkinson, il fonctionne par l'inhibition de la dopa décarboxylase.

Imperiale et al. ont montré que la diminution de la captation physiologique du DOPA par le pancréas permettait d'augmenter la sensibilité de cet examen dans la détection des insulinomes jusqu'à obtenir 80% (65) bien que d'autres études étaient contradictoires (66).

Nakuz et al. ont montré l'intérêt de réaliser une injection de produit de contraste en phase précoce couplée à la réalisation de l'examen sans prémédication au carbidopa permettant de détecter jusqu'à 70% des insulinomes (67) (A noter que cette étude ne comportait que 10 patients).

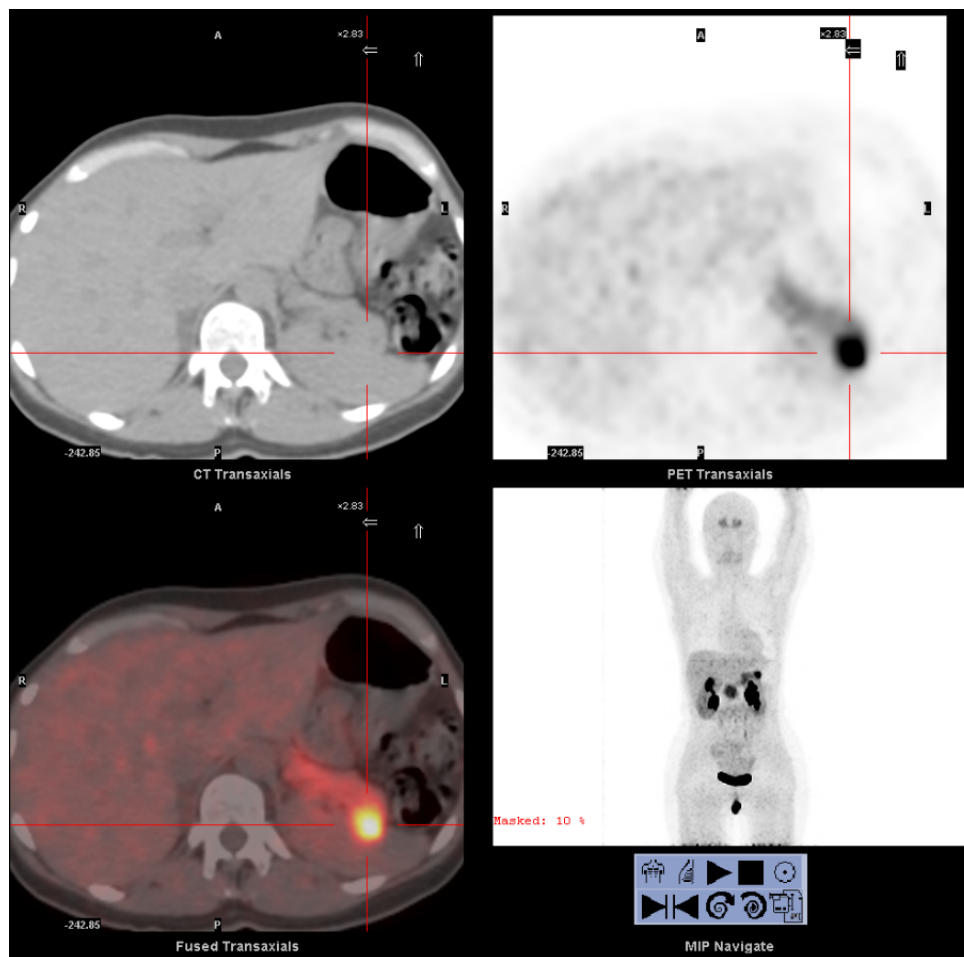


FIGURE 9. INUSLINOME DE LA QUEUE DU PANCREAS FIXANT EN TEP A LA 18F-FDOPA

3. Scintigraphie aux radioanalogues du GLP1

Différentes études ont démontré la grande expression de récepteurs au GLP1 à la surface des insulinomes (68) (69). Le but de la scintigraphie est donc de marquer un analogue du GLP1 afin de permettre la fixation de ces molécules marquées sur les récepteurs au GLP1 de la tumeur et, par suite, d'entraîner la détection de cette fixation grâce à des gammacaméras ou des TEP couplés au scanner pour affiner la précision de la localisation. Pour se faire, de multiples radiomarqueurs ont été utilisés pour réaliser le traceur, les plus fréquents sont le gallium (^{68}Ga), le technétium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) et l'indium (^{111}In).

Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ semble se démarquer des deux autres en raison de son faible prix, de son accessibilité et de la faible irradiation qu'il génère (70). Il semble de plus avoir une très

grande sensibilité dans la détection des insulinomes (71).

Dans le même sens, de multiples analogues du GLP1 ont été utilisés, tous à base d'exendin-4. Comme pour les examens précédents, les insulinomes se caractérisent par une fixation nodulaire pancréatique plus ou moins intense. Les données constatées dans la littérature sur cette technique sont très prometteuses. En effet, une grande sensibilité est à constater, variant de 95% pour le ^{111}In -DTPA-exendin-4 (72) à 97% pour le ^{68}Ga -DOTA-exendin-4 (73), voire 100% pour le $[\text{Lys}^{40}(\text{Ahx-HYNICC-}^{99\text{m}}\text{Tc/EDDA})\text{NH}_2]$ -exendin-4 (66) dans la détection des insulinomes.

Cependant, les résultats d'une (72) de ces études ont montré une faible spécificité (estimée à 25%) ce qui limiterait son indication aux insulinomes non décelés en imagerie morphologique (scanner et IRM) afin de garantir une meilleure spécificité globale.

Mossman AK et al. ont d'ailleurs montré l'intérêt de la scintigraphie au ^{68}Ga -DOTA-exendin-4 dans le diagnostic d'un insulinome extra pancréatique à bilan morphologique (scanner, IRM et echoendoscopie) négatif (74).

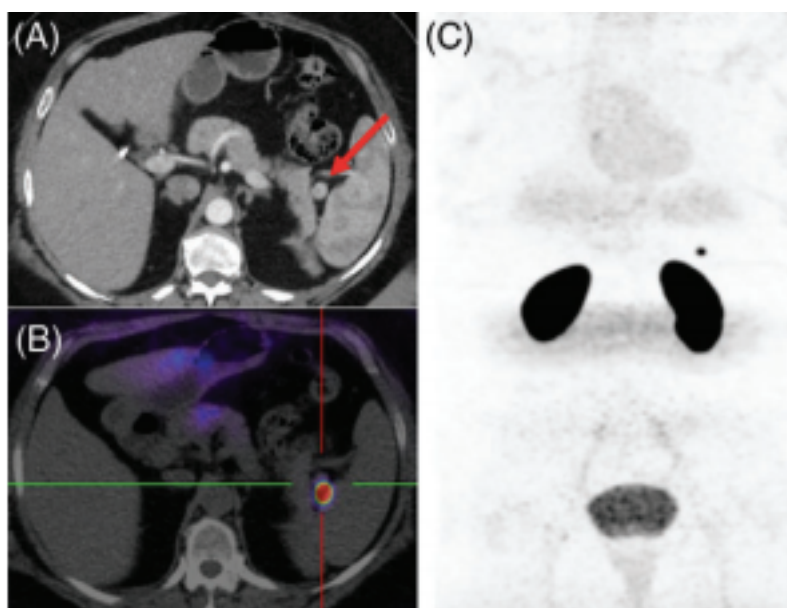


FIGURE 10. INSULINOME EXTRA PANCREATIQUE DIAGNOSTIQUE EN SCINTIGRAPHIE AU GLP-1 (74)

L'absence de diagnostic de cette lésion en scanner et IRM peut s'expliquer par la grande incidence de rate accessoire à ce niveau.

Sowa-Staszczak et al. (71) ont ainsi étudié la scintigraphie au Technétium ($[Lys^{40}(Ahx-HYNICC-^{99m}Tc/EDDA)NH_2]$ -exendin-4) dans la détection des insulinomes à bilan morphologique négatif ou non concordant. La scintigraphie était positive pour 28 patients, 18/19 (95%) de ces lésions étaient des insulinomes prouvés anatomopathologiquement. A noter que dans cette étude, 3 patients n'ont pas pu être opérés, 1 résultat positif n'a pas été opéré en raison de la faible fixation et 6 patients ont été perdus de vue.

Une autre limite tient en ce que seulement 1/3 des insulinomes malins expriment les récepteurs au GLP-1 (69) bien qu'il faille rappeler que ceux ci sont très rares.

D. INJECTION ARTERIELLE SELECTIVE DE GLUCONATE DE CALCIUM (ARTERIAL SIMULATION VENOUS SAMPLING (ASVS))

Cette méthode est utilisée par certaines équipes dans l'hypothèse où tous les examens réalisés n'auraient pas permis de localiser la lésion ou lorsque plusieurs lésions sont identifiées (75). Elle utilise la segmentation de la vascularisation pancréatique afin de déterminer de façon sélective la source de l'hyper sécrétion d'insuline.

L'injection de gluconate de Calcium de façon artérielle sélective va entraîner une stimulation de la sécrétion d'insuline par les insulinomes (par dégranulation) (19). Sont alors mesurés par cathétérisme veineux sus hépatique l'insulinémie à 0, 30, 60, 90, 120 et 180 secondes.

Des taux élevés d'insulinémie après injection de Calcium dans l'artère gastroduodénale ou mésentérique statueront en faveur d'une lésion située dans la portion céphalique pancréatique. Si ceux-ci sont élevés lors de l'injection dans l'artère splénique, elle sera

localisée dans la portion corporeo caudale.

Une injection sélective de gluconate de calcium dans l'artère hépatique commune permettra de révéler la présence de métastases hépatiques par cette même méthode.

L'ASVS obtient une sensibilité de 84% (76) à 93% (77) dans la localisation segmentaire des insulinomes. A travers l'étude réalisée en 2015, Morera (78) et al. démontrent l'intérêt de cette technique dans la localisation d'insulinomes occultes (à bilan d'imagerie négatif) ayant permis de localiser la lésion avec preuve anatomopathologique de 92% (11/12) des patients.

VI. PRISE EN CHARGE

A. TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX

1. Prise en charge pré opératoire

La prise en charge pré opératoire des insulinomes réside dans le contrôle des hypoglycémies jusqu'à l'opération. A cette fin, des règles hygiéno-diététiques sont transmises au patient à type de régime adapté, composé de repas rapprochés riches en hydrocarbonates en petites proportions. Un plan d'action est fourni au patient en cas de survenue d'une hypoglycémie l'invitant à adopter une réaction opportune (*reconnaissance des symptômes, prise de glycémie capillaire afin de confirmer le diagnostic et ingestion d'un soluté sucré*).

En cas d'insuffisance des règles hygiéno-diététiques simples et si les accès hypoglycémiques sont encore fréquents, un traitement médicamenteux peut être ajouté à celles-ci.

Le premier médicament utilisé dans le contrôle des hypoglycémies avant la prise en charge opératoire est le diazoxide, sulfamide non diurétique de la famille des benzothiazines qui possède une action hyperglycémiant en inhibant la sécrétion d'insuline par le pancréas (79). Ce traitement médicamenteux est le traitement de référence depuis plus de 30 ans (80) mais présente des effets secondaires tels que la rétention hydrosodée (nécessitant parfois le recours aux diurétiques thiazidiques), l'hirsutisme et les nausées (18). Gill et al. ont démontré son efficacité par l'absence complète de symptômes dans 58% des 21 cas (81).

Dans certains cas, les morbidités du patient, l'absence de localisation de la tumeur ou encore la présence de métastases contre-indiquent le geste chirurgical et les patients

sont alors traités à long terme par médicament. Parfois, lorsque les effets secondaires du diazoxide sont trop importants ou que son efficacité est insuffisante, d'autres lignes de traitement (parfois en association) sont proposées.

2. Traitement au long cours

a. Analogues de la somatostatine

Le traitement proposé est souvent un analogue de la somatostatine de type octreotide ou lanreotide. Ces analogues de la somatostatine viennent se fixer sur les récepteurs à la somatostatine, plus fréquemment le type 2 exprimés à la surface des insulinomes et des cellules Béta de Langerhans pour inhiber la sécrétion d'insuline.

Cependant comme exposé précédemment, les insulinomes présentent une faible expression de ces récepteurs comparée aux autres tumeurs neuroendocrines. De plus, ils empêchent également la sécrétion d'hormones de contre-régulation telles que la GH (hormone de croissance) et le glucagon.

Malgré une faible expressivité de ces récepteurs par les insulinomes, ce traitement semble être efficace dans environ 50% des cas, particulièrement au long court (82). Ces effets secondaires sont marqués par la survenue d'hypoglycémies paradoxales à cause de l'effet de ce traitement sur la sécrétion d'hormones de contre régulation. Ils demeurent plus souvent incriminés dans l'utilisation à court terme notamment avant la prise en charge chirurgicale (83).

En revanche, ce traitement utilisé à long terme a prouvé son efficacité sur la diminution de la survenue des hypoglycémies. C'est la raison pour laquelle il est proposé dans cette indication (82).

Rink et al. ont démontré également que l'octréotide avait un effet anti prolifératif sur les

tumeurs neuroendocrines bien différenciées (84). Caplin et al. ont quant à eux montré l'effet anti-tumoral du lanréotide dans les tumeurs neuroendocrines faiblement différenciées avec lésions secondaires, suggérant ainsi la possibilité de l'utiliser dans les insulinomes malins en vue de contrôler l'évolution de la maladie (85). Le pasireotide, un nouvel analogue de la somatostatine présente une affinité pour les récepteurs de la somatostatine de type 1 et 5 et revêt un intérêt particulier car les insulinomes expriment en plus grande concentration, ceux de type 5. Tirosh et al. ont d'ailleurs montré son efficacité dans les accès hypoglycémiques d'un insulinome malin (86).

b. Alcoolisation

Chez certains patients âgés ne pouvant relever d'une chirurgie, l'injection d'éthanol échoguidée au sein de la lésion a montré une efficacité dans la normalisation de la glycémie (87) (88). Il reste cependant impératif que la lésion soit accessible à un geste échoguidé.

c. Everolimus

C'est un inhibiteur de récepteurs mTOR qui comprend, comme les analogues de la somatostatine, une action anti proliférative et anti hypoglycémiant par divers moyens d'action comme l'augmentation de l'insulinorésistance ou la diminution de la sécrétion d'insuline (89). Il s'accompagne cependant d'effets indésirables tels qu'une toxicité pulmonaire ou cardiaque, réduisant son utilisation (après évaluation de la balance bénéfiques/risques) aux insulinomes malins métastatiques.

d. Chimiothérapie et inhibiteur des tyrosine kinase, chimioembolisation

Comme l'everolimus, ces traitements sont réservés aux insulinomes malins plus ou moins métastatiques.

B. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Lorsqu'il est accessible, (et postérieurement à une évaluation bénéfices/risques) le traitement chirurgical des insulinomes est une nécessité afin de procéder à une correction définitive des hypoglycémies du patient.

Anciennement, le geste chirurgical impliquait au préalable une palpation approfondie de la glande avec deux doigts à la recherche de la ou des lésions pancréatiques (90).

Pour optimiser la meilleure technique chirurgicale, Fendrich et al. préconisaient l'association à une échographie per opératoire pour confirmer la localisation et étudier la distance avec le canal de Wirsung.

Une étude récente dirigée par Su et al. a montré que le traitement laparoscopique entraînait une réduction du temps d'hospitalisation pour la même fréquence de survenue de complications (91).

Ce type de chirurgie est de ce fait préféré aujourd'hui mais nécessite une certitude diagnostique sur la localisation avant la prise en charge opératoire.

Lors de la chirurgie des insulinomes, une mesure de l'insulinémie est dans certains centres effectuée de façon répétée au cours de l'intervention afin de vérifier sa diminution lors de l'exérèse de celui-ci. L'absence de diminution devant faire suspecter la présence d'une autre lésion sécrétante.

Les critères déterminants le choix du geste chirurgical adapté se concentrent sur la

localisation de l'insulinome, sa proximité avec le canal de Wirsung et la taille de la lésion.

En effet, selon les recommandations nationales françaises de prise en charge chirurgicale des insulinomes, une **énucléation** est proposée en cas d'insulinome présentant une distance de plus de 2-3mm par rapport au canal de Wirsung, un caractère superficiel, une taille <2-3 cm et un examen extemporané certifiant le caractère bénin de la lésion (92).

S'il n'existe pas de plan de dissection entre la lésion et le parenchyme pancréatique, une malignité devra être suspectée et une résection (91) (93) associée à un curage ganglionnaire (94) devront être pratiqués.

Un examen extemporané est alors demandé afin de vérifier la présence de berges saines. L'énucléation est un traitement adapté pour les insulinomes car ce sont des lésions arrondies encapsulées permettant une résection avec des marges d'exérèse satisfaisantes (91).

Ce type de procédure a permis de réduire le temps d'intervention et le temps d'hospitalisation en unité de soins intensifs (95). Les complications sont surtout liées à la survenue de fistules pancréatiques et en particulier aux patients présentant un IMC élevé (91) ainsi qu'à la présence d'un pancréas « sain » sans pathologie chronique et par conséquent plus « réactif » à la chirurgie.

La **résection caudale** est un geste particulièrement adapté et recommandé pour les insulinomes caudaux proches du canal de Wirsung. Les insulinomes proches du canal ou au contact, sont très à risque de fistules pancréatiques et doivent être pris en charge par résection. Cette chirurgie devra épargner la rate et les pédicules vasculaires spléniques autant que possible, et ce, pour éviter la survenue de complications post opératoires telles que les hémorragies secondaires à la survenue de fistules

pancréatiques, les complications thromboemboliques et les infections secondaires à l'ablation de la rate (96) (97) (98). En conséquence, un examen extemporané est alors demandé afin de vérifier la présence de berges saines.

Les complications de la résection caudale sont marquées par la fistule pancréatique en proportion plus importante que l'énucléation. Weber et al. ont montré que les complications à type de fistules pancréatiques survenaient plus souvent chez les patients ayant un IMC>27, une hémorragie peropératoire >150mL et une longueur de pancréas enlevé >8 cm en laparoscopie (99).



**FIGURE 11. VUE LAPAROSCOPIQUE D'UN INSULINOME EXOPHYTIQUE DE LA TETE DU PANCREAS
ACCESSIBLE A UNE ENUCLEATION (100)**

Tirée de « les lésions tissulaires pancréatiques en IRM » de F.JAUSSET Nancy

La résection segmentaire du pancréas est indiquée lorsque les insulinomes sont situés au niveau du corps ou de l'isthme pancréatique à proximité directe du canal de Wirsung.

Les vaisseaux spléniques devront être préservés. Un examen extemporané pourra être réalisé en cas d'incertitude sur le résultat de la pièce opératoire.

Les complications sont encore une fois majoritairement secondaires à la survenue de fistules pancréatiques sans être plus importantes que dans la résection caudale pancréatique (91).

DiNorcia et al. ont montré que le risque de survenue de diabète secondaire à la résection est quant à lui moins important que lors de la résection caudale (101) Wolk et al. (102) ont montré qu'un IMC>30 était un facteur de risque de survenue de fistules dans le cadre des résections pancréatiques. Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative sur la survenue de fistules dans un groupe de patients traités par énucléation par rapport aux groupes de patients traités par résection segmentaire

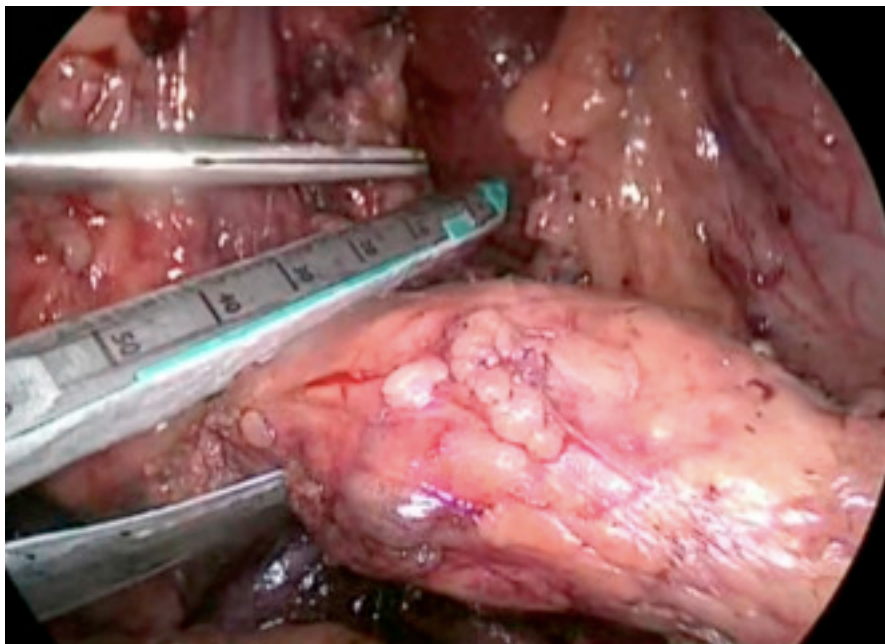


FIGURE 12. VUE LAPAROSCOPIQUE DE L'ISTHME PANCREATIQUE AU COURS D'UNE PANCREATECTOMIE CENTRALE LAPAROSCOPIQUE (103)

Tirée de « Laparoscopic central pancreatectomy for insulinoma (with video) » de Villacreses et al. J Visc Surg, 2016 Dec ; 153(6) :473-474

La **duodénopancréatectomie** est indiquée dans le cadre de lésions céphaliques pancréatiques situées à proximité du canal de Wirsung. C'est une chirurgie difficile qui s'accompagne de l'ablation du duodénum associée à la tête du pancréas en raison de

l'organisation complexe de cette région avec le passage de la voie biliaire principale et du canal de Wirsung rejoignant le deuxième duodénum.

Cette chirurgie pancréatique présente les taux de morbidité, de mortalité avec des complications à type de fistules pancréatiques, d'infections ou d'hémorragies les plus élevées (91) (104).

C'est pourquoi elle n'est à proposer qu'après évaluation du rapport bénéfices/risques en informant le patient du risque de complications car les insulinomes sont la plupart du temps bénins.

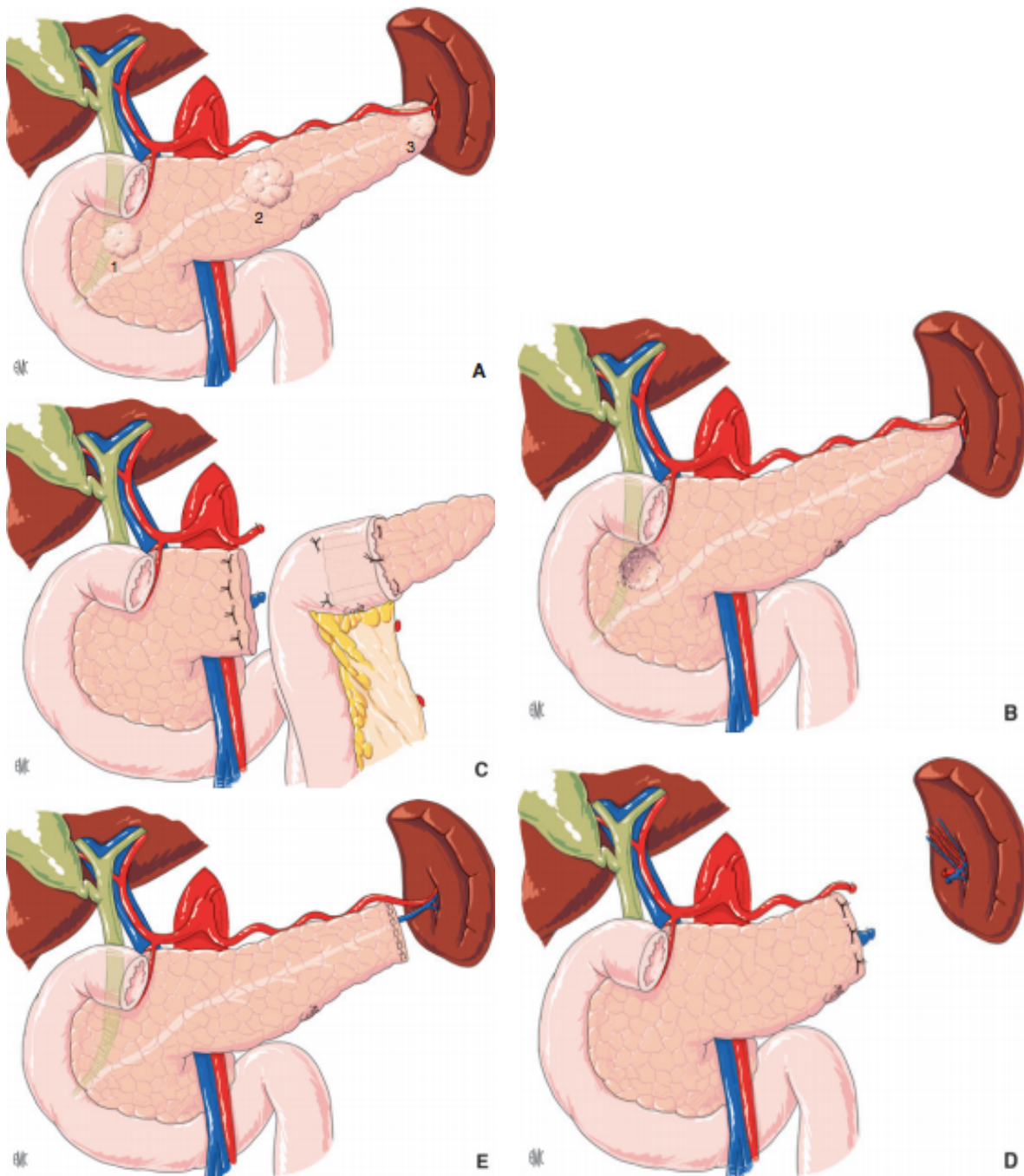


FIGURE 13. GESTES CHIRURGICAUX A REALISER SELON LA LOCALISATION DES INSULINOMES (105)

A.1. Enucléation 2. Résection segmentaire 3. Résection caudale

B. Enucléation

C. Résection segmentaire

D, E. Résection caudale conservant la rate

Tirée de l'article « Stratégies et techniques dans le traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno pancréatiques » EM-consulte J-L Peix, J-C Lifante 2014

VII. ANATOMOPATHOLOGIE

L'anatomopathologie occupe une place primordiale dans la démarche diagnostique des insulinomes de la cytoponction à l'étude de la pièce opératoire.

La cytoponction représente parfois la première étape histologique diagnostique des insulinomes. Réalisée en écho endoscopie, elle permet de récupérer des cellules tumorales afin de les analyser. L'étude peut alors faire le diagnostic de tumeurs neuroendocrines voir permettre une étude immunohistochimique permettant d'être plus précis (106).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, un examen extemporané au cours de la chirurgie peut être demandé. Il s'agit d'une étude per opératoire de la pièce anatomopathologique. Celle-ci est demandée afin de vérifier la présence de marges saines notamment dans les chirurgies isthmiques pancréatiques ou lorsque subsiste un doute sur la localisation tumorale préopératoire (107).

Enfin, l'étude de la pièce opératoire complète permettra de renseigner les marges de résection et d'étudier en détail la lésion tumorale. La pièce est transmise de préférence à l'état frais et une partie devra être prélevée afin d'en réaliser la cryoconservation.

Après analyse de la pièce à l'état frais, elle est ensuite fixée dans du formol pendant 24 heures puis sont réalisées des tranches de section verticales (106).

L'étude macroscopique s'attachera à indiquer le nombre de lésions, leur aspect, l'envahissement péri lésionnel et la présence d'adénomégalie.

L'aspect microscopique des insulinomes est typique car ce sont des tumeurs bien différenciées avec une prolifération de cellules monomorphes. Bien que rares dans les insulinomes, l'envahissement vasculaire et nerveux doit être précisé (107).

L'étude immunohistochimique est primordiale dans le diagnostic des insulinomes car elle permet de confirmer le caractère neuroendocrine de la tumeur en dosant la chromogranine A et la synaptophysine.

Elle va également confirmer la nature de cette tumeur endocrine en révélant la capacité de la tumeur à sécréter de l'insuline en marquant les cellules aux anticorps anti insulines.

La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la plus utilisée pour les tumeur neuroendocrines digestives, elle a été revue en 2017 (108) pour la localisation pancréatique, remplaçant ainsi la classification de 2010. La modification principale par rapport à la classification de 2010 est d'inclure le groupe des TNE bien différenciées de grade 3. Les TNE pancréatiques comme les autres sont ainsi classées en 5 groupes, en se basant donc sur l'étude de la différenciation (morphologie cellulaire) et du grade tumoral (index de prolifération (IP) évaluée par le Ki67 et/ou l'indice mitotique (IM)).

- Tumeurs neuroendocrines de Grade 1 - G1
 - IM < 2
 - IP < 3%
- Tumeurs neuroendocrines de Grade 2 - G2
 - IM 2 - 20
 - IP 3% - 20%
- Tumeurs neuroendocrines de Grade 3 - G3
 - IM > 20
 - IP > 20%
- Carcinomes neuroendocrines G3
 - à grandes
 - à petites cellules
- Tumeurs mixtes neuroendocrines - non neuroendocrines

La classification TNM (Tumor Nodes Metastases) officielle est celle de l'UICC (Union for International Cancer Control); elle a été mise à jour en 2017 (109) et n'est valable que pour les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas :

- T - Tumeur primitive
 - Tx tumeur non évaluable
 - T0 tumeur non identifiable
 - T1 : Tumeurs limitées au pancréas < 2cm,
 - T2 : Tumeurs limitées au pancréas entre 2 et 4 cm
 - T3 : limité au pancréas > 4cm ou envahissement par contiguïté du duodénum et/ou de la voie biliaire,
 - T4 : Envahissement péri pancréatique avec atteintes de gros vaisseaux (tronc coeliaque ou artère mésentérique supérieure) ou des organes de voisinages (estomac, rate, colon, surrénale).
- N - ganglions régionaux
 - Nx ganglions régionaux non évaluables
 - N0 ganglions régionaux non métastatiques
 - N1 ganglions régionaux métastatiques
- M – Métastases à distance
 - M0 pas de métastases à distance
 - M1 métastases à distance
 - M1a Hépatique uniquement
 - M1b Extrahépatique uniquement
 - M1c intra et extra hépatique

La classification TNM permet d'établir ainsi différents stades:

- Stade I T1 N0 M0
- Stage II T2 ou T3 N0 M0
- Stage III T4 N0 M0 ou tout T N1 M0
- Stage IV tout T tout N M1

Les lésions de G2 aux carcinomes sont rares dans le cas des insulinomes et sont la plupart du temps retrouvés à partir de 2 cm (110).

ETUDE SCIENTIFIQUE

I. INTRODUCTION

Les insulinomes sont des tumeurs pancréatiques très rares la plupart du temps bénignes faisant partie des tumeurs neuroendocrines (1). Ils se révèlent lorsqu'ils sont sécrétants par la survenue d'hypoglycémies marquées appelées « organiques » lorsque les critères de la triade de Whipple sont remplis (20).

L'examen d'imagerie qui présente les meilleurs résultats pour localiser la lésion est l'écho endoscopie (51), seulement elle nécessite souvent d'être réalisée sous anesthésie générale et présente donc un caractère invasif. De plus, elle ne permet pas le bilan d'extension lésionnel à distance.

Progressivement, les examens de radiologie (Scanner et IRM) n'ont cessé de s'améliorer (38) permettant d'augmenter leur sensibilité dans la localisation lésionnelle. Ils demeurent des examens de première intention dans la recherche des insulinomes présentant un caractère faiblement invasif. La sensibilité de l'IRM a d'ailleurs tendance à se rapprocher de celle de l'échoendoscopie (48).

D'autres examens tels que la scintigraphie aux analogues du GLP1 semblent intéressants dans la recherche d'insulinomes occultes à bilan d'imagerie négatif mais il existe peu de données dans la littérature et l'une d'entre elles lui attribue une faible spécificité (72). Aucune étude n'a exploré jusqu'à aujourd'hui la sensibilité de l'étude simultanée du scanner et de l'IRM.

Le but de cette étude était d'évaluer la performance de détection du couple Scanner/IRM pour localiser les insulinomes, par comparaison à la lecture de ces examens séparés.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les concordances inter observateurs, les densités et intensités des lésions aux différentes phases scanographiques et séquences IRM.

II. MATERIELS ET METHODES

A. PATIENTS

Conformément aux dispositions législatives encadrant la procédure, la Commission Nationale Informatiques et Libertés (CNIL) a autorisé la réalisation de cette étude rétrospective. Par suite, il a été procédé à l'envoi d'une lettre d'information à chacun des patients considérés. En retour, aucune opposition de ces derniers n'a été relevée.

Cette étude rétrospective, multicentrique inclue 27 patients, majeurs, chirurgicalement traités au CHRU de Lille pour des insulinomes entre 2008 et 2017 avec un bilan d'imagerie pré opératoire comprenant un scanner et une IRM.

Le seul critère d'exclusion retenu est la faible qualité des examens liés à des artéfacts ou à un mauvais réglage de la machine (<3 sur une échelle de 5) n=1.

B. PROTOCOLE DES EXAMENS

Les scanners et les IRM ont pour la plupart été réalisés au CHRU de Lille sur un scanner (23/27) et une IRM (23/27) Philips.

Certains ont par ailleurs été effectués dans des hôpitaux périphériques sur des machines de constructeurs différents (3 scanners GE, 1 Scanner Siemens, 3 IRM GE et 1 IRM Philips).

Les scanners comportaient : une phase sans injection, une phase artérielle et une phase portale. Une exception est toutefois à relever s'agissant d'un patient dont le cas ne comportait qu'une seule phase, cependant exclue en raison d'un score de qualité inférieur à 3 par les deux lecteurs.

S'agissant des IRM, la majorité d'entre elles comportaient une séquence pondérée T1 sans injection (26/26), une séquence pondérée T2 en spin écho avec saturation de la graisse (26/26), une séquence pondérée T2 écho de gradient (24/26), une diffusion à b

élevé (>600) (25/26), une séquence pondérée T1 sans, pendant et après injection.

Les T1 étaient réalisés avec (22/26) ou sans saturation de la graisse (4/26).

C. ANALYSE DES IMAGES

Deux radiologues M.H (4 ans d'expérience) et M.A. (6 ans d'expérience) ont lu séparément les données anonymisées des 26 patients sur des consoles PACS Philips en sachant que les patients avaient été opérés pour au moins un insulinome. Les deux lecteurs ont chacun réalisé trois lectures, en premier lieu, les scanners seuls puis à deux semaines d'intervalle les IRM. Enfin une troisième lecture a été réalisée six mois plus tard avec les scanners et IRM ensemble afin de réduire le biais de mémorisation des images.

Les lecteurs ont du indiquer la localisation de la ou des tumeurs par patient en répertoriant sa densité sur les différentes phases scanographiques et son intensité sur les différentes séquences IRM. La mesure de la taille des lésions a également été effectuée.

Les cas divergents étaient relus par un 3^e lecteur O.E. (25 ans d'expérience) qui tranchait sur la présence ou l'absence de lésion. La sensibilité de chaque examen a été calculée en utilisant les lectures concordantes des deux premiers lecteurs associées à celles du 3^e lecteur pour les cas divergeants.

D. QUALITE DES EXAMENS

Les lecteurs notaient la qualité des examens sur une échelle de 5 (1=très mauvaise qualité, 2=mauvaise qualité, 3=qualité moyenne, 4=bonne qualité et 5= très bonne qualité) et tous les examens présentant une qualité inférieure à 3 pour l'un ou pour l'autre des lecteurs étaient exclus.

E. ANATOMOPATHOLOGIE

L'ensemble des pièces opératoires a été étudié dans le service spécialisé d'anatomopathologie du CHRU de Lille. Nous avons considéré le diagnostic d'insulinome validé lorsque les tumeurs présentaient une expression d'insuline démontrée par le marquage immunohistochimique aux anticorps anti insulines.

Les autres lésions n'étaient pas considérées comme étant des insulinomes et n'étaient donc pas inclus dans l'étude.

F. ANALYSE STATISTIQUES

Les variables catégorielles sont présentées en effectif et en pourcentage.

Les tests de diagnostics ont été réalisés pour calculer les sensibilités du troisième lecteur pour chacun des trois groupes (scanner, IRM, scanner et IRM). L'intervalle de confiance à 95% des sensibilités y est également présenté.

Les sensibilités sont comparées selon les trois conditions par le test du Khi-deux. Nous avons également comparé les conditions 2 à 2 par le test du Khi-deux ou du Fisher exact en appliquant la correction de Bonferroni. Le seuil de significativité est fixé à 5%.

Enfin, nous avons étudié la concordance des résultats entre les observateurs 1 et 2 par l'analyse du coefficient de Kappa (111) avec son intervalle de confiance à 95%. La concordance est nulle pour un taux inférieur à 0, légère pour un taux entre 0 à 0.2, juste pour un taux entre 0.21 et 0.4, modérée entre 0.41 et 0.60, importante entre 0.61 et 0.80 et presque parfaite pour un taux supérieur à 0.8.

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary,NC,USA).

III. RESULTATS

26 patients ont finalement été inclus (16 femmes, 10 hommes dont la moyenne d'âge est de 46 ans compris entre 18 et 63 ans) pour un total de 32 insulinomes, quatre patients en comportaient plusieurs (2 à 3).

Un patient a été exclu en raison d'une qualité jugée insuffisante.

La localisation des tumeurs était dans la queue (14), dans l'isthme (5), dans le corps (3), dans la tête (7) et dans l'uncus (3).

La taille des lésions était estimée en moyenne à 15 mm avec un écart type à 5 mm et une amplitude à 5-30 mm.

En anatomopathologie, 23 sont classées G1, 4 G2 et 5 demeuraient non classifiées en raison de l'absence de compte rendu numérisé.

Enfin, Aucune lésion n'était maligne.

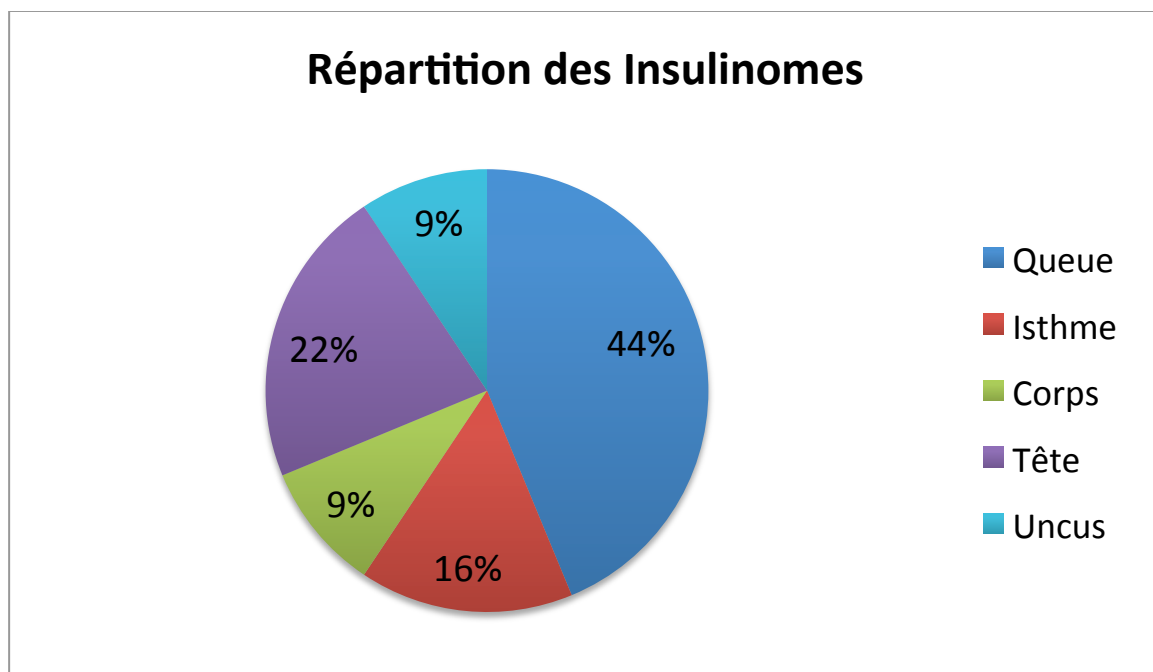


FIGURE 14. REPARTITION DES INSULINOMES

La sensibilité dans le groupe scanner était de 69% (IC 95% 0,50-0,84), 91% (IC 95% 0,75-0,98) dans le groupe IRM et 94% (IC 95% 0,79-0,99) dans le groupe IRM/Scanner (cf tableau 2).

Le groupe IRM/Scanner était plus sensible que le groupe Scanner de manière non statistiquement significative ($p=0,03 < 0,05$) (cf tableau 3).

Le groupe IRM était plus sensible que le groupe Scanner de manière non statistiquement significative ($p=0,09 > 0,05$).

Le groupe Scanner/IRM était plus sensible que le groupe IRM seul de façon statistiquement non significative ($p=0,6 > 0,05$).

	Sensibilité (%)	Intervalle de Confiance 95%
Groupe Scanner	69	[0,50-0,84]
Groupe IRM	91	[0,75-0,98]
Groupe Scanner/IRM	94	[0,79-0,99]

Tableau 2 : Sensibilité des différents groupes

	IRM	Scanner/IRM	Scanner
Scanner	0,09	X	X
IRM	X	0,6	X
Scanner/IRM	X	X	0,03

Tableau 3 : Différences entre les groupes

Les kappa inter observateurs étaient estimés à 0,75 pour le groupe Scanner, 0,87 pour le groupe IRM et 0,69 pour le groupe scanner/IRM (cf tableau 4).

Groupes	Kappa inter observateur
Scanner	0,75
IRM	0,87
Scanner/IRM	0,69

Tableau 4 : Kappa inter observateur des différents groupes

En scanner, les insulinomes constatés sont hypervasculaires dans 20/32 cas à la phase artérielle et 19/32 à la phase portale (cf tableau 5).

Ils étaient visibles sur la phase non injectée sous la forme d'une hypodensité (8/32 cas) ou une hyperdensité (3/32).

	Hypodense	Isodense	Hyperdense
Sans injection	8/32 (25%)	21/32 (66%)	3/32 (9%)
Artériel	2/32 (6%)	10/32 (31%)	20/32 (63%)
Portal	1/32 (3%)	20/32 (63%)	19/32 (59%)

Tableau 5 : Caractéristiques scanographiques des insulinomes

En IRM, les insulinomes apparaissaient en hyposignal sur la séquence pondérée T1 dans 29/32 (91%), en hypersignal sur la séquence pondérée T2 spin écho dans 28/32 (89%), en hypersignal dans 26/30 (87%) sur la séquence pondérée T2 écho de gradient et la diffusion. Ces lésions étaient visualisées sur les phases injectées pour 14 des 32 lésions (43%) (cf tableau 6).

2 lésions n'ont été visualisées qu'en scanner quand 5 lésions ne l'ont été qu'en IRM.

	HypoIntense	IsoIntense	HyperIntense
T1	29/32 (91%)	3/32 (9%)	0
T2 spin écho	0	4/32 (11%)	28/32 (89%)
Diffusion	0	4/30 (13%)	26/30 (87%)
T2 écho de gradient	0	4/30 (13%)	26/30 (87%)

Tableau 6 : Caractéristiques IRM des insulinomes

IV. DISCUSSION

A. COMMENTAIRE DES RESULTATS

1. Scanner/IRM

S'agissant de la localisation des insulinomes, les principaux résultats montrent que le groupe Scanner/IRM était plus sensible de façon statistiquement significative ($p=0,03$) que le groupe Scanner. La sensibilité de ce groupe atteint 94% révélateur d'une très bonne valeur localisatrice des insulinomes.

Le scanner permet souvent de confirmer ou infirmer une suspicion de lésion visualisée en IRM par sa très bonne résolution spatiale.

Cette caractéristique renforce l'idée que le bilan d'imagerie doit comporter un scanner et une IRM et qu'une étude conjointe de ces examens permet d'augmenter la valeur localisatrice des insulinomes.

Cette différence montre que certaines lésions ne sont visualisées qu'en Scanner et que sa réalisation est donc inévitable dans la détection des insulinomes. Ainsi, en dépit de son caractère irradiant, l'intérêt de celui-ci reste certain. A l'inverse, cinq lésions n'ont été visualisées qu'en IRM démontrant également le caractère inévitable de sa réalisation.

Cependant, il présente la moins bonne concordance inter observateur des différents groupes, cela peut s'expliquer par le fait que la concordance inter observateur du groupe scanner seul est moins bonne que celle du groupe IRM seul et donc, que la concordance de l'association des groupes ne peut être qu'inférieure.

Cette concordance était néanmoins de 0,69 révélatrice d'une bonne concordance inter observateur.

Ce groupe présentait une meilleure sensibilité que le groupe IRM de façon non statistiquement significative, leur sensibilité étant très proche.

2. IRM

L'IRM est de façon non statistiquement significative ($p=0,09$) plus sensible que le groupe Scanner et présente une excellente sensibilité (91%).

Cette donnée met en exergue la capacité de cet examen, non irradiant non invasif, à augmenter la sensibilité de détection des insulinomes dans le cadre du bilan radiologique. Elle y occupe ainsi une place centrale.

Elle présente une concordance inter observateur presque parfaite (0,89) lui donnant une très bonne reproductibilité, donc une meilleure objectivité.

La meilleure séquence dans la détection des insulinomes est l'hyposignal en pondération T1 (91%) suivie de l'hypersignal en pondération T2 spin écho (89%), en pondération T2 écho de gradient et en diffusion (87%).

L'injection de gadolinium montre quant à elle une faible sensibilité (43%) témoignant du faible apport de l'injection de produit de contraste gadoliné dans la localisation des insulinomes. L'éviction de celle-ci reste donc envisageable dans cette indication, elle permettrait par ailleurs d'empêcher le développement d'effets indésirables liés à cette injection (allergie, fibrose néphrogénique systémique, accumulation dans les noyaux gris centraux).

3. Scanner

Le Scanner présente la plus faible sensibilité des différents groupes (69%) mais elle reste cependant correcte. En comparaison à l'IRM, l'injection de produit de contraste est primordiale pour dépister les lésions car seulement 34% étaient visibles avant injection.

Malgré leur caractère hypervasculaire au temps artériel (63%) ils présentaient également un caractère hyperdense sur les phases portales dans 59% des cas.

La concordance inter observateur était bonne avec un coefficient kappa à 0,75.

La principale limite de cet examen reste son caractère irradiant lui attribuant un caractère

plus invasif que l'IRM.

Certaines lésions (au nombre de deux) n'ont été visualisées qu'en Scanner lui octroyant un intérêt par rapport à l'IRM malgré ses plus faibles résultats.

B. CONCORDANCE AVEC LA LITTERATURE

1. Caractéristiques générales

Les données épidémiologiques des lésions corroborent celles de la littérature avec une plus grande proportion de patients féminins (62%) entre 40 et 60 ans (4) (moyenne d'âge 46 ans).

2. Scanner

L'évolution de la technique scanographique (38) (scanner séquentiel au scanner spiralé multicoupe) a significativement permis l'amélioration des valeurs de sensibilité du scanner.

Les données de notre étude sont concordantes avec les sensibilités des données récentes de la littérature.

Etudes	Galiber (36)	Ishikawa (112)	Pongprasobchai (40)	Zhu (48)	Notre étude
Année	1988	2000	2013	2017	2018
Sensibilité	30%	73%	78%	71%	69%
Lésions	23	19	15	47	32

Tableau 7 : Comparaison des sensibilités en Scanner avec la littérature

Ishikawa et al. (112) ont également constaté qu'il existait finalement peu de différence entre les phases artérielles (69%) et portales (64%) dans la détection des insulinomes contre 63% et 59% pour notre étude. Ces derniers ne visualisaient en revanche aucune lésion sur les phases sans injection tandis que dans notre étude, 34% étaient visualisées. Cela peut s'expliquer par le fait que les phases sans injection étaient parfois

analysées à *posteriori* après avoir localisé l'insulinome sur les phases injectées.

Une autre explication réside dans l'amélioration de la technique scanographique permettant une meilleure résolution en contraste.

3. IRM

A l'instar du Scanner, l'IRM a connu une nette amélioration au fil des années avec l'apparition de nouvelles séquences comme la diffusion et le T2 écho de gradient.

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature comme le montre le tableau 7.

Etudes	Ishikawa	Owen (113)	Daneshvar (47)	Pongprasobchai	Zhu	Notre Etude
Année	2000	2001	2011	2013	2017	2018
Sensibilité	74%	94%	100%	71%	90%	91%
Lésions	19	31	14	15	51	32

Tableau 8. Comparaison des sensibilités en IRM avec la littérature

Les sensibilités relatives des différentes séquences coïncident avec les données de la littérature avec une meilleure sensibilité pour l'hyposignal sur la séquence pondérée T1 et l'hypersignal sur la séquence pondérée T2 spin écho.

Brenner et al. (114) ont présenté des sensibilités relatives similaires aux nôtres pour les différentes séquences IRM avec 89% pour l'hyposignal T1+ l'hypersignal T2, 72% pour la diffusion contre respectivement 91% et 87% dans notre étude.

Owen et al., comme dans notre étude ont remarqué que les lésions non vues en IRM sont souvent de petites lésions inférieures à 5 mm, ceci s'explique par le défaut de résolution spatiale de l'IRM où les épaisseurs de coupe sont de l'ordre de 4-5 mm alors que celles du scanner sont millimétriques.

La sensibilité de l'IRM pourrait encore s'améliorer dans les années à venir en passant

par une optimisation des séquences et de la résolution spatiale notamment grâce au développement du compressed sensing.

4. Scanner + IRM

Aucune étude n'avait jusqu'alors explorée l'utilisation du scanner et de l'IRM couplé dans la localisation des insulinomes. C'est pourtant une lecture qui est très souvent réalisée en pratique quotidienne.

Notre étude montre que le groupe scanner/IRM est plus sensible de façon statistiquement significative que le groupe scanner seul mais de façon non significative par rapport à l'IRM seul. Certaines lésions ne sont d'ailleurs visualisées qu'en IRM (5 sur 32 lésions) et d'autres qu'en scanner (2 sur 32 lésions) ce qui montre l'intérêt de leur réalisation simultanée dans le bilan des insulinomes. Cet argument plaide pour la réalisation systématique de ceux ci dans la détection d'insulinomes.

5. Comparaison avec les autres examens diagnostiques

a. Echo Endoscopie

Bien que comportant un caractère invasif, l'écho endoscopie reste l'examen de référence dans la détection des insulinomes. Elle a l'avantage de permettre la réalisation de prélèvements pour obtenir une preuve histologique. Aucune étude n'a jusqu'alors montré une infériorité de celle-ci en comparaison aux examens radiologiques.

Elle présente cependant un caractère opérateur dépendant et doit être réalisée par un praticien entraîné (52), notamment pour les lésions de la queue du pancréas. En effet, elles doivent être analysées par voie transpariétale gastrique et peuvent être sujettes à de plus grandes difficultés diagnostiques.

b. Médecine Nucléaire

Pendant de longues années, les examens de médecine nucléaire (Scintigraphie aux radioanalogues de la somatostatine et TEP-Dopa) présentaient une plus faible sensibilité que les examens radiologiques dans la détection des insulinomes (56) (67).

Cependant, une nouvelle technique aux analogues de la GLP1 marqués semble prometteuse avec des sensibilités allant jusque 100% (66).

Peu de données existent actuellement dans la littérature et certaines études lui confèrent une faible spécificité (73). Cet examen pourrait donc être réservé à la recherche d'insulinomes occultes dans les cas de diagnostics difficiles (70).

6. Anatomopathologie

Quatre lésions étaient classées G2 sur la classification de l'OMS 2010, ces lésions étaient toutes supérieures à 2 cm en accord avec les données de la littérature (110).

C. LIMITES DE NOTRE ETUDE

Plusieurs limites sont à constater dans notre étude.

La première tient au fait que cette étude est rétrospective, ce qui entraîne un biais de sélection car elle n'inclut que des patients ayant des insulinomes prouvés histologiquement.

Il existe aussi un biais d'analyse des images car les lecteurs étaient spécialisés en imagerie digestive et avisés du contexte. Cela contraste avec la pratique quotidienne où l'examen est réalisé sur l'indication d'hypoglycémie organique qui n'est pas toujours révélatrice d'un insulinome à la fin de la prise en charge.

Cet élément peut être expliqué par la rareté de la pathologie qui ne permet pas d'effectuer une étude prospective (une seule dans la littérature).

En vue de permettre une évaluation exhaustive des performances diagnostiques des examens (incluant la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive), un appariement sur l'âge et le sexe dans un groupe sans insulinome aurait pu être réalisé.

Dans un sens similaire, le biais diagnostique existe car les examens n'étaient pas tous réalisés dans le centre où les patients étaient opérés ni avec les mêmes machines. Cette donnée ne permet pas d'obtenir une très bonne reproductibilité entre les examens qui étaient donc de qualité différente. Ceci reflète la pratique clinique quotidienne où la plupart des examens sont réalisés dans différents centres.

Pour autant, nous avons essayé de palier à ce biais par l'établissement d'une note par les lecteurs et l'exclusion de tous les examens dont la qualité a été jugée insuffisante (inférieure à 3 sur 5).

Enfin, La longue période de recrutement est également une limite de l'étude car des évolutions des machines ne permettent pas de rendre homogène les qualités des examens. Celle-ci peut également être contre balancée par l'établissement d'une note sur la qualité des examens. Encore une fois, la rareté de cette pathologie explique en partie cette longue période.

D. PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

Afin de réaliser le diagnostic difficile des insulinomes, nous proposons dans le cadre d'une hypoglycémie organique de commencer la recherche par la réalisation d'un scanner et d'une IRM abdominal. Ces examens non invasifs permettent, dans la grande majorité des cas de localiser l'insulinome et de faire le bilan d'extension de la maladie (bien que rarement métastatique).

En cas de négativité ou de discordance, une scintigraphie aux analogues du GLP1,

pourra alors être réalisée en fonction de son accessibilité car celle-ci est très performante dans le diagnostic des insulinomes occultes.

En cas d'absence d'accessibilité à la scintigraphie ou pour confirmer ces résultats, l'écho endoscopie permettra de localiser l'insulinome et d'étudier les rapports de la lésion avec le canal de Wirsung afin d'adapter la prise en charge.

La relecture des images scanographiques et IRM en association avec les images de la scintigraphie peuvent permettre par « effet d'escalier » de localiser l'insulinome.

Toute découverte d'insulinome pancréatique doit faire rechercher des arguments pour une néoplasie endocrinienne multiple à la recherche de pathologies incriminant les autres glandes endocrines pour convenir de la meilleure prise en charge.

V. CONCLUSION

Le couple Scanner/IRM présente une meilleure sensibilité de façon statistiquement significative dans la localisation des insulinomes par rapport au Scanner mais pas de manière non statistiquement significative par rapport à l'IRM.

Du fait de la meilleure sensibilité du groupe Scanner/IRM et de l'existence de lésions visualisées qu'en scanner ou qu'en IRM, la réalisation couplée de ces examens est indiquée de façon systématique dans le bilan d'une hypoglycémie organique faisant suspecter un insulinome.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991 Jul;66(7):711–9.
2. tumeurs-neuro-endocrines-2014_1.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 11]. Available from: https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/tumeurs-neuro-endocrines-2014_1.pdf
3. Dromain C, Baere TD, Elias D, Duvillard P, Ducreux M, Baudin E. Tumeurs endocrines du pancréas. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/r4/33-51568/> [Internet]. 2009 Mar 8 [cited 2018 Jan 14]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/222838/resultatrecherche/10>
4. Fontaine P, Debussche X, Vix M, Marescaux J. Insulinomes. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/fo/07-08863/> [Internet]. [cited 2018 Jan 14]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1525/resultatrecherche/1>
5. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
6. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010 Dec;37(6):594–618.
7. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1807–43.
8. Davì MV, Boninsegna L, Dalle Carbonare L, Toiari M, Capelli P, Scarpa A, et al. Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Neuroendocrinology.* 2011;94(1):58–65.
9. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med.* 2009 Dec;11(12):825–35.
10. Imagerie de l'abdomen - Sous la direction de Valérie VILGRAIN, Denis RÉGENT - 9782257204172 Lavoisier msp, Imagerie médicale Imagerie viscérale [Internet]. [cited 2018 Mar 26]. Available from: https://www.unitheque.com/Livre/lavoisier_msp/Imagerie_medicale/Imagerie_de_l_abdomen-36728.html

11. Agostini S. Radioanatomie du pancréas. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/r4/33-71082/> [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2018 Mar 26]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1095267/resultatrecherche/7>
12. Dumont F, Yzet T, Vibert E, Poirier J, Bartoli E, Delcenserie R, et al. [Pancreas divisum and the dominant dorsal duct syndrome]. *Ann Chir.* 2005 Jan;130(1):5–14.
13. Liguory C, Lefebvre JF, Canard JM, Bonnel D, Fritsch J, Etienne JP. [Pancreas divisum: clinical and therapeutic study in man. Apropos of 87 cases]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986 Dec;10(12):820–5.
14. Urayama S, Kozarek R, Ball T, Brandabur J, Traverso L, Ryan J, et al. Presentation and treatment of annular pancreas in an adult population. *Am J Gastroenterol.* 1995 Jun;90(6):995–9.
15. SFEndocrino [Internet]. [cited 2018 Jan 14]. Available from: <http://www.sfendocrino.org/article/390/item-206-ndash-hypoglycemie>
16. Ravassard P, Czernichow P, Scharfmann R. [First immortalised cell lines phenotypically and functionally equivalent to human insulin-secreting pancreatic beta cells]. *Med Sci (Paris).* 2012 Feb;28(2):149–51.
17. pmhdev. Islet Cells - National Library of Medicine [Internet]. PubMed Health. [cited 2018 Jan 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024499/>
18. Cazabat L, Chanson P. [Hypoglycemia and insulinoma]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009 Sep;70 Suppl 1:S2-11.
19. Pătrașcu T, Doran H, Belușică L, Prunaiche M, Goanță A, Vereanu I. [Organic hypoglycemia of pancreatic cause]. *Chirurgia (Bucur).* 2003 Dec;98(6):509–14.
20. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1069–73.
21. Bourel M, Simon M, Lenoir P, Turpin J, Chauvel A, Breton R. [Hypoglycemia induced by hypoglycemic sulfamides. 4 cases including of voluntary massive poisoning]. *Sem Hop.* 1968 Jun 8;44(28):1879–83.
22. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):741–5.
23. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989 Mar;18(1):103–21.
24. Ramos Figueira ER, Rocha Filho JA, Souto Nacif L, Carneiro D'Albuquerque L, Linetzky Waitzberg D. NUTRITIONAL SUPPORT FOR FULMINANT HEPATITIS. *Nutr Hosp.* 2015 Dec 1;32(6):2427–32.

25. Miller SI, Wallace RJ, Musher DM, Septimus EJ, Kohl S, Baughn RE. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med.* 1980 May;68(5):649–54.
26. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010 Nov;53(11):2307–11.
27. Gribsholt SB, Thomsen RW, Svensson E, Richelsen B. Overall and cause-specific mortality after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A nationwide cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Apr;13(4):581–7.
28. Foster-Schubert KE. Hypoglycemia complicating bariatric surgery: incidence and mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Apr;18(2):129–33.
29. Pach D, Radomska M, Groszek B, Hydzik P, Gilis-Januszczyńska A, Pach J. Abnormal glucose metabolism in men with alcohol withdrawal syndrome. *Prz Lek.* 2014;71(9):469–74.
30. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709–28.
31. Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma.* 2014;61(3):252–6.
32. Raffel A, Krausch M M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery.* 2007 Feb;141(2):179-184-186.
33. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol.* 2008 Jan;39(1):3–8.
34. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol.* 2005 Apr;29(4):524–33.
35. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg.* 2006 Mar;93(3):264–75.
36. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, Sheedy PF, James EM, Gorman B, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology.* 1988 Feb;166(2):405–8.
37. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Miller DL, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med.* 1995 Aug 15;123(4):269–73.
38. Menassa-Moussa L, Halaby G, Braidly C. Multiple pancreatic insulinomas: multislice CT. *Abdom Imaging.* 2010 Dec;35(6):690–3.
39. Zhu L, Xue H, Sun H, Wang X, Wu W, Jin Z, et al. Insulinoma Detection With MDCT: Is There a Role for Whole-Pancreas Perfusion? *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Feb;208(2):306–14.

40. Pongprasobchai S, Lertwattanak R, Pausawasdi N, Prachayakul V. Diagnosis and localization of insulinoma in Thai patients: performance of endoscopic ultrasonography compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Med Assoc Thai*. 2013 Feb;96 Suppl 2:S187-193.
41. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol*. 1998 Jan;71(841):20–3.
42. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol*. 2014 Jul;69(7):661–8.
43. Abujudeh HH, Kosaraju VK, Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Feb;194(2):430–4.
44. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, Oba H, Toyoda K, Furui S. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br J Radiol*. 2017 Sep 28;20170115.
45. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017 Jul;16(7):564–70.
46. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000 Feb;214(2):483–90.
47. Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, Kauczor H-U, Hallscheidt P. Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma. *Pancreatol*. 2011;11(5):487–94.
48. Zhu L, Xue H, Sun Z, Li P, Qian T, Xing X, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Apr 17;
49. Pitre J, Soubrane O, Dousset B, Palazzo L, Chapuis Y. [Pancreatic echo-endoscopy and preoperative localization of insulinomas]. *Ann Chir*. 1998;52(4):369–73.
50. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 May;170(5):1315–22.
51. Schumacher B, Lübke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AA. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1996 Mar;28(3):273–6.
52. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine*. 2007 Jun;31(3):238–41.
53. Turner BG, Cizginer S, Agarwal D, Yang J, Pitman MB, Brugge WR. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):91–8.

54. Kann PH, Ivan D, Pfützner A, Forst T, Langer P, Schaefer S. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound. *Eur J Endocrinol*. 2007 Aug;157(2):209–13.
55. Hartemann-Heurtier A, Grimaldi A. Devant une hypoglycémie chez l'adulte non diabétique. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie*. 1999 Dec 1;1(2):158–64.
56. Meko JB, Doherty GM, Siegel BA, Norton JA. Evaluation of somatostatin-receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors. *Surgery*. 1996 Dec;120(6):975-983-984.
57. Helali M, Addeo P, Heimbürger C, Detour J, Goichot B, Bachellier P, et al. Carbidopa-assisted 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for the localization and staging of non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *Ann Nucl Med*. 2016 Nov;30(9):659–68.
58. Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer*. 1997 Mar 4;70(5):530–7.
59. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet*. 1989 Feb 4;1(8632):242–4.
60. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev*. 2003 Aug;24(4):389–427.
61. Ansquer C, Kraeber-Bodéré F. Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/r4/33-67020/> [Internet]. 2016 Jul 22 [cited 2018 Mar 16]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1069255/resultatrecherche/1>
62. Tessonnier L, Sebag F, Ghander C, De Micco C, Reynaud R, Palazzo FF, et al. Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):303–7.
63. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol*. 2013 Feb;15(1):97–105.
64. Timmers HJLM, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med*. 2007 Oct;48(10):1599–606.

65. Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Mar;42(3):409–18.
66. Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P. Premedication with carbidopa masks positive finding of insulinoma and beta-cell hyperplasia in [(18)F]-dihydroxy-phenyl-alanine positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5307-5308-5309.
67. Nakuz TS, Berger E, El-Rabadi K, Wadsak W, Haug A, Hacker M, et al. Clinical Value of 18F-FDOPA PET/CT With Contrast Enhancement and Without Carbidopa Premedication in Patients with Insulinoma. *Anticancer Res*. 2018;38(1):353–8.
68. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 May;30(5):781–93.
69. Körner M, Christ E, Wild D, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:158.
70. Sowa-Staszczak A, Trofimiuk-Müldner M, Stefańska A, Tomaszuk M, Buziak-Bereza M, Gilis-Januszewska A, et al. 99mTc Labeled Glucagon-Like Peptide-1-Analogue (99mTc-GLP1) Scintigraphy in the Management of Patients with Occult Insulinoma. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160714.
71. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikołajczak R, Mäcke H, Jabrocka-Hybel A, Stefańska A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC-99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):524–31.
72. Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Oct;1(2):115–22.
73. Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med*. 2016 May;57(5):715–20.
74. Mossman AK, Pattison DA, Hicks RJ, Hamblin PS, Yates CJ. Localisation of occult extra-pancreatic insulinoma using glucagon-like peptide-1 receptor molecular imaging. *Intern Med J*. 2018;48(1):97–8.
75. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71.
76. Guettier J-M, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1074–80.

77. Morganstein DL, Lewis DH, Jackson J, Isla A, Lynn J, Devendra D, et al. The role of arterial stimulation and simultaneous venous sampling in addition to cross-sectional imaging for localisation of biochemically proven insulinoma. *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2467–73.
78. Morera J, Guillaume A, Courtheoux P, Palazzo L, Rod A, Joubert M et al. Preoperative localization of an insulinoma : selective arterial calcium stimulation test performance. *J Endocrinol Invest*. 2016 Apr;39(4):455-63
79. Raju B, Cryer PE. Mechanism, temporal patterns, and magnitudes of the metabolic responses to the KATP channel agonist diazoxide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jan;288(1):E80-85.
80. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston ID, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg*. 1986 Aug;10(4):586–92.
81. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J*. 1997 Oct;73(864):640–1.
82. Verschoor L, Uitterlinden P, Lamberts SW, Del Pozo E. On the use of a new somatostatin analogue in the treatment of hypoglycaemia in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Nov;25(5):555–60.
83. Maton PN. Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumors. *World J Surg*. 1993 Aug;17(4):504–10.
84. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
85. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224–33.
86. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, Elnekave E, Saeger W, Ravkin Y, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016 Apr;15(2):271–6.
87. Deprez PH, Claessens A, Borbath I, Gigot JF, Maiter D. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008 Sep;71(3):333–7.
88. Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc*. 2006 Jun;63(7):1059–62.
89. Tabarin A, Goichot B, French Endocrine Society. Treatment: symptomatic treatment of hypoglycaemia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Jul;74(3):196–9.
90. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Mar;396(3):299–311.

91. Carrère N, Mathonnet M, Mirallié É, Pattou F, Sa-Cunha A, French Endocrine Society. Surgical treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Jul;74(3):191–5.
92. Rothmund M, Angelini L, Brunt LM, Farndon JR, Geelhoed G, Grama D, et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J Surg*. 1990 Jun;14(3):393-398-399.
93. Zhao Y-P, Zhan H-X, Zhang T-P, Cong L, Dai M-H, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol*. 2011 Feb;103(2):169–74.
94. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):675–86.
95. Kimura W, Yano M, Sugawara S, Okazaki S, Sato T, Moriya T, et al. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein: techniques and its significance. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Nov;17(6):813–23.
96. Lv G-Y, Wang G-Y, Jiang C, Ji B, Wang Y-C, Qiu W, et al. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy with or without splenic vessel conservation: a retrospective study of 20 cases. *Hepatogastroenterology*. 2013 Oct;60(127):1785–8.
97. Dumitrascu T, Dima S, Stroescu C, Scarlat A, Ionescu M, Popescu I. Clinical value of spleen-preserving distal pancreatectomy: a case-matched analysis with a special emphasis on the postoperative systemic inflammatory response. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Sep;21(9):654–62.
98. Weber SM, Cho CS, Merchant N, Pinchot S, Rettammel R, Nakeeb A, et al. Laparoscopic left pancreatectomy: complication risk score correlates with morbidity and risk for pancreatic fistula. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct;16(10):2825–33.
99. DiNorcia J, Ahmed L, Lee MK, Reavey PL, Yakaitis EA, Lee JA, et al. Better preservation of endocrine function after central versus distal pancreatectomy for mid-gland lesions. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1247-1254-1256.
100. “Les Lésions Tissulaires Pancréatiques En IRM. F.JAUSSET, Radiologie Brabois - PDF,” accessed March 22, 2018, <http://docplayer.fr/22514736-Les-lesions-tissulaires-pancreatiques-en-irm-f-jausset-radiologie-brabois.html>
101. Wolk S, Distler M, Kersting S, Weitz J, Saeger H-D, Grützmann R. Evaluation of central pancreatectomy and pancreatic enucleation as pancreatic resections--A comparison. *Int J Surg*. 2015 Oct;22:118–24.
102. Villacreses DE, Stauffer JA, Horacio J, Asbun J. Laparoscopic central pancreatectomy for insulinoma (with video). *J Visc Surg*. 2016 Dec;153(6):473–4.
103. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov;10(9):1199-1210-1211.
104. Su A-P, Ke N-W, Zhang Y, Liu X-B, Hu W-M, Tian B-L, et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2014 Jan;186(1):126–34.

105. Stratégies et techniques dans le traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno pancréatiques - EM Premium [Internet]. [cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/865209/resultatrecherche/7>
106. Scoazec J-Y, Couvelard A, Leteurtre E, Terris B, French Endocrine Society. Pathology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Jul;74(3):203–6.
107. Couvelard A, Felce-Dachez M, Degott C. [Histological classification of endocrine tumors of the pancreas]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Mar;27(3 Suppl):S15-19.
108. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200.
109. Scoazec JY, Couvelard A, Réseau TENpath. [Classification of pancreatic neuroendocrine tumours : Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future]. *Ann Pathol*. 2017 Dec;37(6):444-456.
110. Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:12–5.
111. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.
112. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):163–71.
113. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol*. 2001 Oct;74(886):968–73.
114. Brenner R, Metens T, Bali M, Demetter P, Matos C. Pancreatic neuroendocrine tumor: added value of fusion of T2-weighted imaging and high b-value diffusion-weighted imaging for tumor detection. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):e746-749.

AUTEUR : Nom : LAURENT

Prénom : Thibaut

Date de Soutenance : 30 Mai 2018 18 heures

Titre de la Thèse : Etude des performances du Scanner et de l'IRM dans la localisation des insulinomes.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : Insulinome, IRM, Scanner, Sensibilité, phase, séquence

Résumé :

Introduction Le but de cette étude est de comparer la performance de localisation du couple Scanner/IRM versus Scanner ou IRM seul dans la détection des insulinomes.

Matériels et Méthodes 26 patients avec 32 insulinomes traités par chirurgie au CHRU de Lille entre 2008 et 2017 ont été rétrospectivement inclus. Ces patients avaient tous un bilan d'imagerie préopératoire comprenant un Scanner et une IRM.

Deux radiologues M.H. et M.A. de respectivement 4 et 6 ans d'expérience ont lu séparément les données anonymisées des Scanners et des IRM à deux semaines d'intervalle. Puis, 6 mois après, ils ont lu les données de ces examens couplés.

Un 3^e radiologue, O.E. de 25 ans d'expérience a relu les cas divergents.

L'examen de référence pour le diagnostic des insulinomes était l'étude sur pièce opératoire.

Les sensibilités pour les différents groupes ont été évaluées par le test du Khi deux des cas concordants des deux premiers lecteurs et des lectures du 3^e lecteur pour les cas divergents. Les concordances inter observateurs étaient évaluées par le kappa.

Résultats La sensibilité des groupes Scanner, IRM et Scanner/IRM étaient respectivement de 69%, 91% et 94% et le groupe Scanner/IRM était statistiquement significativement plus sensible que le groupe Scanner ($p=0,03$).

Les kappa inter observateurs étaient respectivement de 0,73 pour le scanner, 0,89 pour l'IRM et 0,69 pour le groupe Scanner/IRM.

La meilleure phase en scanner pour détecter les insulinomes était la phase artérielle qui détectait 20 sur 32 insulinomes. Les meilleures séquences IRM étaient la pondération T1 sans injection (29/32) et la pondération T2 spin écho (28/32).

Conclusion La meilleure sensibilité du groupe Scanner/IRM et le fait que plusieurs lésions n'ont été visualisées qu'en Scanner ou en IRM contribuent à pratiquer la réalisation de ces examens de façon systématique dans l'exploration d'une hypoglycémie organique évocatrice de la présence d'un insulinome.

Composition du Jury :

Président : Pr Olivier ERNST

Assesseurs : Pr Damien HUGLO, Pr François PATTOU, Dr Mustapha AZAHAF