

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 83

LES GASTRINOMES :
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
À PROPOS DE 2 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Bouchra HABBARI
Née le 23 novembre 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Gastrinome – SZE – NEM1 – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. B. CHAD Professeur de Chirurgie Générale		PRESIDENT
Mr. R. MSSROURI Professeur Agrégé de Chirurgie Générale		RAPPORTEUR
Mr. M. K. LAHLOU Professeur de Chirurgie Générale	}	JUGES
Mr. A. TAGHY Professeur de Chirurgie Générale		
Mr. J. MDAGHRI Professeur de Chirurgie Générale		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : **Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
-----------------------	-------------



Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
Janvier, Février et Décembre 1987	
Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie
Décembre 1988	
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990	
Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation
Février Avril Juillet et Décembre 1991	
Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima

Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie

Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAC Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said

Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale

Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*

Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique



Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale



Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie



Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*

Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham*

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said *

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pr. MARMADÉ Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pr. ZOUHAIR Said*

Ophthalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-physiologie

Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique

Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie



Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*



Dédicaces



A ma tendre mère
Mme KHADIJA BENJILLALI

*Quelles que soit mes expressions en ce moment,
aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect
et le profond amour que je te porte.*

*Tu as toujours été le modèle de la sincérité, d'intégrité,
de patience et de dévouement pour moi.*

*Tes prières et tes immenses sacrifices m'ont toujours poussé
à donner le meilleur de moi-même, tu as toujours
été une source de force pour moi.*

*Aucun merci ne saurait exprimer mon amour incomparable
et ma forte reconnaissance. J'espère que tu es fière
de ce que je suis devenue aujourd'hui.*

*Puisse Dieu tout puissant, te prête longue vie afin
que je puisse te combler à mon tour.*

*Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer
toute ma gratitude,*

*et je te dis que tu es et tu resteras toujours
my number one*



A MON CHER PERE

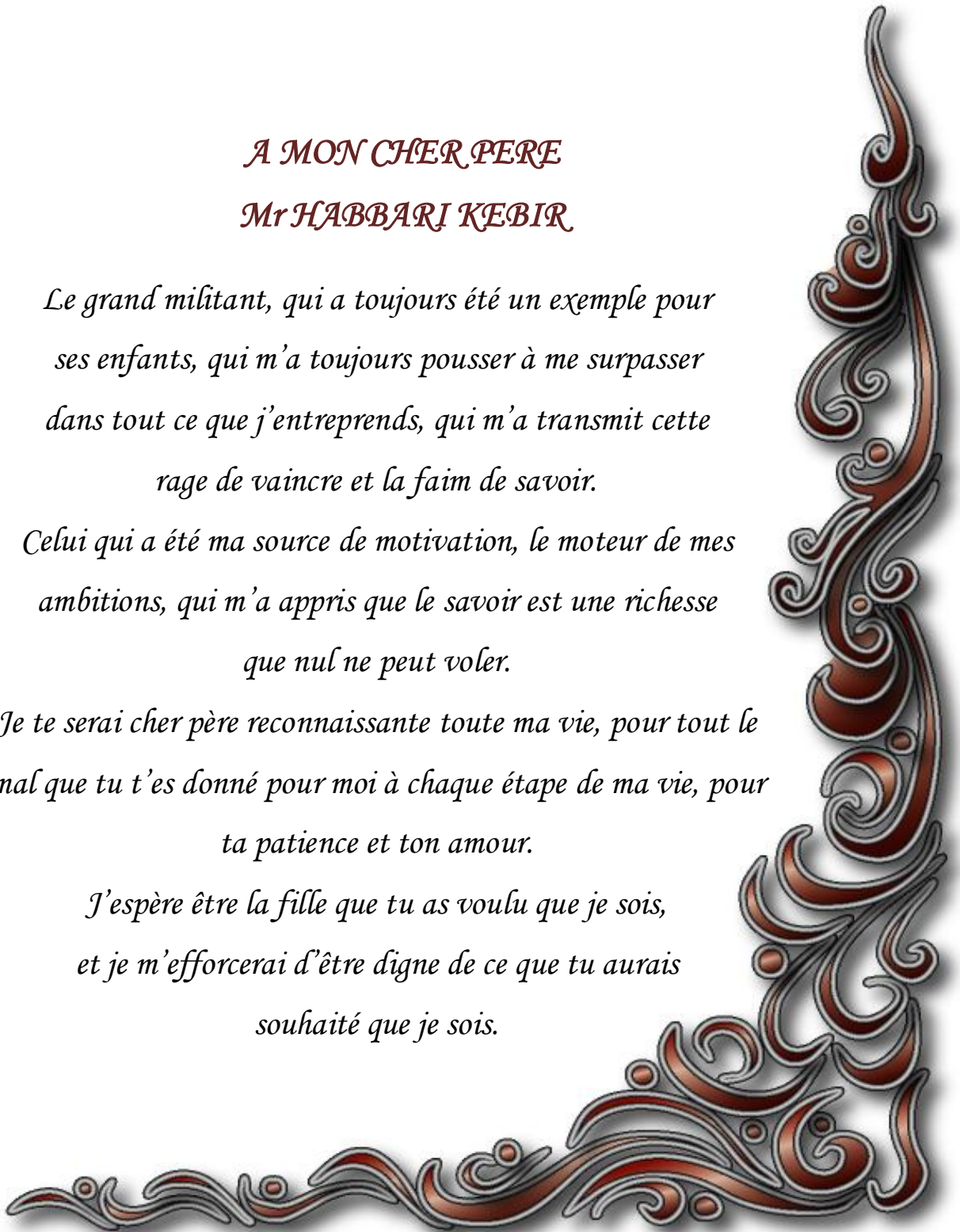
Mr HABBARI KEBIR

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour
ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser
dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmit cette
rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes
ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse
que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le
mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour
ta patience et ton amour.*

*J'espère être la fille que tu as voulu que je sois,
et je m'efforcerais d'être digne de ce que tu aurais
souhaité que je sois.*



A la mémoire de mon oncle
ABDELKERIM HABBARI

Homme de Cœur, de Famille, d'Honneur et de Traditions,
Meilleur tonton, second papa.
Aucun mot ne pourra exprimer ma grande
tristesse en ton absence...
Ton visage gai et souriant...
Ta générosité infinie...
Et ton amour incomparable...
Resteront à jamais gravés dans mon cœur...
J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...
Mais le destin en a décidé autrement...
Je te dédie aujourd'hui ma réussite...
J'espère que tu es fier de moi...
Que ton âme repose en paix



*A MA SŒUR SAMIA
ET MON FRÈRE TAOUFIQ*

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos
encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé
et une longue et heureuse vie*



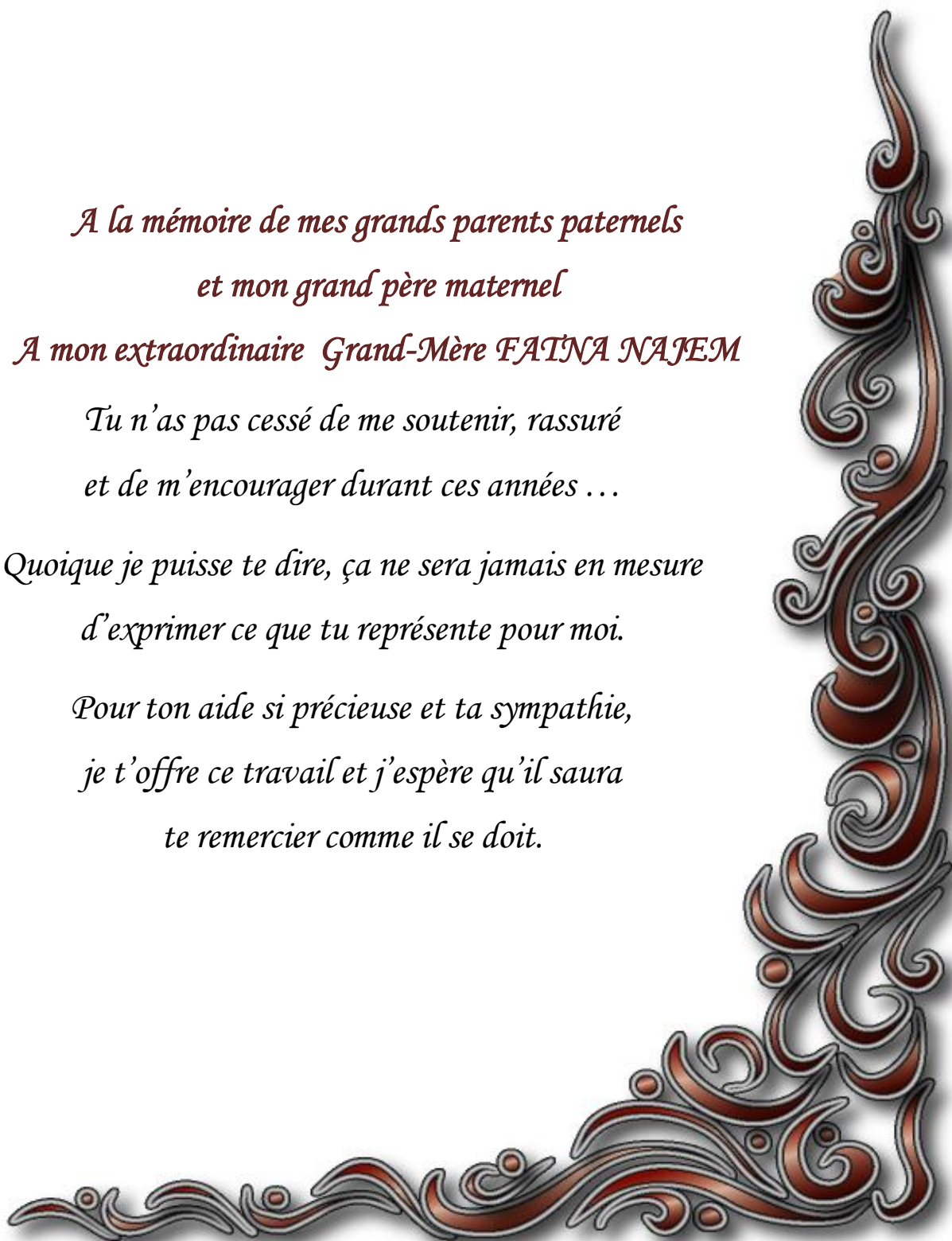
*A la mémoire de mes grands parents paternels
et mon grand père maternel*

A mon extraordinaire Grand-Mère FATNA NAJEM

*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré
et de m'encourager durant ces années ...*

*Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure
d'exprimer ce que tu représente pour moi.*

*Pour ton aide si précieuse et ta sympathie,
je t'offre ce travail et j'espère qu'il saura
te remercier comme il se doit.*



A mes chers oncles, A mes tantes,

A mon tonton Omar

A Abdel A Ma Tata Bahija

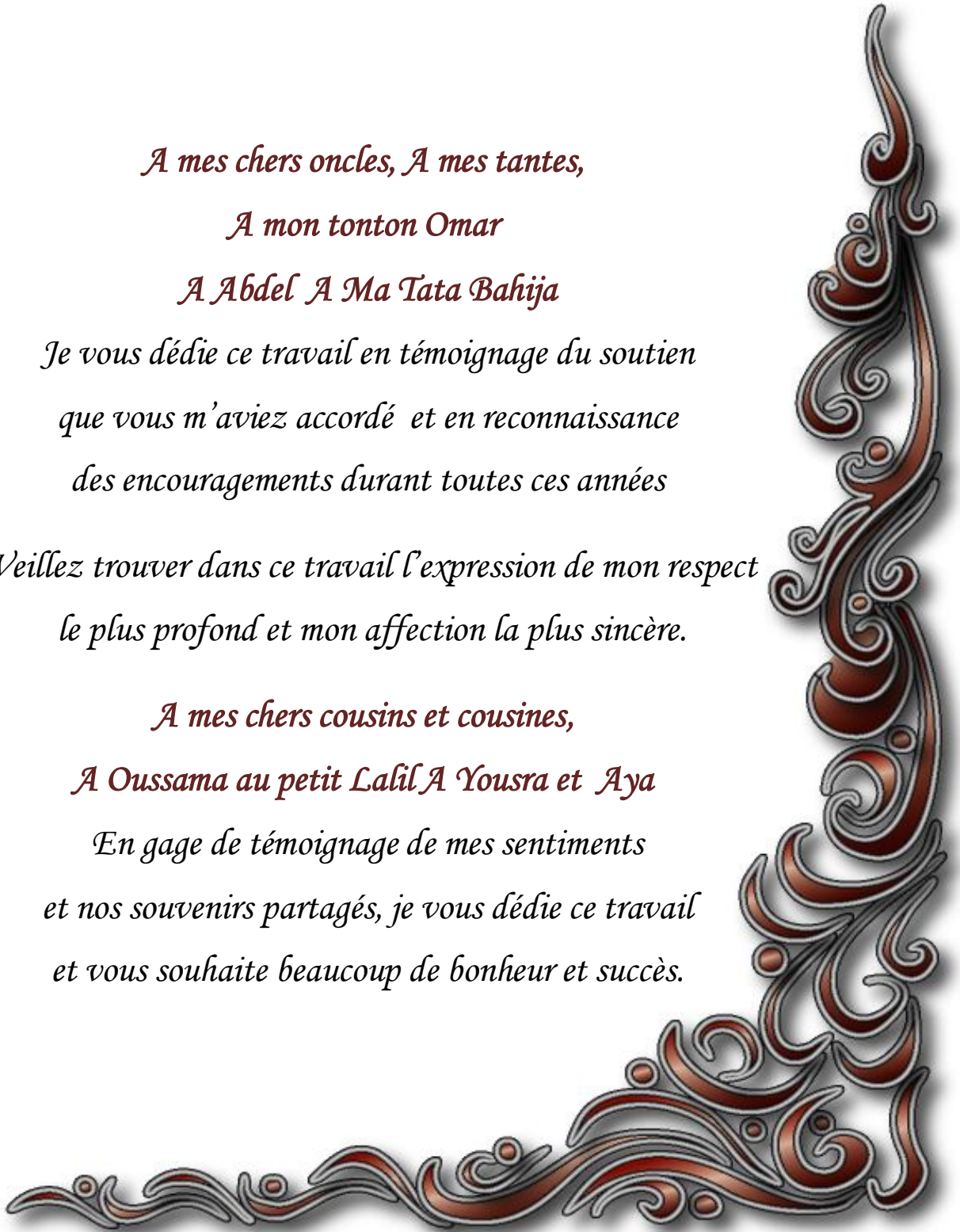
*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien
que vous m'aviez accordé et en reconnaissance
des encouragements durant toutes ces années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

A mes chers cousins et cousines,

A Oussama au petit Lalil A Youstra et Aya

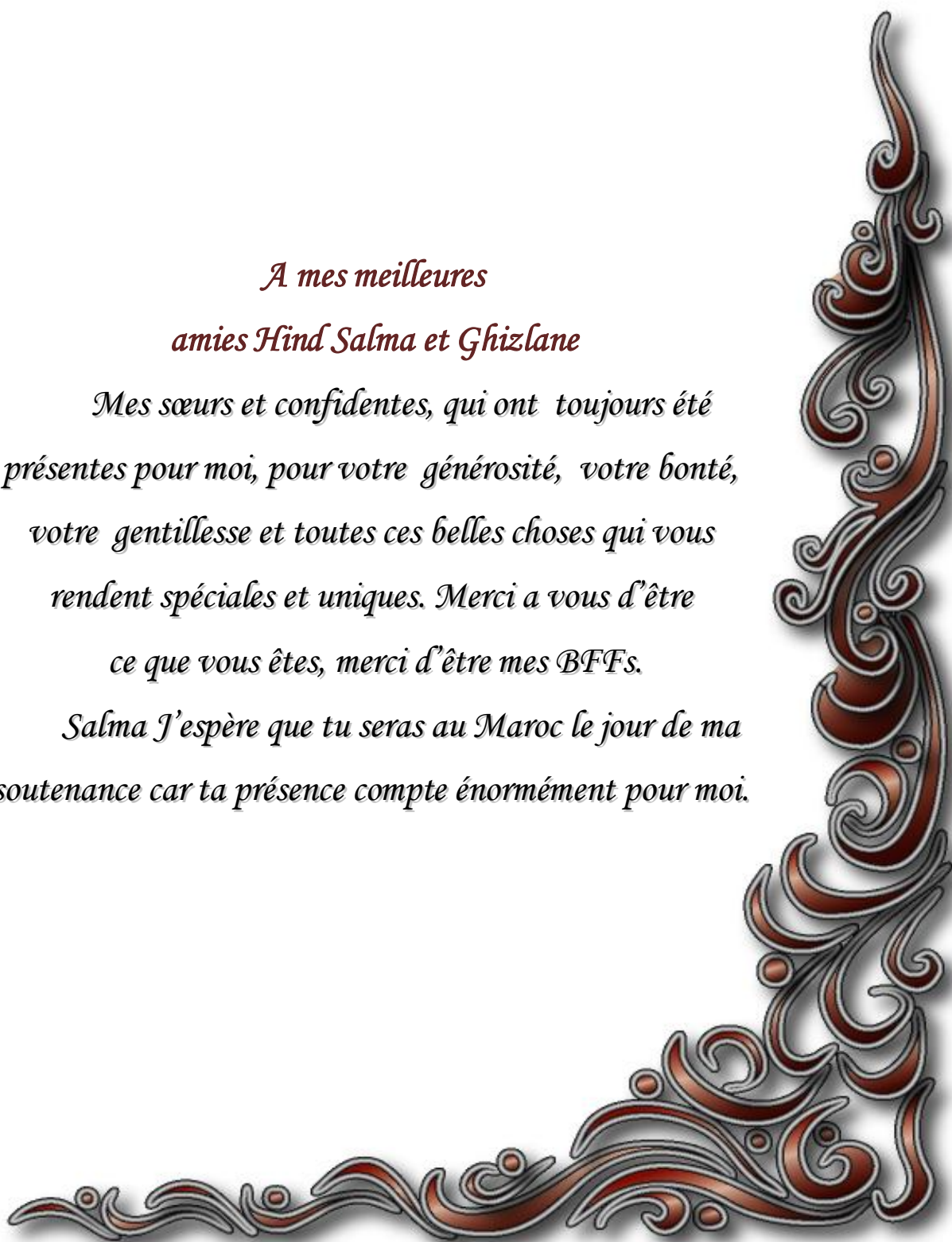
*En gage de témoignage de mes sentiments
et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail
et vous souhaite beaucoup de bonheur et succès.*



*A mes meilleures
amies Hind Salma et Ghizlane*

*Mes sœurs et confidentes, qui ont toujours été
présentes pour moi, pour votre générosité, votre bonté,
votre gentillesse et toutes ces belles choses qui vous
rendent spéciales et uniques. Merci à vous d'être
ce que vous êtes, merci d'être mes BFFs.*

*Salma J'espère que tu seras au Maroc le jour de ma
soutenance car ta présence compte énormément pour moi.*



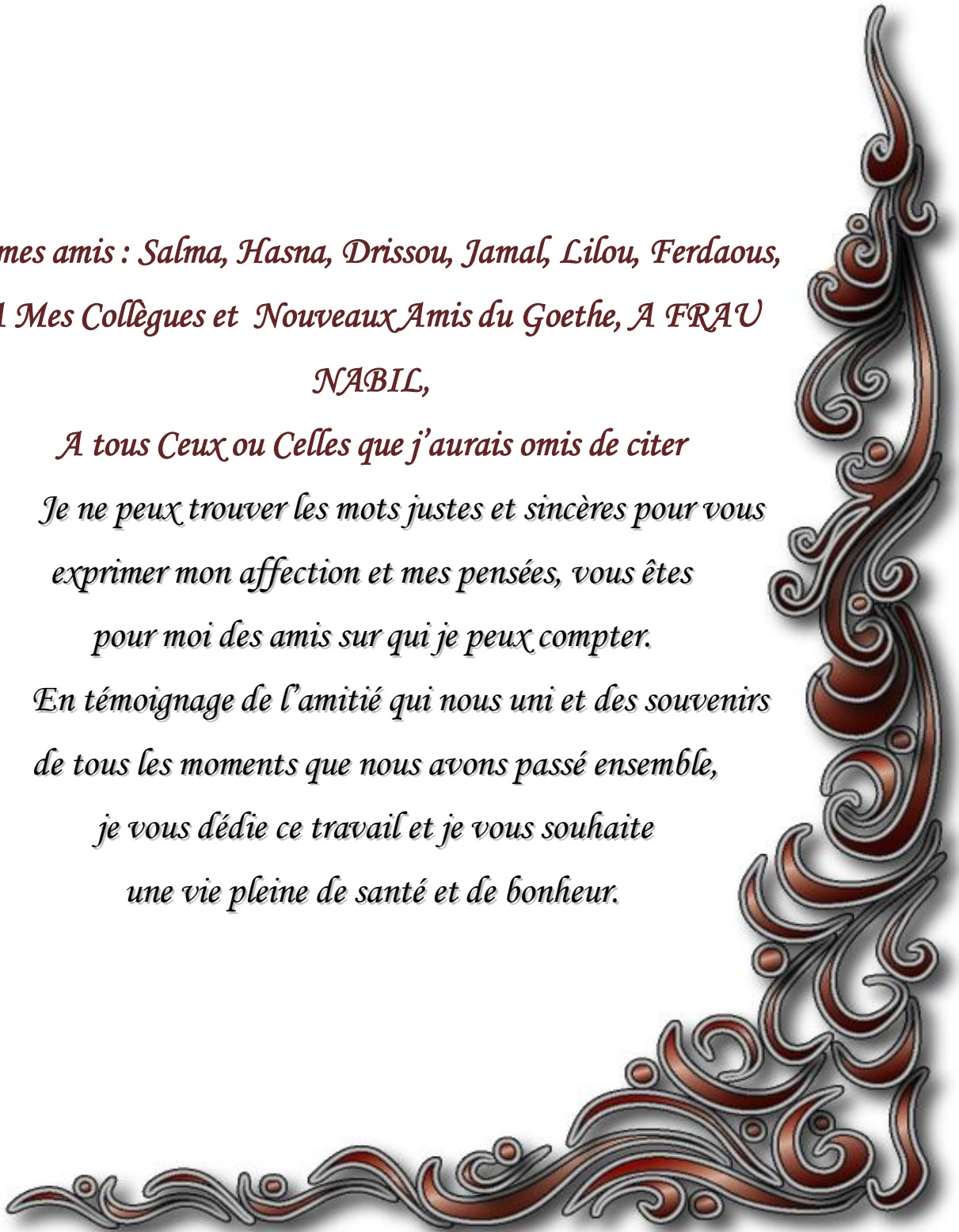
*A mes amis : Salma, Hasna, Drissou, Jamal, Lilou, Ferdaous,
A Mes Collègues et Nouveaux Amis du Goethe, A FRAU*

NABIL,

A tous Ceux ou Celles que j'aurais omis de citer

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*



A toute ma famille
A tous ceux qui me sont trop chers et
que j'ai omis de citer
A tous ceux qui ont contribué
De près ou de loin à l'élaboration de ce travail
A tous mes professeurs du primaire, collège
et lycée
A mes maîtres



Remerciements



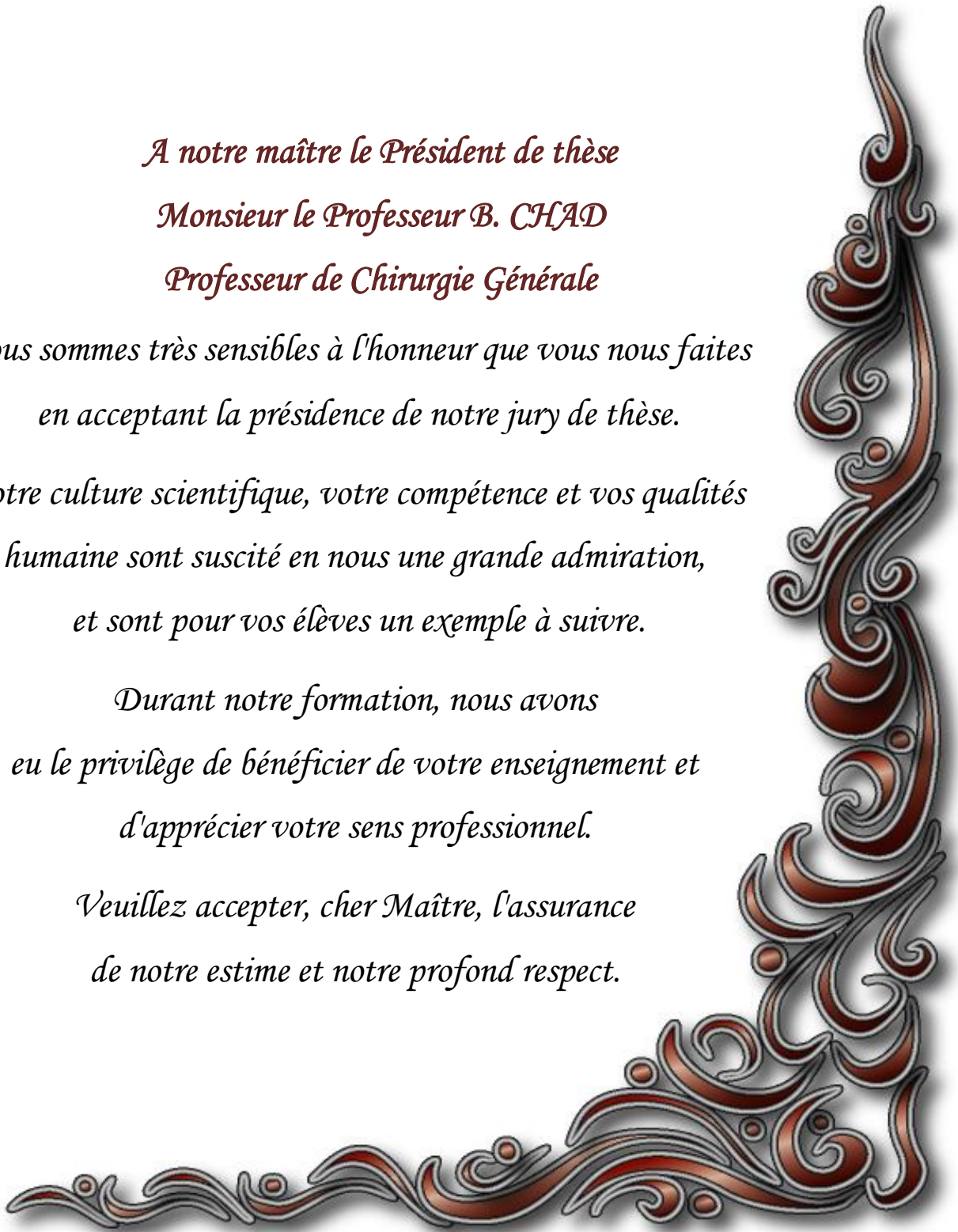
*A notre maître le Président de thèse
Monsieur le Professeur B. CHAD
Professeur de Chirurgie Générale*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaine sont suscité en nous une grande admiration,
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Durant notre formation, nous avons
eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et
d'apprécier votre sens professionnel.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance
de notre estime et notre profond respect.*



A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur. R. MSSROURI

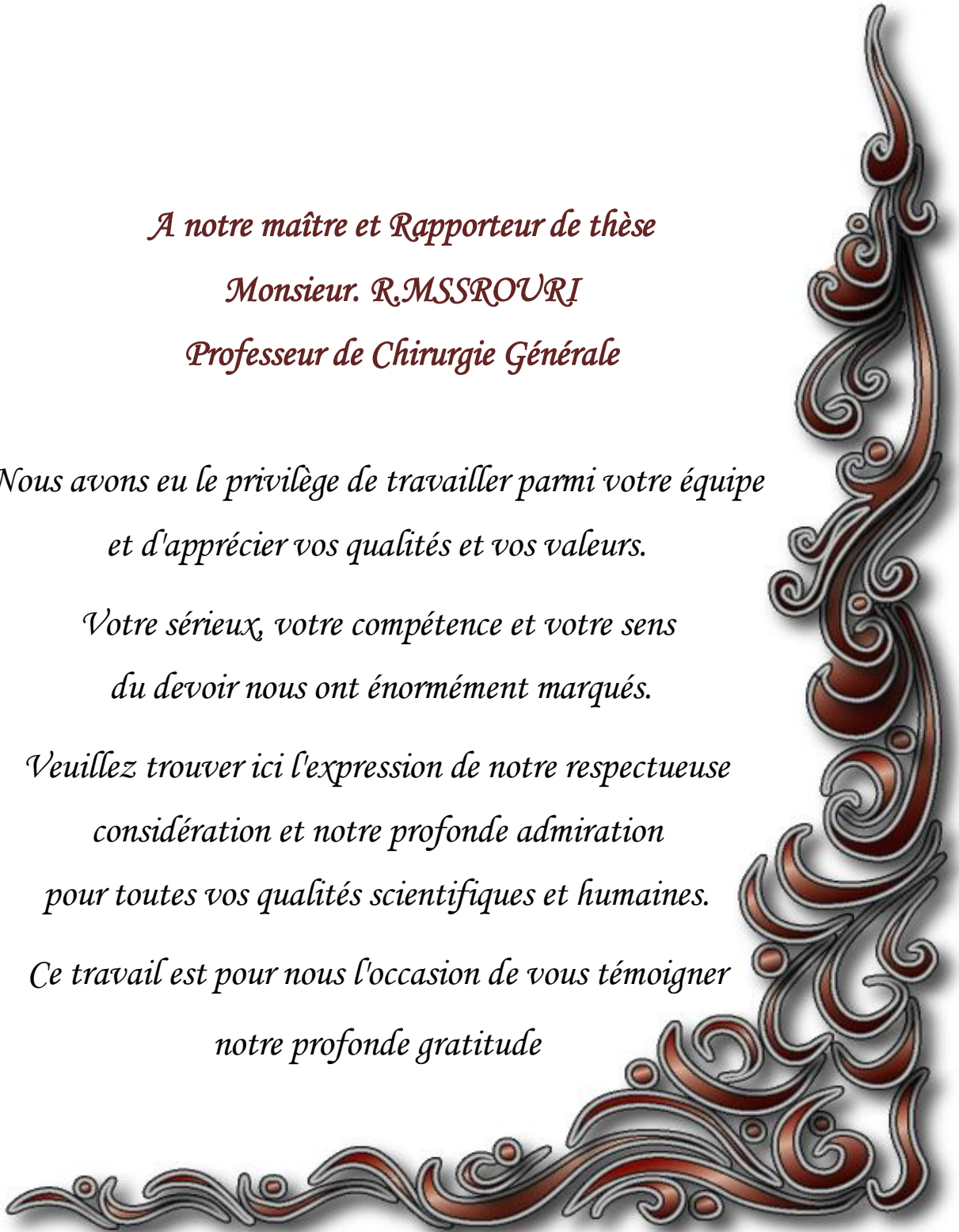
Professeur de Chirurgie Générale

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe
et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens
du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration
pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude*



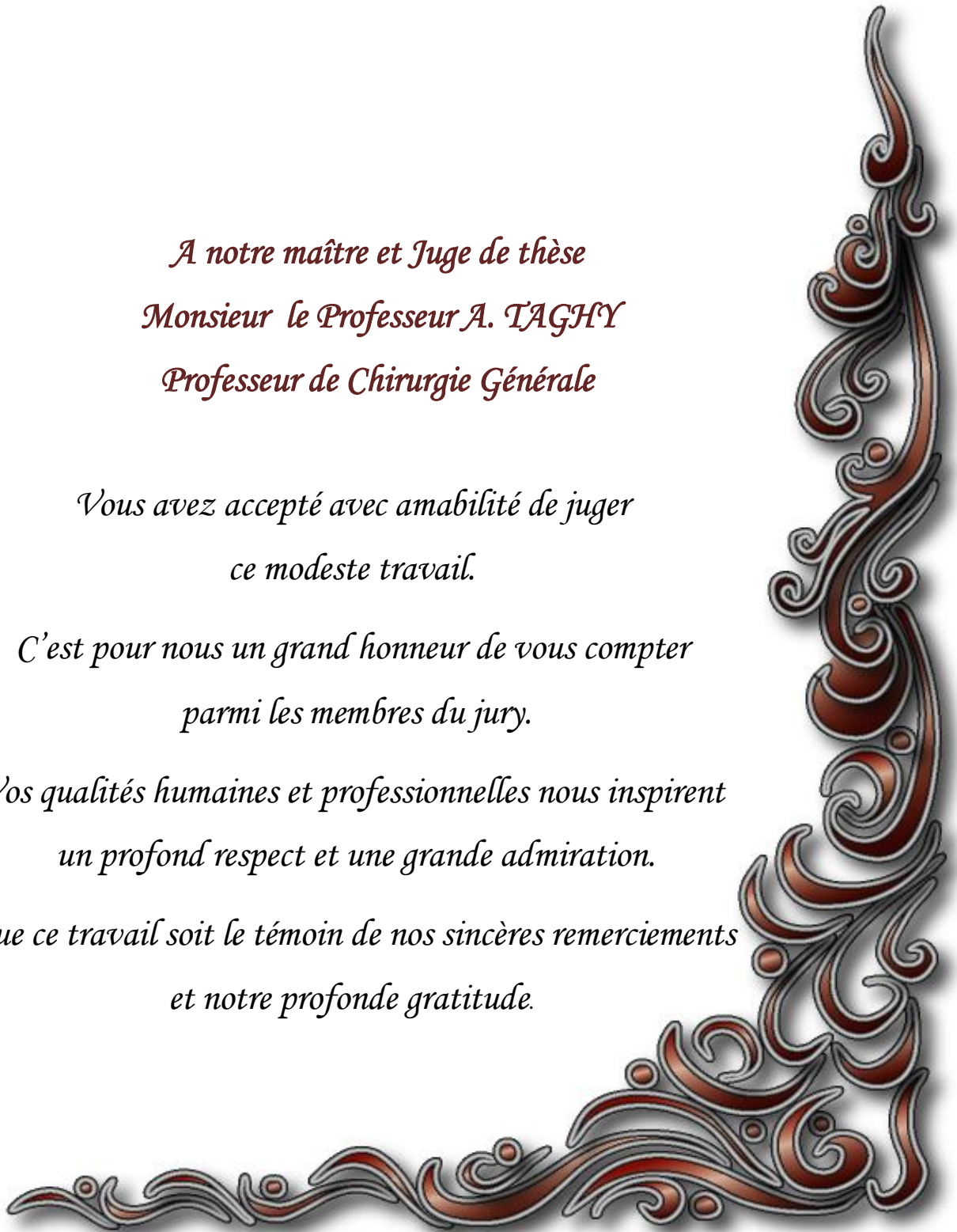
*A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur A. TAGHY
Professeur de Chirurgie Générale*

*Vous avez accepté avec amabilité de juger
ce modeste travail.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter
parmi les membres du jury.*

*Vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent
un profond respect et une grande admiration.*

*Que ce travail soit le témoin de nos sincères remerciements
et notre profonde gratitude.*



A notre maître et Juge de thèse

Mr. M.K, LAHLOU

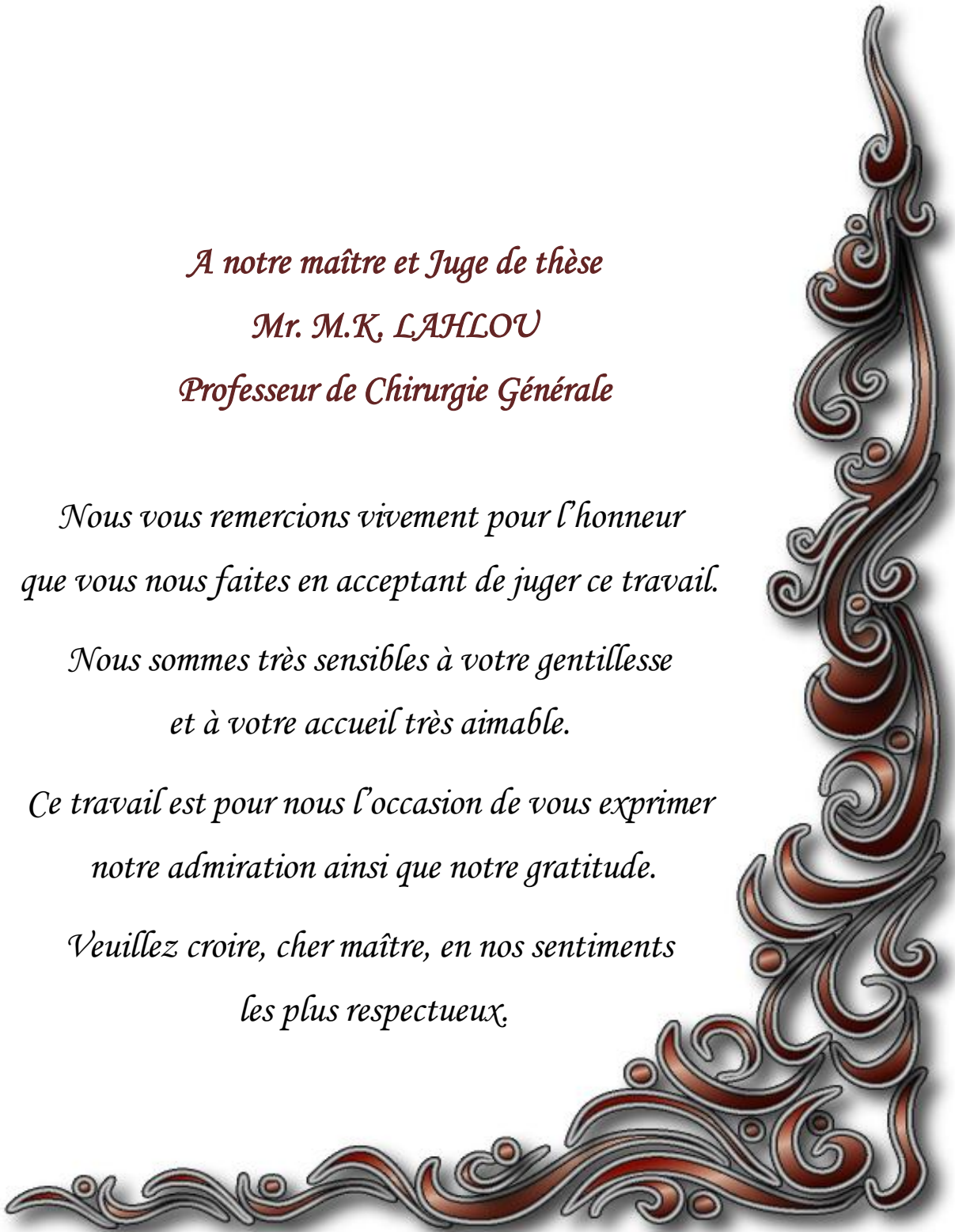
Professeur de Chirurgie Générale

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse
et à votre accueil très aimable.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer
notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments
les plus respectueux.*

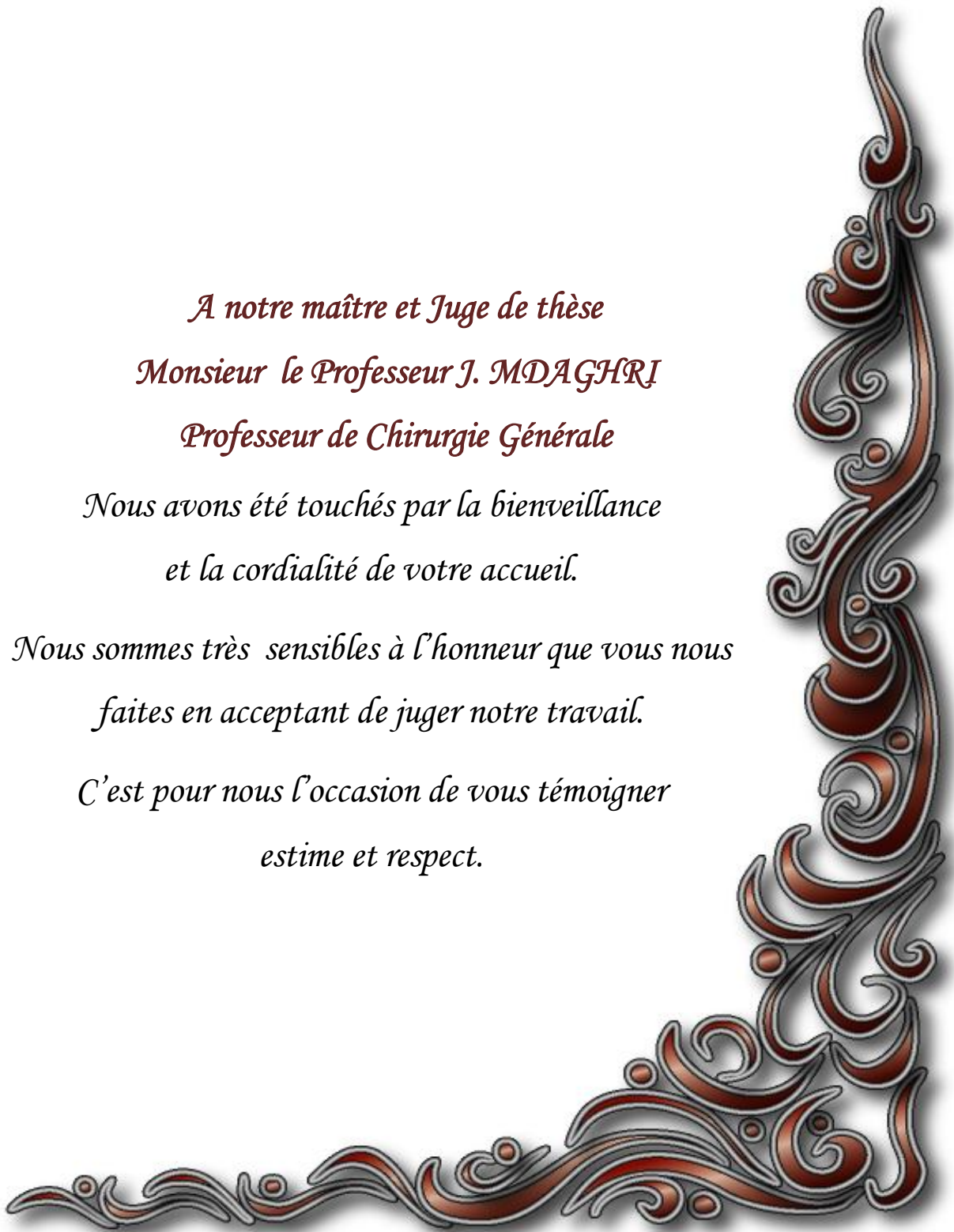


*A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur J. MDAGHRI
Professeur de Chirurgie Générale*

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner
estime et respect.*



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE DU GASTRINOME ET DU SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON	4
MATERIELS ET METHODES	9
OBSERVATION N°1	10
OBSERVATION N°2	23
DISCUSSION	29
I. EPIDEMIOLOGIE	30
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	32
III. DIAGNOSTIC POSITIF	34
A. Clinique	34
1- La maladie ulcéreuse	34
2- La diarrhée	36
B. Biologie	37
1-Hypersécrétion acide et hypergastrinémie.....	37
2- Le test à la sécrétine	38
3- Le dosage radio immunologique de la gastrine	39
C. Imagerie	40
D. Apport de l'examen anatomopathologique	45
IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	47
V. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE	48
Apport de l'Imagerie	48
VI. DIAGNOSTIC DE MALIGNITE.....	50
A Critères de malignité du gastrinome.....	50
B. Apport de l'anatomopathologie dans le diagnostic de malignité	51
VII. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	54
A. Gastrinomes apparemment sporadiques	54
B. Gastrinomes associés à polyendocrinopathie NEM1	55

1. Les tumeurs endocrines et lésions associées	55
2- Particularités cliniques des localisations principales.....	57
2.1 Atteinte parathyroïdienne et hyperparathyroïdie	57
2.2 Tumeurs pancréatiques	57
2.3 Tumeurs hypophysaires:	57
3. Principes généraux de la conduite à tenir	58
4 Génétique des NEM 1	59
TRAITEMENT	60
I. BUTS :	61
II. MOYENS :	62
1. Traitement médical = Traitement symptomatique	62
2. Traitement chirurgical = Traitement curatif	63
3. Traitement des métastases hépatiques	65
II. INDICATIONS	66
A. Traitement médical	66
1- Les antisécrétoires gastriques	66
2- Contrôle de l'efficacité du traitement médical	68
B. Traitement chirurgical	69
1-Traitement chirurgical du gastrinome sporadique	69
1-1 Voie d'abord et exploration	70
1-2 Résection du gastrinome « apparemment » sporadique.....	71
2. Traitement chirurgical du gastrinome NEM1	85
C. Traitement des métastases hépatiques	88
1-Traitement chirurgical des métastases hépatiques	88
2- Chimiothérapie des TEP métastatiques	91
RESULTATS	96
PRONOSTIC	99
CONCLUSION	102
RESUMES	105
BIBLIOGRAPHIE	109

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ACTH	: Adrenocorticotropie hormone
CA 19.9	: Cancer antigen 19-9
CP	: Cellules pariétales
CRP	: Protéine C réactive
DAB	: Débit acide basale
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EES	:: Échoendoscopie
ECL	: enterochromaffin-like cells
FDG	: FluoroDeoxy Glucose
GSB	: Gastrine sérique basale
GH	: Growth hormone
HP	: Helicobacter pylori
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
NEM1	: Néoplasie endocrine multiple
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PTH	: Parathormone
PRL	: Prolactine
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SRS	: Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine
SZE	: Syndrome de Zollinger Ellison
TEP	: Tumeurs endocrines pancréatiques
TNM	: Tumornodemetastasis
Vs	: Vitesse de sédimentation

Introduction



Bien que les tumeurs endocrines pancréatiques (TEP) ne représentent que 1 à 5 % de l'ensemble des tumeurs endocrines et 1% des tumeurs de cet organe [1], elles suscitent un grand intérêt en raison de leurs caractéristiques physiopathologiques pronostiques et génétiques.

Elles forment un groupe très hétérogène de tumeurs, notamment en raison de leur caractère non fonctionnel ou fonctionnel, c'est-à-dire associé ou non à des signes d'hypersécrétion hormonale. Les tumeurs endocrines pancréatiques non fonctionnelles se révèlent tardivement par un syndrome de masse tumorale, alors que les tumeurs endocrines pancréatiques fonctionnelles se révèlent plus précocement par une symptomatologie plus évocatrice en raison des effets des hormones produites par la tumeur [1].

La majorité des TEP sont fonctionnelles, et environ 15% sont non fonctionnelles [2].

Si la plupart des tumeurs pancréatiques sont lentement évolutives et la survie des patients est prolongée, il existe cependant une grande variété de grades histopronostiques. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes avec un pourcentage de malignité variant selon le type de la tumeur endocrine [1]. Le gastrinome est la tumeur endocrine fonctionnelle de la région duodéno pancréatique la plus fréquente après l'insulinome (0,5 à 1,5 cas par million d'habitants), représentant environ 20 % des tumeurs endocrines pancréatiques. Il siège dans le pancréas et dans la paroi du duodénum préférentiellement et ailleurs dans 10% des cas [1].

Le gastrinome peut être sporadique ou s'intègre dans le cadre d'une maladie génétique : la Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) dans 15 à 40% des cas [3].

L'hypersécrétion hormonale du gastrinome conditionne toute la symptomatologie clinique, et réalise le syndrome de ZollingerEllison (SZE).

Le diagnostic est le plus souvent tardif et repose idéalement sur la confrontation clinique, biologique, radiologique et anatomopathologique.

A la lumière de deux observations cliniques colligées à la clinique chirurgicale B du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat, et à l'instar des données de la littérature, nous abordons la démarche diagnostique et thérapeutique de cette affection.

*Historique du gastrinome
et du syndrome de Zollinger
Ellison.*



L'histoire du gastrinome et du syndrome de Zollinger Ellison s'inscrit dans le droit fil des travaux de l'école médicale et chirurgicale américaine consacrée à la physiologie de l'estomac depuis 175 ans (4,5) :

- **En 1824**, William Beaumont [4,5], chirurgien militaire américain intéressé par la recherche, recueille le suc gastrique provenant d'une fistule gastrique consécutive à une plaie gastrique par balle dont avait été victime un trappeur franco-canadien, il étudia le flux de la sécrétion gastrique et confia l'étude chimique du suc gastrique au professeur Robblay [4, 6] Dunlison, premier médecin plein temps de l'université de Virginie. Dunlison mit en évidence le caractère acide du suc recueilli et l'attribua à l'acide muriatique.
- **En 1943**, plus d'un siècle après, Lester Dragstedt [4,7], démontra que le volume de la sécrétion gastrique pendant les douze heures de la nuit était de l'ordre de 450 cc et contenait 18mEq d'acide chlorhydrique libre. Il fut le premier à proposer de traiter l'ulcère par Vagotomie tronculaire se fondant sur l'étude de la sécrétion gastrique nocturne. Ce travail fondamental incita les chirurgiens américains à rechercher l'intervention susceptible de réduire l'hyperacidité gastrique efficacement, sans mutilation inutile.
- **En 1955**, Edevin Ellison et R.M Zollinger [4, 8] émirent le concept qu'une hypersécrétion hyper-acide de l'estomac pouvait être provoquée par une tumeur ulcérogène des îlots de Langerhans du pancréas. Anderson [4, 9] note que cette idée fut à l'origine de l'endocrinologie gastro-intestinale malgré la rareté des tumeurs endocrines de l'appareil digestif [4,10].
- En fait, la description du syndrome de Zollinger Ellison résulte de l'étude fortuite de deux observations exceptionnelles d'hyperacidité gastrique :

Observation d'Ellison : L'examen histologique, au cours de l'autopsie d'une patiente opérée pour gastrectomie totale, met en évidence au sein du parenchyme pancréatique des nodules de taille variable qui sont des tumeurs langerhansiennes de type indéterminé ne contenant pas de cellules bêta.

Observation de Zollinger : Deux petits nodules considérés comme des ganglions lymphatiques sont découverts au niveau du corps du pancréas et réséqués au cours d'une gastrectomie totale. L'examen histologique montre que le premier nodule répond à une tumeur langerhansienne constituée de cellules non bêta et que la seconde formation répond à un ganglion lymphatique siège d'une métastase de la tumeur insulaire [4].

Une revue complète des observations de maladie ulcéreuse a permis à Zollinger de retrouver un cas semblable datant de 1947. Il s'agissait d'un malade qui après la résection d'une tumeur de la queue du pancréas a bénéficié d'une chute considérable de la sécrétion acide. L'autopsie mit en évidence des métastases multiples et une tumeur de l'hypophyse à l'origine d'une maladie de Cushing.

Il publia ces deux cas de tumeurs insulaires constituées de cellules non bêta lors du congrès de l'Américain Surgical Association établissant que le syndrome répondait à la coexistence de trois éléments : une Diathèse ulcéreuse fulminante caractérisée par l'hypersécrétion acide de l'estomac, une récurrence ulcéreuse rapide en dépit d'un traitement médical, chirurgical et par irradiation, une tumeur langerhansienne constituée de cellules non bêta donc différente de l'insulinome [4].

Cette communication ne resta pas ignorée, elle a été suivie de travaux multiples :

- **En 1958**, dans un premier temps des cliniciens, en particulier des chirurgiens, de divers pays, publièrent des cas semblables. Le Pr L.Léger et ses collaborateurs [7] furent parmi les premiers, à faire état des cas identiques ;
- **En 1962**, R.Pernad, M.Mercadien et j.Hepp apportèrent leur contribution au concept de Zollinger-Ellison [10,11].
- **En 1963**, plusieurs laboratoires se consacrèrent à l'identification de l'hormone responsable de l'hypersécrétion gastrique hyper acide, Gregory et Tracy associés à Grossman [12] isolèrent les premiers une substance identique à la gastrine provenant d'une tumeur pancréatique et d'une métastase qui leur avaient été envoyées de Capetown par le PR Marks. En 1962, avec Friesen [13], ils expliquèrent le mécanisme de l'hypersécrétion du syndrome de Zollinger- Ellison. En 1964, ils publièrent une note concernant la nature de la substance extraite.
- **En 1966**, ils procédèrent avec French et Circus [14] à l'extraction de la gastrine, molécule ayant la même activité physiologique que la substance extraite d'une tumeur du Syndrome de Zollinger Ellison. Ils en conclurent que le principal agent sécrétant de ce type de tumeur était en partie de la gastrine [12, 13, 14].

- **En 1969**, A.Lombling, S.Bonfils, J.P.Bader et leurs collègues devaient apporter leur contribution au syndrome de Zollinger Ellison, en démontrant que l'urine des malades porteurs de gastrinomes contenait un agent sécrétagogue [15].
- **En 1968**, Mr Quigan et Trudeau décrivirent une méthode de dosage radio-immunologique de la gastrine permettant de mesurer le taux de la gastrine sérique chez les malades porteurs d'un gastrinome. Grâce à eux, il devient possible de porter sans retard et avec un taux remarquable de précision le diagnostic de tumeur pancréatique à potentiel malin [16].
- **Actuellement**, la prise en charge du gastrinome comporte deux étapes principales, d'abord une démarche diagnostique facilitée par le développement de l'imagerie médicale (l'échoendoscopie et l'octréoscan), ensuite une étape thérapeutique où la chirurgie d'exérèse représente le traitement de choix, qui doit être tenté chaque fois que possible, étant donné le développement des méthodes chirurgicales notamment depuis l'avènement de la cœlioscopie et de la chirurgie robotique. En raison du contrôle efficace des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) de la sécrétion acide, la gastrectomie totale ou partielle et la vagotomie supra sélective ne sont actuellement qu'exceptionnellement indiquées voire abandonnées.

*Matériels
et
méthodes.*



•

OBSERVATION N°1

Identité : Il s'agissait de Mr A.AA âgé de 17ans, habitant et originaire de Salé.

Motif d'hospitalisation : le patient a été admis au service de chirurgie B du Centre Hospitalier Universitaire de Rabat le 07/06/2010, pour bilan d'un syndrome ulcéreux.

Antécédents : il présentait un reflux gastro œsophagien intermittent et avait un frère qui était suivi pour un SZE.

L'histoire de la maladie : remontait à deux ans par l'installation d'épigastralgies d'allure ulcéreuses, sans rapport avec les repas, diurne et nocturne, et évoluant par périodes de poussées et de rémissions. Ces douleurs épigastriques étaient accompagnées de vomissements alimentaires post-prandiaux précoces fréquents, des douleurs de fosses iliaques et des rectorragies de faible abondance. Le tout évoluait dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique : montrait une légère sensibilité épigastrique et au niveau des fosses iliaques.

La fibroscopie œsogastroduodénale : montrait des ulcérations multiples antrales et bulbaires. Le patient a été mis sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) avec éradication d'*helicobacter pylori*.

Le dosage biologique montrait une gastrinémie à deux fois la normale (225ng/l).

L'échographie abdominale : Les reins, la rate, le pancréas et l'estomac étaient d'aspect normal. Le foie était de taille normale, homogène. La vésicule biliaire était à paroi fine alithiasique. Les voies biliaires intra et extra hépatiques étaient fines. (Figures 1 et 2)

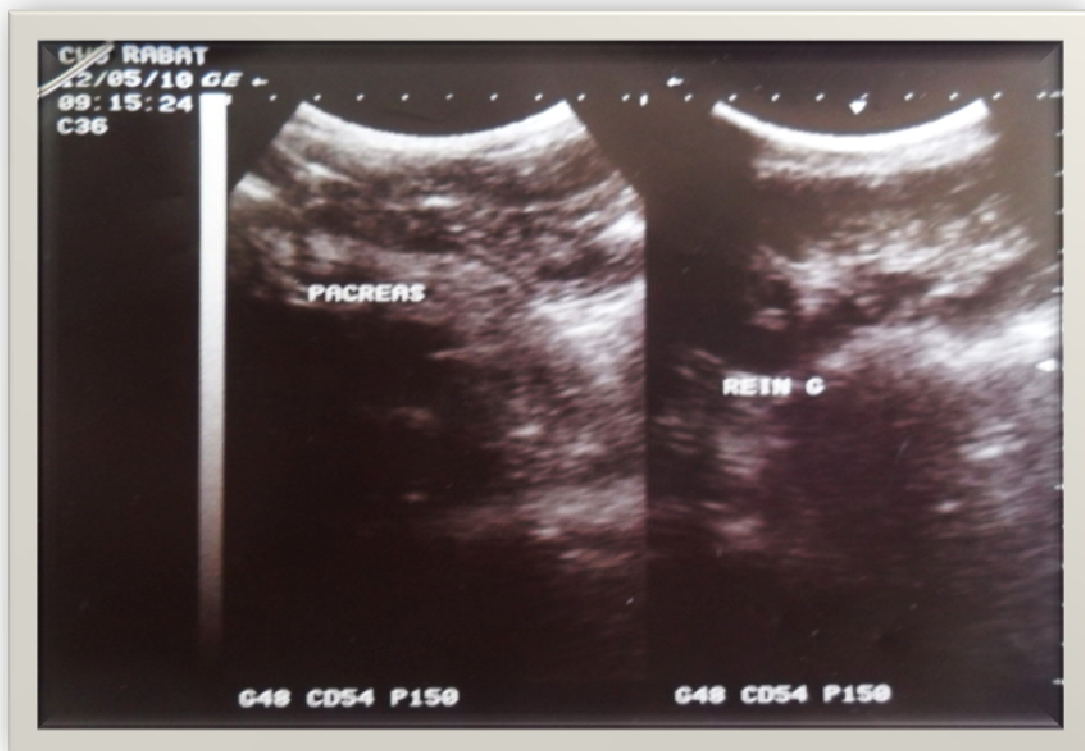


Figure 1 : Aspect échographique du pancréas sans anomalies décelables.



Figure 2 : Aspect échographique de l'estomac sans anomalies décelables.

L'échoendoscopie (EES) : retrouvait en arrière de la paroi duodénale, une masse hyper-échogène mesurant 35/25mm. Cette masse comprimait le tronc porte et la veine mésentérique sans les envahir, par ailleurs il n'y avait pas d'adénopathies.

La tomодensitométrie abdominale (TDM):objectivait une masse tissulaire interpancréatico-duodénale bien limitée, de contours réguliers, mesurant 40/30mm, et fortement rehaussée après injection du produit de contraste. Cet aspect réalisait avec la paroi médiale de D2 le signe d'encorbeillement, ce qui plaidait en faveur d'une origine duodénale de la masse. Par ailleurs elle ne montrait pas d'adénopathies ni d'épanchement péritonéal. (Figures 3 et 4)

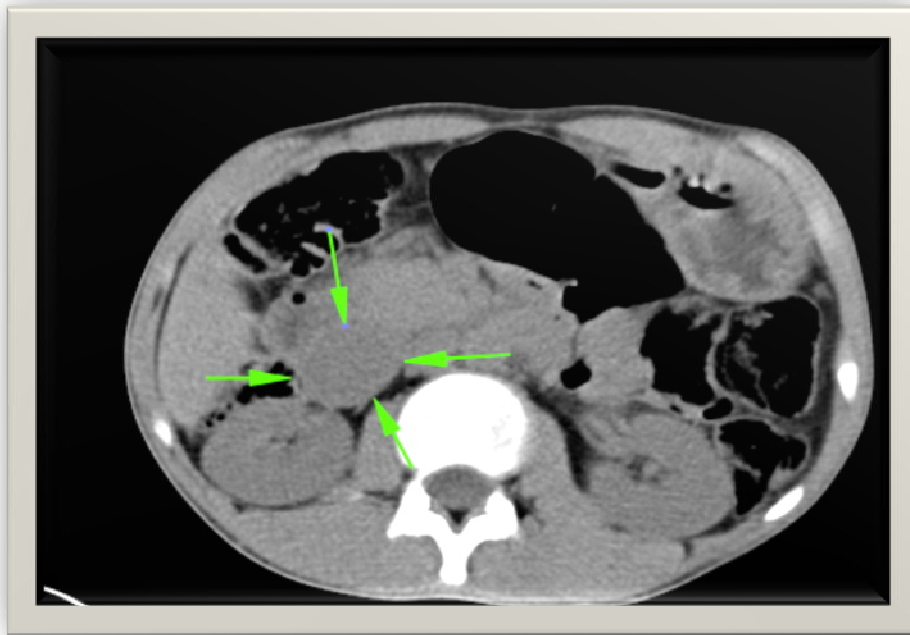


Figure 3 : Coupe axiale TDM avant injection de produit de contraste.



Figure 4 : coupe axiale TDM après injection de produit de contraste

L'imagerie par résonance magnétique abdominale (IRM): montrait deux processus lésionnels duodénaux, l'un supérieur mesurant 22/32mm et l'autre inférieur mesurant 26/37mm. Ces deux formations étaient d'aspect ovalaire, bien limitées, de contours réguliers, présentaient un signal intermédiaire en T1 et un hyper signal hétérogène en T2. Elles se rehaussaient modérément après injection de gadolinium. Le processus supérieur comprimait sans envahir la vésicule biliaire, et arrivait au contact du segment VI hépatique, et de la voie biliaire principale, qui était de calibre et d'aspect normal.

Le deuxième processus à développement inférieur, arrivait au contact de la veine cave inférieure qui était perméable. Latéralement, il comprimait légèrement la deuxième et troisième portion du duodénum, et atteignait en arrière le pédicule rénal sans l'envahir, tout en gardant une interface nette de séparation avec le rein droit. Par ailleurs, l'IRM n'objectivait aucune anomalie du parenchyme hépatique, splénique, d'adénopathies ou d'épanchement intrapéritonéal. (Figures 5, 6, 7,8)



Figure 5 : Coupe axiale d'IRM en T2, Lésion duodénale supérieure marquant une empreinte sur la vésicule biliaire.

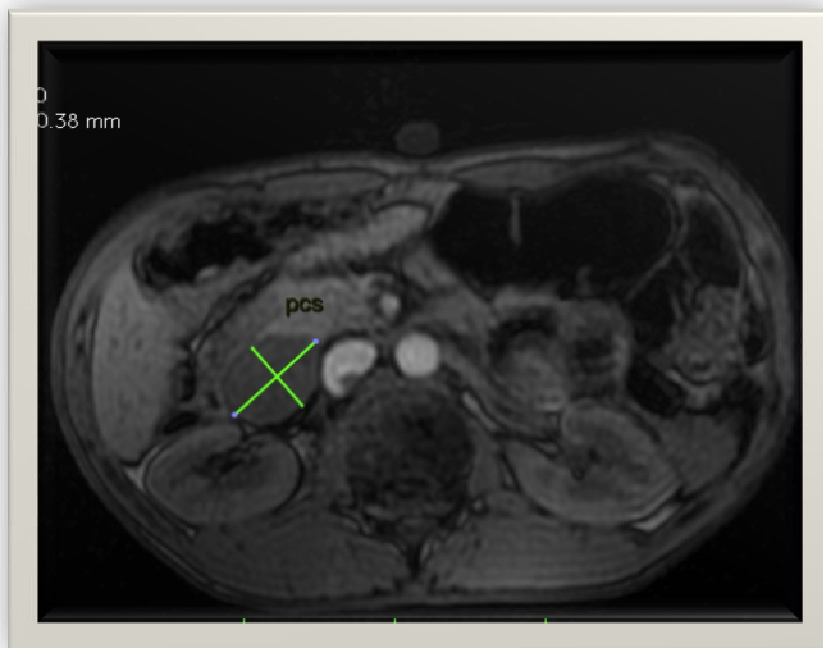


Figure 6 : Coupe axiale d'IRM en T1, lésion duodénale inférieure.

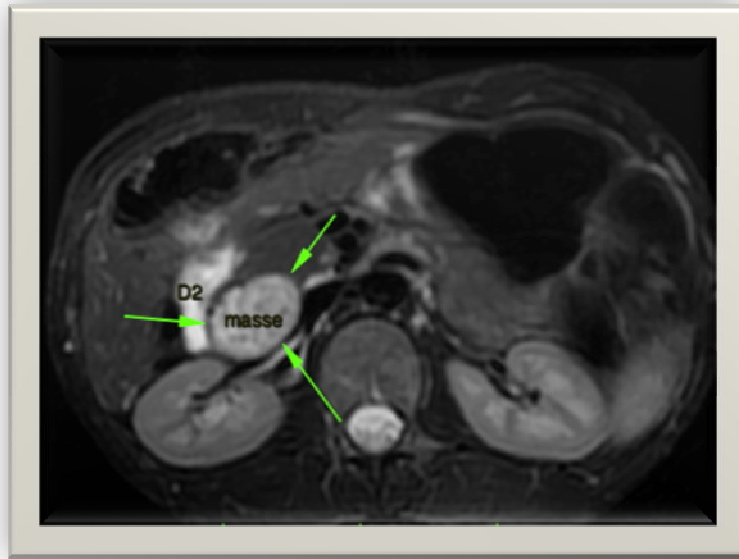


Figure 7 : Coupe axiale d'IRM en T2, lésion duodénale inférieure marquant une empreinte sur D2 à droite, sur la tête du pancréas à gauche et sur le pédicule rénal en arrière.

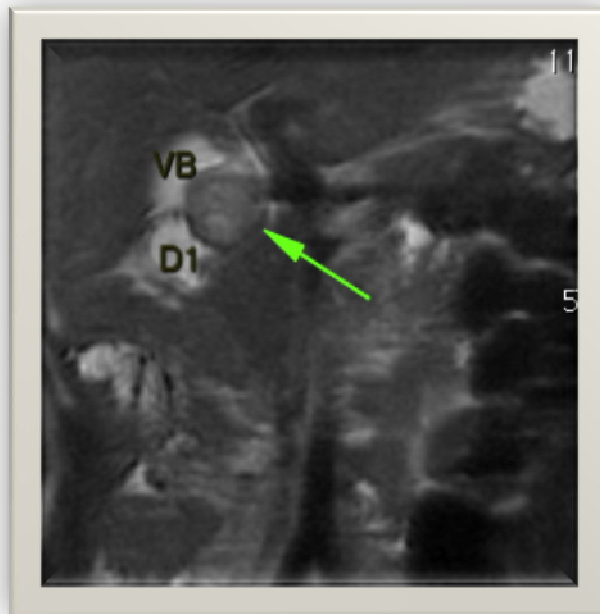


Figure 8 : Coupe coronale T2, montrant les rapports de la masse duodénale supérieure avec les voies biliaires et l'angle duodénal supérieur.

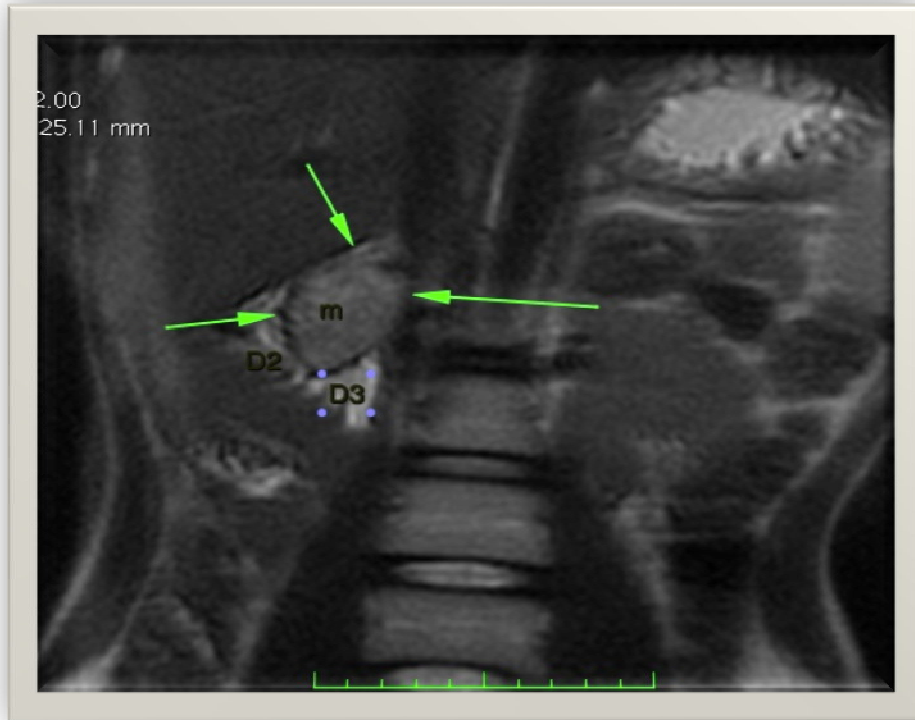


Figure 9 : Coupe coronale T2 montrant les rapports de la masse duodénale inférieure avec l'angle duodénal inférieur.

L'échographie cervicale : La glande thyroïde était homogène et mesurait : Isthme : 0.31cm ; lobe droit : 2.18/1.41/2.45 cm ; lobe gauche : 1.09/1.33/2.36 cm. Les glandes parotidiennes étaient d'aspect normal. L'axe jugulo-carotidien était libre. (Figures 10 et 11)

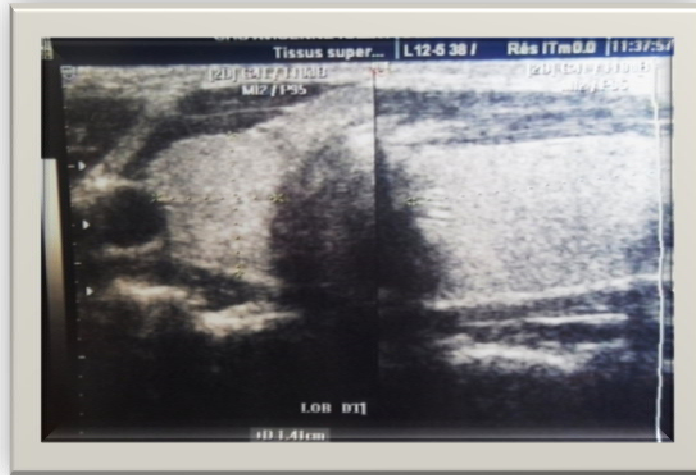


Figure 10 : Echographie cervicale montrant le lobe thyroïdien droit.

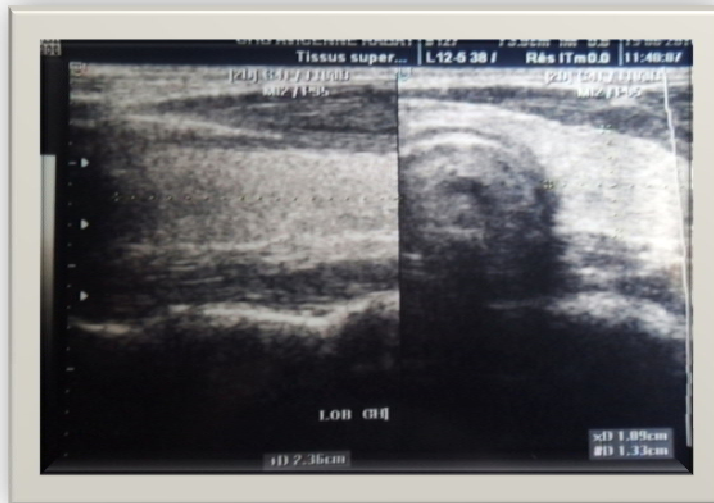


Figure 11 : Echographie cervicale montrant le lobe thyroïdien gauche.

Radiographie du crane de profil : était normale. (Figure 12)



Figure 12 : Radiographie du crane en profil.

En conclusion : Il s'agissait d'un patient de 17ans, qui avait comme antécédents un RGO et un frère qui était suivi pour un SZE. Il présentait des épigastalgies associées à des vomissements et rectorragies, l'examen clinique retrouvait une sensibilité épigastrique. La FOGD montrait des ulcérations gastriques multiples, le bilan biologique montrait une hypergastrinémie et le bilan morphologique (EES, TDM, IRM) avait mis en évidence deux masses duodénales sans autres lésions associées.

Le diagnostic de gastrinomes duodénaux a été retenu, le un bilan préopératoire était normal : radiographie pulmonaire, électrocardiogramme, bilan d'hémostase (TP, TCA), bilan biologique (NFS, ionogramme, bilan hépatique, inflammatoire et infectieux). La PTH était normale ainsi que les marqueurs tumoraux (CA19.9, ACE).

Devant ce faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et radiologiques, le patient a bénéficié d'une résection tumorale.

En peropératoire : Il n'y avait pas d'ascite, ni de carcinose péritonéale ni de métastases hépatiques. Les gastrinomes étaient appendues au duodénum à la face interne du D1 et du D2, il y'avait deux adénopathies du tronc coélique et du pédicule hépatique. Les gastrinomes ont été reséquées et un curage ganglionnaire a été réalisé. L'exploration manuelle et échographique n'a pas révélé d'autres tumeurs. (Figures 13 et 14)

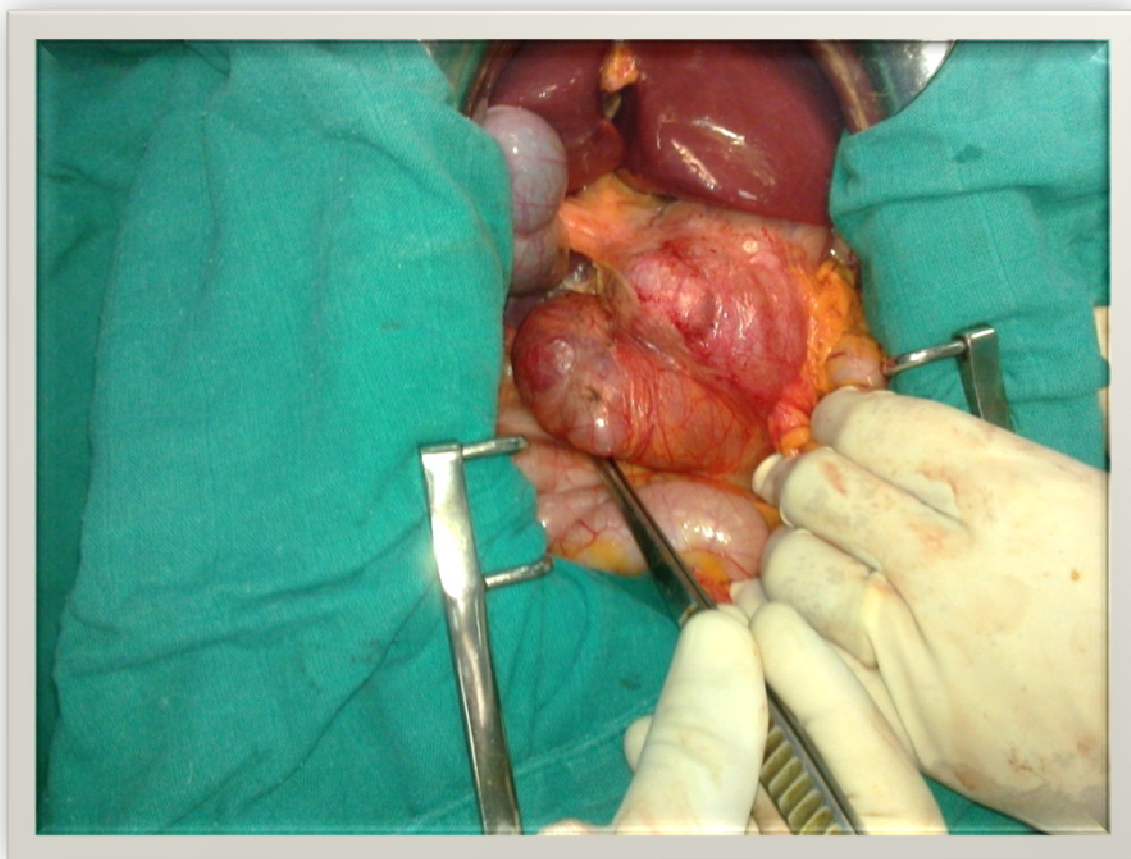


Figure 13 : Vue peropératoire des gastrinomes duodénaux.

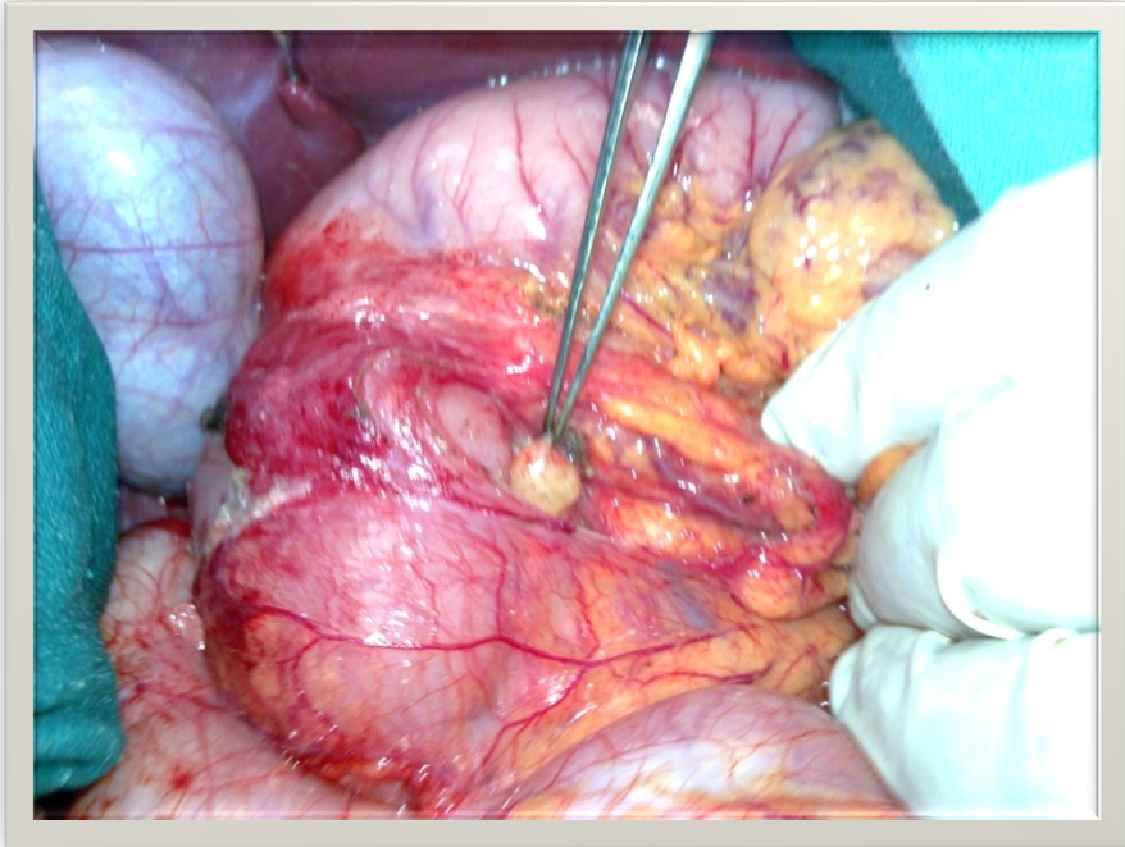


Figure 14 : Vue peropératoire de l'adénopathie du tronc cœliaque.

L'étude anatomopathologique montrait une double localisation de tumeur neuroendocrine d'évolution incertaine, avec adénites réactionnelles non spécifiques.

Les suites opératoires et la gastrinémie de contrôle (25 ng/l) étaient normales avec sortie du patient le 19-10-2010.

OBSERVATION N°2

Identité: Il s'agissait de Mr A.AJ, âgé de 21ans, habitant et originaire de Salé.

Motif d'hospitalisation : Admis au service de chirurgie B du Centre Hospitalier Universitaire de Rabat le 18/07/2010 pour prise en charge d'un SZE.

Antécédents: Il présentait un syndrome ulcéreux depuis l'âge de 4ans, et il était récemment suivi pour un SZE.

L'Histoire de la maladie: Il présentait depuis plusieurs années des épigastalgies d'allure ulcéreuses à type de crampe, très intenses, légèrement calmées par les repas. Ces douleurs évoluaient par poussées rapprochées et étaient associées à des vomissements post prandiaux précoces et incoercibles. Elles étaient également accompagnées de rectorragies de moyenne abondance, et d'arthrites interphalangiennes. Le tout évoluait dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen clinique: retrouvait une légère sensibilité abdominale diffuse et des synovites douloureuses des interphalangiennes proximales et métatarsophalangiennes.

La fibroscopie œsogastroduodénale: montrait une gastrite érythémateuse antrale. Le patient a été réhydraté et a bénéficié d'un rééquilibrage hydro électrolytique.

La colonoscopie révélait des hémorroïdes internes stade II.

Le dosage biologique montrait une gastrinémie à 2854ng/l, et une PTH à 168pg/ml (normale comprise entre 10 et 55pg/dl) ; la cortisolémie était normale.

La TDM abdominale montrait une tumeur de la face antérieure du pancréas appendue à l'isthme pancréatique ovalaire bien limitée, associée à un processus tumoral sur la petite courbure gastrique rehaussé après injection du produit de contraste. (Figures 15 et 16)



Figure 15 : Coupe axiale TDM montrant une tumeur de la face antérieure du pancréas.

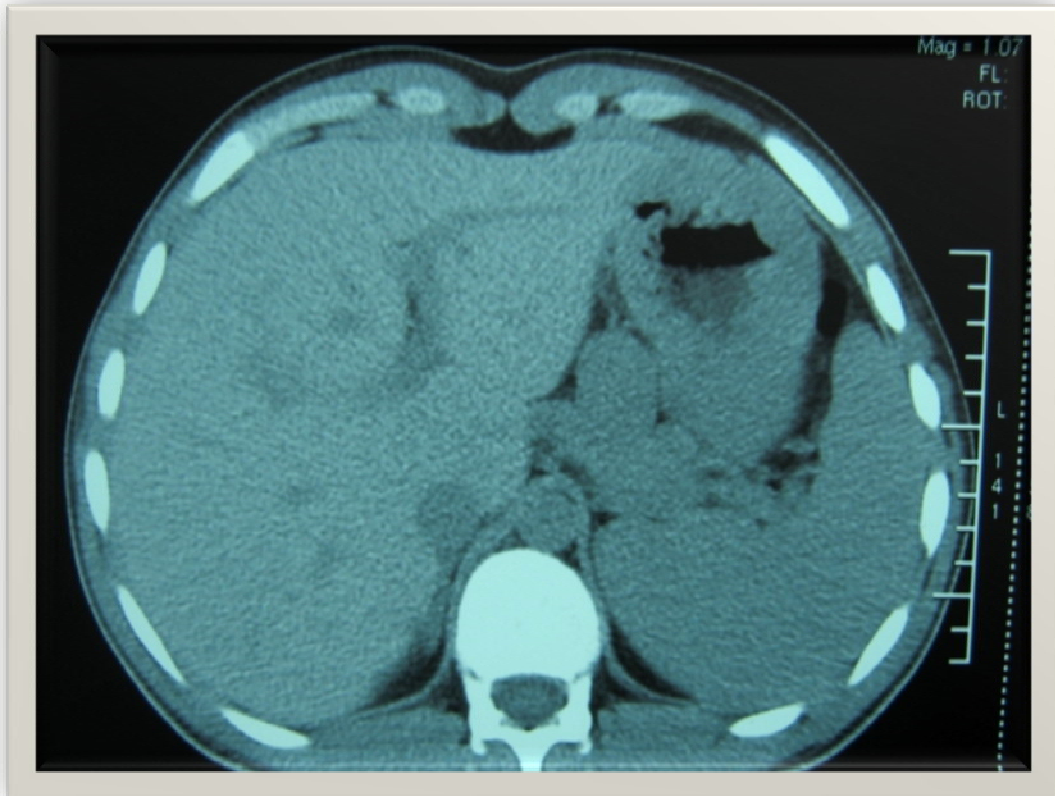


Figure 16 : Coupe TDM axiale montrant la tumeur de la petite courbure gastrique.

A l'échographie cervicale : le lobe gauche thyroïdien était le siège d'un petit nodule polaire inférieur à centre anéchogène mesurant environ 5×4 mm.

La scintigraphie parathyroïdienne : montrait une hyperfixation de la parathyroïde inférieure gauche, ce qui plaيدait en faveur d'un nodule parathyroïdien gauche.

En conclusion : il s'agissait d'un patient de 21 ans qui présentait comme antécédents des épigastralgies et était connu porteur d'un SZE, et qui se présentait pour des épigastralgies associées à des rectorragies et des arthralgies. L'examen clinique retrouvait une sensibilité abdominale et des synovites douloureuses. L'examen biologique retrouvait une hypergastrinémie associée à une élévation de la PTH. Le bilan morphologique (TDM, échographie cervicale et scintigraphie parathyroïdienne) retrouvait deux tumeurs abdominales : pancréatique et gastrique et un nodule parathyroïdien gauche.

Le diagnostic de gastrinomes associés à un nodule parathyroïdien a été retenu. Le bilan préopératoire était normal : Radiographie pulmonaire, électrocardiogramme, bilan d'hémostase (TP, TCA), bilan biologique (NFS, ionogramme, bilan hépatique, inflammatoire et infectieux).

Devant ce faisceau d'arguments cliniques biologiques et radiologiques, le patient a bénéficié d'une résection tumorale.

En peropératoire : dans un premier temps, l'exploration de la loge thyroïdienne permettait la résection du nodule parathyroïdien gauche. Dans le deuxième temps, la laparotomie exploratrice montrait l'absence d'ascite, de carcinose péritonéale et de métastases hépatiques. La résection du gastrinome pancréatique et de la tumeur de la petite courbure gastrique a été réalisée. (Figures 17 et 18)



Figure 17 : Pièces opératoires : à gauche la tumeur de la petite courbure gastrique et à droite le gastrinome pancréatique.



Figure 18 : Pièce opératoire montrant l'adénome parathyroïdien gauche.

L'étude anatomopathologique montrait un aspect histologique d'une tumeur neuroendocrine à tripe localisation (pancréas, parathyroïde et petite courbure gastrique) d'évolution incertaine.

Les suites opératoires, la gastrinémie de contrôle (42ng/l) ainsi que la calcémie (96mg/l) étaient normales. Sortie du patient le 27/07/2010

Discussion



I. EPIDEMIOLOGIE

Le gastrinome représente environ 20% des tumeurs endocrines pancréatiques. Les gastrinomes duodénaux, qu'on pensait rares à l'origine (20 %), représentent actuellement 50 à 88 % de gastrinomes dans les cas sporadiques et 70-100 % dans les cas associés à la NEM1. L'incidence du gastrinome est de 0.5–2/million population/an [17, 18, 19].

Le gastrinome est le plus souvent unique. Il est multifocal, particulièrement dans le cadre de la NEM1. Les tumeurs uniques siègent préférentiellement dans le triangle du gastrinome limité par le pédicule hépatique, l'isthme pancréatique et le troisième duodénum et englobant la région rétro-duodéno pancréatique. Le gastrinome se localise rarement dans l'estomac, le foie, les voies biliaires, et l'ovaire (5-15 %), mais peut avoir des localisations extra-abdominales (cœur, poumons) [17, 18-20].

Cette tumeur maligne peut être responsable de métastases ganglionnaires (25%), hépatiques synchrones ou métachrones (25%) et parfois extra abdominales (thorax, creux sus claviculaires, Os) [17, 18-20].

Les particularités du gastrinome sont donc : sa localisation duodénale préférentielle rendant difficile sa mise en évidence et donc son diagnostic précoce et sa guérison chirurgicale ; son association fréquente à la NEM1 et son potentiel métastatique élevé. Au moment du diagnostic de SZE sporadique, près d'un quart des malades ont des métastases hépatiques. En cas de NEM1, la fréquence des métastases synchrones paraît plus faible (6-16 %), mais celle des métastases métachrones est similaire (9-10 % à 8 ans). Le principal facteur prédictif du développement de métastases métachrones est essentiellement la grande taille (> 2 cm) de la tumeur primitive [1].

Le site d'origine des gastrinomes sporadiques est inconnu. Cependant, les gastrinomes NEM1 proviennent de la prolifération diffuse des cellules à gastrine [18, 21].

L'âge moyen de survenue est de 47ansavec des extrêmes chez des sujets très jeunes (moins de 5ans) ou très âgés (plus de 80ans). Selon l'expérience de Bichat, le sex-ratio est de deux [22].

Nos patients étaient de sexe masculin, âgés de 17 et 21 ans et présentaient des gastrinomes duodénaux et pancréatiques associés à des adénopathies et évoluant dans le cadre de la NEM1.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Figure 19[23]

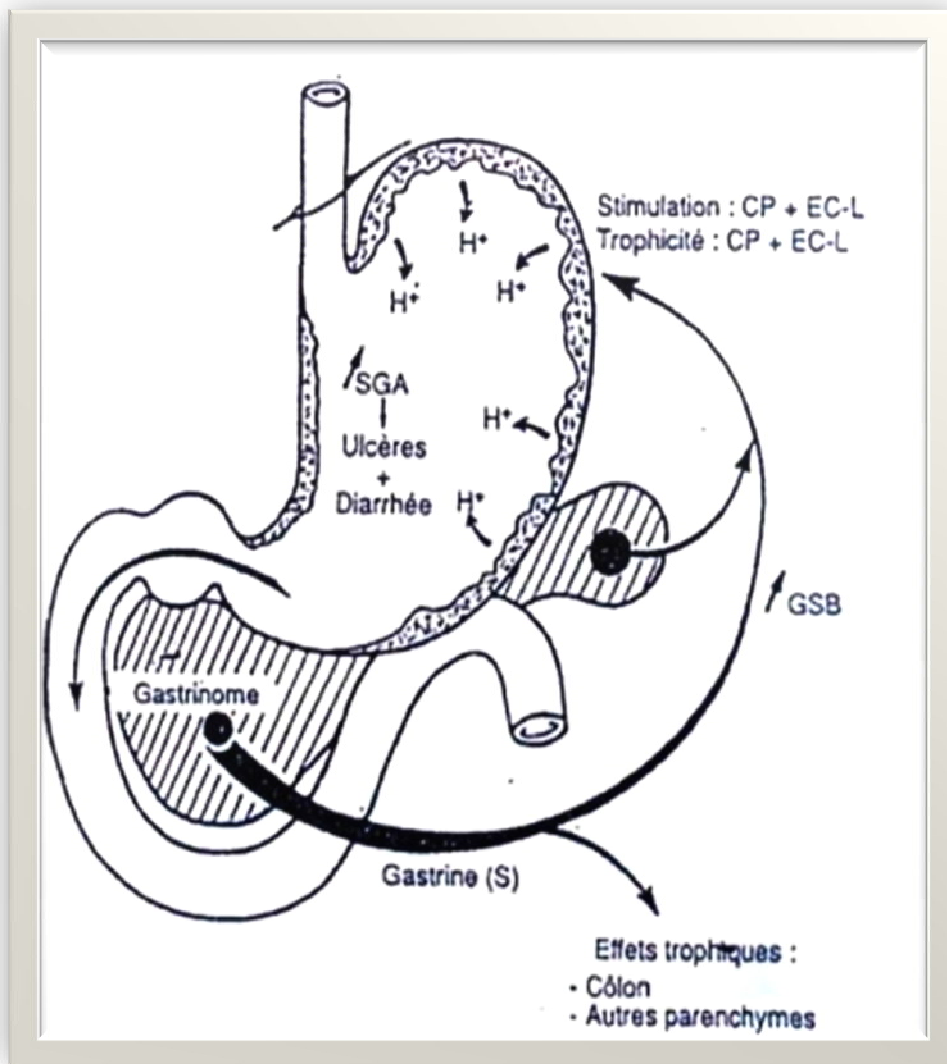


Figure 19 : Schéma physiopathologique simplifié des désordres induits par la sécrétion tumorale de gastrine dans le syndrome de Zollinger Ellison.

SGA : sécrétion gastrique acide; GSB: gastrine sérique basale; CP +EC — L: cellules pariétales +cellules entérochromaffine-like.

L'hypergastrinémie induit des effets au niveau de l'estomac (stimulation sécrétoire et effet trophique) et au niveau d'autres tissus, notamment le côlon.

L'augmentation de la sécrétion gastrique acide, souvent très importante et permanente du fait que son mécanisme hormonal de contrôle est dérégulé (origine extra gastrique), entraîne la maladie ulcéreuse et la diarrhée, maîtres symptômes du syndrome.

La physiopathologie du gastrinome est centrée sur la sécrétion anormale de gastrine, qui n'obéit pas, au contraire de l'activité des cellules G antrales et duodénales, à la rétroaction négative par acidification du contenu digestif, mais comporte un excédent de formes immatures (progastrine).

La stimulation permanente des cellules pariétales conduit à leur hyperplasie, avec une population allant jusqu'à six fois la masse pariétale normale. L'hypersécrétion acide induit des lésions muqueuses au niveau du bulbe, du deuxième duodénum et fréquemment au niveau du bas œsophage.

Lorsque l'inondation par les ions H⁺ n'est plus contrebalancée par la sécrétion de bicarbonates, l'acidification entraîne une malabsorption de mécanisme complexe : précipitation des sels biliaires, inactivation irréversible de la lipase pancréatique, atteinte caustique de la muqueuse duodéno- jéjunale. Une conséquence supplémentaire de l'hypergastrinémie prolongée est l'hyperplasie des cellules « entero-chromaffine-like » (ECL) de la muqueuse fundique, parfois jusqu'à formation de tumeur macroscopique (EC lomes). Cette complication touche essentiellement les patients présentant un SZE dans le cadre d'une NEM1. [17]

Le processus lésionnel multicentrique au niveau du duodénum des gastrinomes au cours de la NEM1 est très probablement dû à une délétion allélique induisant une hyperplasie des cellules à gastrine. [24]

III. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Clinique [17, 25,26, 27, 28, 29,30] :

Le gastrinome est responsable d'une augmentation de la sécrétion acide gastrique, réalisant au maximum le syndrome de Zollinger Ellison, qui se caractérise par l'association d'une maladie ulcéreuse (ulcère duodéal en apparence banal), et d'une diarrhée volumogénique (diarrhée chronique isolée).

Les fréquences des symptômes sont les suivantes : La maladie ulcéreuse est présente dans 75 à 98 % des cas, la diarrhée dans 30 à 73 % des cas, un pyrosis est retrouvé dans 44 à 56 %, des hémorragies digestives dans 44 à 75 % des cas, la nausée et vomissements dans 12 à 30 % des cas et l'amaigrissement dans 7 à 53 %. Les tableaux sévères d'ulcères multiples et les complications ulcéreuses postopératoires sont beaucoup moins fréquents.

1- La maladie ulcéreuse :

Le diagnostic doit être évoqué devant de nombreuses situations cliniques (Tableau I) [17, 31,32, 33, 34].

TABLEAU I : Situations cliniques suggérant le diagnostic de syndrome de Zollinger – Ellison

- Ulcère duodéal avec hypersécrétion gastrique acide.
- Ulcère duodéal résistant à un traitement médical moderne bien conduit et bien suivi.
- Ulcère gastroduodéal (UGD) récurrent, sévère, compliqué ou familial.
- UGD sans infection à *helicobacter pylori*.
- UGD associé à une hypertrophie des plis gastriques à la fibroscopie (92% des cas) ou à une hypercalcémie ou une hypergastrinémie.
- Diarrhée améliorée par des IPP.
- Ulcère postopératoire.
- Ulcère duodéal avec diarrhée chronique ou endocrinopathie.
- Diarrhée chronique non expliquée.
- Ulcère duodéal associé à une hyperparathyroïdie primaire.
- CEsophagite sévère due à un reflux gastroœsophagien acide.
- Métastases hépatiques avec ou sans ulcère et sans cancer primitif digestif retrouvé.
- Membre d'une famille avec NEM1 ou SZE

Parmi les lésions ulcérées, il faut insister sur :

- La fréquence des œsophagites érosives sévères, circonférentielles, qui peuvent être responsables de l'apparition rapide de sténose grave.
- La valeur diagnostique des lésions muqueuses ulcérées s'étendant au-delà du *genus superius* à fortiori sur le jéjunum.

2- La diarrhée :

La Diarrhée, quant à elle, est dite volumogénique ; elle est liée en effet à l'augmentation des sécrétions digestives hautes, gastriques, bilio-pancréatiques et duodéno-jéjunales, induites par l'hyperacidité intra-intestinale ; la maldigestion (ph intraluminal acide) la malabsorption (jejunité) ainsi que l'accélération de la motricité intestinale y contribuent également.

La diarrhée chronique peut être le seul symptôme d'appel chez 15 % des patients.

Nos patients présentaient des symptômes de la maladie ulcéreuse, et des rectorragies de faible abondance sans diarrhée associée.

B. Biologie :

Comme l'indique le schéma physiopathologique, le syndrome de Zollinger Ellison est d'abord, sur le plan clinique, l'exemple type des maladies liées à un état d'hypersécrétion gastrique acide permanent et non régulé.

1-Hypersécrétion acide et hypergastrinémie :

Le diagnostic du SZE repose sur la mise en évidence d'une hypergastrinémie associée à une hypersécrétion acide gastrique.

En cas de suspicion du SZE, la gastrinémie sérique à jeun est dosée en premier, elle est élevée dans 98% des cas, et est supérieure à 500 pg/ml (normale inférieure à 100 pg/ml). Cette hypergastrinémie n'est pas spécifique au gastrinome ; en effet d'autres pathologies entraînent une hypergastrinémie, elle est due dans ce cas, soit à l'hypochlorhydrie/achlorhydrie (la gastrite atrophiée, le traitement par IPP) ou elle est associée à une hypersécrétion acide accrue (infection à *helicobacter pylori*, obstruction pylorique, insuffisance rénale, syndrome de l'intestin court) [26,28, 29, 47,33, 34, 35, 36, 37].

Quant à l'étude de la sécrétion gastrique acide, elle se fait par aspiration après intubation gastrique, toute valeur de débit acide basal horaire supérieure ou égale à 10 mmol d'ions/h doit être considérée comme suspecte: l'étude de la concentration acide peut renforcer cette suspicion lorsque la concentration est supérieure à 100 mmol d'acide par litre à l'état basal.

Des études récentes [38, 39, 40, 41, 42,43] ont montré que l'utilisation répandue des IPP retarde le diagnostic du SZE. Les IPP suppriment les symptômes du SZE à des doses conventionnelles et masquent ainsi le diagnostic

[38, 39,44, 45, 46]. En outre, le traitement par les IPP au long cours est responsable d'une hypergastrinémie chez des patients sans SZE [47]. De ce fait, un délai d'une semaine après la prise des IPP est recommandé avant la mesure de la gastrinémie [17]. Si la gastrinémie sérique à jeun est ≥ 1000 ng/L et le pH gastrique est ≤ 2 , le diagnostic est établi [38, 42,43]. L'arrêt du traitement par IPP afin de mesurer la gastrinémie et le débit acide de base, peut-être à l'origine de complications chez certains patients. Il est donc préférable que ces tests soient réalisés en milieu hospitalier.

2- . Le test à la sécrétine :

Une hypergastrinémie comprise entre 150 et 500 pg/ml n'est pas un argument décisif. D'autre part, l'hypergastrinémie associée à l'hypersécrétion acide gastrique n'est pas spécifique au gastrinome. De ce fait, le diagnostic de certitude ne pourra donc être apporté que par un test dynamique [48,49, 50,51].

Le test à la sécrétine est le plus performant et le mieux toléré des tests de provocation. Basé sur la réponse paradoxale de la libération de gastrine induite par la sécrétine : réponse positive dans le syndrome de Zollinger Ellison, négative dans l'ulcère duodénal commun. Il permet l'étude des variations du débit acide et de la gastrinémie lors de la perfusion de 3U/Kg /h de sécrétine naturelle pure ou de sécrétoline (sécrétine de synthèse). Il est à rappeler que la sécrétine participe aux mécanismes physiologiques d'inhibition de la sécrétion acide ; au contraire, dans le syndrome de Zollinger Ellison, la sécrétine semble capable de libérer de la gastrine à partir de la tumeur gastrino-sécrétante.

L'évaluation de la gastrinémie est réalisée à jeun à 2, 5, 10, 15 et 30 minutes après l'administration du bolus de sécrétine. L'augmentation de la gastrine en présence d'un gastrinome est ≥ 100 ng/L, distinguant ainsi les patients atteints de gastrinome de ceux présentant des états d'achlorhydrie (traitement par IPP, l'anémie pernicieuse, la gastrite atrophiée) qui ne répondent pas à l'administration de sécrétine[36].

3 Le dosage radio immunologique de la gastrine :

C'est une technique très précise de dosage des substances biologiques telles que les enzymes, les hormones, les stéroïdes, dans le sang, l'urine, la salive, ou tout autre liquide corporel dans lequel la formation du complexe antigène anticorps est détectée grâce à la désintégration d'un atome radioactif (iode 125). Le dosage de la gastrine est réalisé après dosages de la créatininémie, de la calcémie et arrêt de tout médicament diminuant la sécrétion gastrique, ou augmentant le pH intra-gastrique. La valeur normale est inférieure, en général, à 100 pg/ml.

C. Imagerie[17, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59] :

L'imagerie joue un rôle important dans la recherche de la tumeur primitive, pour le bilan d'extension, dans la recherche de signes évocateurs d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs NEM1, la détermination de la pente évolutive, dans l'évaluation des traitements et la recherche d'une seconde tumeur associée.

Le bilan d'imagerie doit être orienté par la caractérisation clinique et biologique, et associe des méthodes d'imagerie morphologique (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique), des explorations endoscopiques en particulier l'échoendoscopie, des méthodes d'imagerie métabolique (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et tomographie par émission de positons) et, exceptionnellement, des techniques invasives de cathétérisme veineux.

- **L'échographie** permet de rechercher la tumeur pancréatique primitive, mais également de rechercher des métastases hépatiques, qui constituent le point d'orgue de la démarche diagnostique et thérapeutique. L'aspect typique est celui d'une masse hypoéchogène bien limitée. Chez les sujets jeunes, cette masse peut apparaître hyperéchogène, voire isoéchogène, par rapport au parenchyme pancréatique avoisinant en raison du caractère moins hyperéchogène du parenchyme pancréatique normal chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. L'échographie est cependant très vite limitée par sa faible résolution spatiale et la présence fréquente d'interpositions gazeuses. Elle permet de détecter, en pratique, les gastrinomes supérieurs à 3 cm de diamètre.

- **La FOGD** met en évidence les ulcérations gastriques et duodénales, et précise leur étendue dans la partie distale du duodénum ou encore plus loin dans le jéjunum.

- **La TDM et l'IRM** L'imagerie morphologique classique pour les tumeurs endocrines repose sur la TDM et l'IRM. Même si leurs performances restent discrètement inférieures à celles de l'échoendoscopie pour rechercher des petites tumeurs pancréatiques, elles restent indispensables au bilan d'extension locorégionale et à distance. Dans le cas des tumeurs endocrines pancréatiques (extra duodénales), la TDM et l'IRM ont démontré une sensibilité comparable de 73 à 85%, et sont décisives pour diagnostiquer une thrombose mésentérique ou portale fréquemment associée aux tumeurs de grande taille. Typiquement, dans les gastrinomes, l'aspect est celui d'une formation fibreuse. L'aspect en TDM est alors celui d'une masse spontanément hypo ou isodense, plus ou moins calcifiée, prenant le contraste de façon progressive avec le temps.

Les développements récents avec notamment les techniques d'acquisition parallèle permettant l'acquisition de coupes fines avec un bon rapport signal sur bruit et l'acquisition dynamique 3D ont nettement amélioré les performances de l'IRM pancréatique. Le caractère non invasif de l'IRM en fait également une méthode d'imagerie de choix pour le dépistage des NEM1. Le principal diagnostic différentiel des tumeurs endocrines pancréatiques en TDM et IRM sont les métastases pancréatiques, notamment les métastases de cancer du rein hypervasculaires. Les autres tumeurs donnant des métastases pancréatiques sont les cancers pulmonaires, mammaires, le mélanome et les cancers du côlon et du rectum.

- **La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SRS)**

C'est la technique de choix pour localiser le processus tumoral primitif. Utilisant la somatostatine marquée à l'indium, elle a permis la détection de processus tumoraux ayant échappé aux techniques d'investigations préopératoires évoquées ci-dessus ; elle paraît indispensable avant une intervention chirurgicale à visée curative et a fortiori lorsqu'une éventuelle transplantation hépatique est considérée.

Des études ont démontré que la SRS a une sensibilité supérieure aux méthodes conventionnelles en ce qui concerne la détection des métastases hépatiques et à distance, et dans la détection de la tumeur principale.

La sensibilité de la SRS est dépendante de la taille de la tumeur. Les tumeurs dont la taille est inférieure à 1 cm ne sont détectées que dans 50% des cas.

- **L'échoendoscopie** a une grande sensibilité qui varie entre 79-82% pour la détection du gastrinome, notamment pour les processus de siège pancréatique. Elle devrait être réalisée particulièrement quand des lésions multiples sont suspectées comme dans la NEM1, et détecte la plupart des gastrinomes pancréatiques et 50% des gastrinomes duodénaux.

En cas d'échec de ces méthodes non invasives, les méthodes d'exploration invasives doivent être considérées (artériographie et cathétérisme veineux) :

- **L'artériographie** cette technique a été décrite par Imamura pour la localisation des gastrinomes (SASI : selective arterial secretin injection). La tumeur n'est pas localisée, mais régionalisée à un segment pancréatique caudal, corporel ou pancréatico-duodéal céphalique. Cette méthode n'est pas d'application facile, et son interprétation demeure difficile, et doit être réservée à quelques radiologues interventionnels dans des centres très expérimentés.

- **Les dosages étagés de gastrine par cathétérisme du système veineux** du fait de leur caractère invasif, les cathétérismes veineux sus-hépatiques ne sont essentiellement discutés qu'en cas de gastrinome associé à une néoplasie endocrinienne multiple de type I, afin de faire une correspondance entre les anomalies multiples dépistées à l'échoendoscopie et leurs caractéristiques sécrétoires. Cependant, leur intérêt en pratique reste discuté par rapport à l'échographie peropératoire qui sera systématiquement réalisée.

- **Le PET SCANN** (Tomographie par Émission de Positrons) semble peu performant dans les tumeurs endocrines bien différenciées, en raison de la croissance tumorale très lente de ces tumeurs. Ses indications dans les tumeurs endocrines sont actuellement limitées au bilan d'extension, et au suivi des tumeurs endocrines peu différenciées non visualisées par SRS; il est également réalisé en première intention en cas d'index mitotique élevé (> dix mitoses/dix grands champs), ou de classification anatomopathologique discordante avec la présentation clinique. Il existe en effet une corrélation entre la dédifférenciation d'une tumeur, et sa capacité à capter le FDG, témoin de son métabolisme glucidique accru et de sa prolifération. La tomographie par émission de positons des récepteurs de la somatostatine, pourrait à terme remplacer la SRS par émission monophotonique classique. Ce sont actuellement les produits de générateurs Germanium 68/Gallium 68, tels que le 68Ga-DOTA-TOC et le 68Ga-DOTA-NOC qui semblent les plus prometteurs.

- **La laparotomie ou la laparoscopie exploratrice** permet d'identifier un certain nombre de tumeurs qui n'avaient pas été retrouvées en préopératoire (20% des gastrinomes), elle ne doit être pratiquée qu'après un contrôle de l'hypersécrétion gastrique acide par les antisécrétoires. L'utilisation en peropératoire, de la transillumination du duodénum et de l'échographie du pancréas, permet de localiser la majorité des lésions. La laparoscopie ultrasonographique permet d'examiner la totalité de la glande pancréatique, sans être gêné par les barrières digestives et adipeuses.

- **L'échographie couplée à l'endoscopie peropératoire** permet de rechercher la tumeur, si elle n'a pas été mise en évidence avant l'intervention, et de préciser les rapports de la tumeur avec le canal de Wirsung, mais aussi de rechercher d'autres tumeurs pancréatiques qui auraient pu passer inaperçues lors du bilan préopératoire d'une lésion considérée jusqu'alors unique.

En ce qui concerne l'imagerie de nos patients, l'échographie abdominale n'a pas été contributive, la FOGD a démontré les ulcérations du tractus œsogastroduodénal. L'EES a révélé un aspect d'une tumeur bénigne du pancréas (observation 2). La TDM et l'IRM ont révélé les tumeurs primitives et leurs rapports ainsi que les adénopathies associées.

D. Apport de l'examen anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et la nature endocrine des gastrinomes en mettant en évidence ses caractéristiques macros et microscopiques.

Embryologiquement, les tumeurs endocrines pancréatiques dérivent de l'intestin antérieur comme les tumeurs endocrines de la tête et du cou, des bronches, de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum et du jéjunum supérieur.

Histologiquement, elles sont composées de cellules endocrines, homogènes aux noyaux réguliers, s'agencant en massifs, cordons, rubans ou formations glanduliformes, séparées par un fin réseau collagène très riche en vaisseaux.

Les techniques d'imprégnation argentique des grains sécrétoires (réaction de Grimelius) permettent de confirmer la nature endocrine de ces cellules. Actuellement, l'immunohistochimie est la méthode diagnostique de choix. Trois marqueurs sont utilisés en pratique quotidienne : la chromogranine A, la synaptophysine et la neurone-specific enolase (NSE).

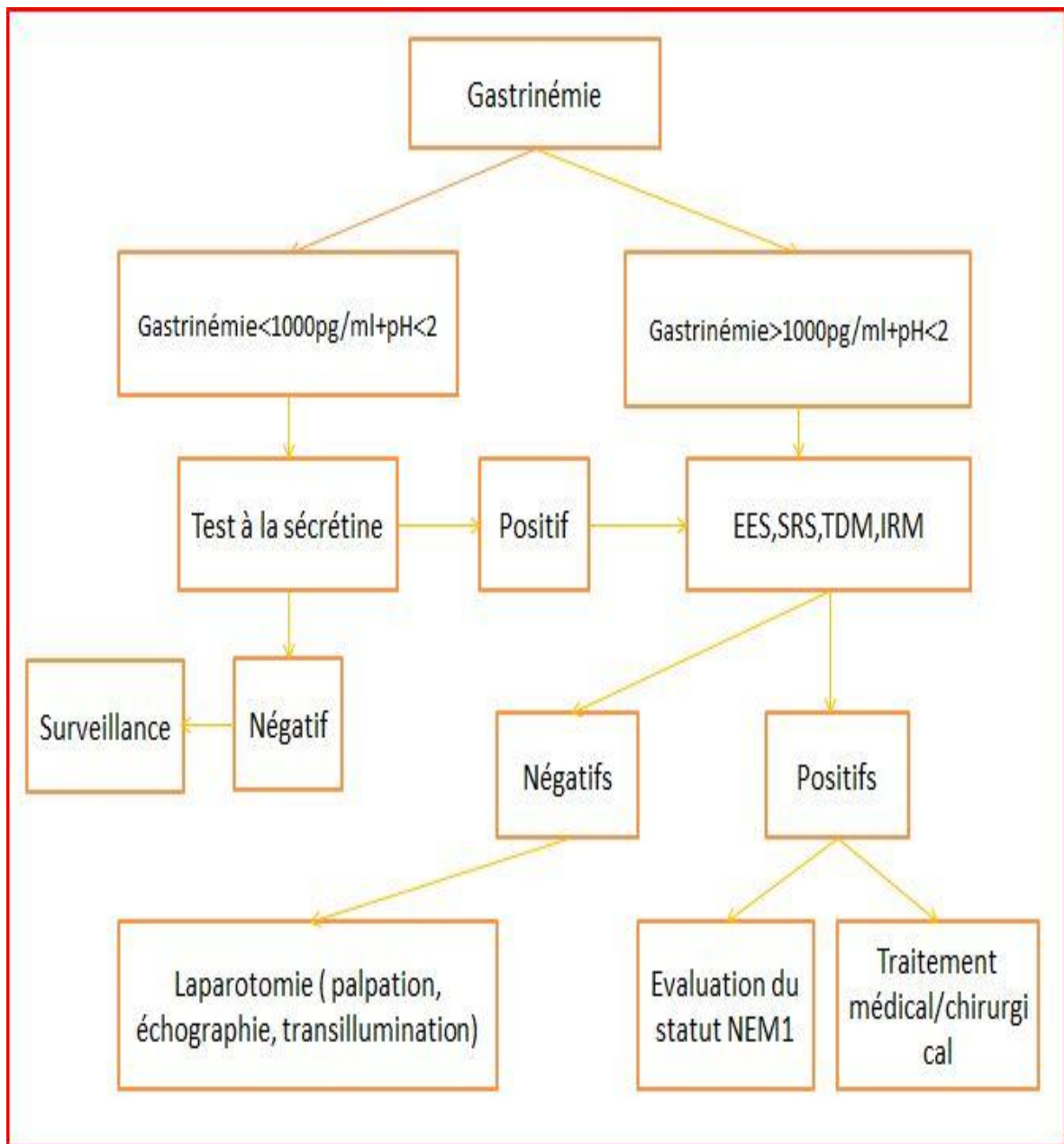


Figure 20 : Algorithme du diagnostic positif du syndrome de Zollinger Ellison [53]

IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec [47,51] :

1. Les états d'hypergastrinémie hypo ou achlorhydrique :
 - Gastrite atrophiante biernérienne ou non.
 - Traitements antisécrétoires acide par les IPP prolongés.
 - En post chirurgie (vagotomie).
 - Hyperplasie des cellules antrales à gastrine.
2. Les états d'hypergastrinémie associée à une hypersécrétion acide :
 - infection à HP
 - obstruction pylorique
 - insuffisance rénale
 - syndrome de l'intestin court

Néanmoins, le contexte clinique les dosages hormonaux et l'imagerie redressent le plus souvent le diagnostic.

V. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE

Apport de l'Imagerie :

Le diagnostic topographique est porté par l'imagerie, qui joue un rôle important dans la localisation et dans le bilan d'opérabilité de ces tumeurs situées à proximité de structures vasculaires vitales. Elle est orientée par la prévalence respective de chaque siège, la présentation clinique et biologique de la maladie et le profil histologique de la tumeur. Elle associe des méthodes morphologiques (échographie, scanner et IRM), endoscopiques (échoendoscopie duodéno pancréatique, fibroscopie et échoendoscopie gastrique), métaboliques (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et PET-scan) et vasculaires (artériographie et prélèvements veineux étagés).

Ce bilan démontre les résultats suivants :

Les gastrinomes duodénaux, qu'on pensait rares à l'origine (20 %), représentent actuellement 50 à 88 % de gastrinomes dans les cas sporadiques et 70-100 % dans les cas associés à la NEM1 [17, 18, 19].

Le gastrinome est le plus souvent unique. Dans 15 à 25 % des cas, il est multifocal, particulièrement dans le cadre de la NEM1. Les tumeurs uniques siègent préférentiellement dans le triangle du gastrinome limité par le pédicule hépatique, l'isthme pancréatique et le troisième duodénum et englobant la région rétroduodéno pancréatique. Le gastrinome se localise rarement dans l'estomac, le foie, les voies biliaires, et l'ovaire (5-15 %), mais peut avoir des localisations extra-abdominales (cœur, poumons) [17, 18-20].

On ce qui concerne notre étude :

- Observation 1 : les gastrinomes sont duodénaux multiples et associés à des adénopathies du tronc cœliaque et du pédicule hépatique.
- Observation 2 : le gastrinome est pancréatique unique et est associé à un adénome parathyroïdien.

VI. DIAGNOSTIC DE MALIGNITE

A Critères de malignité du gastrinome [17, 50, 60, 61,62, 63, 64, 65, 66] :

L'histoire naturelle des tumeurs endocrines pancréatiques est mal connue, en raison de leur rareté, et de l'absence d'études de longues périodes d'observation. La malignité de ces tumeurs repose sur la présence de métastases ganglionnaires ou hépatiques, et sur l'existence d'une extension aux organes de voisinage. Le degré de différenciation cellulaire, la taille tumorale, la présence et le type d'une sécrétion hormonale, l'existence d'une NEM1, et l'invasion vasculaire sont des éléments pronostiques importants. Dans le cas particulier du gastrinome associé à une NEM1, l'espérance de vie est meilleure que pour les formes sporadiques, même en cas de métastases hépatiques.

Au moment du diagnostic du SZE sporadique, près d'un quart des malades ont des métastases hépatiques. En cas de NEM1, la fréquence des métastases synchrones paraît plus faible (6-16 %), mais celle des métastases métachrones est similaire (9-10 % à 8 ans). Le principal facteur prédictif du développement de métastases métachrones est essentiellement la grande taille (> 2 cm) de la tumeur primitive.

Les caractéristiques histologiques des tumeurs endocrines pancréatiques rendent difficile l'établissement d'un pronostic. Contrairement aux autres tumeurs épithéliales, les critères histologiques conventionnels de malignité comme les atypies nucléaires, l'hypercellularité et le nombre élevé de mitoses peuvent être présents dans des TEP d'évolution bénigne. Seule la présence de métastases ganglionnaires ou hépatiques et/ou l'extension aux organes adjacents permettent d'affirmer le caractère malin des TEP. Cependant, de tels critères de malignité ne sont présents que dans 30 à 50% des TEP au moment du diagnostic, laissant une grande partie de ces tumeurs sans caractéristiques évolutives appréciables.

B. Apport de l'anatomopathologie dans le diagnostic de malignité :

Les tumeurs doivent être classées selon la classification anatomopathologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2004, qui distingue entre les TEP bien différenciées (à comportement malin, incertain ou carcinome), et celles peu différenciées (à grandes ou petites cellules)[61].

Les principaux critères pris en compte dans cette classification sont la taille de la tumeur (< ou >2 cm), l'angio-invasion, l'index mitotique (<ou >2 mitoses/10champs au fort grossissement), l'activité proliférative Ki67, la présence de métastases et/ou d'une infiltration des organes de voisinage. Un index de prolifération supérieur à 2 % oriente vers une tumeur à plus grand risque de malignité.

➤ Classification TNM de l'OMS des tumeurs neuroendocrines :

Une classification TNM de l'OMS a été établie [66, 67, 68,69, 70, 71]. Selon cette classification, les gastrinomes sont des tumeurs neuroendocrines de grade G1, G2 supérieures à >1 cm, à potentiel invasif local et ou proximal (métastases ganglionnaires)].Les métastases hépatiques sont plus fréquentes au cours des gastrinomes pancréatiques (22à 35%) que dans les gastrinomes duodénaux (0 à 10%)

Dénomination OMS 2010	Grades
Tumeur neuroendocrine différenciée G1 (TNE G1) Ou carcinoïde dans la classification ICD-O	G1 : indice mitotique < 2, Ki67 ≤ 2%
Tumeur neuroendocrine différenciée G2 (TNE G2)	G2 : indice mitotique 2-20 et/ou Ki67 3-20%
Carcinome neuroendocrine peu différencié : deux types : à petites et à grandes cellules. (le terme TNE G3 a été utilisé, mais non conseillé car par définition les TNE sont bien différenciées)	G3 : indice mitotique > 20 et/ou Ki67 > 20
Carcinome adéno-neuroendocrine MANEC	

ICD-O : International Classification of Disease Oncology

MANEC: mixed adeno-neuroendocrine carcinoma

La confirmation anatomo-pathologique est le meilleur critère diagnostique. Elle manque malheureusement dans 20 à 40% des cas pour plusieurs raisons : petite taille du gastrinome (maladie au début, inclusion dans un syndrome de NEM1), sa localisation extra-pancréatique, et son abord difficile par cytoponction, ou exérèse chirurgicale. La fréquence des localisations duodénales implique la recherche motivée d'une tumeur à ce niveau, en recourant à l'endoscopie et à l'échoendoscopie. [60,61]

En ce qui concerne nos patients, on note la présence d'adénopathies du triangle du gastrinome, l'absence de métastases hépatiques et à distance. L'examen anatomopathologique confirme la nature endocrine des tumeurs dans les deux cas.

VII. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Environ 60 % à 75 % des gastrinomes sont sporadiques uniques (duodénaux ou pancréatiques), les gastrinomes restants sont dans la majorité des cas duodénaux, multiples et s'intègrent dans le cadre de la NEM1. Leurs caractéristiques cliniques (syndrome de Zollinger Ellison) et biologiques (élévation de la gastrinémie et positivité du test à la sécrétine) sont identiques. Cette distinction entre les gastrinomes sporadiques et au cours de la polyendocrinopathie est cruciale, car il en découle des démarches thérapeutiques différentes.

A. Gastrinomes apparemment sporadiques:

Les gastrinomes sporadiques sont soit duodénaux ou pancréatiques :

- Les gastrinomes sporadiques duodénaux sont fréquemment retrouvés dans la première portion duodénale, de taille inférieure à 1 cm de diamètre. Des métastases aux ganglions lymphatiques régionaux sont retrouvées dans 60 à 80 %, et près de 10% des malades ont des métastases hépatiques au moment du diagnostic. Histologiquement, ces gastrinomes duodénaux sont sous-muqueux, infiltrent la muqueuse et peuvent aussi infiltrer la musculaire. Ils sont trabéculaires ou pseudo-glandulaires, l'activité proliférative varie entre 2 et 10 %.

- Les gastrinomes sporadiques pancréatiques ont généralement un diamètre supérieur à 2cm et se localisent au niveau de la tête du pancréas, mais aussi dans les autres régions pancréatiques. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 60% des cas au moment du diagnostic et les métastases hépatiques sont plus fréquentes que dans le cas des gastrinomes duodénaux et sont de l'ordre de 10 à 20 % des cas. Histologiquement, les gastrinomes pancréatiques ont un pouvoir angio-invasif et prolifératif supérieur à celui des gastrinomes duodénaux.

B. Gastrinomes associés à polyendocrinopathie NEM1 :

La néoplasie endocrine multiple est une affection héréditaire rare, de transmission autosomique dominante, de sorte que la forme sporadique est rare et ce diagnostic ne peut s'établir qu'après enquête familiale exhaustive et renouvelée. Elle se caractérise par sa pénétrance très élevée et une répartition par sexe égale. L'expression de la maladie est extrêmement variable, d'un cas à l'autre, et au sein d'une même famille d'un sujet atteint à l'autre.

Cette variabilité se traduit notamment par une dissociation dans le temps (parfois plus de 10 ans) entre le développement de deux atteintes en rapport avec le syndrome.

Cette variabilité d'expression se traduit également par une évolutivité variable des lésions cancéreuses. La découverte d'une NEM1 implique une enquête et un suivi familial. Elle atteint par ordre de fréquence décroissante les parathyroïdes, le pancréas, l'hypophyse et les surrénales. La NEM1 est due à des mutations inactivantes du gène de la menine (gène suppresseur des tumeurs sur chromosome 11q13) [64,72, 73].

1. Les tumeurs endocrines et lésions associées :

La notion de base concerne l'extrême variabilité qui suscite l'interrogation suivante : quand évoquer une NEM I et engager les investigations nécessaires ?

Les atteintes prédominantes concernent : les parathyroïdes, le pancréas, l'hypophyse, les surrénales ; les autres sont plus rares et sont résumées dans le tableau ci-après [27, 63, 74,75, 76,77, 78, 79].

Atteinte	Fréquence	Type de Pathologie
Parathyroïdes	90 %	Hyperplasie des parathyroïdes , pratiquement constante, très souvent révélatrice du syndrome.
Pancréas	45-80 %	Gastrinomes multiples de localisation pancréatique et extra-pancréatique. Lésion maligne très fréquente, avec métastases ganglionnaires et hépatique Insulinomes multifocaux : micro-adénomes, hyperplasie, tumeurs multiples. Tumeurs endocrines pancréatiques non fonctionnelles . asymptomatiques Plus rares : vipome, glucagonome, somatostatine, tumeur à polypeptide pancréatique.
Hypophyse	30-40 %	Adénome à PRL, à GH , et plus rarement non sécrétants, à ACTH, et à TSH.
Autres lésions endocriniennes		
Corticosurrénale	30 %	Bilatérale sous la forme de multi-adénomes ou hyperplasie, souvent asymptomatique
Thyroïde	20 %	Goitre dystrophique, adénome etc...
Autres atteintes plus rares		
Carcinoïdes et tumeurs anaplasiques	5 %	Bronchique, Thymique, Gastrique d'abord, plus rarement grêle et appendice dans ce contexte de NEM I
Lipomes multiples	6 %	
Tumeurs de l'ovaire, testiculaires très rares		

2- Particularités cliniques des localisations principales :

2.1 Atteinte parathyroïdienne et hyperparathyroïdie :

L'hyperplasie des parathyroïdes est une affection fréquente et seulement moins de 5 % des cas seront en rapport avec une NEM1, 10 à 20 % en cas de lésions parathyroïdiennes multiples ou récidivantes. L'hyperplasie des parathyroïdes est pratiquement constante dans les NEM1. L'hyperparathyroïdie peut-être latente ou asymptomatique. En présence d'une lésion endocrinienne pancréatique, hypophysaire ou surrénale, le bilan phosphocalcique, complétée d'une mesure de la PTH 1-84, doit être systématique.

2.2 Tumeurs pancréatiques :

- **Les gastrinomes.**
- **Les insulinomes :**

Ne s'intègrent dans le cadre des NEM1 que dans moins de 10 % des cas et sont souvent associés aux gastrinomes. La présence de lésions multifocales doit faire évoquer une NEM1 ; en présence d'un insulinome isolé, hors contexte personnel ou familial de NEM1, seul sera systématique le bilan phosphocalcique, éventuellement complété d'une mesure de la PHT1-8. Ils peuvent être latents, asymptomatiques ou responsables d'hypoglycémie organique. [64]

2.3 Tumeurs hypophysaires :

Elles sont rarement révélatrices d'une NEM1, de sorte que l'exploration complémentaire à celle d'un prolactinome ou d'une acromégalie doit se limiter à la recherche biologique d'une hyperparathyroïdie. [80]

3. Principes généraux de la conduite à tenir :

Conduite à tenir pour la détection des NEM1 devant un gastrinome
[17, 27,50, 62, 63, 64, 65, 74].

Exploration du Secteur Parathyroïdien	Bilan phosphocalcique (sur 3jours) Ionogramme urinaire (sur 3jours) PTH 1-84 sérique Test de freinage par 1 gr. de calcium IV si bilan phosphocalcique normal Tomodensitométrie du cou
Evaluation clinique	Signes neurologiques d'hypoglycémie (insulinome) Diabète et lésions cutanées (glucagonome) Nephrolithiase (hyperparathyroïdie) Histoire familiale de maladie ulcéreuse et ou endocrinienne.
Insulinome	Glycémie à jeun répétée. Insulinémie
Exploration du Secteur Hypophysaire	tomodensitométrie de la selle turcique Prolactinémie T3-T4-TSH Cortisol 8h et 18h Cortisol libre urinaire
Exploration du Secteur Surrénalien	Scanner abdominal de première intention si positif : bilan usuel et test de freinage à la dexamethasone (2 mg sur 2 jours)

4 Génétique des NEM 1 [63, 64, 65] :

Le gène associé à la transmission héréditaire des NEM1 a été identifié sur le chromosome 11q13. Il code pour une protéine dénommée ménine. C'est un gène suppresseur de tumeur, et les mutations sont très variables d'une famille à une autre, et peuvent comporter des mutations ponctuelles ou des délétions. Le développement tumoral se caractérise par la présence d'une altération dans le génome des cellules tumorales sur le deuxième allèle du gène : c'est la perte de l'hétérozygotie par mutation au niveau somatique. Dans certaines tumeurs, adénomes parathyroïdiens, tumeurs hypophysaires, on retrouve des mutations somatiques des deux allèles du gène de la ménine, ce qui implique les attitudes suivantes :

- En présence d'une tumeur susceptible d'évoquer la présence d'une NEM1, la recherche d'anomalies intra-tumorales du gène de la ménine va devenir importante. Leur existence impliquera de faire une prise de sang pour déterminer la présence ou non d'une telle mutation/délétion au niveau germlinal ;
- En présence d'un individu porteur d'une NEM1 authentifiée par mutation/délétion du gène de la ménine, l'enquête familiale, visant à déterminer les sujets à risque, sera fondée sur la mise en évidence au niveau germlinal d'une anomalie de structure du gène de la ménine ;
- La reconnaissance précoce des sujets à risque réduit la morbidité et la mortalité de la NEM1 et fournit l'occasion d'amorcer un traitement aux étapes initiales de la maladie.

Dans notre étude, il s'agit de deux frères parents au deuxième degré, ayant des gastrinomes duodénaux et pancréatiques. L'hyperparathyroïdie n'est retrouvée que dans un seul cas (observation 2).

Traitement



I. BUTS :

La stratégie thérapeutique comprend trois buts principaux :

- L'inhibition de l'hyperacidité gastrique, supprimant ainsi les symptômes cliniques.
- La distinction entre la forme sporadique et celle associée au syndrome de néoplasie endocrine multiple 1 par les investigations adéquates.
- La localisation de la tumeur duodénale ou pancréatique, afin qu'il soit possible de procéder à l'éradication du tissu tumoral primaire et/ou secondaire dans le souci d'essayer d'offrir au malade une chance de guérison ou tout au moins, une rémission d'une durée plus ou moins longue.

II. MOYENS :

1. Traitement médical = Traitement symptomatique [17, 32, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90] :

- Le traitement médical de l'hypersécrétion acide gastrique est incontournable pour limiter les possibles complications. Il repose sur l'utilisation des antisécrétoires gastriques qui sont :
 - Les antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2) cimétidine, ranitidine et famotidine ;
 - Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ;
 - Les analogues de la somatostatine à action prolongée tel l'octréotide.
- Les inhibiteurs oraux de la pompe à protons, constituent le traitement de choix étant donné leur efficacité de longue durée (une ou deux doses quotidiennes). Les IPP intraveineux sont efficaces si les IPP oraux ne peuvent pas être prescrits. Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine sont aussi efficaces, mais nécessitent souvent l'administration de fortes doses et sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires [90,91].

2. Traitement chirurgical = Traitement curatif :

- Les techniques chirurgicales des gastrinomes sporadiques ou évoluant au cours de la NEM1 sont dominées par : la résection tumorale, les énucléations les pancréatectomies et la duodéno-pancréatectomie.

- Les taux de survie spontanée ou après exérèse des TEP sont largement supérieurs aux adénocarcinomes pancréatiques ductulaires classiques. L'exérèse complète de la tumeur primitive et de ses éventuelles métastases est cependant une condition nécessaire pour obtenir une guérison définitive de la maladie.

- Cet objectif peut être atteint chez la majorité des patients en cas de gastrinome sporadique, justifiant ainsi l'indication opératoire dès lors qu'une tumeur sporadique apparaît résécable. Le traitement chirurgical des TEP développées dans le cadre de la NEM1 est plus controversé du fait de la plus grande fréquence des formes multifocales qui sont fréquemment de petite taille. Certains préconisent cependant une exérèse afin d'améliorer la survie en prévenant la survenue de métastases hépatiques, d'autant plus qu'il s'agit habituellement de sujets jeunes.

- Les techniques chirurgicales pour exérèse des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques succèdent à une démarche diagnostique dont les buts sont l'obtention d'un diagnostic lésionnel et sécrétoire, et la précision du caractère sporadique ou associé à une polyendocrinopathie de la tumeur. L'abord chirurgical classique pour le gastrinome nécessite une exploration complète de tout le pancréas, auquel il faut adjoindre la région duodénale et rétro-duodéno-pancréatique. La chirurgie du gastrinome, toujours potentiellement malin, recherche électivement les microtumeurs de siège duodénal, et les adénopathies métastatiques rétro-pancréatiques et du pédicule hépatique. L'exploration chirurgicale classique bénéficie de l'apport de l'échographie peropératoire et du contrôle par dosage biologique rapide du caractère complet de l'exérèse.

- Le contrôle chirurgical de l'hypersécrétion acide par la vagotomie supra sélective, réduit l'usage d'antisécrétoires, mais expose le patient au risque d'œsophagite par reflux du fait de la dissection péri-œsophagienne cette technique est rarement indiquée.[17, 54, 56,82]

- Conditions préalables à la prise en charge chirurgicale du gastrinome : La prise en charge chirurgicale des tumeurs endocrines du duodénum et du pancréas implique de disposer, lors de l'intervention, d'un environnement technique adapté à ces lésions : l'échographie peropératoire doit être disponible, utilisant des sondes de 7,5 MHz, pour rechercher la tumeur si elle n'a pas été mise en évidence avant l'intervention, pour rechercher d'autres tumeurs pancréatiques qui auraient pu passer inaperçues lors du bilan préopératoire d'une lésion considérée jusqu'alors unique et pour préciser les rapports de la tumeur avec le canal de Wirsung [92]. La transillumination duodénale par endoscopie haute réalisée en cours d'intervention est un appoint précieux dans la chirurgie du microgastrinome duodénal [93]. La nécessité de réaliser des dosages peropératoires rapides par méthode radio-immunologique de la gastrine impose de programmer l'intervention en collaboration avec un laboratoire adapté. Compte tenu de la courte durée de vie de la gastrine, il est possible, sur des prélèvements effectués 15 à 20 minutes après l'exérèse, de vérifier le caractère complet de celle-ci. Il est important d'obtenir la disponibilité d'un anatomopathologiste expérimenté, compte tenu des multiples examens extemporanés prévisibles lors de ce type d'intervention. La chirurgie devrait être réalisée par des chirurgiens expérimentés dans le traitement de ces tumeurs. L'exploration chirurgicale avec duodénotomie devrait être réalisée par laparotomie et non pas laparoscopiquement [17, 54, 56].

3. Traitement des métastases hépatiques :

- Le traitement des métastases hépatiques associe des méthodes chirurgicales (hépatectomies, transplantation) et médicales (chimioembolisation intra-artérielle ou chimiothérapie systémique).

- Les métastases hépatiques des TEP posent un problème particulier, en raison de leur potentiel sécrétoire. Elles sont synchrones de la tumeur primitive, ou métachrones. Il n'est pas rare que les métastases hépatiques soient au premier plan alors que la tumeur primitive n'est pas encore reconnue, essentiellement du fait de sa petite taille. Elles sont le principal facteur pronostique défavorable.

- Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne les modalités thérapeutiques des métastases hépatiques. Bien que des survies très prolongées soient possibles en l'absence de traitement ou sous traitement médical (chimioembolisation intra-artérielle ou chimiothérapie systémique), la tendance actuelle est de proposer un geste d'exérèse.

- La résection chirurgicale des métastases hépatiques doit être envisagée en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables. Des techniques pré et peropératoires permettent une résection complète (embolisation portale, ligature d'une branche de la veine porte). La chirurgie peut être associée ou remplacée par d'autres techniques de destruction tumorale (radiofréquence). La transplantation peut être discutée en cas de métastases hépatiques échappant aux traitements médicaux chez les sujets jeunes.

- En l'absence de large série homogène prospective randomisée, l'efficacité et la chronologie des différents traitements non chirurgicaux restent controversées.

II. INDICATIONS

A. Traitement médical :

1- Les antisécrétoires gastriques :

- Les antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2) cimétidine, ranitidine et famotidine.

Inhibent fortement la sécrétion gastrique acide, basale et stimulée par un repas ou par différents stimulants pharmacologiques.

La dose quotidienne varie d'un sujet à l'autre. Il est recommandé de ne pas dépasser 2 à 4 g/j de famotidine, et 1 à 2 g de ranitidine, ils sont particulièrement intéressants au cas où l'hypersécrétion acide est modérée. Dans la majorité des cas ils sont administrés à doses élevées (jusqu'à 10 fois la dose habituelle) et doivent être renouvelés toutes les 4 à 6 heures [50, 25, 32,82].

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Leur activité antisécrétoire est puissante et prolongée ; ce sont les médicaments de choix du traitement du SZE. La posologie est d'une à deux prises par jour.

La dose initiale recommandée est équivalente à 60 mg d'omeprazole par jour dans le SZE sporadique et 40 à 60 mg dans les SZE/NEM1 [17, 32, 82, 84, 86, 87,89].

L'ensemble des IPP disponibles (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole) sont d'efficacité égale [17, 28, 32, 85,88, 89].

Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse et ce de manière intermittente, lorsque l'affection est aiguë, ou lorsque les malades présentent une œsophagite sténosante grave compromettant la prise orale, ou encore lors de la chirurgie [25, 17, 28,32, 50,82].

Un recul de plus de 15 ans ne met en évidence aucun effet rebond et aucun effet secondaire lié à la posologie. Par contre, une carence en vitamine B 12 a été rapportée. Elle devrait ainsi, être dosée une fois par an en cas de traitement par IPP à long terme [17, 90, 91].

Des études récentes suggèrent une incidence accrue de fractures osseuses, particulièrement de la hanche chez des patients sous IPP à long terme. Le mécanisme exact de ces fractures osseuses est peu clair et aucune recommandation spécifique pour le suivi de ces patients n'a été retenue[90,91].

➤ Les analogues de la somatostatine à action prolongée tel l'octréotide :

Leur utilisation découle de leur effet antisécrétoire sur la sécrétion gastrique acide et la sécrétion de gastrine. L'octréotide (sandostatine, la première en date) peut être utilisée en association avec d'autres antisécrétoires. L'inconvénient de ce traitement et la nécessité d'une administration par voie sous cutanée.

Cependant, les somatostatines de longue durée d'action ont des effets antagonistes sur les cellules pariétales et ECL (entérochromaffine-like) et des effets antitrophiques théoriques sur les processus tumoraux endocrines qui, habituellement, possèdent de nombreux récepteurs à la somatostatine. Si l'effet

anti-tumoral demeure modeste, pour ne pas dire nul avec la sandostatine, il n'en est peut-être pas de même pour d'autres somatostatines en cours de développement. En ce qui concerne l'antagonisme de la somatostatine, vis-à-vis de l'effet trophique de la gastrine sur les cellules pariétales et endocrines (ECL) fundiques, des résultats encourageants sont en effet notés chez 4 malades traités depuis 4 ans avec la sandostatine [48].

2- Contrôle de l'efficacité du traitement médical :

Quel que soit l'antisécrétoire utilisé, il est nécessaire d'en apprécier l'efficacité afin d'éviter les complications de l'hyperacidité gastrique. Cette efficacité est jugée sur des critères :

➤ Cliniques :

- Disparition complète de la diarrhée.
- Disparition complète des épigastriques.

➤ Endoscopiques :

- Cicatrisation des lésions du tractus digestif supérieur contrôlé la FOGD.

➤ Sécrétoires :

Niveau d'acidité des 24 heures mesurée par une pH métrie intra-gastrique, surtout en cas d'utilisation d'anti H2 ou lorsqu'il est absolument nécessaire d'obtenir une achlorhydrie totale (transitoire).

Valeur du débit acide basal, une heure avant la prochaine administration du médicament, le matin, inférieure à 10 mmol/h (Estomac non opéré) ou inférieure à 5 mmol/h (gastrectomie partielle préalable) ou même inférieure à 1mmol/h en cas d'œsophagite érosive.

Le contrôle de l'hypersécrétion gastrique acide peut-être transitoire. Un échappement au traitement peut survenir dans les mois qui suivent, nécessitant une augmentation des doses quotidiennes.

La surveillance des patients doit s'effectuer à long terme. Une FOGD annuelle doit être effectuée afin de contrôler la muqueuse et de rechercher une hyperplasie des cellules argyrophiles de la muqueuse fundique (ECL). Les facteurs intervenant dans la transformation des aspects histologiques d'hyperplasie en amas adénomateux, puis en tumeurs carcinoïdes demeurent obscurs. Des tumeurs carcinoïdes gastriques ont été décrites au cours du SZE/NEM1. La surveillance au long cours doit aussi comporter une mesure au moins annuelle du débit acide basal sous traitement[25, 50, 88,89].

B. Traitement chirurgical :

1-Traitement chirurgical du gastrinome sporadique :

L'exploration chirurgicale joue un rôle clé dans l'identification, la résection de la tumeur primaire, et dans la prévention du développement de métastases hépatiques. Les objectifs principaux de la chirurgie visent à définir un stade tumoral, à améliorer la survie en réséquant la tumeur, et à contrôler le syndrome d'hypersécrétion acide.

1-1 Voie d'abord et exploration [17, 54, 56, 94,95] :

L'abord chirurgical classique d'une tumeur endocrine du duodénum ou du pancréas nécessite une large voie d'abord, afin de pouvoir explorer le bloc duodéno pancréatique et la totalité de la glande. En pratique, l'intervention comporte soit une médiane sus-ombilicale débordant de quelques centimètres l'ombilic vers le bas, soit une grande incision bi-sous-costale donnant un jour particulièrement étendu sur la région en cas d'obésité.

La mise en place d'un écarteur sous-sternal, en réclinant les côtes vers le haut, facilite l'exploration de l'extrémité caudale du pancréas loin située en haut et en arrière, au contact du hile splénique. L'angle colique droit est progressivement abaissé, libérant toute la partie antérieure du bloc duodéno pancréatique. Le décollement coloépiploïque d'un angle colique à l'autre, offre une exposition de la glande supérieure à une simple ouverture du ligament gastrocolique. Le deuxième duodénum, saisi par une ou deux pinces atraumatiques, est attiré en avant pour effectuer la manoeuvre de Kocher après incision du péritoine postérieur. Ce temps permet de libérer toute la partie postérieure du bloc duodéno pancréatique jusqu'à la face antérieure de la veine cave. À ce stade, l'exploration visuelle et palpatoire de la tête, du corps et de la queue du pancréas est possible. Lorsque l'extrémité caudale de la glande ne peut être parfaitement contrôlée, le décollement du mésogastre postérieur après section péritonéale au bord convexe de la rate permet de libérer et d'extérioriser en monobloc la rate et toute la partie gauche du pancréas. Le plus souvent, la simple incision du péritoine pariétal postérieur au bord inférieur du pancréas permet une bonne exploration du corps et de la queue par une palpation douce entre deux doigts.

L'exploration de la région isthmique peut nécessiter le passage d'un lacs tracteur entre la glande et la face antérieure de la veine porte pour bien évaluer la région postérieure du pancréas à cet endroit.

La nécessité d'une exposition complète de la glande demeure nécessaire dans tous les cas. La palpation et la mobilisation du pancréas doivent toujours être d'une extrême douceur, ce qui constitue la meilleure prévention d'une poussée de pancréatite aiguë postopératoire. Dans le cas du gastrinome, l'exploration concerne plus particulièrement le triangle du gastrinome.

Le bilan préopératoire doit être systématiquement complété par une exploration peropératoire incluant palpation, échographie, duodénoscopie, transillumination.

Cette exploration peropératoire exhaustive fait passer le taux de détection lésionnelle à plus de 90%.

La résection cœlioscopique des gastrinomes est controversée et est généralement non recommandée, étant donné que les gastrinomes duodénaux sous muqueux et ont fréquemment des métastases ganglionnaires.

1-2 Résection du gastrinome « apparemment » sporadique :

Le seul traitement curatif pour les gastrinomes sporadiques, est la résection de la tumeur primitive et des ganglions lymphatiques associés [17, 54, 56, 96,97].

Le traitement chirurgical diminue le taux de développement des métastases hépatiques, qui sont le facteur pronostique le plus important pour la survie à long terme [98, 99, 100, 101, 102,103].

Après un large abord, le préambule d'exploration sous-mésocolique est particulièrement impératif pour rechercher les gastrinomes ectopiques : ovariens, mésentériques, jéjunaux.

À l'étage sus-mésocolique, la constatation d'une tumeur hépatique unique n'est pas systématiquement synonyme de métastase. De rares observations ont été rapportées de gastrinomes primitifs hépatiques, traités et guéris par résection. Dans 8 % des autopsies de routine, du tissu pancréatique hétérotopique a été retrouvé le long des canaux biliaires[104, 105,106].

L'exploration concerne le classique triangle du gastrinome décrit par Passaro et Stabile où se situent au moins 80 % des gastrinomes, essentiellement duodénaux. En pratique, ce triangle comprend la tête du pancréas, la jante duodénale et la région immédiatement rétro-duodéno pancréatique, ainsi que le pédicule hépatique depuis le bord supérieur de D1 jusqu'au hile du foie [95, 107,108, 109].

Des gastrinomes ganglionnaires primitifs ont été décrits dans ce triangle. La guérison biologique parfois obtenue après exérèse de l'adénopathie est en faveur de l'existence de telles lésions primitives[96].

Dans ce triangle, la fréquence du gastrinome duodéal va en diminuant, du premier au quatrième duodénum.

L'exploration comporte un décollement rétropancréatique selon la manœuvre de Kocher. L'un des temps essentiel est le curage systématique de tous les ganglions de ce triangle (région rétropancréatique, pédicule hépatique) qui sont confiés à l'anatomopathologiste pour examen extemporané [17, 54, 56, 106].

La visualisation des aires ganglionnaires rétropancréatiques et interaorticocaves permettent de prélever d'éventuels ganglions suspects.

La sensibilité de la palpation est supérieure à celle des autres examens peropératoires pour rechercher un envahissement ganglionnaire dans les aires pré et rétro-duodéno pancréatiques, pédiculaire hépatique, mésentérique supérieure, latéroaortique et splénique.

Une exploration minutieuse est réalisée au pancréas, à la face postérieure de la queue où se trouvent 10 % des gastrinomes. Toute la glande est explorée et palpée. Une échographie pancréatique et duodénale est effectuée, pouvant découvrir 10 % des gastrinomes ayant échappé à la palpation. Tout gastrinome pancréatique céphalique est énucléé. Une possible hypertrophie diffuse du pancréas est la conséquence de la sécrétion de gastrine, par ses effets trophiques, et non pas sa cause.

Les tumeurs pancréatiques situées à distance du canal de Wirsung peuvent être énucléées. Les résections concernent les tumeurs situées à moins 3 mm de ce dernier).

La pancréatectomie gauche avec ou sans splénectomie peut être proposée en cas des gastrinomes sporadiques pancréatiques gauches, centraux ou distaux, [17, 54, 56, 100,107, 108, 104].

Dans le cas des gastrinomes de la tête du pancréas, en cas de récurrence tumorale ou de persistante tumorale après la chirurgie, la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) peut être une alternative chirurgicale.

Si les ganglions du triangle confiés pour examen anatomopathologique extemporané sont envahis et qu'il n'existe pas de gastrinome pancréatique évident, il est certain que le gastrinome est duodénal. S'ils ne le sont pas, le gastrinome est sans doute de même origine et son exérèse devrait permettre la guérison. On effectue alors une transillumination peropératoire qui permet de voir des gastrinomes de quelques millimètres dont on effectue l'exérèse en barquette avec un lambeau de paroi duodénale. La transillumination ne dispense pas de réaliser une duodénotomie systématique, car elle ne permet pas d'objectiver les gastrinomes situés contre la jante pancréatique. Cette duodénotomie est large, du genu superius au genu inferius. Elle peut être complétée par une jéjunotomie en aval de l'angle de Treitz. Ainsi, entre le pouce et l'index qui aura été introduit dans la lumière digestive, peut-on palper un microgastrinome de quelques millimètres, toujours en situation sous-muqueuse et souvent camouflé par l'hypertrophie brunérienne réactionnelle à l'hyperacidité [17, 54, 107, 110, 105].

Cette exploration a permis de diminuer de 32 à 4 % le nombre des laparotomies où aucun gastrinome n'était localisé.

Si elle est possible, la fermeture directe du duodénum se fait par surjet ou points séparés en un plan extra-muqueux à l'aide de fil à résorption lente, 3/0 ou 4/0. Si l'exérèse a été large, en raison du risque de suture sténosante, une plastie duodénale ou un patch jéjunal pédiculisé, prélevé sur la deuxième anse, est utilisé.

Il paraît raisonnable de terminer l'intervention par une cholécystectomie de principe : elle éviterait la réintervention au cas où apparaîtraient secondairement des métastases justifiant un traitement au long cours par la somatostatine ou une chimioembolisation.

Certains considèrent actuellement que la réduction du risque opératoire incite à réaliser d'emblée des pancréatectomies réglées afin de pratiquer une exérèse plus carcinologique.

Après la résection curative il est essentiel d'évaluer régulièrement la gastrinémie sérique et de réaliser un test à la sécrétine. Des études d'image conventionnelles répétées ne sont pas nécessaires si la gastrinémie et le test à la sécrétine sont normaux [17, 101, 102,111].

SCHEMAS : TECHNIQUE CHIRURGICALE DU TRAITEMENT DES GASTRINOMES SPORADIQUES [94]

Laparotomie médiane sus-ombilicale ou incision bi-sous-costale. Le foie, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le mésentère, le pancréas, le bassin et la région retro-péritonéale dans l'abdomen supérieur sont explorés.

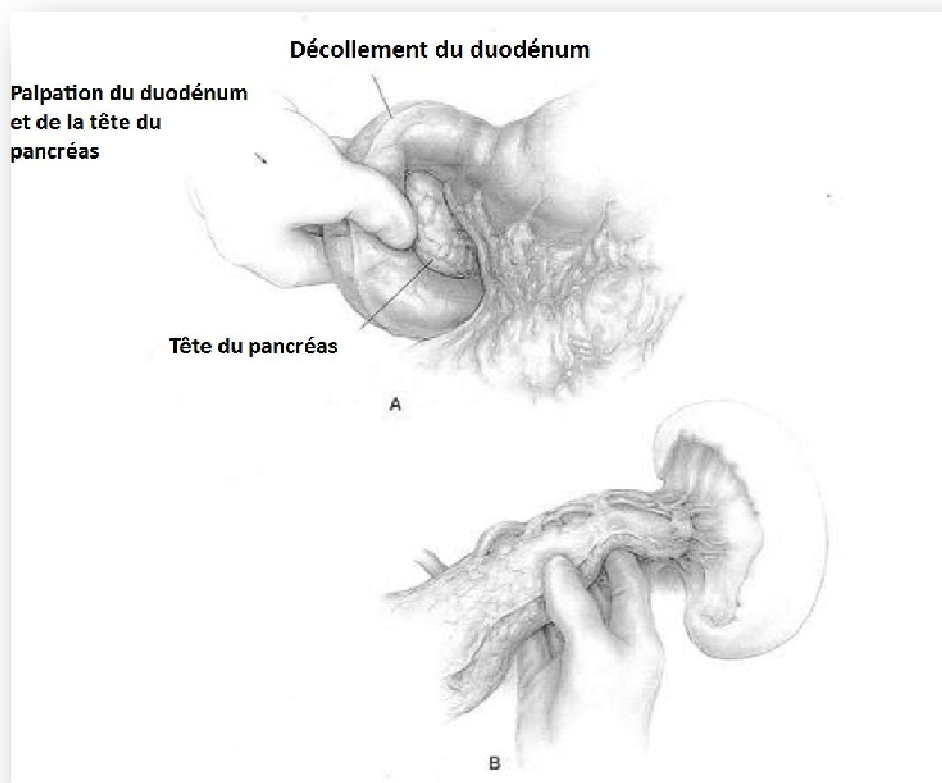


Figure 21

(A) Mobilisation de la tête du pancréas et du duodénum par la manœuvre de Kocher, le pouce du chirurgien est placé à face antérieure de ces structures.

(B) Inspection et palpation de la queue du pancréas par ouverture du ligament gastro-colique et mobilisation de l'angle colique gauche.

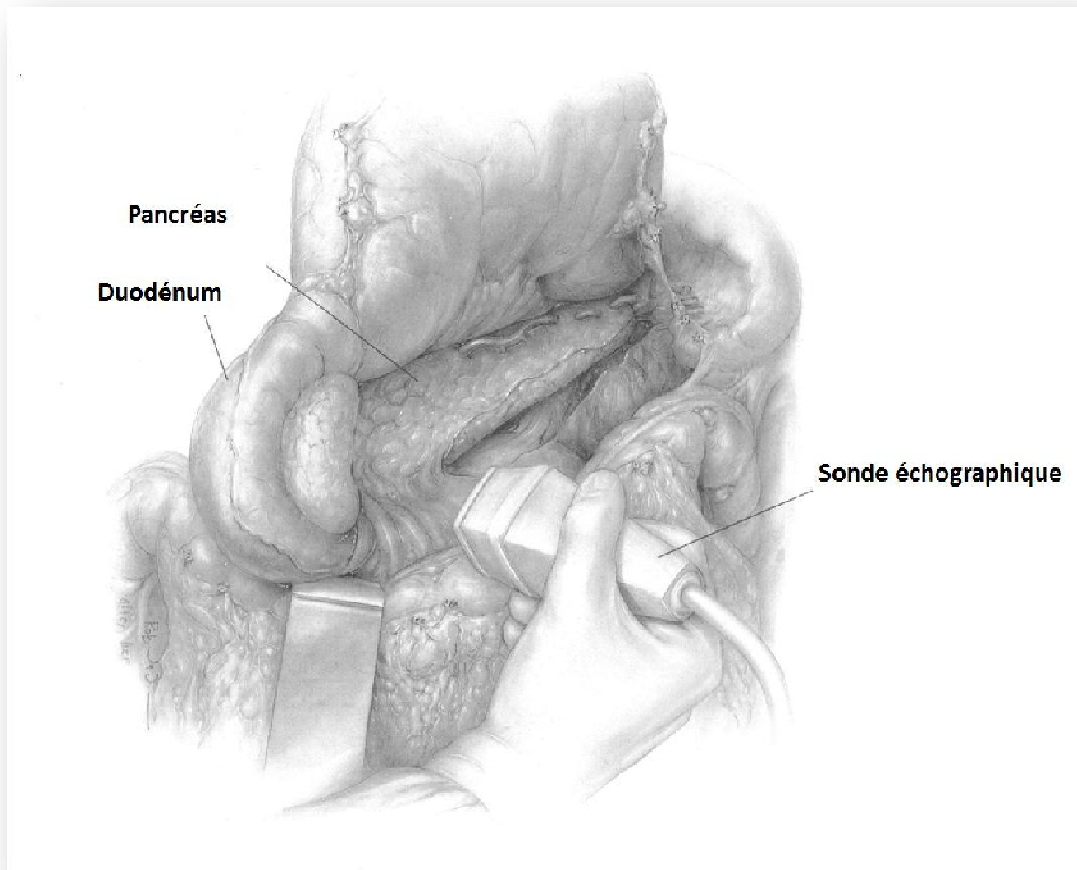


Figure 22 : Échographie du duodénum de la tête, corps et queue du pancréas, la sonde à ultrasons est tenue dans la main droite du chirurgien, tandis que la main gauche du chirurgien est placée à la face postérieure du duodénum et du pancréas.

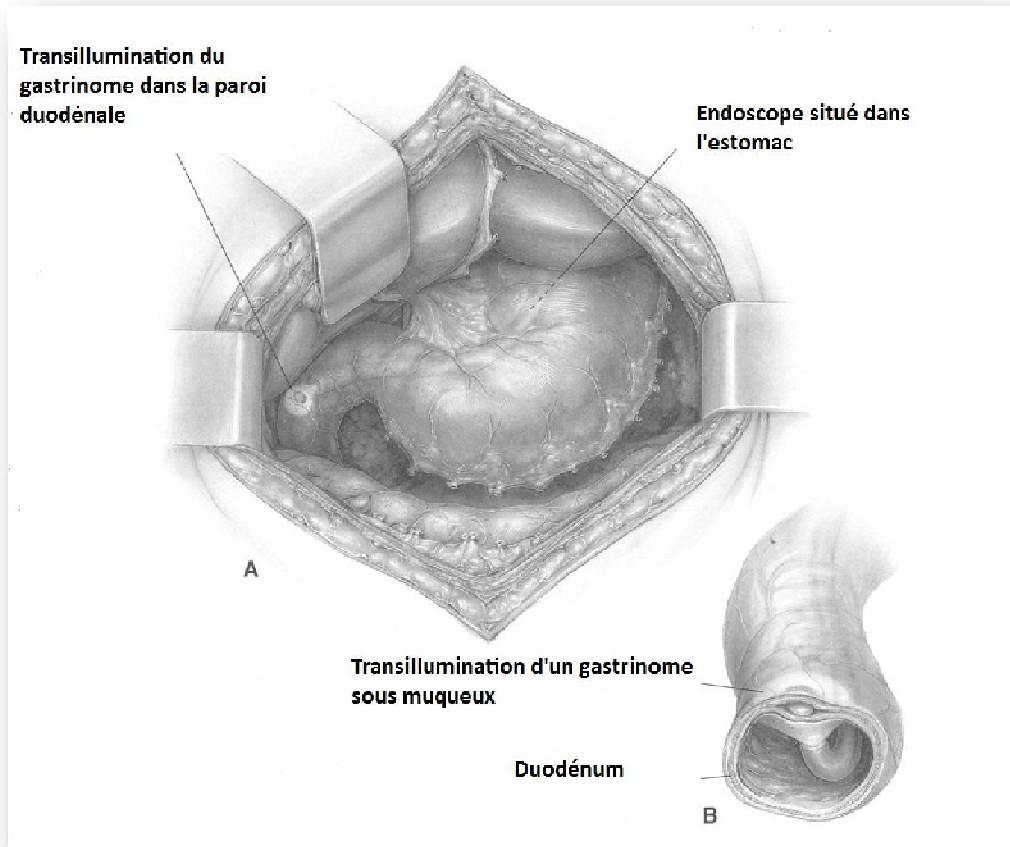


Figure 23 : La transillumination duodénale par endoscopie haute, permet de détecter les gastrinomes sous muqueux de la paroi duodénale.

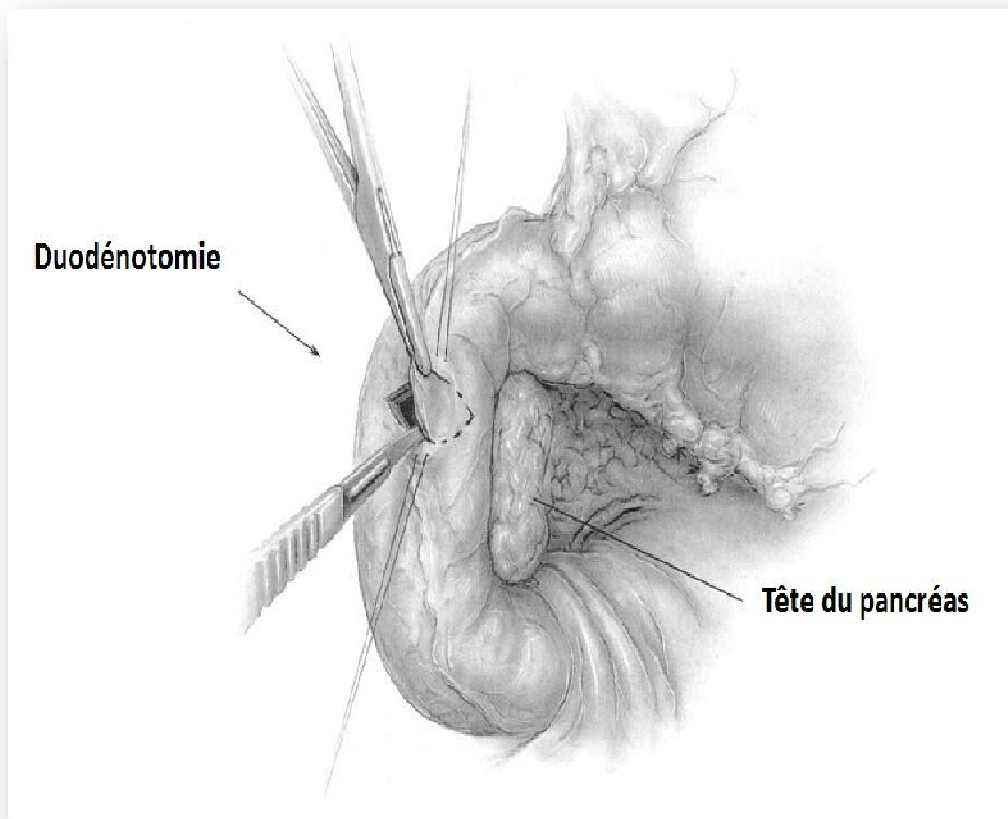


Figure 24 : Résection des lésions identifiées par la palpation, l'échographie ou l'endoscopie à des marges chirurgicales de 2mm.

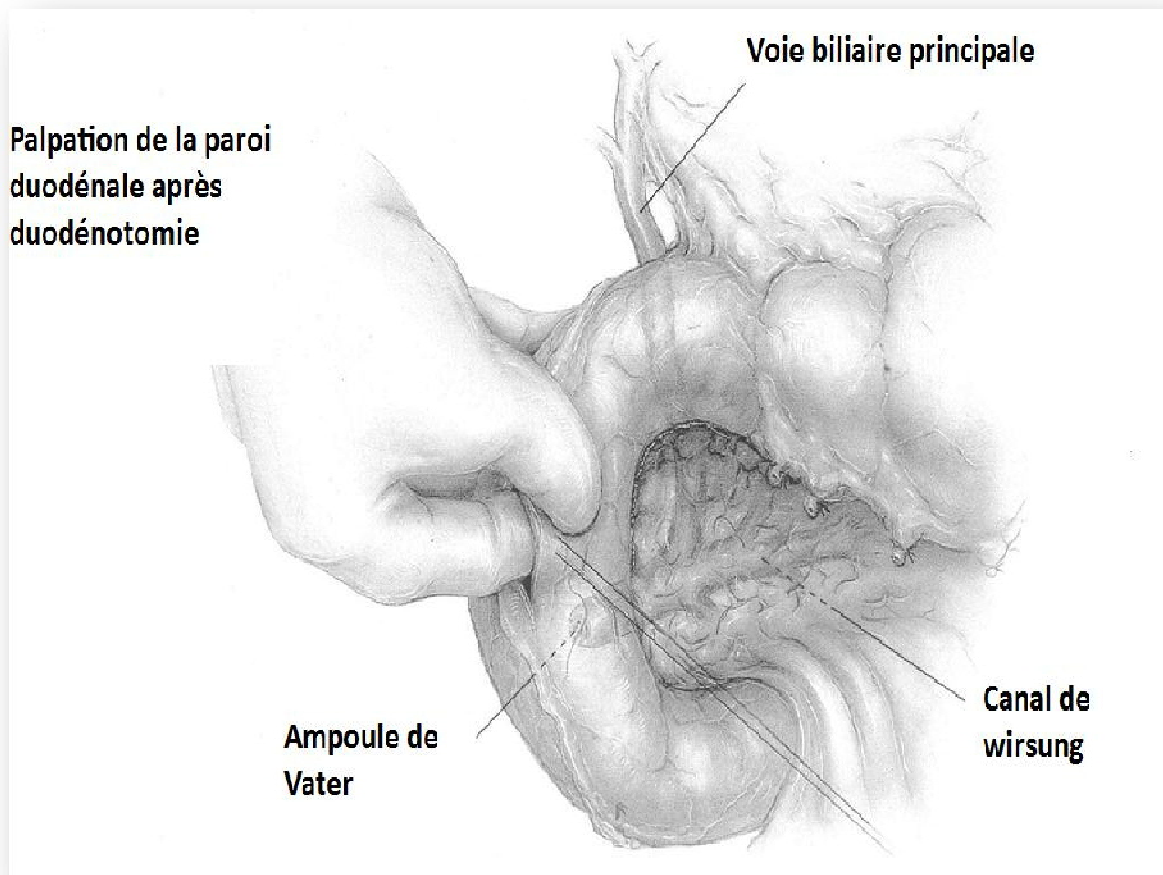


Figure 25 : Duodénotomie longitudinale au niveau de la deuxième portion duodénale et palpation de la paroi interne du duodénum.

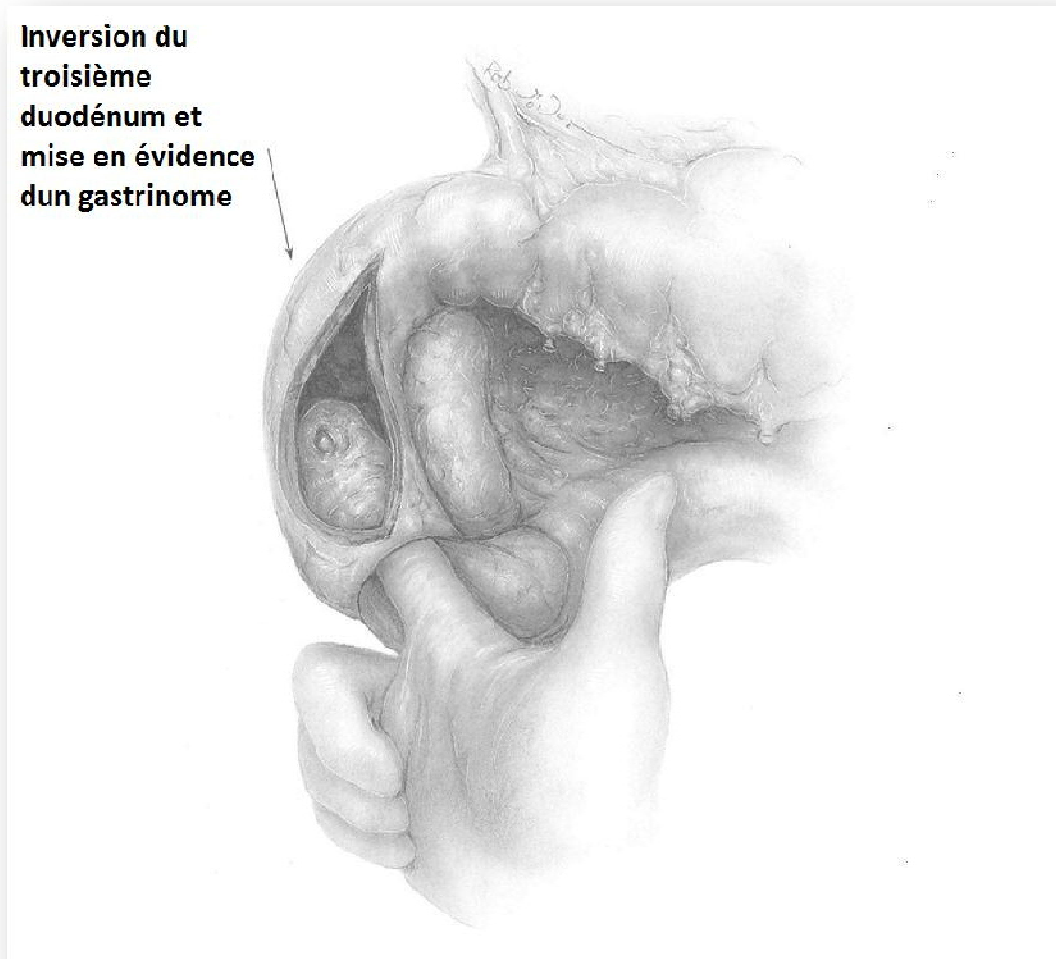


Figure 26 : Inversion de la troisième et quatrième portion duodénale au niveau de l'incision afin de mettre en évidence des gastrinomes distaux.

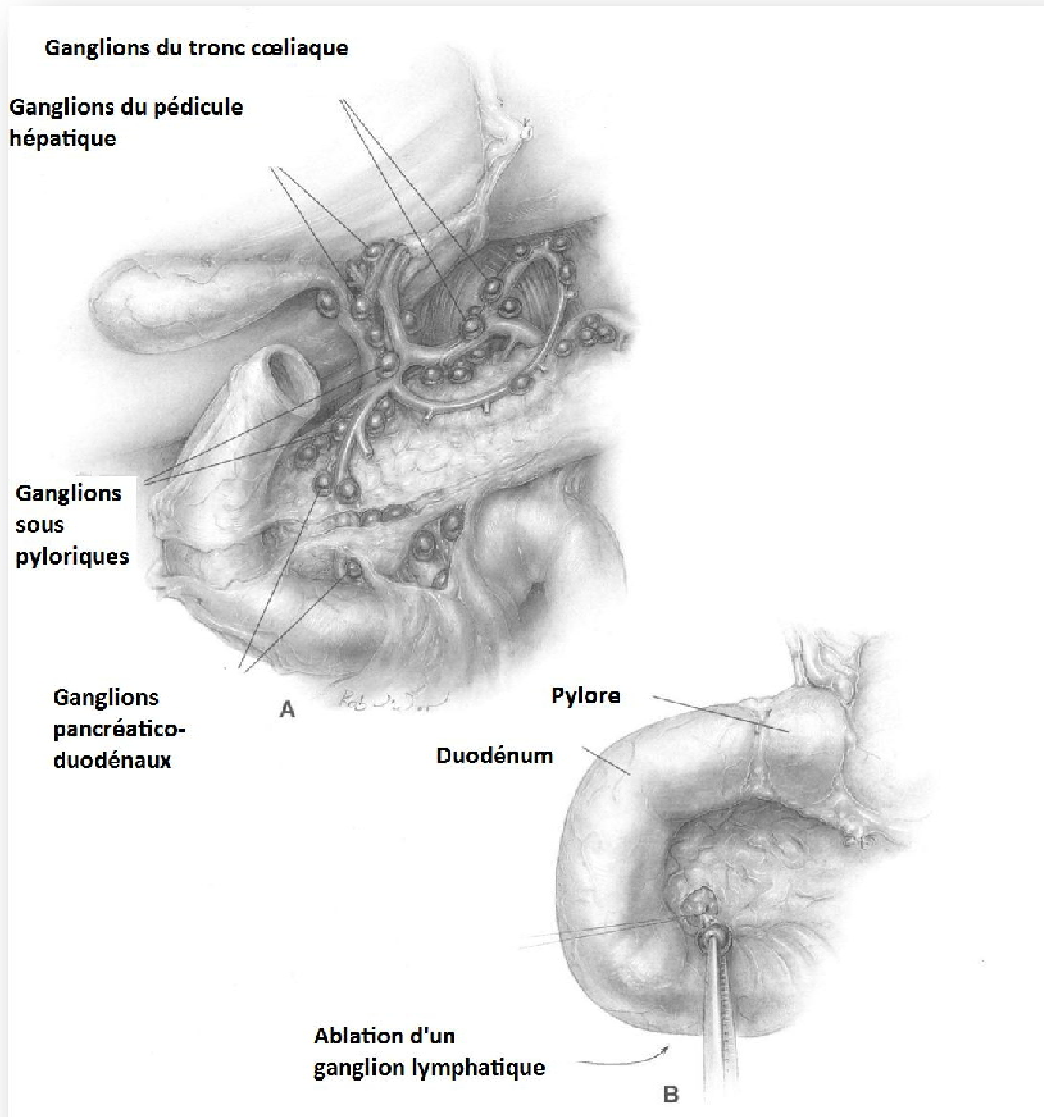


Figure 27 : Curage ganglionnaire systématique des ganglions du triangle du gastrinome.

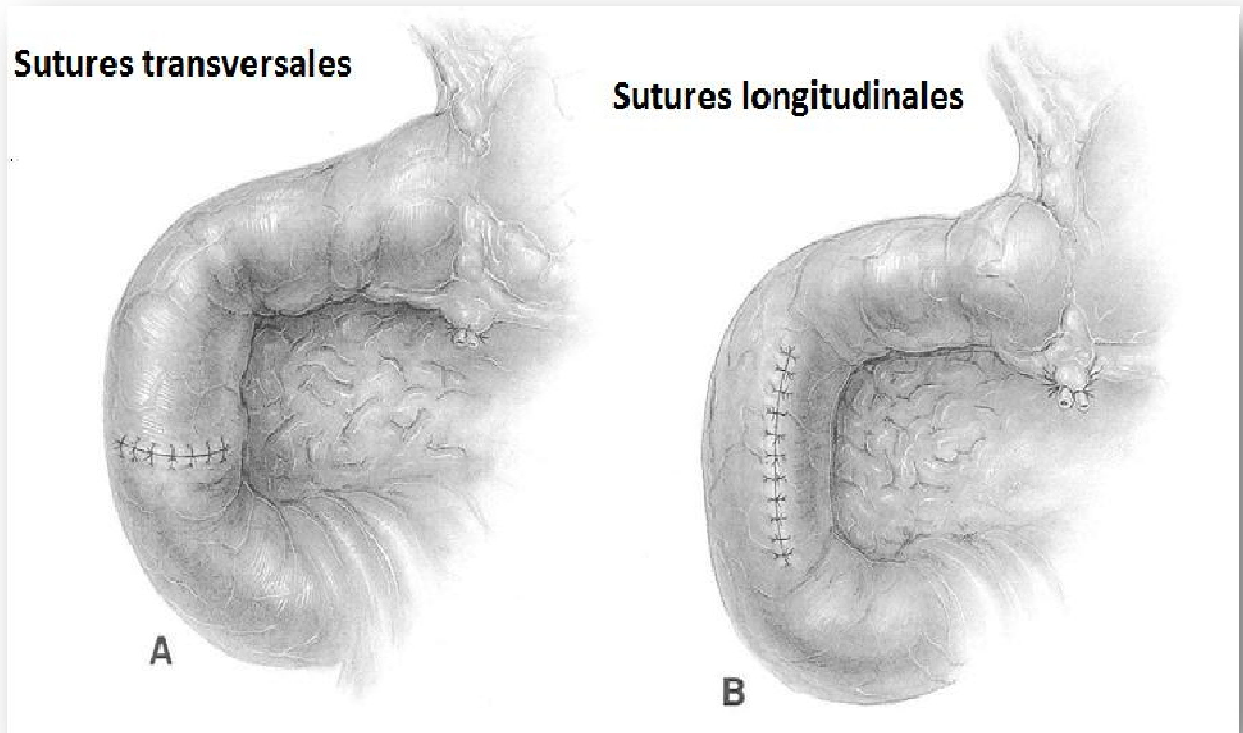


Figure 15 : Fermeture transversale de l'incision longitudinale, afin d'éviter un rétrécissement de la paroi duodénale. Si son étendue ne le permet pas, les sutures seront longitudinales.

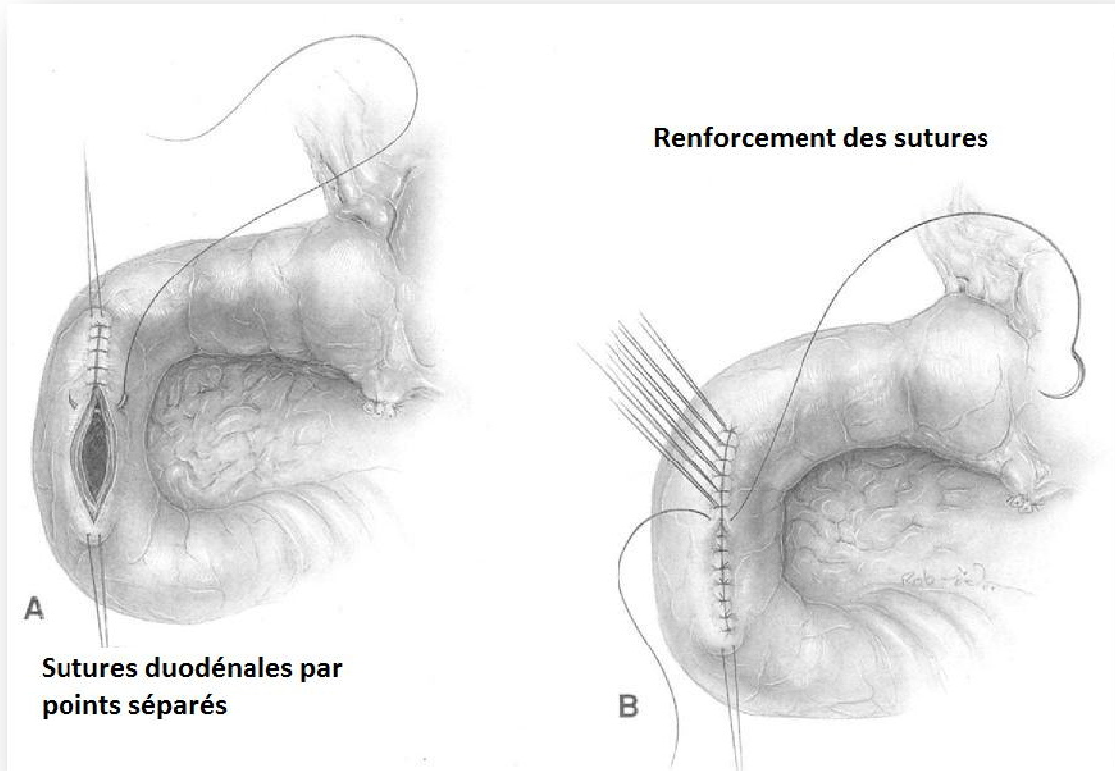


Figure 16 : Sutures sur deux plans par points séparés.

2. Traitement chirurgical du gastrinome NEM1:

L'approche chirurgicale des gastrinomes associés à la NEM1 est différente de celle adoptée pour les gastrinomes sporadiques.

Le diagnostic clinique, génétique, et topographique de le NEM1 est important pour déterminer la meilleure stratégie chirurgicale.

En cas de NEM1 confirmée, la cure chirurgicale de l'hyperparathyroïdie précède toujours celle du gastrinome, car l'hypercalcémie réalise un test de stimulation endogène du gastrinome.

La localisation duodénale multiple est caractéristique de ces gastrinomes, mais d'autres tumeurs endocrines de siège pancréatique coexistent souvent. Elles sont multiples, associant micro- et macroadénomes et secrètent des peptides divers, polypeptide pancréatique, somatostatine, insuline, glucagon, elles sont souvent les seules repérées par l'imagerie préopératoire, ce qui constitue un piège pour un chirurgien non averti [112, 113,114, 115, 116].

Actuellement, il n'y a aucune recommandation générale pour le traitement des gastrinomes au cours de la NEM1. Toutes les recommandations se référant aux tumeurs pancréatiques ne sont plus d'actualité, en raison de la notion récente que les gastrinomes associés à la NEM1 sont multiples et localisés dans le duodénum [117,118, 119].

En pratique, trois attitudes sont possibles :

- La première consiste à ne proposer aucun geste d'exérèse en raison de la difficulté à obtenir une exérèse tumorale complète ; elle est justifiée par la forte incidence de non guérisons ou de récurrences de la maladie, et par l'efficacité du traitement médical sur la sécrétion tumorale. L'intervention est décidée seulement en cas d'imagerie positive qui, en

général, ne met en évidence, quel que soit le procédé, que des adénopathies, des métastases ou d'autres tumeurs mais pas la microtumeur elle-même [113].

- La seconde, à l'inverse, est beaucoup plus agressive et associe en l'absence des métastases hépatiques qui contre-indiqueraient l'intervention :
 - une pancréatectomie gauche de principe pour enlever la majorité des tumeurs endocrines bénignes ou plus souvent malignes gastrino- ou non gastrino-sécrétantes ;
 - énucléation de toutes les tumeurs pancréatiques céphaliques détectées à la palpation et à l'échographie peropératoire ;
 - curage du triangle du gastrinome dans tous les cas, duodénotomie et excision des micro gastrinomes multiples retrouvés dans 60 à 90 % des cas, complétées par une jéjunotomie proximale permettant de bien explorer le quatrième duodénum et l'angle de Treitz ;
 - contrôle hormonal peropératoire extemporané avant et après exérèse, à l'état basal et après stimulation peropératoire par la sécrétine selon la technique d'Imamura.

Cette stratégie complexe a conduit à l'eugastrinémie chez 91 % des patients, avec un recul de 1 à 13 ans, dans l'expérience de Thompson [114].

- Enfin, la troisième attitude consiste en une approche chirurgicale plus conservatrice : qui consiste à n'opérer que lorsque le gastrinome ait dépassé un diamètre donné. Les recommandations dépendent du risque évalué pour le développement de métastases : 1 cm, 2.5 cm ou 3 cm [64,117].

Cette controverse peut être liée au fait qu'il semble y avoir deux groupes différents de gastrinomes/NEM1 : le premier tend à avoir un cours indolent avec ou sans métastase, tandis que le deuxième groupe est caractérisé par une progression tumorale rapide. Bien qu'il n'y ait aucun marqueur défini pour l'identification adéquate de ces deux sous-ensembles de gastrinomes, l'agressivité de ces tumeurs pourrait être évaluée par les paramètres suivants: la gastrinémie, la différenciation histologique, la positivité du Ki-67, le nombre de mitoses et la présence des récepteurs de progestérone [54].

Une nouvelle option chirurgicale est la duodénectomie totale préservant le pancréas qui a été récemment rapporté par Imamura chez des patients ayant des gastrinomes multiples dans le cadre de la NEM1. Cependant cette nouvelle technique a besoin de plus d'investigations avant qu'elle ne puisse être utilisée comme une alternative à la pancréatectomie gauche [57,120, 121].

La duodéno pancréatectomie céphalique (intervention de Whipple) réalise une alternative chirurgicale pour le traitement des gastrinomes. Cependant cette technique est beaucoup moins adaptée compte tenu de son taux élevé de morbi-mortalité [17 107 ,109 ,110].

Pour nos patients, on a réalisé une résection tumorale des gastrinomes duodénaux et pancréatique, un curage ganglionnaire et une résection du nodule parathyroïdien.

C. Traitement des métastases hépatiques :

1- 1 Traitement chirurgical des métastases hépatiques :

• Hépatectomies des tumeurs endocrines pancréatiques :

Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne les modalités thérapeutiques des métastases hépatiques des TEP. L'exérèse est indiquée pour diminuer le syndrome sécrétoire et/ou à visée oncologique pour améliorer la survie.

Bien que des survies très prolongées soient possibles en l'absence de traitement ou sous traitement médical (chimioembolisation intra-artérielle ou chimiothérapie systémique), la tendance actuelle est de proposer un geste d'exérèse, en particulier lorsque :

- La métastase est résécable sans localisation extra-abdominale ;
- Le syndrome d'hypersécrétion hormonale n'est pas ou mal contrôlé par le traitement médical ;
- Il existe une gêne fonctionnelle liée à la taille des métastases.

L'exérèse pour suppression du syndrome d'hypersécrétion hormonale n'est vraiment efficace que lorsqu'elle permet l'ablation d'au moins 90 % de la masse tumorale.

Chez les patients asymptomatiques dont les métastases sont stables, l'indication opératoire est plus controversée et l'abstention peut être, au moins initialement, justifiée afin d'apprécier l'évolutivité des lésions.

En pratique, un geste d'exérèse est rarement possible et l'on estime à 10 % le pourcentage de patients candidats à une exérèse hépatique curative. En effet, 30 à 40 % des patients ayant des métastases hépatiques ont également des métastases extra hépatiques (poumons, os), habituellement inextirpables. Chez 50 à 60 % des patients ayant des métastases exclusivement hépatiques, la diffusion des lésions rend impossible tout geste d'exérèse ; enfin, 10 % des patients présentent une contre-indication médicale à une chirurgie majeure.

L'exérèse des métastases hépatiques, lorsqu'elle est possible, comporte trois contraintes techniques [122 123 124] :

- Les lésions sont le plus souvent multiples, et plus de 80 % des patients ont une atteinte bi-lobaire. Elles nécessitent donc habituellement des exérèses majeures et/ou des énucléations multiples ;
- Les tumeurs sont souvent de petite taille, ce qui explique que, par le passé, seules 30 à 50 % des exérèses à visée curative se soient effectivement avérées curatives ; il existe donc une justification à multiplier les examens morphologiques si un geste d'exérèse est envisagé ; le porto-scanner (complété par une échographie ciblée) semble actuellement l'examen le plus performant ;
- Les métastases hépatiques sont habituellement synchrones et il faut alors associer l'exérèse de la tumeur primitive au geste d'exérèse hépatique.

Une stratégie opératoire en deux temps a été proposée dont l'objectif est de simplifier le geste opératoire et de rendre résécables des métastases multiples apparemment non résécables.

Le premier temps consiste en une exérèse de la tumeur primitive et des métastases situées dans le lobe gauche et en une ligature de la branche droite de la veine porte.

Cette ligature induit une atrophie du foie droit et une hypertrophie du foie gauche après quelques semaines, permettant ainsi de programmer une lobectomie droite enlevant les métastases résiduelles, 4 à 8 semaines plus tard.

Douze patients ayant plus de dix métastases hépatiques diffuses ont été traités selon ce protocole avec un recul de plus de 2 ans. Tous sont vivants dont plus de la moitié sans récurrence.

En cas de métastases hépatiques bi-lobaires métachrones, avec un petit lobe gauche hépatique, on peut pratiquer une embolisation portale droite transcutanée (afin de provoquer une hypertrophie du foie gauche) et réaliser après 4-6 semaines, une hépatectomie droite et une énucléation de lésions gauches en laissant plus de parenchyme fonctionnel hépatique après résection.

- Transplantation pour métastases hépatiques des tumeurs endocrines pancréatiques :

La transplantation reste une option thérapeutique possible chez certains malades ayant des métastases hépatiques des tumeurs endocrines car les taux de survie à 1, 3 et 5 ans sont respectivement de 67, 55 et 50 %.

Cependant, il est à signaler que le risque opératoire des transplantations est élevé dans cette indication (jusqu'à 20 % de mortalité hospitalière), car elles sont habituellement réalisées chez des patients en mauvais état général et multi-opérés.

La présence de métastases extra hépatiques est une contre-indication à la transplantation.

En revanche, la présence d'adénopathies tumorales locorégionales, si elles sont réséquées, ne semble pas aggraver le pronostic. Environ deux tiers des transplantés vivants à 5 ans ont une récurrence. Le pourcentage de patients guéris par une transplantation est donc très faible. L'apparition d'une récurrence après transplantation est compatible avec une survie prolongée.

La transplantation hépatique cadavérique ou à donneur vivant doit donc être réservée aux patients jeunes ayant des métastases hépatiques non résécables, chez lesquels la tumeur primitive a été enlevée, sans localisation extra hépatique, à l'exception des adénopathies locorégionales qui peuvent être enlevées lors de l'intervention.

En l'absence de preuve formelle d'une amélioration du pronostic à long terme, il est difficile d'en préciser les indications exactes (évolutivité lente ou rapide sensibilité ou résistance aux traitements médicaux).

2- Chimiothérapie des tumeurs endocrines différenciées duodéno-pancréatiques métastatiques :

- La chimioembolisation est contre-indiquée en cas de cholestase, de prothèse biliaire ou d'antécédent d'anastomose bilio-digestive [125, 126, 127]. Malgré l'absence d'étude contrôlée, la chimioembolisation est probablement le traitement anti-tumoral le plus efficace des métastases hépatiques des tumeurs endocrines digestives.

- La chimiothérapie systémique (CT) est plus active dans les TEP différenciées (adria-streptozotocine ou 5 Fluoro-uracil - streptozotocine) et indifférenciées que dans les tumeurs endocrines digestives (5FUstreptozotocine) [128, 129,130].
- Les régressions sont exceptionnelles (5%), mais les stabilisations sont possibles sous analogues de somatostatine [131, 132, 133, 134] ou sous interféron [134, 135, 136, 137].
- En cas de tumeur bien différenciée, le traitement non chirurgical des métastases hépatiques non résécables est en général indiqué si elles sont évolutives selon les critères OMS ou RECIST (imagerie à 3 mois, puis tous les 6 mois par scanographie ou IRM) ou si elles restent symptomatiques malgré le traitement symptomatique.

❖ **Recommandations :**

Essais :

Fédération francophone de cancérologie digestive. (Phase II) : Chimiothérapie FOLFIRI (acide folinique, fluoro-uracil, irinotecan) en première ligne, si métastases non résécables.

❖ **Recommandations hors essais :**

Résection de la tumeur pancréatique si isolée ou si métastases associées résécables (visée curative ou de cyto-réduction de 80% au moins).

- Si résection complète : pas de traitement complémentaire.
- Si non résécable, non progressive et non symptomatique : surveillance.

- Si non résécable et progressive et/ou symptomatique (malgré un traitement symptomatique) :
 - Métastases seulement hépatiques :
 - CT (adriamycine-streptozotocine ou 5FU- streptozotocine en cas de contre-indication à l'adriamycine ou 5FU-dacarbazine-épirubicine) [138, 139].
 - Ou chimioembolisation (adriamycine ou streptozotocine) en l'absence de DPC ou de prothèse biliaire (qui augmentent les risques septiques)
 - Si efficace : rediscuter exérèse ;
 - Si échappement : discuter interféron ou dacarbazine ou transplantation.
 - Métastases hépatiques et extra-hépatiques : CT (adria-streptozotocine) ou chimioembolisation.
 - Si échappement : discuter interféron ou dacarbazine.

En cas de réponse au traitement médical, rediscuter en réunion multidisciplinaire la possibilité d'une résection chirurgicale secondaire.

Adriamycine-streptozotocine

Adriamycine = Doxorubicine 50 mg/m²/j en IV stricte lente à J1 et 22.

streptozotocine 500 mg/m²/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5% de J1 à J5, tous les 42 jours (6 semaines). Moertel et al [128].

5FU-dacarbazine-épirubicine

J1 à J3 5FU 500 mg/m² iv, dacarbazine 200 mg/m² 30 min, épirubicine 30 mg/m² iv Bolus tous les 21 jours Bajetta et al. [139]

Dacarbazine

Dacarbazine 250 mg/m²/j en perfusion de 30 min dans 100 ml de G 5 % de J1 à J5 tous les 28 jours. Altimari et al. [140, 141, 142]

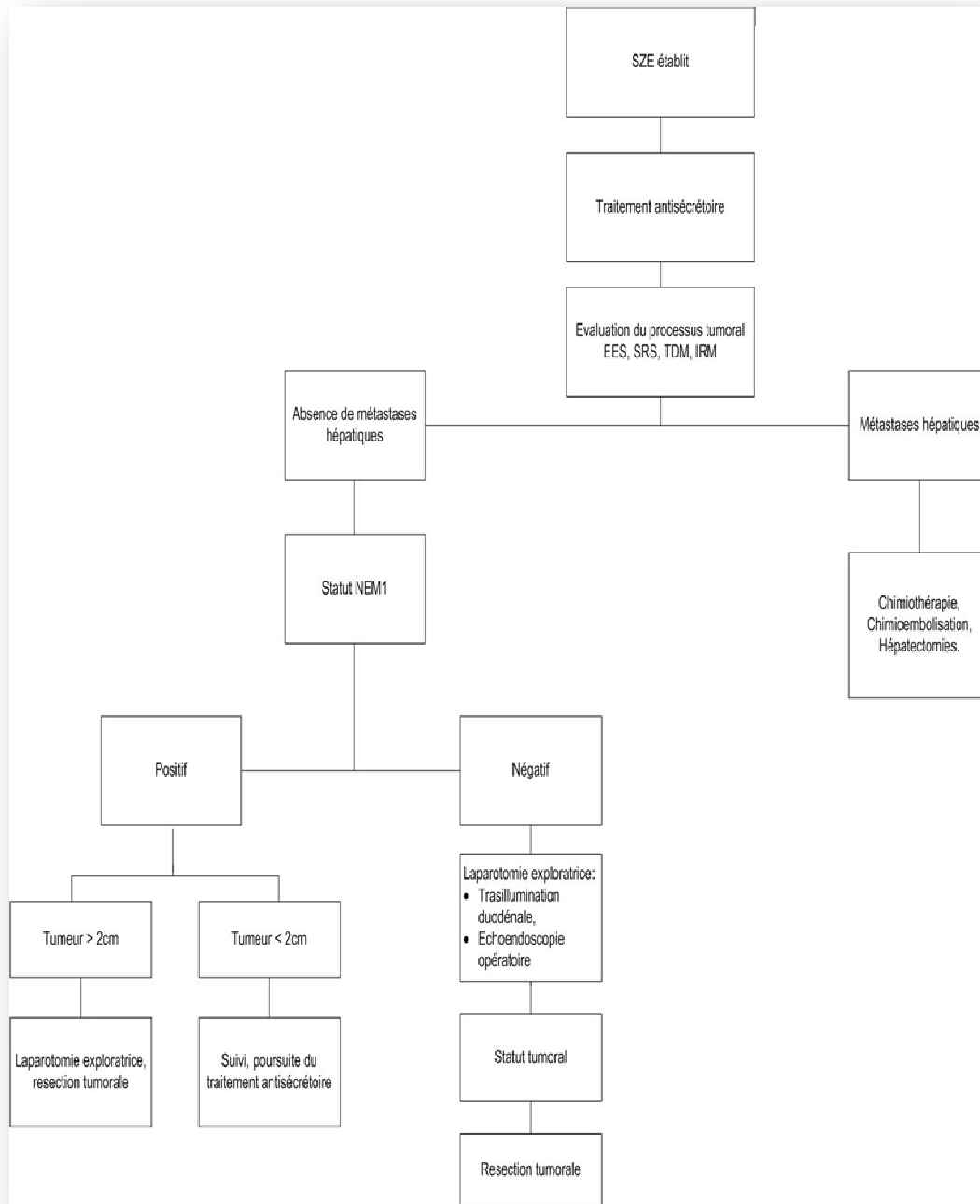


Figure 30 : Algorithme de la prise en charge du gastrinome

Résultats



❖ **Complications chirurgicales des pancréatectomies** [143, 144,145] :

Les pancréatectomies ont une mortalité qui est devenue faible mais gardent une morbidité élevée. La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) reste grevée de complications fréquentes et graves. La plupart de ces complications (troubles de la vidange gastrique 20%, fistule pancréatique 10 à 15%, collection intra abdominale, pancréatite aiguë, hémorragie du site opératoire) sont attribuées à des fuites d'enzyme pancréatique à partir du moignon au niveau de l'anastomose et peut être aussi du moignon lui-même.

Les troubles de la vidange gastrique sont dans environ la moitié des cas secondaires à une autre complication abdominale qu'il faut dépister par scannographie et traiter spécifiquement ; lorsqu'ils sont primitifs, ils disparaissent en environ 3 semaines sous aspiration gastrique et prokinétiques.

La FP après DPC pourrait être prévenue par un drain externalisé temporaire intubant le canal deWirsung ou l'invagination de la tranche pancréatique dans la lumière jéjunale. La FP après DPC évolue favorablement sous traitement conservateur (reposant en règle sur la nutrition parentérale totale, le drainage au contact de la fistule, et la somatostatine ou ses analogues) dans 80 à 90 % des cas, mais elle peut mettre en jeu le pronostic vital si elle entraîne une péritonite postopératoire, une érosion artérielle, ou un pseudo-anévrisme.

L'hémorragie précoce (< 48 ou 72 h) justifie une réintervention d'hémostase. Les hémorragies tardives (en règle associées à une fistule anastomotique) et les complications ischémiques sont rares (environ 3 % et 1 % respectivement), de traitement difficile et mal codifié, et sont associées à une mortalité élevée.

La principale complication de la pancréatectomie gauche et de l'énucléation est la FP (10 à 20 % et 30 % respectivement). Ces FP évoluent favorablement sous traitement conservateur dans plus de 95 % des cas, mais peuvent justifier une sphinctérotomie endoscopique pancréatique si elles se prolongent. Après pancréatectomie médiane, une FP survient dans 20 à 30 % des cas et peut provenir d'une des 2 tranches pancréatiques.

Nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical curatif (résection des gastrinomes, des adénopathies et des lésions associées : Adénome parathyroïdien). Les valeurs postopératoires de leurs gastrines sériques étaient normales. Les suites opératoires se sont déroulées sans complications et la survie est de 100%.

Pronostic



Le pronostic est lié à la possibilité d'exérèse du gastrinome. La priorité reste donc à la chirurgie soulignant l'importance d'un diagnostic précoce et du diagnostic topographique.

- La survie après exérèse du gastrinome est excellente même si une récurrence survient chez près d'un malade sur deux. 65% des gastrinomes sont d'emblée N+, soulignant l'intérêt du curage ganglionnaire initial. La récurrence biologique doit être recherchée car elle est de l'ordre de 68%, devançant la récurrence morphologique de 25mois en médiane et imposant la reprise d'un traitement par IPP, pour prévenir les complications ulcéreuses. Les facteurs pronostiques de survie sans récurrence sont la taille et la localisation pancréatique de la tumeur primitive. La survie à 10 ans est de 63% pour les gastrinomes associés à une NEM1, et de 55% pour les cas sporadiques.

- Dans les cas où l'éradication du processus tumoral n'a pu être obtenue, le pronostic est corrélé beaucoup plus au risque de métastases hépatiques, souvent synchrones, mais aussi parfois métachrones qu'au risque d'échappement aux traitements antisécrétoires. L'existence de métastases hépatiques est la principale cause de décès, la survie étant de 90–100% sans métastases hépatiques, et de 10–20% avec métastases hépatiques [17, 52, 146, 147, 148].

- 25% des gastrinomes sporadiques et 15% des gastrinomes/NEM1 ont un mode évolutif agressif; 5à10% des gastrinomes duodénaux et 20 à 25% des gastrinomes pancréatiques présentent des métastases hépatiques au moment du diagnostic. [17, 52, 146, 148, 149]

Par ailleurs, il existe d'autres facteurs de mauvais pronostic : la sécrétion acide non contrôlée ; la présence des métastases ganglionnaires; le sexe féminin; l'absence de la NEM1, l'évolution rapide de la pathologie, la gastrinémie très élevée, une tumeur de grande taille (>3 cm), le gastrinome primitif de localisation pancréatique, présence métastases osseuses, l'angio-invasion, plus de deux mitoses/10champs au fort grossissement, un index Ki67 >2 [17, 52, 20,143, 146, 146,150, 151,152,] .

Un suivi régulier aussi bien clinique, biologique (débit acide basal et gastrinémie) endoscopique, histologique (cellules EC-L) et radiologique (processus tumoral) est nécessaire.

Le suivi peut être limité à un contrôle clinique et surtout biologique, une à deux fois par an ou tous les deux ans, dans le cas des tumeurs résécables.

Dans le cadre d'un SZE/NEM1, un contrôle tous les six à douze mois, clinique et biologique à la recherche de métastases, et une fibroscopie gastrique à la recherche de prolifération des cellules endocrines argyrophiles fundiques pouvant aboutir à des tumeurs carcinoïdes s'impose. D'autre part, l'émergence de syndromes sécrétoires différents de l'hypergastrinémie, en particulier la libération inappropriée d'ACTH ou d'insuline, n'est pas exceptionnelle [153, 154,155].

L'évaluation au long cours des gastrinomes métastatiques peut se compliquer d'une diffusion aux os ou à l'espace épidual, posant de lourds problèmes de préservation des structures nerveuses.

Conclusion



:

Le gastrinome est une tumeur endocrine, sa localisation est souvent duodénale. La stratégie diagnostique et thérapeutique des gastrinomes est l'objectif de cette étude, par référence à la littérature et aux observations que nous avons rapportées.

L'ensemble des manifestations cliniques constituent le syndrome de Zollinger Ellison, qui est rare et dont le diagnostic est souvent tardif. Les symptômes (ulcère, œsophagite, diarrhée) peuvent être rapidement contrôlés en éradiquant l'hypersécrétion gastrique acide qui caractérise la maladie (antisécrétoires puissants ou exceptionnellement maintenant gastrectomie totale).

Parallèlement à ses symptômes, d'autres problèmes du syndrome de Zollinger Ellison sont à résoudre :

- Classer le syndrome en sporadique ou comme s'inscrivant dans le cadre d'une atteinte multi-endocrine (NEM1) stratification d'importance thérapeutique.
- Essayer d'en supprimer la source gastrino-sécrétante.

Le diagnostic de localisation du gastrinome conditionne la prise en charge thérapeutique car si le traitement a été simplifié par l'avènement des traitements antisécrétoires, l'exérèse tumorale reste la seule possibilité de guérison de la maladie. Elle permet et de supprimer la cause de la maladie ulcéreuse et de prévenir la dissémination éventuelle du processus tumoral.

Il reste encore à découvrir le meilleur traitement chirurgical pour les gastrinomes évoluant au cours de la NEM1.

Chez les patients présentant des métastases hépatiques, la transplantation du foie pourrait bien constituer à l'avenir une alternative acceptable, lorsque d'autres thérapeutiques ont fait échec et lorsque les métastases sont limitées au foie.

Résumés



RESUME

Titre : Les gastrinomes : Diagnostic et Prise en Charge Thérapeutique.

Auteur : Bouchra Habbari

Mots clés : Gastrinome ; SZE ; NEM1 ; diagnostic ; traitement

Le gastrinome est une tumeur endocrine fonctionnelle duodéno pancréatique gastrinosécrétante, responsable d'une augmentation de la sécrétion acide gastrique réalisant au maximum le syndrome de Zollinger-Ellison, qui se caractérise par l'association d'une maladie ulcéreuse et d'une diarrhée volumogénique. Par référence à la littérature et à l'occasion de deux observations cliniques de gastrinomes, nous abordons la démarche diagnostique et thérapeutique de cette affection.

Sur le plan biologique, le SZE associe une hypersécrétion gastrique acide, une hypergastrinémie, et test à la sécrétine positif. La plupart des gastrinomes sont sporadiques et uniques, l'ensemble des gastrinomes restants sont dans la majorité des cas duodénaux, multiples et s'intègrent dans le cadre de la NEM1, qui associe plusieurs endocrinopathies (hyperplasie ou adénomes des parathyroïdes, adénome hypophysaire et tumeurs pancréatiques) ; sa recherche est systématique devant un SZE. Le diagnostic topographique associe des techniques préopératoires (FOGD, EES, TDM, IRM, SRS) et peropératoires (échographie, transillumination).

Ce diagnostic conditionne la prise en charge thérapeutique car si le traitement a été simplifié par l'avènement des traitements antisécrétoires (IPP), l'exérèse tumorale reste la seule possibilité de guérison de la maladie elle permet et de supprimer la cause de la maladie ulcéreuse et de prévenir la dissémination éventuelle du processus tumoral. Le pronostic reste favorable en absence de métastases. La résection intéresse les gastrinomes sporadiques les ganglions lymphatiques associés et les métastases hépatiques résécables. Ceci étant, il reste encore à découvrir le meilleur traitement chirurgical pour les gastrinomes évoluant au cours de la NEM1. L'approche la plus adoptée consiste en une résection des gastrinomes dont la taille dépasse 2cm après la cure chirurgicale de l'hyperparathyroïdie. Une attitude multidisciplinaire est à suivre en cas de pathologie avancée.

ABSTRACT :

Title: Diagnosis and Treatment of Gastrinomas.

Author: Bouchra Habbari

Key words: ZES; MEN-1; gastrinoma; diagnosis; therapy.

Gastrinomas are defined as gastrin secreting tumors that are associated with Zollinger-Ellison syndrome (ZES). ZES is characterized by elevated fasting gastrin serum levels, positive secretin stimulation test and clinical symptoms such as recurrent peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease and diarrhea. Genetically, sporadic gastrinomas are distinguished from hereditary gastrinomas, which are associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome. In general, duodenal gastrinomas are small and solitary if they are sporadic and multiple as well as hereditary. The sporadic gastrinomas occur in the duodenum or in the pancreas while the hereditary gastrinomas almost all occur in the duodenum.

Because of the high association of ZES and MEN1, HPT must be excluded by obtaining a serum calcium and parathyroid hormone level. Noninvasive imaging studies including SRS, CT, MRI and EUS should be performed initially to evaluate for metastases and identify resectable disease. IOUS, palpation, and duodenotomy are used for intraoperative localization of gastrinomas.

Treatment of ZES consists of medical control of symptoms with PPIs and evaluation for potentially curative surgical intervention. In patients with MEN1, surgical resection should be pursued only if there is an identifiable tumor larger than 2 cm and after surgery for the primary hyperparathyroidism. All patients with resectable localized sporadic gastrinoma should undergo surgical exploration, even those with biochemical evidence but negative imaging studies. Tumor is most commonly found in the duodenum, and the cure rate is high. In patients with liver metastases, surgery should be considered if all identifiable tumors can be safely removed. A multidisciplinary approach including surgical and nonsurgical therapies should be taken in patients with advanced disease.

ملخص

العنوان الأطروحة: تشخيص وعلاج الغسترونوم

من طرف : بشري الهباري

الكلمات الأساسية: متلازمة زولنغر إلسنت شخيص، علاج

بمناسبة ملاحظتين سريريتين لورم صماوي للمعتكلة،نورد الإجراء التشخيصي و العلاجي لهذه العلة .

متلازمة زولنغر إلسن، تتسم بفرط إفراز مادة الغسترين من طرف ورم صماوي معثكلي،هذه المتلازمة نادرة، تشخيصها عادة متأخر، ويعتمد أساسا علا تحديد جرعات الغسترين في الدم، نسبة حموضة المعدة التصوير الطبي و مثاليا حول التأكيد النسيجي للورم .

هذا لورم يمكن أن يندمج في تشخيص تكون الورم الصماوي المتعدد .

الفحوصات الإشعاعية والجراحية تمكن من تحديد تموضع الورم و تعتبر الركيزة التي تنبني عليها الصيخة العلاجية، الاستئصال الورمي عندما أمكن يمثل العلاج الأنجع،أما العلاج الطبي فيمكن من مراقبة فرط إفراز الحمض المعدي .

الإستراتيجية التشخيصية و العلاجية للغسترونومات هي موضوع هذه الدراسة بالرجوع إلى الأدبيات.

Bibliographie



- [1] **Dromain C, De Baere T, Elias D, Duvillard P, Ducreux M, Baudin E.** Tumeurs endocrines du pancréas .EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale-abdominale-digestive, 33-656-A-10, **2009**.
- [2] **P, lévy, P** Ruszniewski-tumeurs endocrines non fonctionnelles du pancréas . Encycl Méd.Chir, Hépatologie,7-107-A-62,**2002**.
- [3] Hyperplasie et tumeurs des cellules endocrines fundiques et gastrites chronique.Y Grignon, A .S Brossard, L.C- **1997** 36,275-278.
- [4] **Zollinger R.M** Histoire du syndrome de Zollinger Ellison. Ann. Gastroentérol. Hepatol; **1991**.27 n5. 223 — 226.
- [5] **Tovel Surgelon** General A case of wounded stomach. Philadelphia Medical Recorder, Junary **1825**.
- [6] **Dunglison R-R.M** Zllinger — The influence of Pancreatic tumors of stomach. Spring-Spring- field, charles C. Thomas **1974**, 171.
- [7] **Leger L. Cazers B** SZE presse medical.**1958**, 66 958.
- [8] **Zollinger R.M** —Ellison E.C- Primory peptic ulcération in the jejunum associated with islet cell tumors of the pancréas. Ann. Surf, **1955**, 142, 704.
- [9] **Anderson D.K-** Current diagnosis and management of Zollinger — Ellison syndrome ANN.Surf **1989**, 210, 685.

- [10] **Dragstedt L.** Owens E.M. Sub diaphragmatic section of the vagus nerves in the treatment of duodenal ulcer. Proc. Exp. Biol. Med **1943**, 53, 152, 154.
- [11] **Pernod J. Mercadier Mhepp J.A** Apptopos du traitement chirurgical du SZE. Arch. Mal. Appar. Dig **1962**, 51, 323.
- [12] **Friesen S.R, Tracy H.J Gregory R.A** — Mecvanisms of the hypersection of the ZES. Ann. Surg **1962**, 155, 167.
- [13] **Gregory R.A Tracy H.J French J.M, Sircus W** — Extraction of a gastrin — like substance from a pancreatic tumor in case of ZES. Lancet **1966**, 1, 10, 15.
- [14] **Gregory R.A Tracy H.J** A note on the nature of the gastrin-like Stimulant present in ZR Tumors Gut **1964**, 5, 115.
- [15] **Lornbling A, Bonfils S, Buford J.B et al** — le pouvoir secretagogue gastrique des urines de l'homme intérêt clinique dans le SZE. Gastroenterology (Bosel) **1965**, 103, 1521.
- [16] **Mc Quigon J.E Truden J.L** — Immunochemical measurement of elevated gastrin in serum of patients with pancreas tumors of the Z.E variety N. Engl. J. Med, **1968**, 278, 1308
- [17] **Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al:** Gastrinoma (duodenal and pancreatic). Neuroendocrinology **2006**; 84: 173–182.

- [18] **Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al:** Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. *World J* **2006**; 12: 5440–5446.
- [19] **Kloppel G, Anlauf M:** Gastrinoma – morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr* **2007**; 119: 579–584.
- [20] **Gibril F, Jensen RT:** Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* **2005**; 7: 114–121.
- [21] **Anlauf M, Perren A, Meyer CL, et al:** Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* **2005**; 128: 1187–1198.
- [22] **M. Mignon, B. Lamorthe, G. Cadiot.** Le syndrome de Zollinger-Ellison *Rev Prat (Paris)* **1994**, 44, 12.
- [23] **M.mignon, B Lamorthe, G. Cadiot.** Le syndrome de Zollinger-Ellison, *Reo prat (Paris)* **1994**, 44, 12.
- [24] **Anlauf, M Perren, A ; Henopp, T. ; Rudolf, T. ; Garbrecht, N. ; Schmitt, A. ;Raffel, A. ; Gimm,O. ;Weihe, E . ;Knoefel, W.T. ; et al.** Allelic deletion of the NEM1 gene in duodenal gastrin an somatostatin cell neoplasms and their precursor lesions. *Gut* **2007**, 56,637-644.
- [25] **Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al:** NANETS Treatment Guidelines: well differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* **2010**; 39: 735–752.

- [26] **Roy P, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al:** Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* **2000**; 79: 379–411.
- [27] **Gibril F, Schumann M, Pace A, et al:** Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger- Ellison syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1,009 patients from the literature. *Medicine (Baltimore)* **2004**; 83: 43–83.
- [28] **Banasch M, Schmitz F.** Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* **2007**; 119: 573–578.
- [29] **Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP, et al:** Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA- D -Phe 1 -octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine 123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* **1992**; 33: 652–658.
- [30] **Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al:** Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* **2001**; 15: 1555–1561
- [31] **Arnold R:** Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* **2007**; 119: 564–569
- [32] **Osefo N, Ito T, Jensen RT:** Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* **2009**; 11: 433–441.

- [33] **Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al:** NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* **2010**; 39: 713–734.
- [34] **O’Toole D, Grossman A, Gross D, et al:** ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* **2009**; 90: 194–202.
- [35] **Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al.** Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol.***2008**;14:5 377 5384.
- [36] **Vinik A, O’Dorisio T, Woltering E, et al.** Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management. 1st ed. Interscience Institute; **2006**.
- [37] **Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB.** The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.***2004**;25:458 511.
- [38] **Metz DC, Jensen RT.** Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* **2008**;135:1469 1492.
- [39] **Gibril F, Jensen RT.** Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep.* **2004**;6:454 463.

- [40] **Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al.** Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*. **2006**;85:331Y364.
- [41] **Agreus L, Storskrubb T, Aro P, et al.** Clinical use of proton-pump inhibitors but not H₂-blockers or antacid/alginate raises the serum levels of amidated gastrin-17, pepsinogen I and pepsinogen II in a random adult population. *Scand J Gastroenterol*. **2009**;44:564Y570.
- [42] **Jensen RT.** Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **2006**;98:4Y19.
- [43] **Goldman JA, Blanton WP, Hay DW, et al.** False-positive secretin stimulation test for gastrinoma associated with the use of proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2009**;7: 600 602.
- [44] **Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al.** Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. **1999**;341:635 644.
- [45] **Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al.** Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*. **1999**;17:615 630.

- [46] **Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al.** Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. **2008**;113:1807-1843.
- [47] **Kloppel G, Anlauf M.** Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2005**;19:507Y517.
- [48] **Oberg K, Eriksson B.** Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2005**;19:753Y781.
- [49] **Jensen RT.** Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*. **1998**;243:477Y488.
- [50] **Metz DC, Jensen RT:** Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* **2008**; 135: 1469– 1492.
- [51] **Arnold R:** Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* **2007**; 119: 564–569.
- [52] **Ellison EC, Johnson JA:** The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* **2009**; 46: 13–106.
- [53] **P Tomassetti, D Campana, L Piscitelli, E Mazzotta, E Brocchi, R Pezilli, R Corinaldesi** Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome *World J Gastroenterol* **2005**;11(35):5423-5432

- [54] **Norton JA, Jensen RT**: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* **2004**; 240: 757–773.
- [55] **Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al**: ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumours: radiological examinations in patients with neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* **2009**; 90: 183.
- [56] **Morrow EH, Norton JA**: Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome; state of the art. *Surg Clin North Am* **2009**; 89:1091–1103.
- [57] **Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al**: Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* **1997**; 38: 853–858.
- [58] **Patel KK, Kim MK**: Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol* **2008**; 24: 638– 642.
- [59] **Gibril F, Jensen RT**: Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin-receptor analogue in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* **2004**; 36:S106– S120.
- [60] **Mignon M, Ruszniewski Ph, Cadiot G, Ben-Hamon Bonfiles S**. Le SZE (Syndrome de Zollinger-Ellison). In : *Precis des maladies de l'appareil digestif* Paris :Ellipses **1992** : 412-24.
- [61] **Solcia, Kloppel, Sobinlh**, *Histological typing of endocrine tumors* Geneva/VWorld Health organization springer **2000**.

- [62] **Oberg K**: Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* **2010**; 37: 594–618.
- [63] **Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD, et al**: Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* **2008**; 113(suppl):1807–1843.
- [64] **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al**: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 5658–5671.
- [65] **Thakker RV**: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2010**; 24: 355–370.
- [66] **Kloppel G**: Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2007**; 21:15–31.
- [67] **Capelli P, Martignoni G, Pedica F, et al**: Endocrin neoplasms of the pancreas: pathologic and genetic features. *Arch Pathol Lab Med* **2009**; 133: 350–364.
- [68] **Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al**: Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 300–313.

- [69] **Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND:** World Health Organization classification of tumors and genetics of the digestive system, ed 1. Lyon, IARC, **2010**.
- [70] **Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al:** TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* **2006**; 449: 395–401.
- [71] **Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al:** The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* **2010**;39: 707–712.
- [72] **Kloppel, G.; Anlauf, M.** Gastrinoma—Morphological aspects. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2007, *119*, 579–584.
- [73] Academic Endocrine Unit, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism (OCDEM), MEN1 analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Oxford OX3 7LJ, UK PMID: 20833329 -**2010**.
- [74] **Cadiot G, Houillier P, Allouch A, et al:** Oral calcium tolerance test in the early diagnosis of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. *Gut* **1996**; 39: 273–278.

- [75] **Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, et al:** Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg* **2009**; 33: 1197– 1207.
- [76] **Gibril F, Chen Y-J, Schrump DS, et al:** Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88: 1066–1081.
- [77] **Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, et al:** Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med* **1994**; 97: 436–444.
- [78] **De Herder WW, O’Toole D, Rindi G, et al:** ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Part 1. Stomach, duodenum and pancreas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 151–216.
- [79] **Berna MJ, Annibale B, Marignani M, et al:** A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cells changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1582–1591.
- [80] **Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF:** Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992, 13:220-240.

- [81] **Roy P, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al:** Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome: correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis – a prospective NIH study of 235 patients and review of the literature in 984 cases. *Medicine (Baltimore)* **2001**; 80: 189–222.
- [82] **Gibril F, Jensen RT:** Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* **2004**; 6: 454–463.
- [83] **Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al:** Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1, and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* **2008**; 247: 501–510.
- [84] **Auernhammer CJ, Goke B:** Medical treatment of gastrinomas. *Wien Klin Wochenschr* **2007**; 119: 609–615.
- [85] **Baldwin CM, Keam SJ:** Rabeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* **2009**; 69: 1373–1401.
- [86] **Wilcox CM, Hirschowitz BI:** Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* **2009**; 10: 1145–1157.
- [87] **Metz DC, Sostek MB, Ruszniewski P, et al:** Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol* **2007**; 102: 2648–2654.

- [88] **Metz DC, Comer GM, Soffer E, et al:** Threeyear oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther* **2006**; 23: 437–444.
- [89] **Nieto JM, Pisegna JR:** The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* **2006**; 7: 169–175.
- [90] **Yang YX, Metz DC:** Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* **2010**; 139: 1115–1127.
- [91] **Ito T, Jensen RT:** Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B 12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 448–457.
- [92] **Norton JA, Jense RT.** Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome in patients without multiple endocrine neoplasia-typel. *Surg Oncol* **2003**;12:145-51.
- [93] **Proye C, Lokey JS.** Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* **2004**;28:1231-8.
- [94] **Jade S. Hiramoto and Jeffrey A. Norton** Surgical Exploration for Zollinger-Ellison Syndrome(Gastrinoma)
- [95] **Ellison EC, Sparks J.** Zollinger-Ellison syndrome in the area of affective acide suppression: are we unknowingly grawing tumors?AmJ Surg **2003**;186:245-8.

- [96] **Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT.** Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg* **2003**;237:650-9.
- [97] **Zollinger M, Ellison EC, O'Dorsio TM, Spans J.** Thirty years experience with gastrinoma. *World J Surg* 1984;8:427-35.
- [98] **Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, et al:** Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* **1994**; 220: 320–330.
- [99] **Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al:** Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* **2006**; 244: 410–419.
- [100] **Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al:** Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* **2004**; 239: 617–626.
- [101] **Gibril F, Jensen RT:** Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* **2005**; 7: 114–121.
- [102] **Fishbeyn VA, Norton JA, Benya RV, et al:** Assessment and prediction of long-term cure in patients with Zollinger-Ellison syndrome: the best approach. *Ann Intern Med* **1993**; 119: 199–206.

- [103] **Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al:** Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* **2008**; 87: 47–62.
- [104] **Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, et al:** A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg* **1993**; 218: 138–144.
- [105] **Grobmyer SR, Vogel SB, McGuigan JE, et al:** Reoperative surgery in sporadic Zollinger- Ellison Syndrome: long-term results. *J AmColl Surg* **2009**; 208: 718–722.
- [106] **Norton JA, Alexander HA, Fraker DL, et al:** Possible primary lymph node gastrinomas: occurrence, natural history and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg* **2003**;237: 650–659.
- [107] **Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, et al:** Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol* **2009**; 6: 419–428.
- [108] **Lorenz K, Dralle H:** Surgical treatment of sporadic gastrinoma. *Wien Klin Wochenschr* **2007**; 119: 597–601.
- [109] **Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al:** Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635–644.
- [110] **Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al:** Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006; 244: 61–70.

- [111] **Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, et al:** Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32: 904–917.
- [112] **Goudet P, Peschaud F, Mignon M, Nicoli-Sire P, Cadiot G, Ruzsniewski P, et al.** Les gastrinomes dans les neoplasies endocriniennes multiples de type 1. Une etude de cohorte de 127 cas du groupe des tumeurs endocrines (GTE). *Ann Chir* 2004;129:149-55.
- [113] **Cadiot G, Vuagnat A, Doulchan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, et al.** Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999;116: 286-93.
- [114] **Thompson NW** Current concepts in the management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreaticoduodenal disease: results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycemia or both. *J Intern Med* 1998; 243:495-500.
- [115] **Hausman MS, Thompson NW, Gauger PG, Doherty GM.** The surgical management of MEN 1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery* 2004;136:1205-11.
- [116] **Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rotlunund M, et al.** Prospective evaluation of imagine procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2004;28:1317-22.

- [117] **Jensen, R.T.** Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J. Intern. Med.* 1998, 243, 477–488.
- [118] **Akerstrom, G.** Surgical treatment of carcinoids and endocrine pancreatic tumours. *Acta Oncol.* 1989, 28, 409–414.
- [119] **Bartsch, D.K.; Fendrich, V.; Langer, P.; Celik, I.; Kann, P.H.; Rothmund, M.** Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann. Surg.* 2005, 242, 757–766.
- [120] **Fendrich, V.; Langer, P.; Waldmann, J.; Bartsch, D.K.; Rothmund, M.** Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br. J. Surg.* 2007, 94, 1331–1341.
- [121] **Imamura, M.; Komoto, I.; Ota, S.; Hiratsuka, T.; Kosugi, S.; Doi, R.; Awane, M.; Inoue, N.** Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J. Gastroenterol.* 2011, 17, 1343–1353.
- [122] **Elias D, Rougier P, Lasser P, Duvillard P, Venezia P, Schlumberger M, et al.** Reductional major surgery and chemotherapy in multimetastatic apudomas. *Ann Chir* 1988;42:474-81.
- [123] **Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK.** Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-42.

- [124] **Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G, et al.** Results of livertransplantation in the treatment of metastatic neuroendocrines tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* **1997**;225:355-64.
- [125] **Lehnert T.** Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* **1998**;66:1307-12.
- [126] **Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, et al.** Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* **1993**;71:2624-30.
- [127] **Dominguez S, Denys A, Menu Y, Ruszniewski P.** Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* **1999** Oct;31 Suppl 2:S213-5.
- [128] **Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D.** Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* **1992**;326:519-23.
- [129] **Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.** Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* **1991**;68:227-32.

- [130] **Moertel CG, Hanley JA.** Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* **1979**;85:593-6.
- [131] **Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, et al.** Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* **1993**;72:244-8.
- [132] **Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D et al.** The antitumoral effect of the long-acting somatostatine analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* **2000**;95:3276-81.
- [133] **Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, et al.** Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* **1996**;38:430-8.
- [134] **Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al.** Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol.* **2003** Jul 15;21(14):2689-96.

- [135] **Oberg K, Norheim I, Lind E, Alm G, Lundqvist G, Wide L, et al.** Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon : long term results. *Cancer Treat Rep* **1986**;70:1297-304.
- [136] **Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al.** Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* **1993**;72: 3099-105.
- [137] **Andersson T, Wilander E, Eriksson B, Lindgren PG, Oberg K.** Effects of interferon on tumor tissue content in liver metastases of human carcinoid tumors. *Cancer Res* **1990**;50:3413-5.
- [138] **Andreyev HJN, Scott-Mackie P, Cunningham D, Nicolson V, Norman AR, Badve SS, et al.** Phase II study of continuous infusion fluorouracil and interferon alpha-2b in the palliation of malignant neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:1486-92.
- [139] **Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al.** Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* **2002**;13:614-21.
- [140] **Altimari A, Badrinath K, Reisel H, Prinz RA.** DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* **1987**;102:1009-17.

- [141] **Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G, et al.** Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrines tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* **1997**;225:355-64.
- [142] **Lehnert T.** Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* **1998**;66:1307-12.
- [143] **Heeger K, Falconi M, Partelli S, Waldmann J, Crippa S, Fendrich V, Bartsch DK.** Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep enucleation of small pancreatic tumors. Department of Surgery, Philipps-University, Baldingerstraße, D-35043, Marburg, Germany *Langenbecks Arch Surg*. **2014**;399(3):315-21
- [144] Complications of pancreatic surgery C. HO, J.R. KLEEFF, H. FRIESS, M. W. BUCHLER HPB, Department of General Surgery, University of Heidelberg, Germany **2005**; 7: 99–108
- [145] Pancreatic surgical complications - the case for prophylaxis. C. GOUILLAT, J.F. GIGOT, *Gut* **2001**;49 suppl. 4 :32-39
- [146] **Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al:** Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with long standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* **1999**; 17: 615–630.
- [147] **Jensen RT:** Natural history of digestive endocrine tumors; in Mignon M, Colombel JF (eds): *Recent Advances in Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Diseases and Digestive Endocrine Tumors*. Paris, Libbey Eurotext, **1999**, pp 192–219.

- [148] **Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV, et al:** Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 5282–5293.
- [149] **Maton PN, Gardner JD, Jensen RT:** Cushing's syndrome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* **1986**; 315: 1–5.
- [150] **Goh BK, Chow PK, Tan YM, et al:** Validation of five contemporary prognostication systems for primary pancreatic endocrine neoplasms: results from a single institution experience with 61 surgically treated cases. *ANZ J Surg* **2011**; 81: 79–85.
- [151] **Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al:** Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* **1995**; 108: 1637–1649.
- [152] **Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al:** Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* **2008**; 113: 256–265.
- [153] **R.T. Jensen ; G.Cadiot ;M.L. Brandi ;W.W. de Herder ; G.Kaltsas ;P.Komminoth ;J.Y.Scoazec ;R. Salazar ;A.Sauvanet;R.Kianmanesh**
ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine,Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes *Neuroendocrinology* **2012**;95:98–119

- [154] **Rydzewska G, Cichocki A, Ćwikła JB, Foltyn W, Hubalewska-Dydejczyk A, Kamiński G, Lewczuk A, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Dulawa E, Pilch-Kowalczyk J, Sowa-Staszczak A, Kos-Kudła B1**; Consensus Conference. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma - management guidelines *Endokrynol Pol.* **2013**;64(6):444-58.
- [155] **Basuroy R1, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK**. The investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. ENETS Neuroendocrine Centre of Excellence, Institute of Liver studies, Kings College Hospital, London, UK *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1071-84.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

تشخيص وعلاج الغسترنوم بصدد حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: بشرى الهباري

المزودة في: 23 نونبر 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة زولنغر إلسن - الغسترنوم - تشخيص - علاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: بوزيان الشاد

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد: رحال مسروري

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد: محمد خالد لحلو

أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء

السيد: أحمد تاغي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: جليل المدغري

أستاذ في الجراحة العامة