



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Apport des nouvelles techniques d'imagerie dans la prise en charge  
chirurgicale de l'insulinome**

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2018 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Camille Marciniak**

---

## **JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Olivier ERNST**

**Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO**

**Monsieur le Docteur Georges LION**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur François PATTOU**

**Travail du Service de Chirurgie Générale et Endocrine**

---

### **Avertissement**

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

## SOMMAIRE

Introduction .....	3
Physiopathologie .....	3
Epidémiologie .....	5
Anatomopathologie .....	5
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 .....	7
Présentation clinique de l'insulinome .....	8
Diagnostic biologique .....	9
Diagnostics différentiels .....	10
1. Patient malade ou prise médicamenteuse connue .....	10
2. Patient sain en apparence .....	10
Traitement .....	13
1. Traitement chirurgical .....	13
2. Traitement médical .....	13
3. Traitements instrumentaux .....	14
Modalités des traitements chirurgicaux .....	14
1. Voie d'abord .....	15
2. Déroulé de l'intervention .....	15
3. Gestes chirurgicaux .....	16
4. Complications du traitement chirurgical .....	17
Bilan morphologique .....	18
1. Techniques d'imagerie non invasives .....	18
2. Techniques d'imagerie invasives .....	19
3. Technique de localisation fonctionnelle : stimulation calcique intra artérielle avec prélèvement veineux (SACS) .....	20
4. Techniques d'imagerie fonctionnelle .....	20
5. Recommandations .....	21
Bilan complémentaire en cas de NEM 1 .....	23
Patients et méthodes .....	24
Patients .....	24
Diagnostic clinique et biologique .....	24
Bilan morphologique .....	25
Technique chirurgicale .....	25
Examen anatomopathologique .....	26
Rendement diagnostique .....	26
Suivi et complications postopératoires .....	27
Suivi et complications à long terme .....	27
Analyse statistique .....	27
Résultats .....	28
Caractéristiques préopératoires .....	28
Histoire clinique .....	29
Biologie .....	30
Bilan morphologique préopératoire .....	31
Interventions .....	31
Examen anatomopathologique .....	32
Suivi et complications postopératoires .....	34
Rendement diagnostique .....	36
Apport de l'imagerie aux analogues du GLP-1 .....	38
Suivi et complications au long cours .....	39

Discussion.....	40
Conclusion .....	43
Références.....	44
Annexes .....	49
Annexe 1 : Classification histopronostique des tumeurs neuroendocrines. ....	49
Annexe 2 : Classification des tumeurs neuroendocrines. ....	49
Annexe 3 : Score d'évaluation de la gravité des complications chirurgicales. ....	49
Annexe 4 : Score d'évaluation de l'état de santé préopératoire.....	50

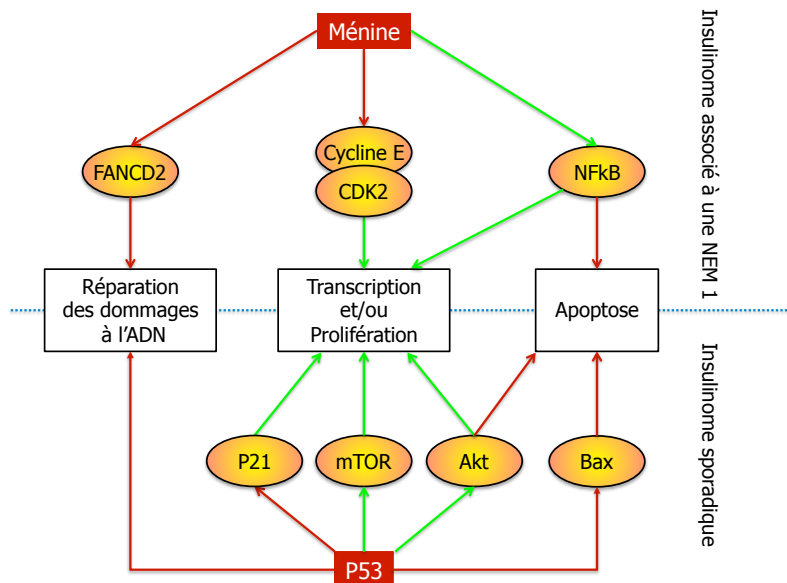
## Introduction

En 1869, Langerhans et Laguesse décrivent pour la première fois les îlots pancréatiques, mieux connus sous le nom d'îlots de Langerhans(1). Dès le début des années 1900, leur implication dans le diabète, pathologie hyperglycémiant et glycosuriant, est suspectée(2). En 1907, Lane(3) identifie, par analyse histologique, deux types cellulaires au contenu granuleux qu'il nomme  $\alpha$  et  $\beta$ . Ce n'est qu'en 1922 que Banting et Best(4) parviennent à isoler pour la première fois l'insuline, sécrétée par les cellules  $\beta$ , ouvrant la voie à de nombreuses études sur son rôle physiologique hypoglycémiant et son potentiel thérapeutique sur le diabète(5). Dès 1924 est évoquée par Harris(6) la possibilité d'un hyperinsulinisme spontané, associant une glycémie basse et une symptomatologie améliorée par l'alimentation, similaire au phénomène décrit par Banting en cas de surdosage en insuline(5). En 1927, Wilder *et al.*(7) établissent pour la première fois le lien entre cet hyperinsulinisme et un carcinome des îlots chez un patient présentant un insulinome métastatique au foie. En 1929, le premier cas de traitement chirurgical curatif de l'insulinome est rapporté par Howland(8) après une résection de cet adénome par Graham. De l'ensemble de ces observations, Whipple et Frantz publient un manuscrit en 1935 consacré aux adénomes des îlots pancréatiques avec hyperinsulinisme(9) et formalisent les critères diagnostiques de l'insulinome, sous le nom de Triade de Whipple.

## *Physiopathologie*

L'insulinome est une tumeur développée aux dépens des cellules  $\beta$  pancréatiques. Son évolution est lente comme la majorité des tumeurs neuroendocrines et c'est son syndrome sécrétoire qui sera au premier plan. Il est responsable d'une sécrétion augmentée et anarchique d'insuline et/ou de son précurseur la insuline, à l'origine de sa symptomatologie clinique bruyante.

Les mécanismes pathogéniques exacts ne sont pas connus. Qu'il s'agisse d'insulinomes sporadiques ou de formes familiales (insulinomes associés à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)), de nombreuses voies de signalisation semblent impliquées (Figure 1), avec comme conséquences une baisse de la réparation des dommages à l'ADN, une diminution de l'apoptose et une hausse de la transcription et/ou de la prolifération cellulaire(10).



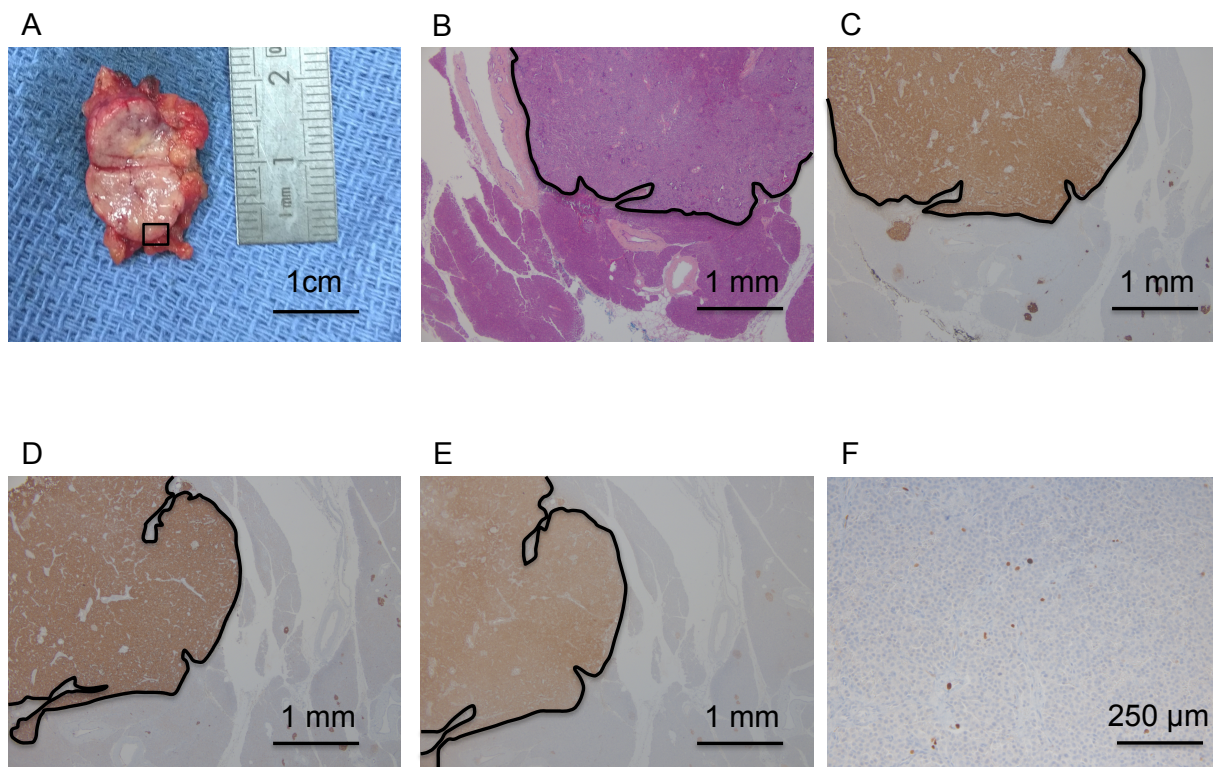
**Figure 1: Représentation schématique des voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse de l'insulinome.** La partie supérieure du schéma concerne les mécanismes impliqués dans les insulinomes associés au NEM 1, la partie inférieure concerne les insulinomes sporadiques. Les protéines présentant une perte de fonction sont symbolisées en rouge. Les flèches vertes correspondent à une activation de la voie, les flèches rouges à une inhibition de la voie. Modifiée d'après Jonkers *et al.*(10).

La NEM 1 (ou Syndrome de Wermer) est décrite pour la première fois en 1954 par Paul Wermer(11). Le gène responsable, nommé *MEN1*, ne sera isolé qu'en 1988 par Larsson(12). Celui-ci, situé sur le chromosome 11q13 et codant une protéine de 610 acides aminés appelée ménine, est un gène suppresseur de tumeur. Les mutations du gène de la ménine, traditionnellement décrites dans les formes familiales, ont également été décrites dans des formes apparemment sporadiques (13).

Plus récemment, Wang *et al.*(14) ont montré que même s'il semble exister une grande hétérogénéité génétique parmi les insulinomes sporadiques (Figure 2A), la majorité des mutations semblent concerner la ménine ou d'autres gènes fonctionnellement proches. Ces gènes sont impliqués dans les modifications épigénétiques de l'ADN : que ce soit la méthylation de la chromatine par l'intermédiaire en particulier des complexes Polycomb et Trithorax, ou encore les modifications post-traductionnelles des histones (méthylation, acétylation). Ces mutations sont à l'origine de modifications épigénétiques qui participeraient à la prolifération cellulaire des cellules  $\beta$  dans l'insulinome (Figure 2B). La présence de mutations de la ménine dans de nombreux insulinomes sporadiques laisse suggérer un mécanisme sous-jacent commun à tous les insulinomes.



Macroscopiquement, l'insulinome est arrondi, encapsulé et a une couleur rosée (Figure 3A). Microscopiquement, on observe un aspect de tumeur neuroendocrine avec des cellules d'aspect monomorphe, d'architecture insulaire, trabéculaire ou micro-acineuse (Figure 3B)(18). En immunohistochimie, il exprime les marqueurs neuroendocrines tels que la chromogranine A (Figure 3C) ou la synaptophysine (Figure 3D). Il exprime l'insuline (Figure 3E), mais la sécrétion est polyhormonale dans 50% des cas (polypeptide pancréatique, somatostatine,...)(19). Il n'y a pas de corrélation entre l'intensité du marquage et la symptomatologie.



**Figure 3 : Examen histologique d'un insulinome.** (A) Vue macroscopique, le carré noir correspond à la zone agrandie par la suite ; (B) Vue microscopique (x10), coloration Hématoxyline, Eosine, Safran, (C) Vue microscopique (x10) marquage anti-chromogranine A, (D) Vue microscopique (x10), marquage anti-synaptophysine, (E) Vue microscopique (x10), marquage anti-insuline, (F) Vue microscopique (x40), marquage anti-MIB1(mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1). Le trait noir correspond aux contours de la tumeur. Photos : Pr E. Leteurre.

Dans 90% des cas, il s'agit d'une tumeur bénigne(18). La malignité sera évoquée en cas de présence d'angio-invasion, d'engainement périnerveux ou d'embolies vasculaires, mais la preuve repose sur la présence de métastases, ganglionnaires ou hépatiques, ou l'envahissement des organes de voisinage.

La classification OMS 2017 (Annexe 1) est un score histopronostique qui permet de prédire, à partir de l'activité Ki67 (marquage antiMIB1 (mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1), Figure 3F) et de l'index mitotique, l'agressivité de la lésion.



## Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

La NEM 1 est une maladie à transmission autosomique dominante et à forte pénétrance, de l'ordre de 50% à 20 ans et 95% à 40 ans(20). Sa prévalence est de l'ordre de 1/20000 à 1/40000(21). Plus de 1000 mutations ont été décrites et il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype(22). Son spectre clinique est très large(21), associant des atteintes cardinales ou majeures (Tableau 1), qui touchent les glandes endocrines (principalement parathyroïde, antéhypophyse et bloc duodéno pancréatique, mais aussi surrénale et tumeur endocrine thymique ou bronchique), à des atteintes mineures des tissus mous et du système nerveux central, moins fréquentes mais caractéristiques.

Phénotype	Type tumoral	Sécrétion hormonale	Prévalence dans la NEM 1
<b>Atteintes majeures</b>	Adénomes parathyroïdiens	Oui	90-100%
	Tumeurs duodéno pancréatiques		30-70%
	Gastrinome	Oui	40%
	Insulinome	Oui	10%
	Glucagonome	Oui	<1%
	VIPome	Oui	<1%
	Non fonctionnels et PPome	Non	20-55%
	Adénomes hypophysaires		30-40%
	à prolactine	Oui	20%
	à GH	Oui	10
	à TSH	Oui	rare
	à ACTH	Oui	<5%
	non fonctionnel	Non	<5%
	Adénomes surrénaliens		
à cortisol	Rare	40%	
à aldostérone	Rare		
Pheochromocytome	Rare	<1%	
<b>Atteintes mineures</b>	Tumeurs carcinoïdes		
	Gastrique	Non	10%
	Bronchique	Non	2%
	Thymique	Non	2%
	Lipomes	Non	30%
Angiofibromes	Non	85%	
Collagénomes	Non	70%	
Méningiomes	Non	8%	

**Tableau 1 : Classification des différentes atteintes de la NEM 1 et leur prévalence.** Modifié d'après Thakker *et al.*(20).

L'insulinome dans le cadre d'une NEM 1 survient à un âge plus jeune que dans la population générale(23). Du fait de la forte prévalence du gastrinome et des tumeurs pancréatiques non sécrétantes dans la NEM 1 (Figure 3), celles-ci sont fréquemment associées à l'insulinome, avec des conséquences en terme de prise en charge qui seront détaillées par la suite. Le diagnostic doit être évoqué chez un patient présentant un insulinome en cas d'âge jeune, de lésions multiples(24), d'une

atteinte majeure ou mineure associée ou d'antécédent familial de tumeur neuroendocrine entrant dans le spectre de la NEM 1(20). Le diagnostic génétique repose sur une recherche de mutations de la séquence du gène de la ménine. Celles-ci n'étant pas retrouvées chez 5 à 25% des patients(20), une recherche plus complexe d'autres modifications géniques (délétions larges intra ou extra géniques, inactivation du promoteur, réarrangement complexe) est à réaliser.

### *Présentation clinique de l'insulinome*

L'hyperinsulinisme induit par l'insulinome a pour conséquence une baisse de la glycémie. Les signes de l'hypoglycémie (Tableau 2) sont d'une part les signes neuroglucopéniques (provoqués par la baisse de la concentration en glucose au niveau cérébral), présentant une grande diversité, de la dysarthrie au coma, et d'autre part les signes adrénérurgiques, témoins de la décharge catécholaminergique déclenchée par l'organisme pour pallier à cette hypoglycémie, plus systématisés, à type de sueurs, tremblements et palpitations(25). Ceux-ci seront prédominants en fin de nuit, lors d'un effort ou à distance des repas, mais peuvent également être observés sans relation avec la prise alimentaire(26).

<b>Clinique</b>	<b>Symptômes</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Symptômes neuroglucopéniques</b>	Confusion	80%
	Troubles visuels	59%
	Amnésie ou troubles de la conscience	47%
	Troubles du comportement	36%
	Epilepsie	17%
<b>Symptômes adrénérurgiques</b>	Sueurs	69%
	Malaise	56%
	Tremblements	24%
	Palpitations	12%

**Tableau 2 : Symptômes de l'insulinome et leur fréquence.** Modifié d'après Taye et Libutti(25).

C'est en 1935 que Whipple décrit la triade diagnostique de l'insulinome(9) :

- a) association de symptômes neuroglucopéniques
- b) avec une glycémie inférieure à 0,5g/L au moment des symptômes
- c) et une amélioration de la symptomatologie après administration de glucose

Cette symptomatologie variée et peu spécifique rend le diagnostic difficile, certains patients étant même adressés en psychiatrie(26). Il existe souvent un retard diagnostique, celui-ci s'étendant de quelques mois à plusieurs années(27). A noter, il existe une prise de poids chez 50% des patients(27), secondaire à l'hyperphagie et

les grignotages, stratégie mise en place spontanément par de nombreux patients pour corriger ou prévenir l'hypoglycémie.

### *Diagnostic biologique*

Devant une présentation clinique compatible faisant suggérer un insulinome, le diagnostic est biologique. Il repose sur la réalisation d'une épreuve de jeûne de 72h, examen de référence depuis les années 50(28), permettant de démasquer l'hyperinsulinisme. Des dosages plasmatiques de glucose, insuline, C-peptide et proinsuline sont réalisés toutes les 6h, puis de manière plus rapprochée lorsque la glycémie diminue en dessous de 0,6g/L. Les seuils diagnostiques ont évolué avec le temps(24). Les dernières recommandations de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)(24) reprennent les seuils définis lors du consensus de la Société Américaine d'Endocrinologie(29) : apparition d'une symptomatologie compatible en regard d'une glycémie inférieure à 55mg/dL avec un taux d'insuline  $>3\mu\text{UI/mL}$ , un taux de C-peptide  $>0,6\text{ng/mL}$  et un taux de proinsuline  $>5\text{pmol/L}$  (Tableau 3). L'épreuve se termine lorsque ces critères sont atteints ou au bout de 72 heures. En cas d'insulinome, l'épreuve est arrêtée dans deux tiers des cas avant 24h et dans la grande majorité avant 48h. Exceptionnellement, des patients avec d'authentiques insulinomes ont des épreuves de jeûne négatives à 72h(30).

#### **Critères diagnostiques de l'insulinome**

Glycémie veineuse  $<55\text{mg/dL}$  ( $3,0\text{mmol/L}$ ) en regard de signes d'hypoglycémie

Insulinémie  $\geq 3,0\mu\text{UI/mL}$  ( $18\text{pmol/L}$ )

C-peptide plasmatique  $\geq 0,6\text{ng/mL}$  ( $0,2\text{nmol/L}$ )

Proinsuline plasmatique  $\geq 5,0\text{pmol/L}$

Absence de sulfamides hypoglycémifiants

**Tableau 3 : Critères diagnostiques biologiques de l'insulinome.** Modifié d'après Cryer *et al.*(29).

## Diagnostiques différentiels

Les causes d'hypoglycémie sont nombreuses (Tableau 4)(29).

Causes d'hypoglycémie	
<b>Individu malade ou prenant un traitement</b>	Médicaments ou autres substances Insuline ou sécrétagogue de l'insuline Alcool Autres
	Maladies graves Insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale Sepsis Paludisme Inanition
	Déficit hormonal En cortisol En glucagon et en catécholamines (diabète)
	Tumeur d'autre origine
<b>Individu sain en apparence</b>	Hyperinsulinisme endogène Insulinome Dysfonction des cellules $\beta$ NIPHS PGBH Hypoglycémie autoimmune Anticorps contre le récepteur à l'insuline Sécrétagogue de l'insuline
	Hypoglycémie accidentelle, factice ou provoquée par un tiers

**Tableau 4 : Causes possibles de l'hypoglycémie chez l'adulte.** NIPHS : Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome, PGBH : Post Gastric Bypass Hypoglycemia. Modifié d'après Cryer *et al.*(29).

### 1. Patient malade ou prise médicamenteuse connue

Les causes médicamenteuses, la prise d'alcool, les insuffisances d'organes et les déficits hormonaux seront rapidement détectés lors d'un bilan clinico-biologique. L'origine paranéoplasique sera confirmée par la présence de précurseurs de l'IGF-II (*Insulin-like Growth Factor II*)(31).

### 2. Patient sain en apparence

Physiologiquement, la sécrétion de l'insuline se fait à partir de la préproinsuline, clivée en proinsuline, puis en C-peptide et insuline. Le profil biologique mesuré lors de l'épreuve de jeûne va permettre d'orienter vers les différentes causes (Tableau 5).

#### A. Profils biologiques de l'épreuve de jeûne

Quatre profils peuvent être observés :

- Une augmentation de la proinsuline et du C-peptide associée à l'augmentation de l'insuline signe une origine endogène de l'hyperinsulinisme.

- La prise cachée de sécrétagogues de l'insuline (antidiabétiques oraux), accidentelle ou volontaire, est responsable d'une sécrétion endogène d'insuline. Le profil biologique lors de l'épreuve de jeûne sera donc similaire à celui d'un insulinome. Un dosage des sulfamides est donc systématiquement réalisé lors d'une épreuve de jeûne.
- L'injection d'insuline aura pour conséquence un profil biologique différent lors de l'épreuve de jeûne avec une insulinémie augmentée de façon isolée, la proinsuline et le C-peptide étant effondrés.
- Les hypoglycémies auto-immunes présentent un profil d'hyperinsulinisme endogène avec insuline, proinsuline et C-peptide augmentés ; c'est le dosage des anticorps anti-insuline qui pose le diagnostic.

Symp-tômes	Glycémie (mg/dL)	Insuline ( $\mu$ UI/mL)	C-peptide (nmol/L)	Proinsuline (pmol/L)	Présence d'une substance spécifique	Diagnostic
Non	<55	<3	<0,2	<5	Non	Sujet sain
Oui	<55	>>3	<0,2	<5	Non	Insuline exogène
Oui	<55	$\geq$ 3	$\geq$ 0,2	$\geq$ 5	Non	Insuline endogène
Oui	<55	$\geq$ 3	$\geq$ 0,2	$\geq$ 5	Sulfamides	Anti diabétique oral
Oui	<55	>>3	>>0,2	>>5	Anticorps	Origine auto-immune

**Tableau 5 : Profils biologiques lors de l'épreuve de jeûne selon l'étiologie.** Modifié d'après Cryer et al.(29).

## B. Cas de l'hyperinsulinisme endogène

Les diagnostics différentiels les plus difficiles à éliminer sont les dysfonctions des cellules  $\beta$ , qui peuvent présenter un profil biologique similaire à un insulinome lors d'une épreuve de jeûne, ou au contraire, une épreuve de jeûne négative. Dans ce cadre, rentrent d'une part le syndrome d'hypoglycémie pancréatogène sans insulinome (*Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome*, NIPHS), anciennement appelé nésioblastose, et d'autre part les hypoglycémies post-gastric bypass (*Post Gastric Bypass Hypoglycemia*, PGBH).

### i. NIPHS

En 1937, Laidlaw(32) définit pour la première fois la nésioblastose comme une prolifération excessive diffuse d'îlots dans le parenchyme à partir des canaux pancréatiques. Elle sera appelée progressivement hypoglycémie hyperinsulinémique persistante (*Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy*, PHHI), puis

hyperinsulinisme congénital (*Congenital HyperInsulinism*, CHI). Pendant longtemps, elle est considérée comme une particularité pédiatrique(33). A partir de 1994, des mutations des récepteurs aux sulfonylurés(34) et d'une sous-unité du canal K<sup>+</sup>-ATP dépendant(35) sont identifiées chez certains de ces patients. Depuis, de nombreuses autres mutations ont été identifiées, touchant aussi bien des canaux que des enzymes impliqués dans le métabolisme du glucose(36), faisant de la CHI une pathologie génétique néonatale, à la symptomatologie très sévère et dont le traitement difficile fait appel à une pancréatectomie quasi-totale(37). Des cas de forme moins sévère ont également été décrits chez l'adulte(38).

Cependant, à partir des années 1980, commencent à apparaître des descriptions de cas de nésidioblastose chez l'adulte(39). La pathologie adulte prend progressivement le nom de syndrome d'hypoglycémie pancréatogène sans insulinome (*Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome*, NIPHS)(40). Ces formes sont moins sévères que les formes pédiatriques et d'apparition plus tardive. Les hypoglycémies prédominent en période post-prandiale(41). D'étiologie inconnue, aucune cause génétique n'a, à ce jour, été retrouvée(40).

## ii. PGBH

Les hypoglycémies post-gastric bypass représentent une complication rare mais bien connue du gastric bypass, avec une prévalence allant de 0,2 à 9%(41). Ces hypoglycémies arrivent à distance du bypass, souvent plusieurs mois voire un an après(42). Elles surviennent exclusivement en post-prandial tardif et sont à différencier du *dumping* syndrome, sensation de malaise en post-prandial précoce sans hypoglycémie associée, dû à une hyperosmolarité dans l'intestin grêle suite à l'arrivée rapide des nutriments(43). Les causes de ces hypoglycémies ne sont pas connues. Cependant, en raison de leur sévérité et des mauvais résultats du traitement médical (règles hygiéno-diététiques, sulfamide hyperglycémiant), certains patients ont recours à des pancréatectomies partielles pour tenter de contrôler leurs symptômes. L'étude des pièces de résection a suggéré l'existence de nésidioblastose chez ces patients(44), mais cette hypothèse reste controversée(45). Une autre hypothèse avancée est une réponse excessive à la sécrétion augmentée de GLP-1 dans les suites du gastric bypass(46). La PGBH serait alors une

conséquence d'une hyperfonction des cellules  $\beta$  plutôt qu'une augmentation de leur nombre(42).

En pratique clinique, ces présentations peuvent s'entremêler : un insulinome peut se développer chez un patient présentant un antécédent de bypass, avec ou sans PGBH(47) ou chez un patient diabétique de type 1 sous insuline(48), rendant le diagnostic encore plus complexe.

## *Traitement*

### 1. Traitement chirurgical

En procédant à son exérèse, la chirurgie est le seul traitement curatif de l'insulinome. C'est actuellement le *gold standard*. Ses modalités seront abordées dans le paragraphe « Modalités des traitements chirurgicaux » (Page 14). Elle n'est pas toujours réalisable, en particulier en cas d'insulinome occulte (insulinome non localisé, cas de plus en plus rare), en cas d'insulinome malin métastatique, ou lorsque le rapport bénéfice/risque n'est pas en faveur (patient âgé/chirurgie pancréatique majeure).

Dans l'attente du traitement chirurgical ou chez les patients chez qui la chirurgie n'est pas recommandée ou refusant la chirurgie, un traitement médical est mis en place afin de contrôler le syndrome sécrétoire et d'éviter la survenue d'hypoglycémies sévères.

### 2. Traitement médical

#### A. Règles hygiéno-diététiques

Afin de prévenir les hypoglycémies, il est conseillé aux patients d'éviter le jeûne prolongé, de fractionner leur prise alimentaire et de favoriser un apport fréquent de sucres complexes. Cette stratégie est déjà souvent adoptée spontanément par les patients avant tout diagnostic sous forme de grignotage pour contrôler les symptômes.

#### B. Le diazoxide

Il s'agit d'un sulfamide non diurétique de la famille des benzothiazines qui possède une action hyperglycémiant. Le diazoxide a été initialement développé dans les années 1960 comme anti-hypertenseur(49). Rapidement, son effet hyperglycémiant est mis en évidence et il s'impose comme le traitement de

l'insulinome(50). Il inhibe directement la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  en ouvrant les canaux potassiques dépendant de l'ATP. Il a également un effet hyperglycémiant en favorisant la glycogénolyse hépatique(51). Son efficacité est bonne : 59% des patients sont asymptomatiques sous diazoxide, 38% voient une amélioration des symptômes(52). Ses effets secondaires courants sont la rétention hydro-sodée, l'hirsutisme et les troubles digestifs fonctionnels (nausées, vomissements) (<https://www.vidal.fr/substances/1233/diazoxide>), mais sont peu sévères en règle générale(52).

#### C. Les analogues de la somatostatine

En cas d'intolérance au diazoxide, ou chez les patients sous traitement médical au long cours, un traitement par analogue de la somatostatine peut être proposé. Initialement controversé, en raison de la faible expression des récepteurs de la somatostatine dans les insulinomes comparativement aux cellules  $\beta$  normales(53), ce traitement semble être efficace chez plus de la moitié des patients(54). Il peut être instauré en pré en cas d'intolérance au diazoxide ou bien au long cours chez des patients contre-indiqués pour la chirurgie.

#### D. Glucose intra-veineux

En cas d'intolérance au diazoxide et d'échec des analogues de la somatostatine, un apport continu intra-veineux en glucose sous monitoring glycémique peut être instauré, dans l'attente de la chirurgie.

### 3. Traitements instrumentaux

D'autres alternatives instrumentales sont décrites, comme l'ablation par radiofréquence(55) ou l'alcoolisation de l'insulinome, mais celles-ci sont à réserver chez des patients bien sélectionnés, chez qui la chirurgie n'est pas recommandée ou qui refusent la chirurgie (56).

### *Modalités des traitements chirurgicaux*

Le traitement chirurgical de l'insulinome consiste en la résection complète de celui-ci. Sa localisation est donc primordiale afin de réaliser un geste efficace mais en conservant le plus de parenchyme sain possible afin d'éviter les complications au long cours.



## 1. Voie d'abord

Traditionnellement, une laparotomie bi-sous costale était réalisée, permettant un abord large du pancréas et une exploration de celui-ci dans sa globalité (Figure 4)(9). Dès la fin des années 1990, avec l'avènement de la coelioscopie, une prise en charge mini invasive se développe(57).

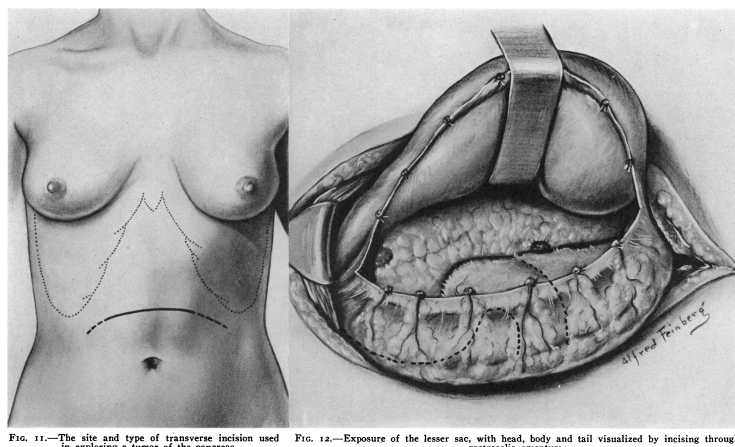


FIG. 11.—The site and type of transverse incision used in exploring a tumor of the pancreas. FIG. 12.—Exposure of the lesser sac, with head, body and tail visualized by incising through gastrocolic omentum.

**Figure 4 : Voie d'abord de l'insulinome décrite par Whipple et Frantz.** A gauche, tracé de l'incision de laparotomie bi-sous costale pour l'exploration de l'insulinome. A droite, représentation de l'arrière cavité des épiploons ouverte par section du ligament gastrocolique, permettant l'exploration de l'intégralité du pancréas. D'après Whipple et Frantz(9).

## 2. Déroulé de l'intervention

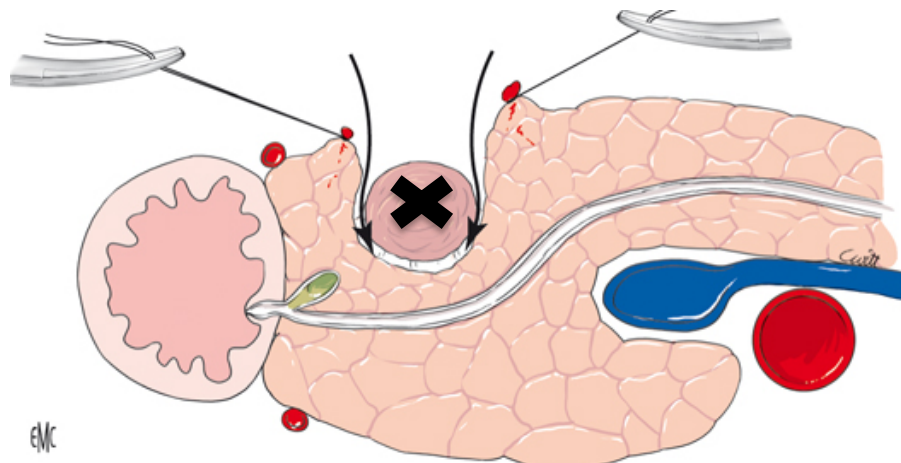
Une exploration de la cavité péritonéale est réalisée, à la recherche de lésions hépatiques ou d'un envahissement ganglionnaire, pouvant modifier la stratégie chirurgicale. Un décollement colo-épiploïque est réalisé afin d'ouvrir l'arrière cavité des épiploons et de permettre l'accès au pancréas. On poursuit ensuite par l'exploration du pancréas, à la recherche de la tumeur. Initialement, il était réalisé une mobilisation du cadre duodéno-pancréatique par une manœuvre de Kocher afin de pouvoir explorer le pancréas dans son entièreté par la palpation(9). Le développement de l'échographie peropératoire apporte une aide à la localisation des lésions(58) et permet d'éviter des manœuvres extensives potentiellement délétères pour une exploration poussée de celui-ci. L'échographie permet également de repérer la position des lésions par rapport au canal de Wirsung et aide à la décision du geste chirurgical. C'est le développement de cette échographie peropératoire, en parallèle de l'amélioration des techniques d'imagerie préopératoire, qui rend possible l'intervention en coelioscopie(59), où la palpation n'est pas possible. La coelioscopie n'est cependant pas accessible dans toutes les situations(60). En cas d'impossibilité de localiser la lésion, il est recommandé de convertir en laparotomie.

### 3. Gestes chirurgicaux

#### A. Enucléation

L'insulinome étant une tumeur majoritairement bénigne, de petite taille et encapsulée, il est possible dans le cas de petites tumeurs (<2cm), affleurant la capsule ou non, de procéder à une énucléation de la lésion, en passant dans le plan de clivage existant entre la lésion et le parenchyme pancréatique sain (Figure 5)(61). Celle-ci peut se réaliser à la fois par laparotomie ou par laparoscopie. L'abord laparoscopique se prête volontiers aux tumeurs des deux bords, de la face antérieure du pancréas ou à développement exopancréatique. La laparotomie est recommandée pour les tumeurs situées dans des zones moins accessibles, en particulier les lésions de la tête ou bien les lésions profondes au contact du canal. Le risque principal de l'énucléation est la plaie du canal principal, avec pour conséquence la fistule pancréatique. Une échographie peropératoire est réalisée pour localiser la lésion si celle-ci n'est pas visible/palpable et étudier la distance avec le canal pancréatique principal.

L'énucléation n'est pas recommandée en cas de tumeur profonde directement au contact du canal de Wirsung, en cas de tumeur mal limitée ou en cas de signes de malignité.



**Figure 5 : Technique chirurgicale de l'énucléation.** L'insulinome, marqué par une croix, est énucléé en passant dans un plan de clivage avec la parenchyme sain. D'après Sauvanet et Dokmak(61).

#### B. Pancréatectomie gauche

Elle peut être plus ou moins élargie vers la droite et concerne les tumeurs de l'isthme, du corps ou de la queue qui ne peuvent pas être énucléées. La rate peut être conservée en absence de signes de malignité(62). Les deux voies d'abord sont

envisageables. Le parenchyme sain restant peut être utilisé pour une auto transplantation d'îlots en absence de signe de malignité.

#### C. Duodénectomie pancréatique céphalique

La duodénectomie pancréatique céphalique (DPC) n'est qu'exceptionnellement réalisée dans la chirurgie des insulinomes, en raison de sa forte morbidité et du faible potentiel malin de l'insulinome. Elle est à réserver aux insulinomes malins opérables d'emblée et exceptionnellement à une grosse lésion de la tête non énucléable chez un patient jeune(63). En cas d'insulinomes multiples, ces gestes peuvent être combinés. Un drain interne transwirsungien peut être mise en place par voie endoscopique en préopératoire en cas de suspicion de lésion proche du Wirsung, afin d'aider au repérage de celui-ci.

#### D. Pancréatectomie totale

Autrefois parfois réalisée en cas d'insulinome occulte, elle est désormais à bannir, devant faire préférer une laparotomie blanche et la réalisation de nouveaux examens d'imagerie, en raison du diabète très sévère qu'elle entraîne avec un risque d'hypoglycémies létales liées à l'absence de sécrétion de glucagon(64).

### 4. Complications du traitement chirurgical

#### A. Précoces

Le risque principal de la chirurgie pancréatique est la fistule pancréatique. Son incidence est de l'ordre de 3-45%(65) et la mortalité en cas de fistule sévère peut atteindre 28%(66). Celle-ci est favorisée par une obésité viscérale et une infiltration adipeuse du pancréas(67).

#### B. Tardives

La résection pancréatique est associée à un risque d'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Ce risque est d'autant plus important que la résection est importante (risque d'insuffisance pancréatique à 5 ans de 58% après DPC, 29% après pancréatectomie gauche, 3% ans après énucléation)(68). Une épargne parenchymateuse est donc particulièrement importante dans les formes multiples, en particulier dans le cas de NEM 1.

## *Bilan morphologique*

### 1. Techniques d'imagerie non invasives

#### A. Echographie abdominale

L'échographie abdominale est une technique d'imagerie non invasive, non irradiante, largement disponible. Elle a l'inconvénient d'être dépendante de l'opérateur, de la morphologie du patient et de la localisation de la lésion (visibilité moindre en cas de lésion de la tête ou de la queue). Sa sensibilité n'est pas bonne (32,6% (0-86,5%)(17)). En échographie, l'insulinome apparaît classiquement comme une lésion nodulaire homogène, bien limitée et hypoéchogène(69).

#### B. Tomodensitométrie (TDM)

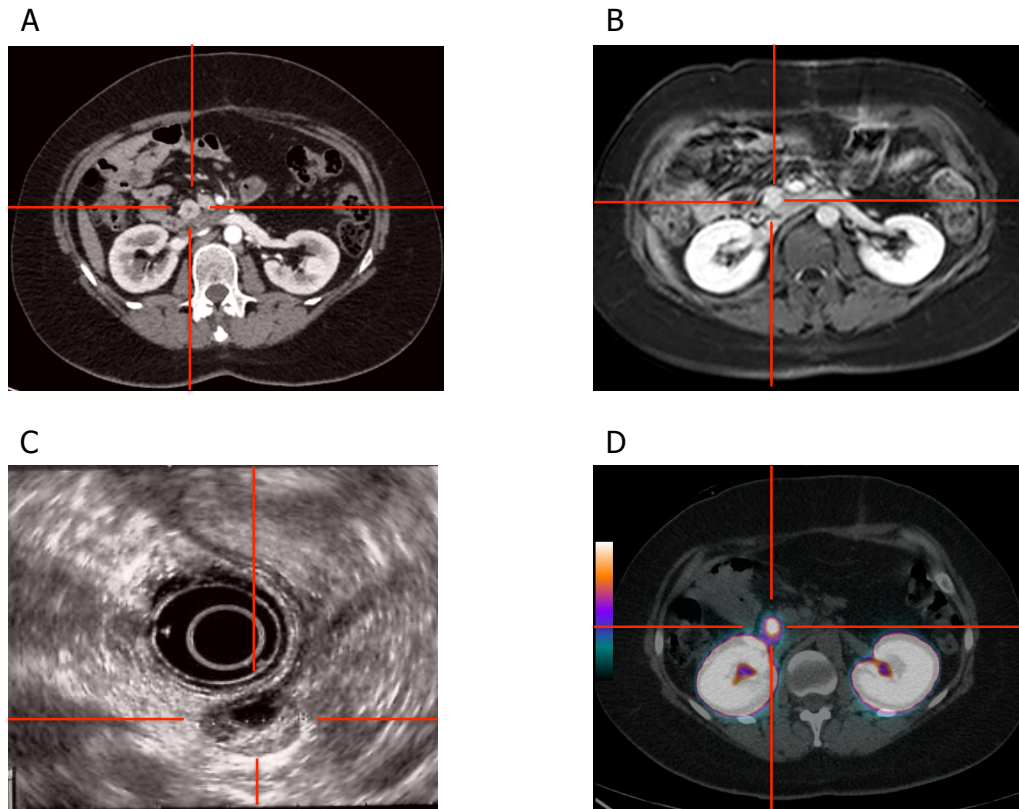
La tomodensitométrie ou scanner est une technique d'imagerie non invasive, largement disponible, mais irradiante. En plus de la localisation de l'insulinome, le scanner permet de visualiser ses rapports avec les structures environnantes et de rechercher une extension ganglionnaire ou métastatique au foie. Sa sensibilité est très variable dans la littérature (0-100%(17)) du fait de séries anciennes. L'amélioration technique, associée au développement des scanners en coupes fines multi-barrettes double source, l'acquisition multiphasique et les reconstructions 3D, a grandement amélioré sa sensibilité diagnostique (24% dans les années 90 contre 80% dans les années 2000)(70). C'est actuellement l'examen de première intention. Les lésions détectées par TDM sont typiquement des nodules bien limités, isodenses en absence d'injection, avec un réhaussement homogène hyperdense par rapport au parenchyme pancréatique après injection de produit de contraste à la phase artérielle (Figure 6A) et hypodense à la phase portale(69).

#### C. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM pancréatique est une technique d'imagerie non invasive, non irradiante, mais dont la disponibilité est plus limitée que le scanner. Sa résolution spatiale est moins bonne que le scanner, mais sa forte résolution de contraste peut permettre la visualisation de petites lésions. De la même façon que le scanner, sa sensibilité est très variable dans la littérature (0-100%(17)). Les progrès techniques, et notamment les séquences de diffusion, ont permis d'améliorer grandement sa sensibilité diagnostique (43% dans les années 90 contre 70% dans les années 2000)(70). Les lésions observées en IRM seront typiquement des nodules bien limités, hypointenses

en T1 par rapport au parenchyme pancréatique et hyperintenses en T2, avec un réhaussement homogène après injection de gadolinium (Figure 6B)(69).

En marge des lésions typiques hypoéchogènes, hypervasculaires après injection de produit de contraste, il existe également des insulinomes atypiques isoéchogènes(71), calcifiés ou kystisés(69) pouvant rendre la localisation complexe.



**Figure 6 : Bilan d'imagerie d'un insulinome.** Le croisement des traits rouges indique la lésion. (A) TDM avec injection de produit de contraste, phase artérielle ; (B) IRM avec injection de gadolinium, phase artérielle ; (C) écho-endoscopie ; (D) TEP à l'exendine.

## 2. Techniques d'imagerie invasives

### A. Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie est une technique d'imagerie invasive non irradiante réalisée sous anesthésie générale. Elle permet une analyse fine de la glande pancréatique du fait de sa forte résolution spatiale et permet de préciser les rapports de la lésion avec le canal pancréatique principal. Sa sensibilité est assez bonne (autour de 90%(72)) mais varie en fonction des contraintes anatomiques de la région d'intérêt : de 40% dans la queue à 92,6% dans la tête qui se visualise plus facilement(73). L'intérêt majeur de l'écho-endoscopie est de pouvoir réaliser une biopsie de la lésion à l'aiguille afin d'avoir une confirmation

anatomopathologique(74), particulièrement utile en cas de lésions multiples. En écho-endoscopie, l'aspect de l'insulinome est le même qu'en échographie : une lésion nodulaire homogène, bien limitée et hypoéchogène (Figure 6C)(69).

## B. Artériographie

L'artériographie est une technique d'imagerie invasive et irradiante, qui n'est, de nos jours, plus utilisée. Par ponction fémorale, le tronc coélique et l'artère mésentérique supérieure étaient cathétérisés, puis l'injection de produit de contraste permettait de voir un blush en regard de l'insulinome hypervasculaire. Initialement décrite comme ayant une sensibilité proche de 90%(75), celle-ci a, par la suite, été remise en question devant des sensibilités plus basses (29%(76)) et le développement des techniques non invasives.

### 3. Technique de localisation fonctionnelle : stimulation calcique intra artérielle avec prélèvement veineux (SACS)

Cette technique invasive consiste à cathétériser sélectivement l'artère gastroduodénale, splénique ou mésentérique supérieure pour injecter du gluconate de calcium. Celui-ci va entraîner une sécrétion d'insuline par la tumeur. Des prélèvements veineux sont réalisés soit en veine porte, soit en veine sus-hépatique afin de doser l'insuline(77). La hausse du taux d'insuline suite à une stimulation donnée traduit la présence de l'insulinome dans la région vascularisée par l'artère stimulée. L'augmentation du taux d'insuline dans toutes les régions est en faveur d'une nésioblastose et non d'un insulinome. La SACS ne permet que la régionalisation de la lésion et non sa localisation, ni son rapport avec les structures de voisinage. Les sensibilités rapportées sont élevées (84 à 90%(76),(78)). A noter, cette technique peut être couplée à une artériographie dans le même temps. Du fait de son caractère très invasif, cette technique n'est qu'exceptionnellement réalisée.

### 4. Techniques d'imagerie fonctionnelle

Devant le manque de spécificité des techniques d'imagerie classique et l'invasivité de la SACS, des techniques d'imagerie nucléaire ont été développées pour améliorer la localisation de l'insulinome.

## A. Imagerie aux analogues de la somatostatine

### i. L'Octréoscan®

Il s'agit de la technique scintigraphique de référence en ce qui concerne les tumeurs neuroendocrines. C'est une technique d'imagerie non invasive mais irradiante, qui utilise comme marqueur un analogue de la somatostatine, l'octréotide, marqué à l'Indium-111, ciblant spécifiquement les récepteurs de la somatostatine, en particulier SST2. Du fait de la baisse d'expression des récepteurs de la somatostatine dans l'insulinome(53), sa sensibilité pour la détection de l'insulinome est moyenne (environ 50%(79)). Pour améliorer sa résolution spatiale, elle peut être couplée au scanner.

### ii. TEP aux analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68

Appelées DOTA-TOC, DOTA-NOC, ou DOTA-TATE selon l'analogue utilisé (respectivement Tyr3-octréotide, Nal3-octréotide ou Tyr3-octréotate ; leurs affinités pour les différents récepteurs à la somatostatine diffèrent), ces techniques ont été développées afin d'améliorer la mauvaise résolution spatiale de l'Octréoscan®. Plus sensibles que celui-ci en ce qui concerne les tumeurs neuroendocrines, elles souffrent également du manque d'expression des récepteurs de la somatostatine par l'insulinome (sensibilité par patient = 25%(80)). Elles peuvent également être couplée au scanner ou à l'IRM, mais ne sont disponibles que dans certains centres.

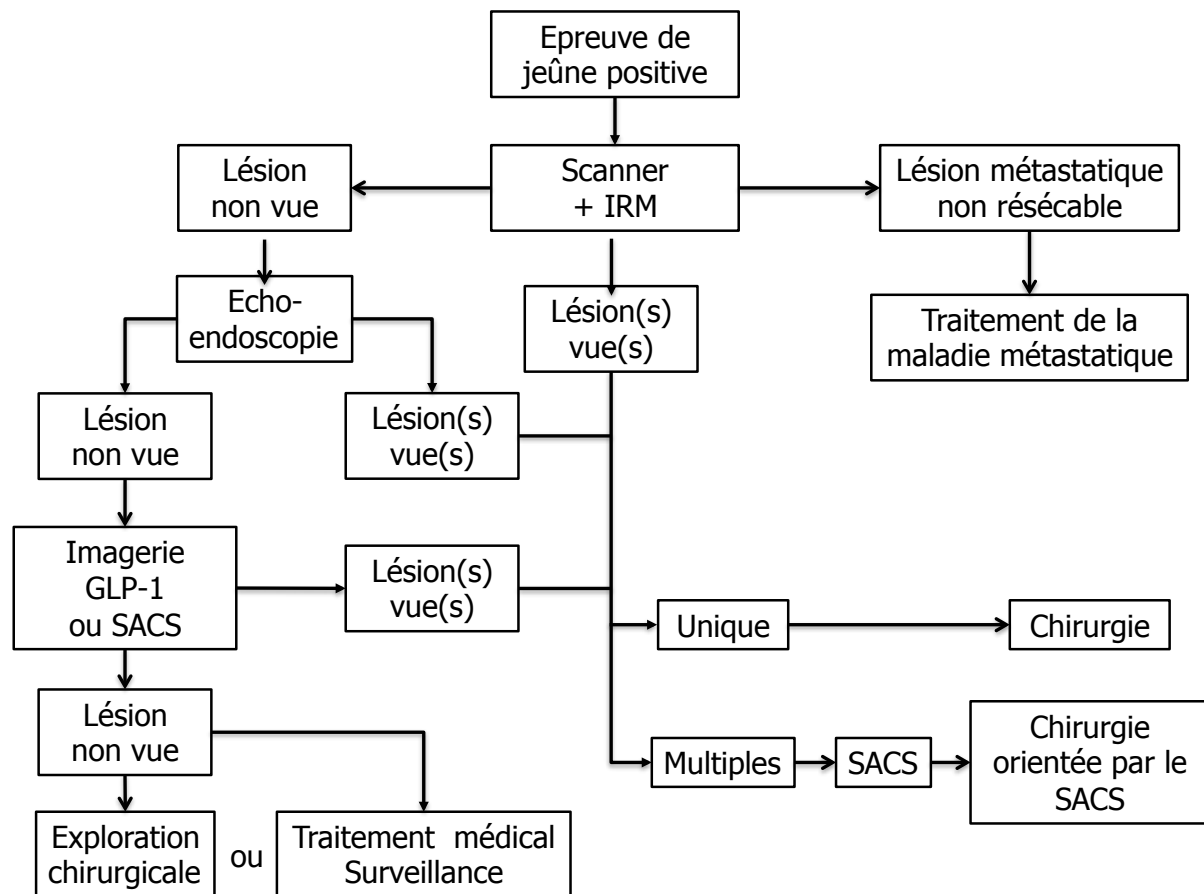
## B. Imagerie aux analogues du *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1)

Cette technique d'imagerie repose sur l'utilisation de l'exendine-4, un agoniste des récepteurs du GLP-1, ceux-ci étant particulièrement exprimés par les cellules de l'insulinome(81). Elle est développée sous forme de scintigraphie, avec l'exendine-4 marquée à l'Indium-111(82), ou sous forme de TEP, avec l'exendine-4 marquée au Gallium-68(83), cette dernière étant plus sensible. L'imagerie à l'exendine-4 se distingue des autres techniques d'imagerie par sa spécificité pour l'insulinome (Figure 6D), particulièrement importante en cas de lésions multiples. Elle est, pour l'instant, réservée à quelques centres dans le cadre de protocoles d'étude.

## 5. Recommandations

L'ENETS a sorti en 2016 des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des insulinomes(24), venant compléter celles de 2012(84) (Figure 7).

C'est la première fois que l'imagerie nucléaire fonctionnelle entre dans les recommandations de la prise en charge de l'insulinome.



**Figure 7 : Arbre décisionnel des examens morphologiques recommandés en cas de suspicion d'insulinome avec épreuve de jeûne positive.** Modifié d'après Falconi *et al.*(24).

Chez un patient cliniquement suspect d'insulinome, le diagnostic doit être confirmé par une épreuve de jeûne positive. Le bilan morphologique de première intention comprend un scanner et une IRM. En cas de lésion non métastatique unique, aucun autre examen morphologique n'est recommandé avant la chirurgie. En cas de lésions non métastatiques multiples, une localisation fonctionnelle par SACS est recommandée et la chirurgie se base alors sur le résultat du SACS. En absence de visualisation de la lésion après scanner et IRM, la réalisation d'une écho-endoscopie est recommandée. Si l'écho-endoscopie ne visualise pas la lésion, il est alors recommandé une localisation fonctionnelle par imagerie aux analogues du GLP-1 ou par SACS.



## Bilan complémentaire en cas de NEM 1

En cas de NEM 1 connue ou suspectée (jeune âge de survenue, deux atteintes cardinales), un bilan complémentaire (Tableau 6)(20) doit être réalisé afin de rechercher d'autres atteintes pouvant nécessiter une prise en charge avant l'insulinome (hyperparathyroïdie, tumeurs malignes) ou dans le même temps (autre tumeur duodéno pancréatique, en particulier gastrinome). Celui-ci comprend :

- dosage de la calcémie et de la PTH à la recherche d'une atteinte parathyroïdienne
- dosage de la gastrine, de la chromogranine A, du polypeptide pancréatique, du glucagon et du VIP à la recherche d'une autre atteinte duodéno pancréatique
- dosage de la prolactine et de l'IGF1, et réalisation d'une IRM ou d'un scanner hypophysaire à la recherche d'une atteinte antéhypophysaire

Si la NEM 1 n'était pas connue, une recherche de mutation génétique est également à réaliser ainsi qu'une consultation génétique.

Glande explorée	Dosages biologiques	Imagerie
Parathyroïde	Calcium, PTH	-
Pancréas	Gastrine Chromogranine A Polypeptide pancréatique Glucagon VIP	Déjà réalisée pour le bilan de l'insulinome
Antéhypophyse	Prolactine IGF-I	IRM hypophysaire
Surrénale	Aucun sauf signes cliniques	Déjà réalisée pour le bilan de l'insulinome
Bronche/Thymus	-	Scanner ou IRM thoracique

**Tableau 6 : Examens complémentaires à réaliser en cas de NEM 1 connue ou suspectée.**  
Modifié d'après Thakker *et al.*(20).

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'apport des nouvelles techniques d'imagerie, en particulier l'imagerie fonctionnelle aux analogues du GLP-1, sur la prise en charge chirurgicale de l'insulinome, sporadique ou associée à une NEM 1.

## Patients et méthodes

### *Patients*

De janvier 2000 à décembre 2017, 54 patients ont été traités chirurgicalement pour un insulinome dans le service de Chirurgie Générale et Endocrinienne à l'Hôpital Claude Huriez (Centre Hospitalier Universitaire de Lille). Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers des patients et enregistrées dans une base de données Excel. Une déclaration de cette base de données a été réalisée auprès de la CNIL. Le recueil des données concernant les dernières nouvelles a été effectué auprès des professionnels de santé en charge des patients ou auprès des patients.

Tous les patients présentant un insulinome, sporadique ou associé à une NEM 1, opérés ont été inclus. Une NEM 1 était suspectée en cas d'atteinte parathyroïdienne, hypophysaire ou pancréatique associée, d'âge jeune, de tumeurs multiples ou en cas d'antécédent familial de NEM 1. L'âge correspondait à l'âge au diagnostic. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) correspondait à l'IMC lors de la consultation d'anesthésie. Le score ASA (Annexe 4) était évalué lors de la consultation d'anesthésie.

### *Diagnostic clinique et biologique*

L'insulinome était suspecté devant la présence de signes neuroglucopéniques ou adrénérgiques en regard d'une glycémie veineuse basse (<55mg/dL).

Le diagnostic était affirmé lors d'une épreuve de jeûne remplissant les critères suivants : glycémie veineuse <55mg/dL, insulinémie  $\geq 3\mu\text{UI/mL}$ , C-peptide plasmatique  $\geq 0,6\text{ng/mL}$  (0,2nmol/L), proinsuline plasmatique  $\geq 5,0\text{pmol/L}$ . Lorsque l'épreuve de jeûne n'était pas réalisée, le diagnostic était confirmé si les critères biologiques étaient remplis lors d'un prélèvement à jeun.

Le délai diagnostic correspondait au délai entre le début des symptômes et la date de début d'exploration de l'insulinome. La prise de poids correspondait à la prise de poids entre le début des symptômes et le début de la prise en charge chirurgicale. Les symptômes correspondaient aux symptômes présentés par le patient lors des épisodes d'hypoglycémie précédant sa prise en charge. Le traitement médical était le traitement instauré dans l'intervalle entre le diagnostic de

l'insulinome et la prise en charge chirurgicale. La glycémie minimale correspondait à la glycémie minimale mesurée lors de l'épreuve de jeune.

L'hyperparathyroïdie était définie par l'existence d'une hyperparathyroïdie primaire avec une hypercalcémie  $>105\text{mg/L}$  et une hyperparathormonémie en regard d'un taux de vitamine D normal et d'une hypercalciurie  $>400\text{mg/24h}$ .

### *Bilan morphologique*

Un bilan morphologique était réalisé pour chaque patient, comprenant un ou plusieurs examens d'imagerie parmi l'échographie abdominale, le scanner, l'IRM, l'écho-endoscopie, l'Octréoscan®, l'imagerie aux analogues du GLP-1, la TEP FDG, la TEP F-DOPA, l'artériographie et la SACS. Le nombre et le type d'examens réalisés étaient à la discrétion du médecin en charge du bilan.

### *Technique chirurgicale*

Tous les patients ont été opérés par la même équipe chirurgicale selon la même technique. L'intervention était réalisée sous anesthésie générale. Il était réalisé soit une laparotomie bi-sous costale, soit une coelioscopie. Une exploration de la cavité péritonéale était réalisée afin de rechercher un envahissement métastatique. L'arrière cavité des épiploons était ouverte soit par décollement colo épiploïque, soit par section du ligament gastrocolique. Par laparotomie, l'intégralité de la glande pancréatique était palpée à la recherche d'une lésion. Une manœuvre de Kocher était réalisée si nécessaire pour explorer la face postérieure de la tête. Une échographie peropératoire était réalisée dans le même temps à la recherche d'une lésion si celle-ci n'était pas palpée ou bien pour préciser ses rapports avec le canal de Wirsung si elle était déjà identifiée. La lésion était alors réséquée soit par énucléation, soit par pancréatectomie gauche, soit par duodéno pancréatectomie céphalique selon sa taille, sa localisation et le nombre de lésions. Par coelioscopie, une échographie peropératoire était réalisée dans la zone d'intérêt afin de rechercher la lésion qui pouvait être visible à l'œil nu et de préciser sa localisation par rapport au Wirsung. La lésion était alors réséquée par énucléation ou pancréatectomie gauche. En cas de duodéno pancréatectomie céphalique, en cas de saignement non contrôlable ou en cas de difficultés techniques, une conversion était réalisée. Une cholécystectomie était parfois associée dans le même temps opératoire. Un drainage était mis en place en fin d'intervention. Un dosage peropératoire de la glycémie et de

l'insuline, ainsi qu'un test à la sécrétine en fin d'intervention, permettait de s'assurer de la bonne ablation de la lésion.

La durée anesthésique correspondait au délai entre l'induction et l'extubation. La durée de chirurgie correspondait au délai entre l'incision et la fin de la fermeture cutanée. Les pertes sanguines étaient estimées à partir de la feuille d'anesthésie.

### *Examen anatomopathologique*

La pièce opératoire était envoyée pour examen extemporané afin de confirmer l'exérèse puis pour examen définitif. Une analyse macroscopique de la lésion était réalisée puis une analyse microscopique de l'architecture de la tumeur après coloration à l'hématoxyline éosine safran (HES) était réalisée. L'index mitotique était évalué, ainsi que la présence d'un envahissement vasculaire ou d'un engainement périnerveux. Une étude immunohistochimique était ensuite réalisée pour confirmer la nature neuroendocrine à l'aide d'anticorps anti-chromogranine A et anti-synaptophysine, la sécrétion d'insuline à l'aide d'anticorps anti-insuline. Une sécrétion polyhormonale était recherchée à l'aide d'anticorps anti-somatostatine, anti-gastrine, anti-polypeptide pancréatique. L'activité Ki67 était évaluée à l'aide de l'anticorps anti-MIB1. En cas de prélèvement ganglionnaire associé, le nombre de ganglions et la présence d'une invasion tumorale étaient évalués. La lésion était classée suivant la classification OMS 2017 (Annexe 1) et la classification TNM 2017 (Annexe 2).

### *Rendement diagnostic*

Une analyse des examens d'imagerie était réalisée à l'issue de l'intervention et de l'examen anatomopathologique. Les lésions décrites lors du bilan morphologique préopératoire étaient alors classées de la façon suivante :

- Vrai positif (VP) si la lésion décrite en préopératoire correspondait à un insulinome
- Faux positif (FP) si la lésion décrite en préopératoire ne correspondait pas à un insulinome
- Vrai négatif (VN) si aucune lésion n'était décrite en préopératoire et qu'il ne s'agissait pas d'un insulinome
- Faux négatif (FN) si l'insulinome n'était pas décrit en préopératoire à tort.

La sensibilité par lésion ( $Se_L$ ) était définie de la façon suivante :  $Se_L = \frac{VP}{VP+FN}$ .

La spécificité par lésion ( $Sp_L$ ) était définie de la façon suivante :  $Sp_L = \frac{VN}{VN+FP}$ .

On considérait un diagnostic correct si la description morphologique préopératoire d'un examen donné correspondait à la situation peropératoire. La sensibilité par patient ( $Se_P$ ) était définie comme le rapport entre le nombre de diagnostics corrects et le nombre d'examens réalisés.

Le rapport de vraisemblance positif (RV+) représentait la vraisemblance d'obtenir un test positif chez des patients atteints de la maladie, rapporté à la vraisemblance d'obtenir un test positif chez des patients non atteints, et était défini de la façon suivante :  $RV+ = \frac{Se}{1-Sp}$ . Un examen était dit discriminant quand son RV+ est supérieur à 10(85).

### *Suivi et complications postopératoires*

Le délai d'hospitalisation correspondait au délai d'hospitalisation lors de la chirurgie initiale et excluait un éventuel séjour lors d'une réhospitalisation. Les complications étaient classées selon la classification de Dindo Clavien (Annexe 3) et les fistules pancréatiques selon la classification de l'ISGPS(65).

### *Suivi et complications à long terme*

La durée de suivi correspondait au délai entre la chirurgie et la date de dernières nouvelles. La récurrence était définie par la survenue d'épisodes d'hypoglycémie associée à une glycémie veineuse <55mg/dL, insulïnémie >3 $\mu$ UI/mL, C-peptide plasmatique  $\geq$ 0,6ng/mL (0,2nmol/L), proinsuline plasmatique  $\geq$ 5,0pmol/L. La survenue d'un diabète était définie par une glycémie à jeun >126mg/dL ou une glycémie à n'importe quel moment >200mg/dL.

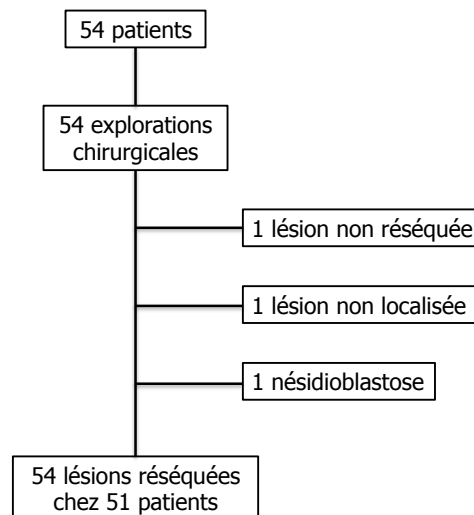
### *Analyse statistique*

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0 (IBM Corporation, Los Angeles, CA). Les variables continues non biologiques étaient exprimées en médiane (valeurs extrêmes), les valeurs continues biologiques étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard. Elles étaient comparées à l'aide du test de Mann-Whitney. Les variables discrètes ont été comparées à l'aide du test de Fisher. Les valeurs de p inférieures ou égales à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

## Résultats

### *Caractéristiques préopératoires*

Entre janvier 2000 et février 2018, 54 patients ont été pris en charge chirurgicalement de leur insulinome (Figure 8). Sur les 54 explorations, 51 patients ont bénéficié de la résection de 54 lésions. Une lésion n'a pas été réséquée : il s'agissait d'une lésion de la tête du pancréas nécessitant une duodéno pancréatectomie céphalique, chez une patiente âgée bien contrôlée par le traitement médicamenteux. Une autre lésion localisée en préopératoire au niveau de l'uncus n'a pas été retrouvée en peropératoire et il a été décidé de ne pas réaliser de pancréatectomie semi-aveugle, guidée par le bilan morphologique chez une patiente jeune à la symptomatologie modérée. Enfin, chez une patiente, aucune lésion n'a été retrouvée et l'examen anatomopathologique de la pièce de pancréatectomie gauche mettait en évidence une nésioblastose diffuse.



**Figure 8 :** Organigramme de l'étude.

Les résultats suivants concernent donc 53 patients porteurs d'insulinomes, la patiente atteinte de nésioblastose ayant été exclue de l'analyse, à l'exception de l'analyse des résultats d'imagerie où elle est considérée comme un vrai négatif de l'insulinome.

46 patients (86,8%) présentaient un insulinome sporadique et 7 patients (13,2%) présentaient un insulinome associé à une NEM 1 (Tableau 7). L'âge médian était de 48 ans (17-78). Il existait une prédominance féminine (67,9%). L'IMC médian était de 26,7 (19,5-50). Trois patients étaient diabétiques en préopératoire, tous dans le groupe sporadique. Le score ASA était majoritairement à 2 (67,9%). Les deux

groupes étaient comparables à l'exception de l'âge de survenue qui était significativement plus bas dans le groupe NEM 1 (35 ans vs. 49,5 ans,  $p=0,009$ ), et de l'antécédent de NEM 1, présent chez 57,1% des patients du groupe NEM 1 ( $p<0,0001$ ).

	Total n=53 patients	Sporadique n=46 patients	NEM 1 n=7 patients	p
<b>Age</b> Années - Med (min-max)	48 (17-78)	49,5 (17-78)	35 (17-54)	<b>0,009<sup>#</sup></b>
<b>Sexe féminin</b> - n (%)	36 (67,9)	31(67,4)	5 (71,4)	1 <sup>\$</sup>
<b>IMC</b> $kg/m^2$ - Med (min-max)	26,7 (19,5-50)	26,6 (19,5-50)	27,2 (20,8-35,9)	0,581 <sup>#</sup>
<b>Diabète</b>				
Type 1 - n (%)	1 (1,9)	1 (2,2)	0	1 <sup>\$</sup>
Type 2 - n (%)	2 (3,8)	2 (4,4)	0	1 <sup>\$</sup>
<b>Score ASA</b>				
1 - n (%)	13 (24,5)	12 (26,1)	1 (14,3)	0,667 <sup>\$</sup>
2 - n (%)	36 (67,9)	30 (65,2)	6 (85,7)	0,408 <sup>\$</sup>
3 - n (%)	4 (7,5)	4 (8,7)	0	1 <sup>\$</sup>
4 - n	0	0	0	-
<b>Antécédent familial</b>				
NEM 1 - n (%)	4 (7,5)	0 (0)	4 (57,1)	<b>&lt;0,0001<sup>\$</sup></b>
Insulinome - n	0	0	0	

**Tableau 7 : Caractéristiques démographiques préopératoires de la population de l'étude.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>\$</sup> test de Fisher, NC : non connu, Med : médiane, min : valeur minimale, max : valeur maximale.

### Histoire clinique

Le délai médian avant diagnostic était de 12 mois. La prise de poids médiane était de 3 kg, mais tendait à être plus basse dans le groupe NEM 1 (0 vs. 4,5 kg,  $p=0,142$ ). 98% des patients étaient symptomatiques avec des symptômes neuroglucopéniques chez 69,8% d'entre eux et des ômes végétatifs chez 39,6% d'entre eux. Une patiente du groupe NEM 1 n'était pas symptomatique, l'insulinome ayant été diagnostiqué lors du bilan de son gastrinome.

24,5% des patients étaient sous règles hygiéno-diététiques seules avant l'intervention. Un traitement par diazoxide avait été instauré chez 67,9% des patients. Un traitement par analogue de la somatostatine avait été instauré chez 9,4% des patients. Un traitement par soluté glucosé IV avait été instauré chez 5,7% des patients.

	Total n=53 patients	Sporadique n=46 patients	NEM 1 n=7 patients	p
<b>Délai avant diagnostic</b>				
Mois - Med (min-max)	12 (0-120)	12 (1-120)	6 (0-120)	0,251 <sup>#</sup>
NC - n	3	3	0	
<b>Prise de poids</b>				
kg - Med (min-max)	3 (0-40)	4,5 (0-40)	0 (0-7)	0,142 <sup>#</sup>
NC - n	6	6	0	
<b>Symptômes - n (%)</b>	52 (98,1)	46 (100)	6 (85,7)	0,132 <sup>§</sup>
Neuroglucopéniques - n(%)	37 (69,8)	34 (73,9)	3 (50)	0,079 <sup>§</sup>
Végétatifs - n (%)	21 (39,6)	17 (37)	4 (66,7)	0,390 <sup>§</sup>
NC - n	7 (13,2)	7 (13,2)	0	
<b>Traitement médical – n (%)</b>				
Règles hygiénodietétiques	13 (24,5)	10 (21,7)	3 (42,9)	0,343 <sup>§</sup>
Diazoxide	36 (67,9)	32 (74,4)	4 (57,1)	0,667 <sup>§</sup>
Analogue somatostatine	5 (9,4)	5 (11,6)	0	1 <sup>§</sup>
Solutés glucosés IV	3 (5,7)	3 (7)	0	1 <sup>§</sup>

**Tableau 8 : Caractéristiques de l'histoire clinique de la population avant prise en charge chirurgicale.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>§</sup> test de Fisher, NC : non connu, Med : médiane, min : valeur minimale, max : valeur maximale.

## Biologie

Une épreuve de jeûne a été réalisée chez 42 patients (Tableau 9), 37 dans le groupe sporadique et 5 dans le groupe NEM 1. Elle était positive chez tous les patients. Sa durée varie de moins de 6h à 72 heures, sans différence entre les deux groupes. La glycémie minimale moyenne atteinte est de  $34,8 \pm 12,2$  mg/dL, sans différence entre les deux groupes.

Une hyperparathyroïdie primaire était retrouvée chez 6 patients, tous dans le groupe NEM 1 ( $p < 0,001$ ).

	Total n=53 patients	Sporadique n=46 patients	NEM 1 n=7 patients	p
<b>Épreuve de jeûne</b>				
Positive/réalisée - n/n	42/42	37/37	5/5	
<b>Durée - n (%)</b>				
[0-6H[	6 (14,3)	6 (16,2)	0	1 <sup>§</sup>
[6-12H[	6 (14,3)	6 (16,2)	0	1 <sup>§</sup>
[12-24H[	9 (21,4)	8 (21,6)	1 (20)	1 <sup>§</sup>
[24-48H[	10 (23,8)	8 (21,6)	2 (40)	0,577 <sup>§</sup>
[48-72H[	9 (21,4)	8 (21,6)	1 (20)	1 <sup>§</sup>
NC - n	2	1	1	
<b>Glycémie minimale</b>				
mg/dL - Moy $\pm$ DS	34,8 $\pm$ 12,2	35,1 $\pm$ 12,9	32,2 $\pm$ 3,5	0,756 <sup>#</sup>
NC - n	11	9	2	
<b>Hyperparathyroïdie primaire</b>				
n (%)	6 (11,3)	0	6 (85,7)	0,001 <sup>§</sup>

**Tableau 9 : Caractéristiques biologiques préopératoires de la population.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>§</sup> test de Fisher, NC : non connu, Moy : moyenne, DS : déviation standard.



## *Bilan morphologique préopératoire*

Un bilan d'imagerie était réalisé chez les 54 patients (Tableau 10). Seul le scanner et l'écho-endoscopie étaient réalisés chez tous les patients. L'IRM était réalisé chez 81,5% des patients et l'Octréoscan® chez 77,7% d'entre eux. L'échographie abdominale, la TEP à la F-DOPA, l'imagerie aux analogues du GLP-1, la TEP au FDG, le SACS et l'artériographie étaient réalisés chez moins de 20% des patients.

Type d'examen	Réalisé - n (%)
Scanner	54 (100)
Echo-endoscopie	54 (100)
IRM	44 (81,5)
Octréoscan®	42 (77,7)
Echographie abdominale	10 (18,5)
TEP F-DOPA	9 (16,7)
Imagerie GLP-1	7 (13)
TEP FDG	4 (7,4)
SACS	2 (3,7)
Artériographie	1 (1,9)

**Tableau 10 :** Détail du bilan morphologique réalisé en préopératoire.

## *Interventions*

Sur les 53 interventions (Tableau 11), 52,8% étaient réalisées par laparotomie et 47,2% par coelioscopie, avec nécessité de laparoconversion chez 3 patients, pour défaut de localisation. Les pertes sanguines médianes étaient de 100mL (0-2900). La durée anesthésique médiane était de 340 minutes (240-690), avec une durée inférieure dans le groupe sporadique (333 vs. 425 min,  $p=0,032$ ). La durée chirurgicale médiane était de 247 minutes (136-480), sans différence entre les deux groupes.

Il était principalement réalisé une énucléation (43,4% des patients) ou une pancréatectomie caudale, plus ou moins élargie (39,6%). Rarement, une SPC ou une DPC était réalisée (respectivement 3,8 et 1,9%). Des résections multiples pour lésions multiples ont été réalisées, plus fréquemment dans le groupe NEM 1 (4,3 vs. 28,6%,  $p=0,08^{\$}$ ). Une cholécystectomie était associée chez 13,2% des patients.

La lésion était visualisée dans seulement 41,5% des cas. Dans le groupe coelioscopie ( $n=25$ ), l'échographie était réalisée chez 16 patients, et localisait la lésion chez 93,7% d'entre eux. Dans le groupe laparotomie ( $n=28$ ) et laparoconversion ( $n=3$ ), l'échographie était réalisée chez 20 patients et visualisait la

lésion chez 85% d'entre eux. La palpation retrouvait la lésion chez 92,5% des patients.

	Total n=53 patients	Sporadique n=46 patients	NEM 1 n=7 patients	p
<b>Voies d'abord</b>				
Laparotomie - n (%)	28 (52,8)	24 (42,9)	4 (57,1)	1 <sup>\$</sup>
Cœlioscopie - n (%)	25 (47,2)	19 (41,3)	3 (42,9)	1 <sup>\$</sup>
Laparoconversion - n (%)	3 (12)	3 (6,5)	0	1 <sup>\$</sup>
Saignement - n (%)	0	0	0	
Défaut localisation - n (%)	3 (100)	3	0	
<b>Pertes sanguines</b>	100 (0-2900)	125 (0-2900)	20 (0-700)	0,729 <sup>#</sup>
<i>mL</i> - Med (min-max)				
<b>Durée anesthésie</b>	340 (240-690)	333 (240-690)	425 (260-535)	<b>0,032<sup>#</sup></b>
<i>min</i> - Med (min-max)				
<b>Durée chirurgie</b>	247 (136-480)	236 (136-480)	333 (171-475)	0,168 <sup>#</sup>
<i>min</i> - Med (min-max)				
<b>Résection pancréatique</b>				
Enucléation - n (%)	23 (43,4)	22 (47,8)	1 (14,3)	0,123 <sup>\$</sup>
PC - n (%)	21 (39,6)	17 (37)	4 (57,1)	0,415 <sup>\$</sup>
SPC - n (%)	2 (3,8)	2 (4,3)	-	1 <sup>\$</sup>
DPC - n (%)	1 (1,9)	1 (2,3)	-	1 <sup>\$</sup>
Résections multiples -n(%)	4 (7,5)	2 (4,3)	2 (28,6)	0,08 <sup>\$</sup>
Pas de résection - n (%)	2 (3,8)	2 (4,3)		1 <sup>\$</sup>
<b>Geste biliaire associé</b>				
Cholécystectomie - n (%)	7 (13,2)	6(13)	1 (14,3)	1 <sup>\$</sup>
Drain TC - n (%)	1 (1,9)	1 (2,2)	0	1 <sup>\$</sup>
<b>Visualisation lésion -n(%)</b>	22 (41,5)	18 (39,1)	4 (57,1)	0,392 <sup>\$</sup>
NC - n	5	4	1	
<b>Palpation - n (%)</b>	27 (50,9)	24 (52,2)	3 (42,9)	1 <sup>\$</sup>
Lésion localisée - n (%)	25 (92,6)	22 (91,7)	3 (100)	1 <sup>\$</sup>
NC - n	4	4	0	
<b>Échographie</b>				
<b>cœlioscopique</b>	25	22	3	
<b>peropératoire - n</b>	16 (72,7)	14 (63,6)	2 (66,7)	1 <sup>\$</sup>
Réalisée - n (%)	15 (93,7)	13 (92,9)	2 (100)	1 <sup>\$</sup>
Lésion visualisée - n (%)	3	3	0	
NC - n				
<b>Échographie classique</b>				
<b>peropératoire - n</b>	31	27	4	
Réalisée - n (%)	20 (69)	16 (66,7)	4 (100)	0,295 <sup>\$</sup>
Lésion visualisée - n (%)	17 (85)	14 (87,5)	3 (75)	1 <sup>\$</sup>

**Tableau 11 : Caractéristiques peropératoires des patients de l'étude.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>\$</sup> test de Fisher, NC : non connu, Med : médiane, min : valeur minimale, max : valeur maximale, PC : pancréatectomie caudale, SPC : spléno pancréatectomie caudale, DPC : duodéno pancréatectomie céphalique, TC : transcystique.

### Examen anatomopathologique

Sur les 54 explorations chirurgicales (Tableau 12), une lésion n'a pas été trouvée et une lésion n'a pas été réséquée. Sur les 55 exérèses chirurgicales, il a été identifié 54 insulinomes et 1 hyperplasie des îlots. Il existait des lésions multiples chez 3 patients, plus fréquemment dans le groupe NEM 1 (2,2 vs. 28,6%, p=0,043).

	<b>Total</b> n=54 patients	<b>Sporadique</b> n=47 patients	<b>NEM 1</b> n=7 patients	<b>p</b>
<b>Lésion non trouvée - n</b>	1(1,9)	1(2,1)	0	1 <sup>§</sup>
<b>Lésion non réséquée - n</b>	1(1,9)	1(2,1)	0	1 <sup>§</sup>
<b>Lésion réséquée</b>				
Insulinomes - n	54	45	9	
Hyperplasie des îlots - n	1	1		
<b>Lésion multiple - n (%)</b>	3 (5,6)	1(2,2)	2(28,6)	<b>0,043<sup>§</sup></b>

**Tableau 12 : Bilan des lésions à l'issue de la chirurgie.**

Les caractéristiques anatomopathologiques des lésions réséquées sont résumées dans le tableau 13.

	<b>Total</b> n=54 lésions	<b>Sporadique</b> n=45 lésions	<b>NEM 1</b> n=9 lésions	<b>p</b>
<b>Taille ; mm - Moy±DS</b>	17,8±8,7	16,76±7,4	23±12,9	0,061 <sup>#</sup>
<b>Localisation - n (%)</b>				
Tête	11 (20,4)	10 (22,2)	1 (11,1)	0,667 <sup>§</sup>
Uncus	8 (14,8)	7 (15,6)	1 (11,1)	1 <sup>§</sup>
Isthme	8 (14,8)	7 (15,6)	1 (11,1)	1 <sup>§</sup>
Corps	14 (25,9)	11 (24,4)	3 (33,3)	0,681 <sup>§</sup>
Queue	13 (24,1)	10 (22,2)	3 (33,3)	0,670 <sup>§</sup>
<b>Ki67</b>	(NC=3)	(NC=2)	(NC=1)	
% - Moy±DS	1,81±1,34	1,88±1,42	1,45±0,72	0,602 <sup>#</sup>
<b>Index mitotique</b>	(NC=5)	(NC=1)	(NC=1)	
% - Moy±DS	1,02±2,21	1,07±2,4	0,72±1,03	0,661 <sup>#</sup>
<b>Expression polyhormonale</b>	(NC=6)	(NC=5)	(NC=1)	
n (%)	17 (31,5)	15 (33,3)	2 (22,2)	0,694 <sup>§</sup>
<b>Signes d'agressivité</b>				
Envahissement vasculaire - n (%)	5 (9,3) 1 (1,9)	4 (8,9) 1 (2,2)	1 (11,1) 0 (0)	1 <sup>§</sup> 1 <sup>§</sup>
Engainement périnerveux - n (%)				
<b>Prélèvement ganglion - n (%)</b>	23 (42,6)	16 (35,6)	7 (77,8)	<b>0,028<sup>§</sup></b>
N+ - n (%)	2 (8,7)	2 (12,5)	0	1 <sup>§</sup>
<b>Classification OMS 2017</b>				
G1 - n (%)	42 (77,8)	34 (75,6)	8 (88,9)	0,665 <sup>§</sup>
G2 - n (%)	10 (20,4)	9 (22,2)	1 (11,1)	0,665 <sup>§</sup>
G3 - n (%)	0	0	0	
NC - n	1	1	0	
<b>Stade TNM 2017</b>				
T1 N0 - n (%)	36 (66,7)	34 (75,6)	2 (22,2)	<b>0,004<sup>§</sup></b>
T2 N0 - n (%)	16 (29,6)	9 (20)	6 (66,7)	<b>0,01<sup>§</sup></b>
N1 - n (%)	1(1,9)	1 (2,2)	0 (0)	1 <sup>§</sup>
T3 N0 - n (%)	1(1,9)	0 (0)	1 (11,1)	0,167 <sup>§</sup>
N1 - n (%)	1(1,9)	1 (2,2)	0 (0)	1 <sup>§</sup>
T4 - n	0	0	0	

**Tableau 13 : Caractéristiques anatomopathologiques des insulinomes réséqués.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>§</sup> test de Fisher, NC : non connu, Moy : moyenne, DS : déviation standard.

Les insulinomes mesurent en moyenne 17,8 ± 8,7mm, et tendent à être plus larges dans le groupe NEM 1 (16,76 ± 7,4 vs. 23 ± 12,9mm, p=0,061). Ils sont distribués à travers toute la glande pancréatique sans localisation préférentielle. L'activité Ki67 moyenne est de 1,81 ± 1,34%, l'index mitotique moyen est de 1,02 ±

2,21%. Il existe une expression polyhormonale sur 31,5% des lésions. Un envahissement vasculaire était présent sur 9,3% des lésions, et un engainement périnerveux dans 1,9% des lésions. Un prélèvement ganglionnaire associé était réalisé dans 42,6% des cas, plus fréquemment dans le groupe NEM 1 (35,6 vs. 77,8%,  $p=0,028$ ) ; celui-ci était positif dans deux cas. 77,8% des lésions sont classées G1, 20,4% sont classées G2. 66,7% des insulinomes sont classés pT1N0, plus fréquemment dans le groupe sporadique (75,6 vs. 22,2%,  $p=0,004$ ). 29,6% des insulinomes sont classés pT2N0, plus fréquemment dans le groupe NEM 1 (20 vs. 66,7%,  $p=0,01$ ).

### *Suivi et complications postopératoires*

La durée médiane d'hospitalisation (Tableau 14) était de 12 jours (3-59). 94,3% des patients séjournaient aux soins intensifs, pour une durée médiane de 2 jours (1-11). Deux patients ont séjourné en réanimation. Les symptômes ont disparu chez 98,1% des patients, à l'exception de la patiente chez qui la lésion n'a pas été réséquée. Un diabète est apparu en postopératoire immédiat chez 2 patients.

	Tous n=53 patients	Sporadique n=46 patients	NEM 1 n=7 patients	p
<b>Durée d'hospitalisation</b>				
<i>Jours – Med (min-max)</i>	12 (3-59)	11,5 (3-59)	12 (8-19)	0,843 <sup>#</sup>
<b>Séjour en soins intensifs</b>	50 (94,3)	44 (95,7)	6 (85,7)	1 <sup>\$</sup>
<i>Durée ; Jours - Med (min-max)</i>	2 (1-11)	2 (1-11)	1(1-5)	
<b>Séjour en réanimation - n (%)</b>	2 (3,8)	2 (4,3)	0	1 <sup>\$</sup>
<b>Disparition des symptômes - n (%)</b>	52 (98,1)	45 (97,8)	7 (100)	1 <sup>\$</sup>
<b>Apparition de diabète - n (%)</b>	2 (3,8)	1 (2,2)	1(14,3)	1 <sup>\$</sup>

**Tableau 14 : Suivi postopératoire immédiat.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>\$</sup> test de Fisher, NC : non connu, Med : médiane, min : valeur minimale, max : valeur maximale.

Des complications sont survenues chez 34 patients (Tableau 15), sans différence entre les deux groupes. 24,5% des patients ont présenté une complication classée Clavien 1, ne nécessitant ni traitement médical spécifique, ni réintervention (Clavien 3). 18,9% des patients ont présenté une complication nécessitant l'instauration d'un traitement médicamenteux dédié (Clavien 2). 7,5% des patients ont nécessité une intervention sans anesthésie générale (Clavien 3a) et 9,4% sous anesthésie générale (Clavien 3b). 1,9% des patients ont présenté une dysfonction d'un organe (Clavien 4). 3,8% des patients sont décédés (Clavien 5).

Score de Clavien	Total n=53 patients	Sporadique n=46 patients	NEM 1 n=7 patients	p
1. Pas de médicament, pas de réintervention – n (%)	12 (22,6)	11 (23,9)	1 (14,3)	0,667 <sup>\$</sup>
2. Traitement médicamenteux -n(%)	10 (18,9)	9 (19,6)	1 (14,3)	1 <sup>\$</sup>
3a. Intervention sans anesthésie générale – n (%)	4 (7,5)	3 (6,5)	1 (14,3)	0,443 <sup>\$</sup>
3b. Intervention sous anesthésie générale – n (%)	5 (9,4)	5 (10,9)	0	1 <sup>\$</sup>
4a. Dysfonction d'un organe – n (%)	1 (1,9)	0	1 (14,3)	0,132 <sup>\$</sup>
4b. Dysfonction multiorgane – n	0	0	0	-
5. Décès – n (%)	2 (3,8)	2 (4,3)	0	1 <sup>\$</sup>

**Tableau 15 : Répartition des complications postopératoires classées selon leur gravité.** # test de Mann-Whitney, \$ test de Fisher.

Parmi les complications modérées à graves (Clavien $\geq$ 2) (Tableau 16), la majorité sont des complications chirurgicales, avec principalement la fistule pancréatique, survenant chez 32% des patients, dont des fistules de grades B chez 15,1% des patients et de grade C chez 3,8% des patients. Les complications à type de fistule colique, d'ischémie mésentérique, d'infarctus splénique partiel, d'hémopéritoine, d'éventration étranglée ou d'occlusion haute sont survenues de façon occasionnelle chez un ou deux patients. Les complications infectieuses représentent la deuxième classe de complications, avec les abcès de paroi (4 patients), la pneumopathie (3 patients) et l'infection urinaire (1 patient).

Type de complications (Clavien $\geq$ 2)	n (%)		
<b>Chirurgicales</b>			
Fistule pancréatique	17 (32)	Grade B : 8 (15,1)	Grade C : 2 (3,8)
Fistule colique	1 (1,9)		
Ischémie mésentérique	2 (3,8)		
Infarctus splénique partiel	1 (1,9)		
Hémopéritoine	2 (3,8)		
Éventration étranglée	1 (1,9)		
Occlusion haute	1 (1,9)		
<b>Infectieuses</b>			
Abcès de paroi	4 (7,5)		
Pneumopathie	3 (5,7)		
Infection urinaire	1 (1,9)		
<b>Autres</b>			
Insuffisance rénale aiguë	1 (1,9)		
Anémie	2 (3,8)		

**Tableau 16 : Nature des complications postopératoires modérées à graves (score de Clavien $\geq$ 2).**

Sept patients ont nécessité une reprise chirurgicale pour les motifs suivants :

- occlusion haute sur bride à J11
- hémopéritoine à J5 après ablation du drain
- éventration étranglée à J9 sur orifice de trocart

- drainage d'une fistule pancréatique à J3
- drainage d'une fistule pancréatique à J4
- ischémie mésentérique à J3 chez une patiente ayant eu dans le même temps une résection grêlique pour carcinoïde du grêle
- choc hémorragique à J9 sur saignement d'une ligature splénique

### *Rendement diagnostique*

Après chirurgie et analyse histologique, les performances des différents examens d'imagerie ont été réévaluées selon leur capacité à identifier l'insulinome (Tableau 17). L'analyse par lésion reflète la capacité de l'examen pour une lésion donnée, l'analyse par patient reflète la capacité de l'examen à identifier correctement l'ensemble des lésions chez un patient donné.

Les techniques d'imagerie non invasive comme le scanner et l'IRM ont des sensibilités moyennes à bonnes, que ce soit en analyse par lésion (78,6 et 84,8%) ou par patient (73,5 et 79,5%). Leur spécificité est cependant moyenne (74,1 et 50%). L'échographie abdominale a une sensibilité moyenne par lésion et par patient (60%) mais une meilleure spécificité (100%). Les résultats de l'échographie sont à pondérer par le faible nombre d'examens (n=10).

Concernant les techniques d'imagerie invasives, l'écho-endoscopie a une bonne sensibilité par lésion et par patient (89,1% et 81,1%) mais sa spécificité est très médiocre (22,2%). Les résultats d'artériographie ne sont pas analysables dans notre série, aucun patient porteur d'un insulinome n'ayant réalisé l'examen.

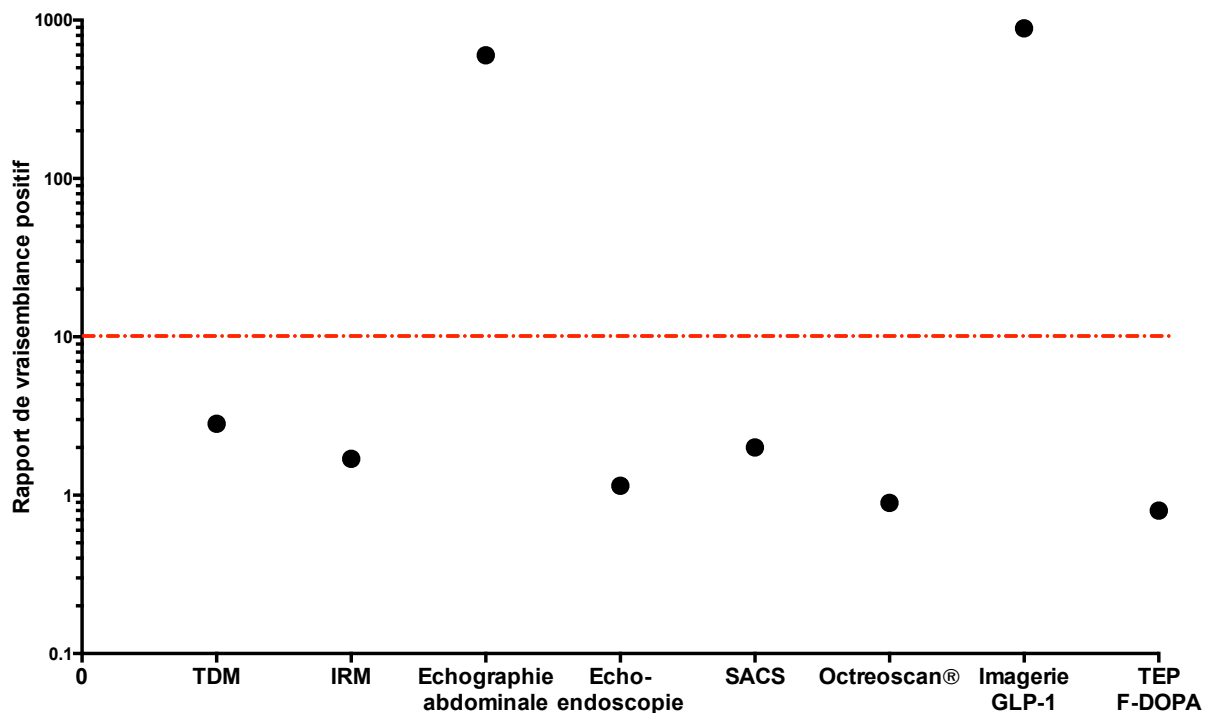
Concernant la localisation fonctionnelle par SACS, la sensibilité par lésion est excellente (100%), mais moins bonne par patient (50%) et la spécificité n'est que de 0%. Ces résultats sont à pondérer par le faible nombre d'examens (n=2).

Concernant l'imagerie fonctionnelle, l'Octréoscan® a une très mauvaise sensibilité par lésion et par patient (27,9 et 29,3%) ainsi qu'une mauvaise spécificité (68,7%). La TEP F-DOPA a également une mauvaise sensibilité par lésion et par patient (40 et 11,1% respectivement) ainsi qu'une mauvaise spécificité (50%). La TEP FDG a une très mauvaise sensibilité par lésion ou par patient (0%) mais une spécificité de 100%. Ces résultats sont à pondérer par le faible nombre d'examens (n=4) L'imagerie aux analogues du GLP-1 a une bonne sensibilité par lésion et par patient (88,9 et 85,7%). Sa spécificité est excellente à 100%.

	VP (n)	FP (n)	VN (n)	FN (n)	Se (%)		Sp <sub>L</sub> (%)
					Se <sub>L</sub>	Se <sub>P</sub>	
<b>Imagerie non invasive</b>							
TDM	44	5	13	12	78,6	73,5	74,1
IRM	39	8	8	7	84,8	79,5	50
Échographie abdominale	6	0	2	4	60	63,6	100
<b>Imagerie invasive</b>							
Écho-endoscopie	50	14	4	6	89,2	81,1	22,2
Artériographie	0	0	1	0	-	-	100
<b>Localisation fonctionnelle</b>							
SACS	1	1	1	0	100	50	50
<b>Imagerie fonctionnelle</b>							
Octréoscan®	12	5	11	31	27,9	29,3	68,7
Imagerie GLP-1	8	0	3	1	88,9	85,7	100
TEP F-DOPA	4	3	3	6	40	11,1	50
TEP FDG	0	0	1	5	0	0	100

**Tableau 17 : Résultats des différents examens d'imagerie et sensibilité par lésion ou par patient.** VP : Vrai Positif, FP : Faux Positif, VN : Vrai Négatif, FN : Faux Négatif, Se : sensibilité, Se<sub>L</sub> : sensibilité par lésion, Se<sub>P</sub> : sensibilité par patient, Sp<sub>L</sub> : sensibilité par lésion.

Si on s'intéresse au rapport de vraisemblance positif (Figure 9), les seuls examens ayant une capacité discriminante importante pour l'insulinome sont l'échographie abdominale et l'imagerie aux analogues du GLP-1. Tous les autres examens ont un rapport de vraisemblance positive faible, inférieur à 3.



**Figure 9 : Rapport de vraisemblance positif des différents examens.**

## Apport de l'imagerie aux analogues du GLP-1

Si on s'intéresse de plus près aux patients ayant bénéficié d'une imagerie aux analogues du GLP-1, il y en a 7, dont 2 porteurs d'une lésion double (Tableau 18).

Patient	Nombre de lésions	Diagnostic morphologique correct à l'issue de l'examen				Apport Imagerie GLP-1
		scanner	IRM	Echo-endoscopie	Imagerie GLP-1	
N°1	2	-	-	-	+	++
N°2	1	-	-	-	+	++
N°3	1	+	+	+	+	±
N°4	2	-	-	-	+	++
N°5	1	-	+	+	-	∅
N°6	1	+	+	+	+	±
N°7	1	+	+	-	+	±

**Tableau 18 : Apport des différents examens d'imagerie à la prise en charge chirurgicale.** - : lésion(s) non correctement localisée(s) à l'issue de l'examen, + : lésion(s) correctement localisée(s) à l'issue de l'examen. ++ : modification de la prise en charge chirurgicale, ± : pas de modification de la prise en charge mais conforte le diagnostic préopératoire, ∅ : pas de modification de la prise en charge chirurgicale.

La patiente n°1 avait deux insulinomes, seule l'imagerie aux analogues du GLP-1 a permis d'identifier correctement les deux lésions, orientant ainsi la prise en charge chirurgicale.

La patiente n°2 avait un insulinome. Seule l'imagerie aux analogues du GLP-1 a permis d'identifier correctement la lésion, orientant ainsi la prise en charge chirurgicale.

La patiente n°3 avait un insulinome, qui était identifié à la fois par l'imagerie aux analogues du GLP-1, le scanner, l'IRM et l'écho-endoscopie. L'imagerie aux analogues du GLP-1 n'a pas modifié la prise en charge mais conforte le diagnostic par son aspect fonctionnel spécifique.

La patiente n°4 avait deux insulinomes. Seule l'imagerie aux analogues du GLP-1 a permis d'identifier correctement les deux lésions, orientant ainsi la prise en charge chirurgicale.

Le patient n°5 avait un insulinome, correctement localisé par l'IRM et l'écho-endoscopie, mais ni par le scanner ni par l'imagerie aux analogues du GLP-1. Il s'agissait d'une lésion de la queue du pancréas, très proche du rein et le signal de la lésion était noyé par l'hypersignal du rein.

La patiente n°6 avait un insulinome, qui était identifié à la fois par l'imagerie aux analogues du GLP-1, le scanner, l'IRM et l'écho-endoscopie. L'imagerie aux analogues du GLP-1 n'a pas modifié la prise en charge mais conforte le diagnostic par son aspect fonctionnel spécifique.



La patiente n°7 avait un insulinome correctement localisé par le scanner et l'IRM mais pas par l'écho-endoscopie. L'imagerie aux analogues du GLP-1 n'a pas modifié la prise en charge mais conforte le diagnostic par son aspect fonctionnel spécifique.

Au total, sur 7 patients, l'imagerie aux analogues du GLP-1 a orienté la prise en charge chirurgicale chez 3 patients, notamment les deux patients aux lésions multiples. Chez 3 autres patients, elle a permis de conforter le diagnostic morphologique établi par les autres techniques d'imagerie. Elle était faussement négative chez un patient, du fait d'un artéfact technique.

### *Suivi et complications au long cours*

La durée de suivi médiane de la population (Tableau 19) est de 46 mois (1-186), le suivi tendant à être plus long dans le groupe NEM 1 (40,5 vs. 73 mois,  $p=0,189$ ). Dans les suites de la chirurgie, on note l'apparition d'un diabète chez 7 patients. Au cours du suivi, un décès est à noter, de cause autre, chez la patiente âgée chez qui la lésion n'avait pas été réséquée.

Une récurrence est survenue chez une patiente : la patiente dont la lésion n'avait pas été retrouvée en peropératoire et dont les symptômes avaient disparus en postopératoire immédiat, a vu ses symptômes réapparaître dans l'année qui a suivi.

Par ailleurs, la patiente opérée de sa nésidioblastose a représenté des symptômes un an après la chirurgie.

	<b>Tous</b> n=53 patients	<b>Sporadique</b> n=46 patients	<b>NEM 1</b> n=7 patients	<b>p</b>
<b>Durée de suivi</b>				
<i>Mois – Med (min-max)</i>	46 (1-186)	40,5 (1-186)	73 (3-138)	0,189 <sup>#</sup>
<b>Apparition diabète n(%)</b>	9 (17)	5 (10,9)	4 (57,1)	<b>0,015\$</b>
<b>Décès n(%)</b>	1 (1,9)	1 (2,2)	0	1 <sup>\$</sup>
Lié à l'insulinome n	0	0	0	
<b>Récidive n(%)</b>	1 (1,9)	1 (2,2)	0	1 <sup>\$</sup>

**Tableau 19 : Suivi et complications au long cours de la population de l'étude.** <sup>#</sup> test de Mann-Whitney, <sup>\$</sup> test de Fisher NC : non connu, Med : médiane, min : valeur minimale, max : valeur maximale.

## Discussion

Dans notre série de 54 patients opérés de 2000 à 2018, 3 insulinomes multiples et 45 insulinomes uniques ont été réséqués. Le diagnostic biologique de l'insulinome se fait par l'épreuve de jeûne, bien standardisée. Le bilan morphologique pour permettre de localiser la lésion a évolué avec le développement et la disponibilité des techniques d'imagerie. L'imagerie fonctionnelle, examen clé de la prise en charge des lésions neuroendocrines, évolue dans l'insulinome avec le développement d'une nouvelle imagerie dédiée, l'imagerie aux analogues du GLP-1.

Notre population présente des caractéristiques démographiques et une histoire clinique similaires à celles décrites dans la littérature(17). L'âge plus jeune de survenue des lésions chez les sujets présentant une NEM 1, la présence d'un antécédent familial de NEM 1 et l'existence d'une hyperparathyroïdie primaire associée est également en accord avec ce qui est classiquement rapporté(21).

Seuls 42 patients sur 53 ont été soumis à une épreuve de jeûne de 72h. En cas de bilan biologique répondant aux critères diagnostiques de l'épreuve de jeûne, celle-ci n'était pas systématiquement réalisée. La durée de l'épreuve de jeûne variait de façon homogène entre 6 et 72 heures, la taille de la lésion n'influçait pas celle-ci.

Le bilan morphologique préopératoire est très disparate d'un patient à l'autre. Ceci peut s'expliquer de plusieurs façons :

- le manque de disponibilité de certains examens d'imagerie comme l'IRM (en comparaison du scanner) ou comme certains examens d'imagerie fonctionnelle d'apparition récente (TEP à la F-DOPA, imagerie aux analogues du GLP-1)
- le développement de nouveaux traceurs d'imagerie fonctionnelle
- le délaissement de certaines techniques durant la période étudiée, comme l'échographie abdominale, au profit d'autres, plus reproductibles, comme le scanner
- la réalisation non systématique de techniques très invasives comme la SACS ou l'artériographie, réalisées de moins en moins, en dernier recours, et seulement dans des centres experts

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié au moins d'un scanner et d'une écho-endoscopie. L'IRM n'a été réalisé que chez 80% d'entre eux, de façon

similaire à l'Octréoscan®. Du fait de la prévalence faible, il n'y a pas de *gold standard* sur le bilan morphologique de l'insulinome. Néanmoins, des recommandations de bonne pratique publiées par l'ENETS en 2016(24) proposent, en cas de suspicion d'insulinome avec épreuve de jeûne positive, la réalisation d'un scanner et d'une IRM en 1<sup>ère</sup> intention, en réservant l'écho-endoscopie en 2<sup>ème</sup> intention pour les lésions non visualisées.

Ces recommandations indiquent, en cas de lésions multiples, la réalisation d'une SACS. En cas de lésion occulte après l'écho-endoscopie, elles recommandent soit la réalisation d'une imagerie aux analogues du GLP-1, soit une SACS. En raison de la forte spécificité des deux techniques pour la détection des insulinomes, de la faible disponibilité mais du caractère très invasif de la SACS, l'imagerie aux analogues du GLP-1 devrait lui être préférée, ou du moins recommandée au même titre.

Dans notre série, environ la moitié des patients ont bénéficié d'une prise en charge coelioscopique. Du fait de la grande période d'étude, une analyse en sous-groupes par période de temps de notre population (2000-2008 vs. 2009-2018) fait apparaître une inversion du ratio coelioscopie/laparoscopie (1:4 vs. 2:1). Ceci s'explique par le développement de la coelioscopie dans la chirurgie de l'insulinome à partir de la fin des années 1990(57). La coelioscopie a transformé la prise en charge chirurgicale de l'insulinome. Cependant, en raison de certaines localisations difficilement accessibles en coelioscopie (tête, face postérieure du pancréas), lors de lésions multiples ou en cas d'échec de localisation de la lésion, il reste une place pour la laparotomie dans la chirurgie de l'insulinome.

L'examen anatomopathologique des lésions de notre série concorde avec ce qui est décrit dans la littérature, des lésions de l'ordre du centimètre, tendant à être de plus grande taille dans le groupe NEM 1. Il y a plus de lésions T2 et T3 sans extension ganglionnaire dans le groupe NEM 1, le stade T étant directement lié à la taille. Il n'y a pas d'insulinome métastatique dans notre série mais ceci s'explique par un biais de recrutement : n'ont été inclus que les insulinomes opérés. Il n'y a que deux patients avec envahissement ganglionnaire, tous les deux dans le groupe sporadique. Même si les lésions sont de plus grande taille dans le groupe NEM 1, cela ne semble pas être associé à une agressivité supérieure.

Le taux de fistule pancréatique dans notre étude est dans la moyenne haute de la littérature(65). La moitié correspond cependant à des écoulements biochimiques (« Biochemical leak », ancien grade A), sans retentissement clinique.

Quand on regarde en détail les sensibilités observées dans notre étude, celles-ci sont très supérieures à celles décrites par Mehrabi *et al* dans sa méta-analyse(17). En effet, celle-ci reprend toutes les séries publiées depuis 1960. L'évolution des techniques fait que ces valeurs ne sont pas comparables entre elles au sein de la méta-analyse et ne sont pas comparables avec les nôtres.

L'Octréoscan® a, dans cette étude comme dans la littérature, de très mauvaises sensibilité et spécificité pour l'insulinome. Il est cependant réalisé dans près de 80% des cas, afin de conforter le diagnostic d'insulinome en prouvant sa nature neuroendocrine. L'imagerie aux analogues du GLP-1 aurait toute sa place en remplacement de l'Octréoscan® dans cette indication et devrait à ce titre être recommandée en bilan de 1<sup>ère</sup> intention pour tous les insulinomes afin d'affirmer, par une approche fonctionnelle, ce qui est suspecté au bilan morphologique.

Chez les patients ayant bénéficié de l'imagerie aux analogues du GLP-1, celle-ci a modifié la prise en charge chirurgicale en identifiant correctement les lésions en préopératoire, en particulier chez les patients aux lésions multiples. La localisation préopératoire est essentielle dans la chirurgie de l'insulinome afin de réaliser le geste le plus ciblé possible et de ne pas méconnaître de lésion ou de ne pas réaliser de résection aveugle.

## **Conclusion**

Les techniques d'imagerie traditionnelle comme le scanner et l'IRM ont modifié la prise en charge chirurgicale des insulinomes ces dernières années. Le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle comme l'imagerie aux analogues du GLP-1, très sensible et spécifique de l'insulinome, améliore la prise en charge chirurgicale ciblée de l'insulinome, en particulier en cas de lésions multiples. Sa plus grande disponibilité lui permettrait de devenir l'examen de référence.

## Références

1. Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaugural-Dissertation. 1869.
2. Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans. *The Journal of Experimental Medicine*. 1901 Mar 25;5(5):527–40.
3. Lane MA. The cytological characters of the areas of langerhans. *Am J Anat*. 1907 Nov 10;7(3):409–22.
4. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J*. 1922 Mar 1;12(3):141–6.
5. Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA. Further clinical experience with insulin (pancreatic extracts) in the treatment of diabetes mellitus. *The British Medical Journal*. 1923 Jan 6;1(3236):8–12.
6. Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *JAMA*. 1924 Sep 6;83(10):729–33.
7. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA*. 1927 Jul 30;89(5):348–55.
8. Howland G, Campbell WR, Maltby EJ. Dysinsulinism: convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas with operation and cure. *JAMA*. 1929 Aug 31;93(9):674–9.
9. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Annals of Surgery*. 1935 Jun 1;101(6):1299–335.
10. Jonkers Y, Ramaekers F, Speel E. Molecular alterations during insulinoma tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 2007 Jun;1775(2):313–32.
11. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *The American Journal of Medicine*. 1954 Mar;16(3):363–71.
12. Larsson C, Skogseid B, Öberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988 Mar 1;332(3):85–7.
13. Jyotsna VP, Malik E, Birla S, Sharma A. Novel MEN 1 gene findings in rare sporadic insulinoma—a case control study. *BMC Endocrine Disorders*; 2015 Aug 25;:1–6.
14. Wang H, Bender A, Wang P, Karakose E, Inabnet WB, Libutti SK, et al. Insights into beta cell regeneration for diabetes via integration of molecular landscapes in human insulinomas. *Nat Comms*. Springer US; 2017 Sep 26;:1–14.
15. McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg*. 2014 Nov;3(4):258–75.
16. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008 Oct;19(10):1727–33.
17. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Büchler MW. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014 Jun 10;43(5):1–12.
18. Klöppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathology, research and practice*; 1988 Apr 1;183(2):155–68.
19. Komminoth P, Heitz PU, Roth J. Human insulinoma: clinical, cellular, and molecular aspects. *Endocrine Pathology*. 1999 Oct 18;10(4):269–81.
20. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al.

- Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2990–3011.
21. Calender A, Goudet P, Neoplasies Endocriniennes Multiples des GD. Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1. *Annale d'Endocrinologie.* 2003 Dec 19;64(5):383–8.
  22. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008 Jan;29(1):22–32.
  23. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res.* 1999;54:397–438–discussion438–9.
  24. 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 Apr 1;103(2):153–71.
  25. Taye A, Libutti S. Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. *RRED.* 2015 Aug;:125.
  26. Boukhan MP, Karam JM, Shaver J, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark OH. Insulinoma - Experience from 1950 to 1995. *The Western journal of medicine.* 1998 Aug 1;169(2):98–104.
  27. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol.* 2010 Feb;6(2):229–37.
  28. Skillern PG, Rynearson EH. Medical aspects of hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953 May 1;13(5):587–603.
  29. 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.
  30. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug 4;85(11):3973–4.
  31. Kantarova D, Sagova I, Stancik M, Sadlonova J. Hypoglycemia associated with non-islet cell tumors. *Neoplasma.* 2015;62(06):841–5.
  32. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *The American journal of pathology.* 1937 Dec 9;14(2):125–34.
  33. Heitz PU, Klöppel G, Häcki WH, Polak JM, Everson Pearse AG. Nesidioblastosis: the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. *Diabetes.* 1977 Jan 6;26(7):632–42.
  34. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995 Apr;268(5209):426–9.
  35. Nichols CG, Shyng SL, Nestorowitz A, Glaser B, Clement JP IV, Gonzalez G, et al. Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Science.* 1996 Jun 21;272(5269):1785–7.
  36. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet Journal of rare Diseases.* 2011 Oct 3;6(63):1–14.
  37. Shilyansky J, Cutz E, Filler RM. Endogenous hyperinsulinism: diagnosis, management and long term follow-up. *Seminars in Pediatric Surgery.* 1997 Aug

- 1;6(3):115–20.
38. Jannin A, Espiard S, Douillard C, Pasquier F, Bellanné-Chantelot C, Vantyghem M-C. Hyperinsulinemic hypoglycemia without insulinoma: Think of activating glucokinase mutation. *La Presse Medicale* 2018.
  39. Fong T-L, Warner NE, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care*. 1989 Feb 1;12(2):1–7.
  40. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in kir6.2 and sur1 genes\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr 22;84(5):1582–9.
  41. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017 May 17;177(1):R37–R47.
  42. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, et al. Incidence and predictive factors of postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after roux-en-y gastric bypass. *Annals of Surgery*. 2016 Aug;:1.
  43. Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Nature Publishing Group; 2009 Sep 1;6(10):583–90.
  44. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005 Jul 8;353(3):249–54.
  45. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased cell turnover. *Diabetes Care*. 2006 Jun 26;29(7):1554–9.
  46. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4678–85.
  47. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, Coutinho WF, Appolinari JC. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004 Jan 1;14:120–3.
  48. Gjelberg HK, Hoem D, Verbeke CS, Eide J, Cooper JG, Molven A. Hypoglycemia and decreased insulin requirement caused by malignant insulinoma in a type 1 diabetic patient: when the hoof beats are from a zebra, not a horse. *Clin Case Rep*. 2017 Apr 6;5(6):761–8.
  49. Hutcheon DE, Barthalmus KS. Antihypertensive action of diazoxide. *British Medical Journal*. 1962 Jul 21;2(5298):159–61.
  50. Ernesti M, Mitchell ML, Raben MS, Gilboa Y. Control of hypoglycemia with diazoxide and human growth hormone. Originally published as Volume 1, Issue 7386. 1965;285(7386):628–30.
  51. Fajans SS, Floyd JCJ, Thiffault CA, Knopf RF, Harrison TS, Conn JW. Further studies on diazoxide suppression of insulin release from abnormal and normal islet tissue in man. *Ann NY Acad Sci*. 1968 Apr 11;150(2):261–80.
  52. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgraduate Medical Journal*. 1997 Jan 29;73:640–1.
  53. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003



- Nov;88(11):5353–60.
54. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005 May 5;152(5):757–67.
  55. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, Gupta R, Venugopal S, Kalpala R, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016 Jan;83(1):234–9.
  56. Mele C, Brunani A, Damascelli B, Ticha V, Castello L, Aimaretti G, et al. Non-surgical ablative therapies for inoperable benign insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 2018 Feb;41(2):153–62.
  57. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery*. 1996 Dec;120(6):1051–4.
  58. Norton JA, Sigel B, Baker AR, Ettinghausen SE, Shawker TH, Krudy AG, et al. Localization of an occult insulinoma by intraoperative ultrasonography. *Surgery*. 1985 Mar;97(3):381–4.
  59. Arbuckle JD, Kekis PB, Lim A, Jackson JE, Todd JF, Lynn J, et al. Laparoscopic management of insulinomas. *Br J Surg*. 2009 Feb;96(2):185–90.
  60. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 1997 Jan 1;1(1):20–6.
  61. Sauvanet A, Dokmak S. Enucléation pancréatique. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif*. 2012 Jan 1;7(1):1–6.
  62. Dokmak S, Sauvanet A. Pancréatectomies gauches. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif*. 2011 Jan 1;:1–15.
  63. Peix JL, Lifante JC. Stratégies et techniques dans le traitement chirurgical des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif*. 2014 Jan 1;9(1):1–9.
  64. Sauvanet A. Conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique. *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive*. 2002 Dec 10;9:417–26.
  65. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584–91.
  66. Seetharam P, Rodrigues GS. Postoperative pancreatic fistula: a surgeon's nightmare! An insight with a detailed literature review. 2015 Mar 19;:1–10.
  67. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme M-P, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2012 Jul;256(1):139–45.
  68. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg*. 2007 Nov 26;95(1):85–91.
  69. Graziani R, Brandalise A, Bellotti M, Manfredi R, Contro A, Falconi M, et al. Imaging dei tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici. *Radiol med*. 2nd ed. 2010 Mar 9;115(7):1047–64.
  70. Nikfarjam M. Improved Contemporary Surgical Management of Insulinomas. 2007 Dec 11;:1–8.
  71. 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.
72. Joseph AJ, Kapoor N, Simon EG, Chacko A, Thomas EM, Eapen A, et al. Endoscopic ultrasonography—a sensitive tool in the preoperative localization of insulinoma. *Endocr Pract*. 2013 Jul;19(4):602–8.
  73. 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.
  74. Chang F, Chandra A, Culora G, Mahadeva U, Meenan J, Herbert A. Cytologic diagnosis of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: A review. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(9):649–58.
  75. Fulton RE, Sheedy PF, McILRATH DC, Ferris DO. Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975 Feb;123(2):367–77.
  76. Roche A, Raisonnier A, Gillon-Savouret MC. Pancreatic venous sampling and arteriography in localizing insulinomas and gastrinomas: procedure and results in 55 cases. *Radiology*. 1982 Dec;145(3):621–7.
  77. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Oct;19(5):783–98.
  78. 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.
  79. Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux J-M, Maunoury V, et al. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Apr;26(4):360–6.
  80. Sharma P, Arora S, Karunanithi S, Khadgawat R, Durgapal P, Sharma R, et al. Somatostatin receptor based PET/CT imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-Nal3-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma. 2018 Apr 12;:1–2.
  81. 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 Apr 18;30(5):781–93.
  82. Christ E, Wild D, Forrer F, Brändle M, Sahli R, Clerici T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab. Endocrine Society*; 2009 Nov;94(11):4398–405.
  83. Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T, Reubi JC, et al. Localization of hidden insulinomas with <sup>68</sup>Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: a pilot study. *J Nucl Med*. 2015 Jul;56(7):1075–8.
  84. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. 2012. pp. 98–119.
  85. Colombet I, Touzé E. Indices de performance diagnostique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2011 Jan 1;23:307–16.

## Annexes

### Annexe 1 : Classification histopronostique des tumeurs neuroendocrines. OMS 2017

Grade tumoral	Ki67 (%)	Index mitotique
Tumeur neuroendocrine bien/moyennement différenciée G1	<3	<2
Tumeur neuroendocrine bien/moyennement différenciée G2	3-20%	2-20
Tumeur neuroendocrine bien/moyennement différenciée G3	>20%	>20
Carcinome neuroendocrine peu différencié G3	>20%	>20%

### Annexe 2 : Classification des tumeurs neuroendocrines. TNM 2017

Stade TNM	Tumeurs neuroendocrines bien différenciées G1, G2
T1	Tumeur limitée au pancréas de taille ≤2cm
T2	Tumeur limitée au pancréas de taille >2cm et <4cm
T3	Tumeur limitée au pancréas >4cm ou infiltrant le duodénum/voie biliaire
T4	Tumeur perforant la séreuse ou infiltrant les organes adjacents
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Présence de métastase ganglionnaire
M0	Absence de métastase viscérale
M1	Présence de métastase viscérale (M1a - foie / M1b - autre / M1c - foie et autre)

### Annexe 3 : Score d'évaluation de la gravité des complications chirurgicales.

#### Classification de Dindo-Clavien

Degrés	Définitions
I	Toute déviation des suites postopératoires sans besoin d'intervention ou traitement médicamenteux (autre que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes ou physiothérapie)
II	Complication nécessitant un traitement médicamenteux s'ajoutant à celui utilisé dans les complications de degré 1
III	Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique
III-a	
III-b	- intervention sans anesthésie générale - intervention sous anesthésie générale
IV	Complication vitale nécessitant une admission en soins intensifs
IV-a	- dysfonction d'un organe (incluant dialyse)
IV-b	- dysfonction de plusieurs organes
V	Décès du patient

Annexe 4 : Score d'évaluation de l'état de santé préopératoire.  
Score ASA (American Society of Anesthesiologists)

Score ASA	Statut clinique
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

**AUTEUR : Nom : MARCINIAK**

**Prénom : Camille**

**Date de Soutenance : 29 juin 2018**

**Titre de la Thèse : Apport des nouvelles techniques d'imagerie dans la prise en charge chirurgicale de l'insulinome**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Chirurgie Endocrinienne**

**DES de Chirurgie Générale, DESC de Chirurgie Viscérale**

**Mots-clés : insulinome, chirurgie, imagerie, analogue du GLP-1**

**Résumé :**

*Contexte : L'insulinome, tumeur neuroendocrine pancréatique rare, parfois multiple, en particulier dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), est à l'origine d'une sécrétion inappropriée d'insuline, responsable d'hypoglycémies sévères. Le seul traitement curatif est chirurgical. L'exérèse de la lésion doit être la plus ciblée possible afin d'éviter le risque de diabète secondaire. Sa localisation préopératoire est donc indispensable. Le bilan morphologique comprend l'échographie abdominale, le scanner, l'IRM, l'écho-endoscopie et l'Octréoscan®. Ces examens ont une sensibilité de mauvaise à bonne pour l'insulinome, mais ne sont absolument pas spécifiques.*

*Objectif : Evaluer l'apport de l'imagerie fonctionnelle aux analogues du GLP-1 sur la prise en charge chirurgicale de l'insulinome.*

*Méthode : De janvier 2000 à février 2018, 54 patients ont été explorés chirurgicalement pour une suspicion d'insulinome. Le bilan morphologique préopératoire comprenait scanner, écho-endoscopie, IRM, Octréoscan®, échographie abdominale, TEP à la F-DOPA, imagerie aux analogues du GLP-1, TEP au <sup>18</sup>FDG, SACS et artériographie.*

*Résultats : 54 insulinomes ont été réséqués chez 51 patients, 1 lésion a été laissée en place devant un rapport bénéfice/risque défavorable, 1 lésion n'a pas été retrouvée, 1 patiente ne présentait pas de lésion mais une nésidioblastose. L'analyse rétrospective des examens d'imagerie au vu de la confirmation anatomopathologique de l'insulinome retrouvait des sensibilités bonnes pour le scanner, l'IRM et l'écho-endoscopie (respectivement 78,6, 84,8 et 89,2%) mais des spécificités moyennes à faible (respectivement 74,1, 50 et 22,2%). Seule l'imagerie au GLP-1 avait à la fois une bonne sensibilité (88,9%) et une bonne spécificité (100%) pour l'insulinome*

*Conclusion : Le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle comme l'imagerie aux analogues du GLP-1, très sensible et spécifique de l'insulinome, améliore la prise en charge chirurgicale ciblée de l'insulinome, en particulier en cas de lésions multiples. Sa plus grande disponibilité lui permettrait de devenir l'examen de référence.*

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Marie-Christine Vantyghem**

**Assesseurs : Professeur Olivier Ernst  
Professeur Robert Caiazzo  
Docteur Georges Lion  
Professeur François Pattou**